

第10期 半固形製剤教育研修会 第2回 半固形製剤製造の実際、製造実習 (半固形製剤スケールアップ)

川添 惇平 旭化成ファーマ株式会社 医薬生産センター 製剤技術部

■はじめに

2016年9月8日、9日の2日間にわたり、第10期半固形製剤教育研修会の第2回目が開催された。1日目は滋賀県婦人会館（滋賀）、2日目はみづほ工業株式会社テクニカルセンター（大阪）を会場とし、技術者を中心に医薬や建設関連企業から総勢24名が参加した。

第2回目のテーマは「半固形製剤設計と品質評価—半固形製剤の製造技術と基礎知識—」であり、外用剤の設計概論やスケールアップ技術、容器の要求性能、エンジニアリングについての講義から化粧品の工場見学、スケールアップの製造実習と非常に幅広く充実した研修会であった。

■講義・工場見学〈第1日目〉

講義1 医薬品・外用剤（軟膏/クリーム/ローション剤）の設計とスケールアップ技術
マルホ株式会社 医薬開発研究所
堀沢 栄次郎 先生

講義の前半は処方設計や安全性、有効性の確保といった外用剤設計の概括的な話であった。医薬品外用剤として知られる軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤は分散相や、熱安定性、皮膚保護性等の点で大きく異なる為、各剤形の特徴を深く理解した上で対象となる薬物の剤形を提案する必要がある。またフィールド調査より、皮膚科医師の1st choiceは軟膏剤、2nd choiceはローション剤（特に乳剤性）であり、それぞれに適した塗布部位があるため、上記と併せて理解しておく必要があると感じた。後半はスケールアップの講義で、小スケールによる製造プロセスの検討は、実生産を強く意識する必要がある、特に攪拌部は相似系であることが重要であるため、設備は同一機構のものであることが好ましい。またこの他、実際の事例を元に、周速とパス回数を同一にしてスケールアップした際に、200倍程度のスケールアップであっても乳化粒子径が揃うことを説明して頂き、スケールアップにおける理論の重要性を実感した。



第1日目 講義風景

講義2 半固形製剤向け外用剤容器と要求機能について

大成化工株式会社 技術開発部
中尾 正治 先生

半固形製剤に使用される容器であるアルミチューブとプラスチック製ジャー容器について講義頂いた。アルミチューブの特徴はそのバリア性、遮光性や閉口チューブであればTE（タンパーエビデント）性があるなど様々な機能があるが、近年ではさらにヒンジキャップやワンフィンガー・チップ・ユニット対応といった付加機能も開発されており、今後も付加機能は増えていくことが予想される。また製造工程の説明では実際のサンプルを使用し、例えばアルミチューブにアニーリング処理を行うとチューブが固くなること等を体感できた。プラスチック容器においても従来の容器から、誤用防止機能や、内圧変化に対応できる機能が付加されたものが開発され、アルミチューブ同様今後も付加機能が増えていくものと予想された。他にバイオマスポリエチレン素材についても非常に興味深く、CO₂削減に効果のある本材料は環境との共生を考えていく上で重要であり、更なる開発が求められる潜在ニーズの高い素材であると感じた。

工場見学 ファンケル美建 滋賀工場

化粧品製造工場までバス移動し、到着後、工場概要説明のDVDと見学者通路より製造（秤量・混合）、

充てん、包装工程の見学を行った。それぞれの工程パートに分かれてビデオ説明がされ、通路から確認できない箇所も、ビデオで製造の様子を見ることが出来た。化粧品の一次容器の底にライトを当てるとQRコードが出現したり、クレンジング用品では添付文書を添付せず箱の中に表示をしたりと、医薬と違い化粧品ならではの工夫がみられた。医薬品では添付文書が必須であるため、内容物に比べて包装形態が大きくなりがち傾向があり、こうした他業界の工夫も参考になるであろうと考えられた。

講義3 半固形製剤におけるエンジニアリング
千代田化工建設株式会社 医薬品プロジェクトセクション 松本 治 先生

工場建設におけるリスクアセスメントの姿勢や事例について講義頂いた。リスク分析のミーティングを効果的に行うためには、参加メンバーは5～10名が適正であり現場作業員が必須であること、発言を妨げない会議の雰囲気非常に重要であることを事例に基づいて説明頂いた。またGMPで具体的に記載された指示内容というものも多くなく、多くが各社判断で行う対策であることについて、なぜGMPでそのような文章が記載されているのか、背景を理解して読むことが抜けないリスク分析に寄与すると実感した。また半

固形製剤工場は注射剤や固形製剤の工場と比較し、洗浄性についての技術要求が高いため、CIP（Cleaning in place, 定置洗浄）対応の設計要点として配管内の洗浄液の流速やタンクの液流量等を初期段階から十分に考慮することが重要である。

講義4 半固形製剤のエンジニアリング
千代田テクノエース株式会社 プロジェクト本部 吉野 麦 先生

主に乳化設備の導入に際しての講義であり、乳化設備選定時の要件として、製薬メーカーは製法上の要件（乳化槽容量、乳化時間等）や運用上の要件（洗浄性、メンテナンス性等）には留意するが、エンジニアリング上の留意点（乳化槽を開放した時の高さ、原料投入、操作スペース等）は抜けやすいため、注意しなければならない。近年ではホルモン剤原料の取扱いについても留意する必要があり、リスク分析では品質だけではなく作業員への安全性も十分に考慮する必要があり、飛散を最大のリスクと考えると秤量工程が最もリスクが高く、充てん工程に近づくほどリスクは下がる。乳化設備の選定において、3軸構造のものではメカニカルシールは使用できず、オイルシールを採用しており、従来は設備の摩耗粉とグリスが混在したものが混入してしまうリスクがあったが、最近はノングリスタイプ



第1日目 株式会社ファンケル美健 滋賀工場での集合写真

のオイルシールが採用可能であるため、設備選定の際には参考にしたい。

■講義・実習<第2日目>

講義5 乳化製品製造におけるスケールアップの基礎
みづほ工業株式会社 常務取締役
高木 和行 先生

乳化プロセスについて、理論式を用いた安定性予測と、乳化物の粒度をコントロールしてスケールアップする手法を講義頂いた。以前は、粒子径を3 μm 程度に小さくしようとした場合、乳化剤は20%程度必要であったが、現在はホモミキサー等機械力が強いミキサーを使用した場合、乳化剤は1%程度で微粒子化が可能になったことから、乳化工程における機械力の理解は重要である。機械力はせん断力、衝撃力、キャビテーション力の3つに大別することが出来、その中でもせん断力が微粒子化を行う上では最も効率が良いとされる。せん断力は羽根の周先端速度/クリアランスで示され、粘度、粘性が等しいスケールアップではクリアランスを揃えることで流動の効率を同じものにできる。近年では、製造プロセスが複雑になり、スケールアップが難しくなっているため、上記のような知識と理論を総動員してスケールアップに臨むことが重要だと理解した。

講義6 スケールアップ製造実習
みづほ工業株式会社 技術開発室
榎本 康孝 先生

エマルジョンの安定性とスケールアップの考え方について、クリーニングの原因やその理論となる Kelvin や Laplace の式、スケールアップの周先端速度、パス回数、攪拌時間や冷却プロセスの課題等広い範囲を講義頂いた。

クリーニングは Laplace 圧の高い小さな液滴が大き



第2日目 実習風景

な液滴に移動することで発生するため、粒子径の分布を小さくすることが重要であり、スケールアップの良し悪しは製造された粒子径で判断できると感じた。スケールアップの前後ではホモミキサーのせん断力を等しくすれば粒子径が等しいエマルジョンが出来ると考え、周先端速度のみを揃えればよい(みづほ工業の試験機と生産機のホモミキサーのクリアランスは等しいため)、というのは非常に参考になった。

実習 スケールアップ製造実習

実習ではスケールアップの実態を学ぶため、PVQ-3UN (1.5~2.0 L)、PVT-1-25 (10~17 L)、VT-1-200 (80~160 L) といった3種類の乳化設備を用いてクリーム状のエマルジョンを試作した。周先端速度を揃えて試作を行ったため、概ね粒子径は揃った結果となった。また冷却時間では上の講義で冷却時間の計算式について説明があり、仕込み量が10倍になると理論冷却時間は2倍になるといったことを実習のスケールアップで体験することが出来た。今回の試作では製造だけでなく、粒子径や粘度の測定、各値の読み取り方や考察の仕方を学ぶことができ、非常に有意義であった。

■おわりに

筆者はこれまで半固形製剤を扱ったことがなく、本研修が初めてであったが、講師の方々の丁寧な説明と綿密に組まれた実習を経て、半固形製剤に対する知識を深めることが出来た。また交流会や実習にて多くの企業の方々とも意見交換をする機会があり、大変有意義な研修となった。

最後に、このような機会を提供して頂いた製剤機械技術学会の皆様、講師を務められた先生方、工場見学にご協力頂いたファンケル美建 滋賀工場の皆様、実習場所の提供と実習の手解きをして頂いたみづほ工業株式会社の皆様に、この場を借りて心より感謝申し上げます。



第2日目 実習風景