

教育研修会に参加して

第19期 固形製剤教育研修会 第6回 コーティング装置の解説およびスケールアップの 留意点

伊藤 絵里 日医工岐阜工場株式会社 製剤技術統括部

1. はじめに

第19期固形剤教育研修会が開催され、全8回にわたり、薬物の物性評価、粉碎、混合、造粒、打錠、コーティング、包装についての講義が開催されてきた。今回の19回目の開催においては、COVID-19の影響によりZoom機能を用いての開催であったが、実操作の動画などを通して工程ごとの装置に触れ、実演に近い形で装置について学んだ。

今回は2021年9月17日に開催され、テーマは「第6回 コーティング装置の解説およびスケールアップの留意点」であった。

1. Film coating の重要品質特性

(処方/製法設計・素錠特性・Trouble shootingを中心に)

講師：池松 康之 先生

エーザイ株式会社 メディンス開発センター
ファーマシューティカルサイエンス&テクノロジー機能ユニット
CMC レギュラトリー部

2. コーティング操作の重要品質特性とプロセスパラメータ

講師：内田 和宏 先生

株式会社パウレック 技術本部 研究開発部

3. コーティング操作の技術動向について

～流動層微粒子コーティングおよび連続錠剤コーティング～

講師：鈴木 茜 先生

株式会社パウレック 技術本部 研究開発部

2. 講義について

2.1 Film coating の重要品質特性

フィルムコーティングの目的、処方設計および条件検討について、講師である池松先生からご教授頂いた。

フィルムコーティングの種類には、胃溶性、腸溶性および徐放性などがあり、それぞれ用途が異なる。フィルムコーティングの主な目的としては、錠剤の安定性向上や味のマスキング、錠剤物性の向上などである。これに加えて、胃溶性コーティングは、胃液中で速やかに溶解することが求められ、服用利便性や外観品質の改善のために使用される。腸溶性コーティングは、胃酸による副作用の防止や有効成分の分解を防止することに加えて、小腸で吸収性を向上させる必要があるため、酸に弱い薬物が胃液のpHの影響を受けないように保護および胃障害の抑制を目的として使用される。徐放性コーティングは、血中濃度の長時間維持といった薬物の放出制御を目的として使用される。このように、錠剤へ付与させたい機能によってコーティング用途が異なる。

フィルムコーティングの主な利点としては、糖衣コーティングと比較して原材料が少なく、操作が簡便で製造時間が短いことが挙げられる。また、コーティングの皮膜量が少ないことから、錠剤を小さく成形することが可能である。これにより、錠剤を小型化することが可能となり、服用の利便性向上や包装資材の削減に繋がる。そして、コーティング皮膜量が薄いことから、刻印がそのまま残り、印刷工程が不要となり製造コストの削減も見込める。その他には、保存による製剤特性の変化が小さく、安定である。糖衣コーティングは、素錠に対して硬いが、落下などの衝撃で欠けが生じやすく、さらに素錠への水分移行が多く劣化しやすい。一方で、フィルムコーティングは外的因子への影響が一般的に小さく、安定であることも利点の1つとして

挙げられる。

フィルムコーティングの成分は、ポリマーの選択によって溶解度をコントロールし、製剤としての機能に寄与する。これに加え、可塑剤によって加工を施しやすくし、コーティング成分を薄く引き延ばすことが可能である。その他にも、顔料や色素、溶剤によって多様なフィルム成分が構成されている。

フィルムコーティングする際に求められる条件として、大きく分けて3つある。1つ目は処方設計である。製剤自体への影響の有無によってコーティング量を決定し、処方を設計する必要がある。2つ目は、打錠後の素錠の特性である。コーティングの際、ドラム内で回転させることで皮膜を形成することから、硬度が低かったり摩損が大きいと割れが発生するため、ドラムの回転に耐えられる物性である必要がある。錠剤形状によってもコーティング効率が大きく変化する。3つ目は、コーティング条件である。コーティング条件は、コーティング均一性や乾燥への影響が生じることから、いくつかの製造因子を考慮して条件を設定する必要がある。例えば、コーティング液の調製やスプレーを噴霧する条件の設定は、コーティング後の仕上がりに大きく影響する。また、乾燥条件においては、給気、排気温度および風量によって左右される。送風された空気によって加温された錠剤を介して乾燥されることから、条件設定においては給気温度より送風量の方が有効な場合が多い。

製法開発においては、リスクアセスメントに基づいてリスク評価を行う。これにより、発生頻度を減少させることで堅牢性を上げ、コーティング効率向上に繋がる。

2.2 コーティング操作の重要品質特性とプロセスパラメータ

コーティング機の構造やフィルムコーティングと糖衣コーティングの違い、スケールアップについて、講師である内田先生からご教授頂いた。

コーティング機には、通気式と非通気式がある。通気式コーティング機である GTX はエアースプレーが同一方向に流れるため、ドラムの汚れがほとんどなくダスティングの発生を抑えることができる。次に、パウレックコータは、30℃傾斜型のドラムを用いることで混合性と乾燥能力がアップしたコーティングシステムであり、脈動がない給排気システムによりスプレーパターンが乱れにくい設計になっている。

錠剤コーティングにはフィルムコーティングと糖衣

コーティングがあり、異なる特徴をもつことから用途によって使い分ける必要がある。フィルムコーティングの特徴は、錠剤にスプレーを噴霧し、液滴の水分が蒸発するとコーティング粒子が凝集して皮膜を形成する。糖衣コーティングは、錠剤質量の100%前後の皮膜量を有することに対して、フィルムコーティングは1.5~5.0%程の薄膜でコーティングが可能であり、糖衣コーティングと比較してプロセス時間が短い。フィルムコーティングの作業工程においての特徴は、予熱工程後、スプレー、乾燥および冷却工程があるが、転動する錠剤に対してスプレーと乾燥通気を連続で実施することである。

スプレーの噴霧条件の設定においては、スプレーノズルの位置や角度も錠剤に適正な皮膜を形成するために重要な設定ポイントとなる。また、複数のノズルを使用する際はミストが重ならないよう注意する必要がある。噴霧距離は遠すぎると錠剤に到達する途中で乾燥してしまい、コーティング効率が低下する。一方で、噴霧距離が近くなると錠剤にコーティング液が過剰にかかり、不良錠が多く生成される。同条件で噴霧している場合においても、使用する溶媒によって距離の設定は異なるため、溶媒に応じて適切な位置でコーティング液が噴霧される必要がある。

アトマイズエア量の設定については、空気量が多いとドラムにエアが跳ね返り、ダスティングが発生する。これに対して、適正な空気量では空気量が多い場合に比べてダスティングが少なくなるため、コーティング効率が向上する。

糖衣コーティングには、液掛けと呼ばれる粘度の高い液体を何度も重ねて皮膜層を形成させる方法があり、何層にも重ねているため有効成分の安定性に優位であることや臭いのマスキング効果が高いことなど、フィルムコーティングと比較して優れた特性がある。その他にも、粉末を掛ける散布式糖衣コーティングやフィルムコーティングのように連続して噴霧、乾燥を行う連続糖衣コーティングがあり、目的や使用用途によって適宜使い分ける。

糖衣層には、防湿層、素錠のエッジを埋める下掛層、表面のキメを細かくする色掛層、艶出層から構成されており、添加剤の種類や配合割合が異なる。また、噴霧と乾燥の間にポーズという糖衣液を錠剤表面に転延させる工程があるが、この工程は糖衣層を形成するために重要な工程である。パウレックの独自技術として通常のポーズ工程に加えて、ポーズ2工程という乾燥工程の前に緩やかに乾燥を行う工程がある。これに

よって、ひび割れ等の不良錠の発生を抑えることが可能となる。

2.3 コーティング操作の技術動向について

流動層微粒子コーティング技術と連続錠剤コーティング技術について、講師である鈴木先生からご教授頂いた。

粒子コーティングは、溶出制御や苦味マスキングなど錠剤自体に機能を付与するために使用される。また、打錠性改善やハンドリング性向上、配合禁忌の改善といった取り扱い向上のためにも使用される。

粒子コーティングには、乾式法と湿式法があり、使用成分の特性に応じて使い分けられる。湿式法である流動層による微粒子コーティングは、乾燥バランスやスプレー液滴の大きさなどの操作パラメーターによって、造粒プロセスとなるか粒子コーティングプロセスとなるかが決まる。レイヤリングと呼ばれる粒子表面に層状に薬物を被覆させる方法を用いることで、低含量製剤においても均一にすることが可能となる。

多層コーティングにおいては、溶解特性の異なる液をコーティングすることで溶出挙動をコントロールすることが可能となる。しかし、核粒子の粒子径が小さいと溶出制御が困難となるため、コーティング液組成に加えて核粒子径の選択も重要となる。

粒子コーティングに用いる装置の選択は、核粒子の大きさや粉体特性によって異なるため、目的に応じて適切な装置を選択する必要がある。装置によって操作パラメーターが異なり、コーティング性能に及ぼす影響について学ぶことができた。

粒子コーティングにおいて、スプレー条件は皮膜形成の仕上がりを決定する上で非常に重要な条件となる。ミスト径が不均一であるとコーティング被膜においても不均一となり、団粒発生に起因する。また、スプレーの脈動の有無によっても団粒発生率が大きく変化する。

微粒子コーティング技術の応用事例として、高圧ホモジナイザーは加圧によって分散物がせん断力と衝撃力を受けて微細化される機構である。高圧ホモジナイザーにてスプレー液の湿式粉碎にて処理を行うと、レイヤリングの際の表面状態が良好となり、湿式粉碎の有無は仕上がりに大きく起因する。このように、ナノレベルで湿式処理が可能であることに加え、粒子が均一に加工されることから製品の品質が向上される。

PAT ツールの利用は、インラインでの測定であることから品質の維持および生産効率向上が見込まれ、PAT ツールの重要性について学ぶことができた。例

えば、NIR による水分値の変化や粒子径測定プローブによる粒子径の変化を造粒中にリアルタイムでモニタリングが可能となる。これにより、造粒中の水分値および粒子径の経時的な変化を確認することで高い品質を保つことができる。また、機械によるモニタリングによって無人化にて作業が可能となり、ランニングコストの削減にも繋がる。

連続生産システム：CTS-PRC では、小スケールでのバッチ連続化となることから、スケールアップリスクが削減される。そして、スケールアップによる品質トラブルがなく、効率的な開発および生産が可能となる。連続生産における必須条件は、長時間で生産が行えることである。当該装置は、長時間での生産後にドラム内の汚れが検出されない。ノズル先端においては、クリーニング機能を搭載することでエアキャップを常に綺麗な状態に保たれている。また、小スケールであることから、錠剤にかかる荷重の影響も小さく、ドラムの回転数によって錠剤欠け等が発生するリスクも低く、例えば 15 バッチのロングラン製造において品質が担保されていることが確認されている。

3. おわりに

本教育研修会を通じて、コーティングの目的や品質への重要因子について学ぶことができた。また、コーティングの処方設計や条件検討についてご教授頂き、製剤開発の際の着目すべきポイントについて学ぶことができた。トラブルについては、事例をもとに具体的に着目すべきポイントおよび解決策をおさえることができたため、トラブルに直面した際には本講義で学んだことを活かしたい。

フィルムコーティング、糖衣コーティングおよび粒子コーティングについての特徴や重要となる操作パラメーターについて学び、コーティングに対する理解が深まった。コーティング液を噴霧するスプレー位置やミスト径の大きさ、アトマイズエア量によってもコーティング状態が変化するため、1 つの条件でも不足があるとコーティング仕上がりに大きく影響することが分かった。複数の要因が複雑に絡み合っただけでトラブルが生じることもあると感じたため、トラブル発生時は各条件を慎重に見直して対応するようにしたい。

最後に、ご講演頂いた先生方ならびに COVID-19 による影響で大変な状況の中、Zoom によるオンラインでの学びの機会を設けて頂いた製剤機械技術学会の皆さまに心より感謝申し上げます。

第19期 固形製剤教育研修会

第7回 医薬品包装の基礎知識と機械操作

小川 晃右 大日本住友製薬株式会社 生産技術部 製剤技術グループ

1. はじめに

2021年10月1日(金)に第19期固形製剤教育研修会の第7回目が開催された。

固形製剤教育研修会は、若手技術者を対象に、薬物の物性評価、粉碎、混合、造粒、打錠、コーティング、包装そして工場設計など固形製剤の製造技術について幅広く学習できる研修会である。

今回は、第7回目の「医薬品包装の基礎知識と機械操作」に参加させて頂いたので、研修内容の様子と所感をご報告させて頂く。

2. 第7回研修会 概要

- ・開催日：2021年10月1日(金)
- ・テーマ：医薬品製造技術と品質評価 「医薬品包装の基礎知識と機械操作」
- ・場所：ZOOMによるWEB開催
- ・幹事会社：CKD株式会社
- ・プログラム：
 - 講義「医薬品包装の基礎知識」
 - 動画 小牧工場紹介 および オンライン実演
～遠隔操作 実演～

3. 研修内容

3.1 講義「医薬品包装の基礎知識」

包装の機能と包装形態に関する説明と、PTP包装およびPTP包装機の特徴、機構をご教授頂いた。

包装は、衝撃や酸素、光等から内容物を保護する機能だけでなく、内容物に関する適正な情報を得られるようにする情報提供機能や取り扱いの利便性を向上させる機能を付与する目的で実施する。

普段我々が良く耳にするブリスター包装は、医薬品で目にするPTP包装のことだけではない。樹脂フィルムを容器状に変形させ、内容物を充填し、フィルムでシールした包装形態全般をブリスター包装と言い、例えば、歯ブラシやカップ入りゼリーの包装もブリスター包装に該当することが紹介された。

続いて、PTP包装機の機種、PTPシート作成の工程、各工程の機械および機構、特徴の説明を受けた。PTP包装工程は「容器フィルムのセット」→「フィル

ム加熱」→「フィルム成形」→「錠剤充填」→「検査」→「蓋フィルムシール」→「スリット、刻印」→「打ち抜き」から成り、各工程において品質面および作業面に関する様々な工夫がされており、それぞれの詳細説明を受けた。

まず、フィルム成形は、真空成形方式、圧空成形、プラグアシスト圧空成形、プラグ成形方式があり、各成形方式による成型方法の違いや成形方法が与えるポケット肉厚への影響などについて紹介された。中でも、プラグ成形方式を採用することで、バラツキが発生しやすいポケットの肉厚を比較的均一に成形可能である。

錠剤充填は、ホッパーに溜められた錠剤を成形ポケットに充填する工程である。平錠はRシュート方式、糖衣錠はグルマ積みシュート方式、異形錠はロータリー方式を使用するなど、ポケットへの充填は錠剤の形状に合わせ、適切な充填方式が選択される。

検査工程においては、近赤外線(NIR)撮影により、フィルムの印刷を撮像せず、異物検査を行えるフラッシュ方式と呼ばれる機能を有する。フラッシュ方式では、NIRが印刷体を透過することで印刷体は写らないため、印刷の影響を受けず、確実な異物検査が可能になるとの説明を受けた。また、異物だけでなく、錠剤の欠け割れ、シール状態、アルミ破れなども検査可能である。

蓋フィルムシール工程では、錠剤が充填された容器フィルムと蓋フィルムを熱接着する装置を用いる。面で接着させるのではなく、クロス状の線シールにより気密性を向上させている。

講義の最後は、PTP包装機の樹脂フィルム使用時の注意点、多品種対応方法、不良品の排出方法の説明を受けた。樹脂フィルムの1種であるCPP(無延伸ポリプロピレン)フィルムは成形時に発生するカールの度合いが大きくなる。そのため、ピンポイント加熱板を使用し、フィルム全面に熱をかけず局所的に熱をかける方式を採ることでカールを抑制している。

3.2 動画 小牧工場紹介 および オンライン実演 ～遠隔操作 実演～

動画とオンライン実演にて工場や包装機の動作の説

明を受けた。動画では、CKD 株式会社小牧工場の紹介と実際の包装機の動作の様子を確認することができた。オンライン実演では、遠隔操作にて、離れた場所にいるユーザーの包装機の不都合を改善する様子が実演された。

4. 所感

本研修を通して、医薬品包装は、内容物を保護し、医薬品の品質を確保するだけでなく、正しい情報を伝える、取り扱い性を向上させるといった不可欠な目的を有しており、その目的を守るために包装機にあらゆる工夫が施されていることを学んだ。NIR を用いて異物検査を阻害する印刷を不可視化することで、効果的な異物検査が可能であったり、シール方法を工夫することで気密性を確保したりと、医薬品の品質をより確実に担保するために常に技術が向上していることが特に印象付けられた。また、医薬品の品質面だけでなく、各部品を工具レスで品種切り替え可能とするなど、作業面へも重視した機械設計になっており、包装機設計の奥深さを感じることができた。

オンライン実演では、トラブルの状況確認やある程度のトラブル対応であれば、遠隔操作にて十分に対応可能であるという印象を受けた。コロナ禍の移動が制限された状況だけでなく、緊急のトラブルにも早急な対応が可能であり、ユーザー側にとって大変心強い味方になると感じた。

普段の業務では包装機に馴染みがなかったが、講義だけでなく動画やオンライン実演、質疑応答、Q&A 集など、研修を通して PTP 包装機の各工程を詳細に説明頂き、包装の基礎的な知識を習得することができた。半日の研修と短い時間ではあったが、医薬品製造の最終工程の一端を学ぶことができ、今後の業務に非常に役立つ研修となった。

最後に、今日のコロナ禍の中、実際に工場にて研修を受けることができない状況にもかかわらず、種々の調整、工夫により、研修会を実現頂いた。講義に加えて動画やオンライン実演を通して、非常に分かりやすい研修会を実施して頂きました CKD 株式会社の皆様、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変更して感謝申し上げます。

第16期 無菌製剤教育研修会 第2回 無菌医薬品製造におけるろ過滅菌技術と環境モニタリング

得地 俊祐 アステラスファーマテック (株) 高岡工場 製造技術セクション 技術開発課

■ はじめに

2021 年 09 月 09 日 (木) に、第 16 期無菌製剤教育研修会の第 2 回がリモートで開催された。今回のテーマは「無菌医薬品製造におけるろ過滅菌技術と環境モニタリング」であり、以下の内容をご教授頂いた。

1. 液体ろ過フィルターの基礎及び完全性試験の理論
メルク株式会社 服部 剛 先生
2. 気体ろ過フィルターの基礎及び完全性試験の理論
メルク株式会社 花田 太一 先生
3. 自動完全性試験機のデモ
メルク株式会社 木村 夏実 先生
4. フィルター及びシングルユースにおけるバリデーションの必須項目
メルク株式会社 塩田 貴浩 先生
5. シングルユースデモ

メルク株式会社 井出 直人 先生

6. フィルターに関する規制上のトピックス

メルク株式会社 佐々木 次雄 先生

7. 無菌医薬品製造区域における環境モニタリングの手法とその注意ポイントについて

メルク株式会社 松本 泉 先生

■ 講義について

1. 液体ろ過フィルターの基礎及び完全性試験の理論

メルク株式会社 服部 剛 先生

服部 剛 先生より、ろ過滅菌について、メンブレンフィルターの種類と製造方法、ろ過滅菌に適したメンブレンの特性、ろ過滅菌用フィルターの完全性試験の背景、ディフュージョン/バブルポイント試験の原理についてご教授頂いた。

まず、フィルターを用いてのろ過滅菌の保証には、