教育研修会に参加して

第20期 固形製剤教育研修会 第6回 医薬品製造技術と品質評価 「コーティング操作および装置の解説および 技術動向」

岡本 理瑚 キョーリンリメディオ株式会社 高岡創剤研究所 開発一部 開発一グループ

1. はじめに

2022年9月9日(金)に、第20期固形製剤教育研修会の第6回目が開催された。固形製剤教育研修会は全8回で構成されており、若手技術者を対象に固形製剤のハード、ソフトにわたる製造技術の実際や品質確保について学ぶことができる研修会である。昨年度と同様にCOVID-19の影響により、WEB研修という形で実施された。今回の研修は「コーティング」をテーマとし、フィルムコーティング・糖衣コーティング・微粒子コーティングについて、製造機器や製造方法、品質、トラブルシューティングについて学んだ。本稿では、受講した講義内容を紹介する。

2. プログラム

 Film 及び糖衣コーティングの重要品質特性 (処方/製法設計・素錠特製・Trouble shooting を中心に)

講師:池松 康之 先生 エーザイ株式会社

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 研究開発本部

3. コーティング操作の技術動向について

講師:田辺 和也 先生

株式会社パウレック 研究開発本部

3. 講義

3.1 Film 及び糖衣コーティングの重要品質特性 フィルムコーティングと糖衣コーティングについて、それぞれの特徴や処方設計、トラブルシューティ

ングについてご教授いただいた。

フィルムコーティングを施す目的として、製剤の安定性向上、色・味のマスキング、摩損防止などの製剤物性向上や、印刷・包装適正の向上などがある. そのほかに製剤特性に応じて、胃溶性、腸溶性、徐放性などの機能を付与することができる。

フィルムコーティングの主な利点は、熱・水分・酸素・光などの外的要因に対して安定性を保つこと、製剤の崩壊性にあまり影響を及ぼさないことである。また、製法が簡便であり操作時間が短いこと、バッチ内・バッチ間の均一性が高いこと、比較的原材料費が安いことも利点である。これらは、製造コストの削減や、安定した製造を達成するために重要である。

フィルムコーティングにおける重要因子はフィルムコーティング成分と素錠の特性である。フィルムコーティング成分は主にポリマー、可塑剤、顔料・色素、溶剤で構成されており、各成分の配合性や配合比率によって安定性やフィルム強度が変わるため、最適な処方を設定することが必要である。また、素錠に求められる特性は、錠剤硬度が十分でありコーティング中に摩損や破壊しないこと、刻印が埋まらないこと、錠剤が転がりやすいことである。低融点物質を含有する製剤や無機添加物が多い処方では、主薬の融解や錠剤表面の黒ずみなどのトラブルが起こる可能性がある。

フィルムコーティングの処方設計では、リスクアセスメントの手法を用いた例の説明がなされた。フィルムコーティングが製剤に及ぼすリスクの重み付けを実施し、暴光による安定性評価や、浸透試験により、最適なフィルム量を決定する。製法開発においてもリスクアセスメントの手法に基づく例が示された。プロセスパラメータと CQA の紐づけを実施後、FMEA 等の手法を用いてリスクの重みづけを行い、各パラメー

タを最適化した後にリスクアセスメントによるリスク 低減、管理戦略を実施することで、実生産でも堅牢な パラメータを得ることができる。

糖衣錠の特徴として、糖衣層への薬物配合が可能なことや、高遮光性・低酸素透過性のため薬物の安定性が向上するなどがある。しかし、作業時間が長いこと、作業中の水分による薬物の不安定化を引き起こすなどのデメリットもある。

糖衣錠は複数の糖衣層で構成されている。まず下掛層で糖衣錠としての形を形成後、色掛層で識別性のための着色を施し、表面をきめ細かくする。色掛層は二層や三層の場合もある。最後に艶出し層にて、錠剤に光沢を出し、印刷の載りを良好にする。

糖衣錠の製造方法は、噴霧(スプレー)⇒展延(ポーズ)⇒乾燥(ドライ)を繰り返して行われ、フィルムコーティングの製法とは異なり、噴霧と展延は無風状態であり、乾燥時に給排気を行う。噴霧と展延では給排気を行わないため、糖衣錠の製造は作業者の熟練度が高くないと、錠剤トラブルが起きやすい。

3.2 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

フィルムコーティングと糖衣コーティングにおける 概要、条件設定、スケールアップについてご教授いた だいた。

フィルムコーティングは常に送風する必要があるため、通気式コーティング機を使用し、ドラムの回転軸は直線型と傾斜型があり、傾斜型のほうが混合効率が高い。

フィルムコーティングの作業条件設定では重要なス プレー条件について詳しく学んだ。スプレーノズルの 位置・角度については、錠剤の流れが常時早く、液噴 霧位置から下流距離が長い位置が最適である. 錠剤表 面に対して垂直に噴霧すると、スプレー液が局所的に 集中したり、流れる錠剤をスプレーエアーの圧力で止 めたりすることがあるため注意が必要である。スプ レーパターンは、スプレーエリアをミストが全てカ バーするようにパターンエア量を調整し、複数ノズル を使用する際には、各ノズルのミストが重ならないよ うに注意する。スプレー噴霧距離については、スプレー エリアをカバーするパターン幅が得られる距離の設定 が必要で、距離が離れているとダストの発生でドラム が汚染され、距離が近すぎる場合はミストがかかって いない錠剤が発生したり、局所濡れによる付着が起き ることがあるためこれらに注意する。アトマイズエア

量はなるべく少ない量で設定すると良い。

糖衣コーティングは、砂糖を主原料とした粘性の高い液を何回も重ねて、結晶化させることで緻密な層をつくるため空気や湿気が通りにくく、遮光性・防臭性が高い。錠剤形状が綺麗な糖衣コーティングとするには、液量の設定が重要である。下掛け工程の液量が不足すると、錠剤の帯部に液が載らずくぼみができる。表面の荒れは液量・ポーズ時間を適切に設定することによって改善でき、ポーズ時間が不足している場合は表面に凹凸が発生し、過剰な場合は天面の糖衣層が薄くなる。乾燥工程では、ゆっくり乾燥すると結晶が大きくなり緻密な層となるが、乾燥温度が高すぎると表面が荒れて割れやすくなる。

コーティング機のスケールアップは相似性原理もしくは同一性原理に基づいて行う。同じ装置を連ねた形である同一性原理では、スケールアップ前後の条件設定は変わらないが、設置スペースが増加するため、相似性原理を用いることが多い。相似性原理でスケールアップすると、バッチサイズに比例して装置風量を上げることが難しく、放熱割合に違いが生じるため、熱収支のバランスを把握することが重要となる。スプレー条件はスケールアップ前後で、『単位時間あたりのミスト濃度×通過距離÷錠剤転動速度=一定』となるように設定するが、スケールアップ後は錠剤層が高くなり錠剤負荷が大きくなるため、コーティング状態をよく確認し、微調整を行う。

3.3 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及び連続錠剤 コーティング~

流動層微粒子コーティングと連続錠剤コーティング について、概要と特徴をご教授いただいた。

粒子をコーティングする目的として溶出制御、苦味マスキング、安定性・溶解性・打錠性の改善などが挙げられる。コーティングの手法には湿式法と乾式法があり、流動層微粒子コーティングは湿式法に含まれる。

粒子へのコーティング形態は主に、原薬粒子へのコーティングと核粒子となる賦形剤への薬物液のコーティング(薬物レイヤリング)の2種類がある.原薬粒子へのコーティングは、まず原薬を予備造粒した後に添加剤でコーティングする。薬物レイヤリングは、核粒子に薬物をレイヤリングしたのちに、添加剤でさらにコーティングする。薬物レイヤリングは低含量製剤に適した製法であり、溶出制御被膜を施すことで、薬物の溶出速度を遅くすることも可能である。

薬物レイヤリングでは、核粒子の物性に着目し、特に粒子径は装置選択、操作条件、コーティング率などに影響する重要な因子である。核粒子が大きいと表面積が小さくなるためコーティング時間が短くなるが、コーティング量を増やしても溶出制御できない場合があるので注意する。

微粒子コーティングにおいて、スプレー条件は非常に重要なパラメータであり、液滴径が小さく均一であれば滑らかな被膜を得ることが出来る。また、スプレーの脈動の有無は団粒の発生率に影響を及ぼすため、脈動が無いような設定にすることが望ましい。

応用事例として、ホモジナイザーの併用やPATツールによるモニタリングの説明がなされた。ホモジナイザーで薬物を湿式粉砕したのちに薬物レイヤリングすることで、通常の操作と比較して表面が滑らかで球体に近い粒子を得ることが出来る。また、核粒子が球体でない場合でもレイヤリングを施すことが可能である。PATツールの使用については、粒子径と水分値のモニタリングの説明を受けた。粒子径測定プローブNIRを用いて造粒中の粒子径と水分値をリアルタイムで測定することにより、インラインで粒度の管理やコーティング量の管理ができる。

連続錠剤コーティング機である CTS-PRC は小ス

ケールでバッチ連続生産が可能なスケールアップの必要のない機械であり、無人での運転が可能なことから、開発費や開発時間などのコストを下げることができる。また、小スケールでの製造が可能なため、生産量の変化に対応しやすく、製造スペースを小さくできるメリットがある。

4. 所感

本研修会を通して、コーティング操作について理解を深めることができた。基礎的な知識に加えて、スケールアップやトラブルシューティングについても学ぶことができたため、実際の業務で活かしたい。特に、製造条件の設定方法やスケールアップ時のパラメータ算出方法について、具体的な計算方法を含めて学んだため、今後の業務で活用していきたい。また、本講義ではフィルムコーティングに加えて、糖衣コーティングや微粒子コーティングについても詳細な説明がなされた。コーティングという名称は同じであるが、操作や機械も全て異なっておりとても興味深かった。最後に、講義に加えて動画や質疑応答を通して、非常に分かりやすい研修会を実施していただいた講師の皆様、株式会社パウレックの皆様、研修会の開催にご尽力いただいた製剤機械技術学会の皆様に改めて感謝申し上げます。

第20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 およびオンラインイベント

大石 菜津子 アンリツ株式会社 薬品事業推進部

1. はじめに

2022 年度の第 20 期 固形製剤教育研修会の全 8 回の講義は、昨年に引き続き WEB にて開催された。今年度の共通テーマは「医薬品製造技術と品質評価基礎知識と共通パラメータ」とし、製剤設計から薬物の物性評価、粉砕、混合、造粒、打錠、コーティング、包装、工場設計まで固形製剤の基礎的知識から各製剤機械の操作方法まで、動画や実演を交えてご講義頂いた。本稿では、第 7 回「医薬品包装の基礎知識と機械操作」の講義内容をご紹介する。

2. 第7回研修会の概要

開催日:2022年10月7日(金)

タイトル:「医薬品包装の基礎知識と機械操作」+ オンラインイベント

幹事団体: CKD 株式会社及び、固形剤分科会

内 容: CKD 株式会社より「薬品包装機の基礎」 に関する講義、小牧工場の紹介、遠隔操作のオンライン実演をして頂いた。その 後5~6人ごとチームに分かれ、オン

ラインイベントに参加した。

講師:

・「薬品包装機の基礎」に関する講義及び、小牧 工場紹介動画:

CKD 株式会社 自動機械事業本部 包装事業統括部 技術部 櫻井 謙治 先生・遠隔ソリューションによるフラッシュパトリ調 整デモンストレーション

CKD 株式会社 自動機械事業本部 産機事業統括部 IS 事業開発部 技術部 丹羽 貴也 先生、村上 舞彩 先生、今泉 汐理 先生

3. 講義内容

3.1 「薬品包装機の基礎」に関する講義及び、小牧工場紹介動画

「薬品包装機の基礎」の講義はまずブリスター包装の1つであるPTP包装の機能説明があり、その後PTP包装機の機構について動画を交えながら解説して頂いた。ブリスター包装の1つであるPTP包装の機能は、衝撃や水分、酸素、光からの内容物の保護だけではなく、内容物の情報提供、物流時などの取扱いの利便性等がある。また、包装体を破壊して固形剤を取り出すため、最高レベルの改ざん防止包装でもある。CKD株式会社はさまざまなPTP包装機をラインナップし、前後装置と合わせて提案されている。PTP包装機の主な構成は、フィルムスプール、加熱装置、成形装置、充填装置、検査機、シール装置、スリッタ・刻印・打抜装置となっている。ここでは、私が特に興味深いと感じた加熱装置、成形装置、充填装置、検査機について触れたい。

加熱装置は樹脂フィルムを加熱して軟化させる装置であるが、全面を加熱するフラット加熱と、一部を加熱するピンポイント加熱がある。加熱により収縮しやすい CPP フィルムはピンポイント加熱が適している。同社は CPP 対応技術としてピンポイント加熱板で特許を取得し、加熱面積を極小化することで、結晶化とカールを防止している。フラット加熱に比べてカールは3分の1に抑えることが可能である。

続いて成形装置は、加熱により軟化されたフィルムをポケット型に成形し、最後に冷却する装置である。成形方式により主に①真空成形方式、②圧空成形方式、③プラグアシスト圧空成形方式、④プラグ成形方式の4種類があり、成形方式により加熱温度やポケット内のフィルムの肉厚コントロールに違いがある。まず①真空成形方式は加熱ドラムで加熱しながら成形ドラムで成形するため、連続成形ができ、バラツキも小

さいが、真空吸引による成形のため高温加熱が必要と なる。一方で②圧空成形方式は①に比べて成形フィル ムの軟化をさほど必要としない。しかし高圧エアーで 成形するシンプルな方式であるため、肉厚コントロー ルが難しい。この肉厚コントロールのために改良され たのが③プラグアシスト圧空成形方式であり、プラグ で約80%の成形を行い、残りを高圧エアーの圧空ブ ローで行う。②は CPP フィルムや大きなポケットの 場合、ポケットの天面が局所的に薄くなりやすいが、 ③はプラグにより肉厚を確保したまま成形することが でき、天面の肉厚を調整できる。最後に④プラグ成形 方式はプラグの反対面から低圧エアーの圧空でフィル ムを伸ばしてから、プラグ成形をする。③はポケット の内側にエアーを拭くが④はポケットの外側になるた め、エアー由来の異物管理が比較的容易となる。さら にプラグ停止位置が高いと天面の肉厚は厚くなり、低 いとポケットの肉厚は比較的均一になるため、肉厚コ ントロールがしやすい。ポケットの肉厚コントロール は、PTPシートから内容物の取り出しやすさに関係 しており、天面が厚く側面が薄いと、ポケットが壊れ やすいため、内容物が取り出しやすくなる。

充填装置は①Rシュート、②ダルマ積みシュート、③ロータリー/マルチロータリーがある。錠剤の丸みが小さい平錠やレンズ錠はRシュート、丸みが大きいレンズ錠・糖衣錠はダルマ積みシュート、比較的大きな錠剤や異形錠、カプセルなどはロータリー/マルチロータリーでの充填が適している。Rシュートは縦積み充填となるため、錠剤の厚み誤差が大きい場合、厚みが薄い錠剤がシュート内でブリッジして詰まることがある。このためRシュートでは厚みの誤差は±2mm程度が理想的であり、ブリッジが発生する場合は他の方式に変更する必要がある。またポケットが深い場合はRシュートやダルマ積みシュートでは誤って2錠入ってしまう場合もあるため、ロータリー/マルチロータリーによる充填が適している。

検査機は充填前、充填直後のシール前、シール後の計3カ所で、フラッシュパトリによる検査がされている。同社が開発したフラッシュパトリは、近赤外線撮影を用いたフラッシュ方式によりアルミフィルムの印刷体を透過するため、印刷物の影響を受けることなく確実に検査を行うことができる。錠剤の形状検査や印刷面の異物検査だけではなく、シール検査やアルミ破れ検査など様々な検査が可能である。

講義の最後には、同社の最新の取り組みとして遠隔 ソリューションや設備の見える化、計数充填機をご紹 介頂いた。遠隔ソリューションはネットワークを経由して、お客さまの工場の設備のトラブルを遠隔で把握し、復旧を支援するシステムである。設備の見える化は稼働率推移、稼働状況、停止ロスなどをグラフ表示させることで、チョコ停の発生要因などを分析し、生産効率の改善を行える。計数充填機向けインライン検査機ではフラッシュパトリの技術を応用し、錠剤の形状検査と印刷検査を同時に行える。

小牧工場は動画にてご紹介頂いた。同工場はすべての自動包装機を製造・出荷しており、自動包装機以外にも駆動機器などの機械部品も製造している。薬品包装機では国内シェア7割を占め、特に検査機のフラッシュパトリは5,000台以上の納入実績があり、医薬品業界では国内シェアNo.1となっている。社内に技術道場を設置し、ベテランシニアスタッフが講師となって技能者や技術者向けに教育を行っていた。

3.2 遠隔ソリューションによるフラッシュパトリ 調整デモンストレーション

最新の取り組みである遠隔ソリューションは講師が本社内で 2 か所に分かれたデモンストレーションが行われ、PTP シート内の錠剤に混入した ϕ 25 μ m の毛髪を検出するためのフラッシュパトリのパラメータが調整されていた。異物は確実に検出しながら、良品を誤検出させない設定は、パラメータも多く、難しそうであった。しかし遠隔操作では、対象異物の画像をリアルタイムに見ながら、適したパラメータの選択と調整ができていた。さらに設定後の動作確認までされており、お互いに納得できる操作説明だった。このような遠隔操作は PTP 包装機が正確に安定して稼働するためには必要なソリューションであると思った。

3.3 オンラインイベント

今年もコロナ禍のため全8回の講義は WEB 形式で

の開催となった。このため本研修会の目的の一つでもある参加者同士のコミュニケーションを充分に行う機会がなかったため、オンラインイベントを企画頂いた。参加者は計10チームに分かれ、互いに協力しながらクイズを解き、賞金をより多く獲得するというゲーム形式のイベントだった。私が所属したチームでは役割分担もスムーズにでき、イベント中も積極的にコミュニケーションを取りながら、進めることができた。WEB形式でお互いの行動が充分に見えない状況のため、より細かい事も声を掛け合いながら進めることの重要性を再認識できた。これまでのグループ討議は各自の意見の発表がメインであったので、今回のように意見交換しながら作業を進める時間は、他の参加者とコミュニケーションを深めるよい機会となった。

4. おわりに

日頃から手にする機会が多い PTP 包装だが、今回 PTP 包装機について講義頂き、樹脂シートがカール しにくい加熱方式や、肉厚コントロールできるポケット成形技術、密着性を高めるシール構造など多くの技術が詰まっていた。特にポケット成形の肉厚コントロール技術は、PTPシートから内容物を押し出しやすいポケットを作るという患者目線の日本らしい細やかな製剤設計を可能にする高い技術であると感じた。さらにフラッシュパトリによる3段階の検査工程においても錠剤の形状検査や印刷面の検査など細かい検査項目が同時に行われ、このような検査技術が日本の高い品質管理を支えていることが理解できた。

最後に、本講義でご講演頂いた CKD 株式会社の講師と関係者の皆さま、ならびにコロナ禍においても本研修会を開催頂いた一般社団法人製剤機械技術学会の関係者の皆さまに、心より感謝を申し上げたい。