

教育研修会に参加して

第16期 固形製剤教育研修会参加報告 第4回 医薬品製造基礎知識と打錠技術 第5回 造粒工程の基礎知識と重要パラメータ

矢澤 友規 ゼリア新薬工業株式会社 製造部 内服固形剤グループ

1. はじめに

固形製剤教育研修会は若手技術者を対象に、固形医薬品の製造や品質に関わる技術・知識の習得を目的として開催されている研修会である。テーマは「医薬品製造技術と品質評価」となっており、全8回を通して薬物の物性評価から粉碎工程、混合工程、造粒工程、打錠工程、コーティング工程、包装工程および工場設計まで幅広く学ぶことができる研修となっている。また、参加者は製薬会社だけでなく、機械メーカー、建築会社など医薬品に関わる様々な分野の関係者が参加しており、交流会を通して幅広く参加者間のネットワークを築くことができる点も大きな魅力となっている。

今期で第16期となる固形製剤教育研修会も第4、5回の開催となり、全8回開催の丁度折返しを迎えた。第1回からすべての回に参加させて頂き、薬物の物性評価から粉碎工程、混合工程と順を追って学んできたが、今回は固形製剤の製造において最重要工程とも言える造粒・打錠工程がメインテーマとなっており、参加前から、より楽しみにしていた回である。

今回、研修会に参加し、製剤機械技術学会の事務局の方と縁あって本稿を執筆させていただくことになり、以下に研修内容を簡単に紹介させて頂く。

2. 研修会日程

・第4回 テーマ「医薬品製造基礎知識と打錠技術」

日時：2017年9月14日(木)

場所：株式会社菊水製作所

・第5回 テーマ「造粒工程の基礎知識と重要パラメータ」

日時：2017年9月15日(金)

場所：株式会社パウレック

3. 研修内容

➤ 第4回

講義① 「打錠障害とその改善方法について」

講師：野網 誠 先生(塩野義製薬株式会社)

【概要】

「打錠機の機構について」、「フィードシュ形状について」、「回転盤との隙間について」、「杵形状について」、「予圧・本圧について」及び「工程安定化について」という6項目についてテスト結果や先生ご自身の経験を交えた説明がなされた。テストデータが充実しており、錠剤機の各機構における構造の効果が理解しやすい内容であった。また、「打錠障害について」では実例が挙げられており、言葉だけで学ぶよりも理解しやすい内容であった。

【要点】

- ・充填機構では吸込み動作、吐出し距離が充填性に影響する。
- ・オープンフィードシュでは回転盤回転数増加による充填性への悪影響を受け易く、打錠圧力、錠剤質量のバラつきが大きくなる傾向がある。
- ・攪拌フィードシュでは回転盤回転数増加による充填性への悪影響を受けにくい³⁾が、滑沢剤の影響により



第4回 講義風景

錠剤硬度が低くなる傾向がある。

- ・打錠障害を改善するためには製剤的改善だけでなくフィードシュの形状改善などの設備的改善も併せて行うことが重要である。

講義② 「打錠機の取り扱いと実習の説明」

講師：菅原 幹雄 先生 (株式会社菊水製作所)

【概要】

打錠機の構造や原理、製造パラメータ、金型についての説明および錠剤測定装置や金属検知器といった錠剤機の周辺機器の紹介がなされた。特に打錠機の構造と製造パラメータに関しては詳細な説明がなされ、打錠機を扱う上での基礎知識を十分に習得できる内容であった。

【要点】

- ・打錠機の回転盤軌道には充填部である低下器、質量調整する分量レール、予成型する予圧ロール、本成型する本圧ロール、製品を取り出す押上レールが順番に存在し、1回転ですべてを通過する仕組みになっている。
- ・打錠機における回転数は圧縮時間及び粉末の充填性に影響するため、インバータにより一定トルクにて制御されている。
- ・オープンフィードシュには自由落下式の棧式、堰式、押し付け式のダンパ式がある。
- ・錠剤製造における基本は「可能な限り低い圧力で成型すること」、「機械の清掃と潤滑を正しく行うこと」、「杵と臼の良好な状態を保つこと」の3つである。



第4回 実習風景

実習 「打錠機を利用した打錠実習」

【内容】

6班に分かれ打錠機 (AQUG-J TSM 45 本立て・オープンフィードシュ、AQUG-J TSM 45 本立て・攪拌フィードシュ、AQU3-A TSM 12 本立て・オープンフィードシュ) を用いて実習が行われた。同一原料 (プラセボ末) で錠剤機ごとに決められた条件にて打錠を行い、錠剤をサンプリングした。その際、打錠機のパラメータはサポートの方にアドバイスを頂きながら各班で調整し、打錠時の充填深度、予圧・本圧厚み数値を記録した。サンプリングした錠剤は錠剤測定装置 (TM5-1) にて錠剤質量、厚み、直径、硬度を測定し、集計して打錠機、回転数の違いによるパラメータの差の比較をした。

また、空いた時間で装置見学が実施され、有核錠や多層錠を打錠可能な有核積層錠打錠機や外部滑沢装置の



第4回 株式会社菊水製作所での集合写真

紹介、単発打錠機での三層錠打錠デモ運転がなされた。

【結果】

- ・ AQU3-A TSM 12 本立て・オープンフィードシュでは回転数を上げた場合、充填深度が深くなり、圧力 CV (%) および質量 CV (%) も増加した。(オープンフィードシュの特徴が確認された)
- ・ AQUG-J TSM 45 本立て・攪拌フィードシュでは回転数を上げた場合でも充填深度、圧力 CV (%) および質量 CV (%) に変化はなく、差は見られなかった。(攪拌フィードシュの特徴が確認された)

➤ 第5回

講義① 「医薬品製造における造粒工程と製剤品質」

講師：池松 康之 先生(エーザイ株式会社)

【概要】

内服固形剤の製造方法の概要、各单位操作での検討事項の概要、各单位操作が製剤品質に及ぼす影響(造粒、乾燥、整粒工程)の3つのテーマについて講義がなされた。

造粒方法の分類から始まり、造粒・乾燥・整粒という単位操作において検討すべきパラメータとその影響、評価項目、操作の目的など幅広く製剤品質に関する知識を学んだ。

【要点】

- ・ 内服固形剤の製造方法には、攪拌造粒法や流動層造粒法といった湿式造粒法、乾式造粒法、直接打錠法がある。
- ・ 製剤の各单位操作は次に続く単位操作に何らかの影響を及ぼすことが多く、これらの単位操作が製剤品質にどのように影響するのかを理解することが極めて重要である。

講義② 「造粒のメカニズム、装置および重要品質特性とプロセスパラメータの相関について」

講師：内田 和宏 先生(株式会社パウレック)

【概要】

攪拌造粒、流動層造粒における重要品質特性、プロセスパラメータの説明がなされた。また PAT ツールによる湿式造粒工程中の品質管理事例についての紹介がなされた。

攪拌造粒、流動層造粒におけるプロセスパラメータがどのように造粒物に影響するのかを中心に説明がなされ、実際に条件を変化させた場合の比較写真を交えてのわかりやすい講義であった。

【要点】



第5回 講義風景

- ・ 乾式造粒法のメリットとしては湿分、熱に不安定な物質の造粒に適していること、ノーバインダのため、乾燥工程が不要である点が挙げられ、湿式造粒法では粒形及び粒径が比較的一定な顆粒の製造が容易であること、密度の調整が可能であること、バッチ式では均質性の確保ができる点が挙げられる。
- ・ 攪拌造粒ではブレード回転数、クロススクリー回転数、造粒時間、添加結合液量、結合液添加速度といったプロセスパラメータが粒子径に大きく影響し、これらを調整することで目的となる粒子径の顆粒を得る。
- ・ 流動層造粒ではミスト径が造粒物の粒子径に大きく影響し、スプレー速度およびアトマイズ空気量を調整することにより、目的となる粒子径の顆粒を得る。
- ・ 最近では PAT ツールとして NIR(近赤外線)測定装置を用いた水分・粒子径のモニタリング事例がある

講義③ 「造粒技術の最新動向について」

講師：松井 航 先生(株式会社パウレック)

【概要】

最新の造粒技術として連続攪拌混合造粒システム(CTS-MiGRA システム)及び連続式直接顆粒化装置(CTS-SGR)についての紹介がなされた。CTS-MiGRA システムとは原料の供給から混合、造粒、乾燥、滑沢剤混合、打錠、コーティングまでをインラインで行うシステムであり、CTS-SGR は溶媒または分散液から直接顆粒を得ることができる装置である。

【要点】

- ・ 連続生産化のメリットとして、スケールアップ不要に伴う開発期間及び費用の削減、ユーティリティを含め、設置面積が小さいこと、PAT での品質チェックによる製造トラブルの防止効果、生産量を柔軟に変化させることができる点が挙げられる。
- ・ 現在のプロトタイプとなる CTS-MiGRA システムは

アセトアミノフェン含有粉体を用いた9時間のロングラン運転での安定稼働実績があり、附着によるロス量も微量であった。システム導入に向けた動きもあり、更なる開発が進められている。

- ・CTS-SGR は目的の粒子径に到達した顆粒のみを分級操作により回収することで、連続的に均一なサイズの顆粒を得ることができるメリットがある。原料の1次粒子径の影響を受けるものの、円形度の高い顆粒が得られるため、小型で服用感の良いOD錠製造への利用が期待されている。

実習 「各種造粒設備の見学及びデモ運転」

【内容】

- ・攪拌造粒機(パッチカルグラニューレータ：FM-VG-25)についての説明、装置見学及びプラセボ末を用いての造粒実験が実施され、経時的に造粒物の変化を観察した。また、PAT技術として、粒子径測定装置での粒子径モニタリングのデモ運転を見学した。



第5回 実習風景

- ・流動層・コーティング機 (FD-GPCG-120) の装置構造及び流動層造粒実験を見学した。
- ・転動流動層造粒・コーティング装置 (FD-MP-25) についての説明、装置及び流動層造粒実験を見学した。
- ・連続攪拌混合造粒機 (CTS-MiGRA-LAB) についての説明、装置及び造粒実験を見学した。また、造粒条件を変化させた場合の造粒物を観察し、違いを確認した。
- ・連続式顆粒化装置 (CTS-SGR) についての説明、装置及び造粒実験を見学した。

4. 最後に

今回の研修会を通して造粒及び打錠工程に関する知識をより深めることができた。日々の業務で造粒機や打錠機といった製剤機械を操作することはあるが、操作に対する原理や理由を学ぶ機会はなかなか少ないため、本研修会は非常に貴重なものとなっている。よく感覚重視で他人への説明が難しい「職人」ではなく、他人への説明ができる「技術屋」になれ、と言われるが、知識を身に付けることはその点においても非常に重要であると日々感じている。本研修会も残り3回となったが、日々の業務で生かすことができるよう、更なる技術・知識習得をめざし受講していきたい。

末筆ではあるが、ご多忙の中にもかかわらずご講演および実習のご指導を頂いた株式会社菊水製作所、株式会社パウレックの皆様、講義を頂いた先生方、本研修会の開催にご尽力頂いた製剤機械技術学会の皆様にご心より感謝申し上げます、第4回及び第5回の研修会報告の結びとさせていただきます。



第5回 株式会社パウレックでの集合写真