

教育研修会に参加して

第11期 半固形製剤教育研修会 第2回 半固形製剤設計と工業化研究 —半固形製剤の製造技術と基礎知識—

川端 修平 沢井製薬株式会社 研究開発本部 製剤研究部 製剤Ⅲグループ

○初めに

2017年9月25日、26日の2日間にわたり、第11期半固形製剤教育研修会の第2回目が開催された。1日目はみづほ工業株式会社 本社工場(大阪)、2日目はみづほ工業株式会社 テクニカルセンター(大阪)および、ピカソ美化学研究所 西宮工場(兵庫)を会場とした。

第2回目のテーマは、「半固形製剤設計と工業化研究 — 半固形製剤の製造技術と基礎知識 — 半固形製剤のスケールアップ・製造機器・建屋」であり、外用剤の設計概念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、化粧品会社の工場見学、スケールアップの製造実習と非常に幅広く充実した研究会であった。

○セミナー<1日目>

講義1 医薬品外用剤の設計と開発および工業化研究

演者：マルホ株式会社 医薬開発研究所
堀沢 栄次郎 先生

外用剤の種類や特徴、基剤が主薬に及ぼす影響など外用剤設計の概括的な内容であった。薬剤が皮膚を透過する経路は2種類存在する。一つは細胞自体を主薬が通過する経路であり、細胞膜がバリアとして働き、もう一つは細胞と細胞の隙間を主薬が通過する経路であり、細胞間を密に接着するタイトジャンクションがバリアとして働く。このように、皮膚には異物を侵入させない若しくは排除する機能が備わっているため、外用剤の開発には工夫が必要だと感じた。

外用剤は種類によって適応疾患や特徴が異なるため、外用剤の特徴を理解した上で疾患に対する外用剤の選択が重要となる。また、医療現場におけるフィールド調査では、first-choiceは軟膏剤、second-choiceはローションとクリーム剤であり、医療現場のニーズ

に合わせた製剤設計も求められることを感じた。

私が最も興味を引いた内容は、難溶性薬物でも水の影響を受けることであった。水が薬物の近傍に存在する場合、難溶性薬物であっても微量の薬物が水に移行することがある。水に溶解した薬物が分解された際、濃度勾配により再び微量の薬物が水に移行する。この過程を繰り返すことにより、徐々に薬物が分解されることのであった。難溶性薬物は水にほぼ不溶であるため、水の影響はないという固定概念を覆す内容であり、固定概念に囚われない考察が重要だと感じた。

講義2 半固形剤向け外用剤容器と要求機能について

演者：大成化工株式会社 技術開発部
中尾 正治 先生

外用剤容器であるアルミチューブとプラスチック容器の特徴や容器の付加価値に関する内容であった。アルミチューブは、バリア性が高いが復元性はなく、取り出し量をコントロールしやすい点から医薬品に多く使用される。一方、プラスチックチューブはバリア性が劣るが復元性があり、柔らかく使用しやすい点から化粧品に多く使用される。



講義風景

付加価値に関して、口径を大きくすることによるIFTU(ワンフィンガー・チップ・ユニット)への対応、子供が容易に開栓できないCR(チャイルドレジスタンス)仕様、植物由来でありCO₂削減に貢献する環境に優しいバイオマスプラスチックの研究、偽造防止のホログラムキャップ容器の提案など画期的な工夫が数多くあり、容器の使用用途によって付加価値を加えることが重要だと感じた。今後は、環境への配慮を考えた製品の需要が高まると推測されるため、バイオマスプラスチックなどの環境に優しい容器の開発が推進されるように感じた。

講義3 半固形製剤工場におけるエンジニアリング

演者：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

GMPと医薬品工場設計に関する内容であった。GMPは人為的な誤りを最小限にすること、品質低下を防止すること、高い品質を保証するシステムを設計することの3つが原則であり、時代に合わせたGMP(CGMP)が求められる。このCGMPのためのリスク分析ミーティングを効果的に行うためには、発言を拒否しない雰囲気作りが重要となり、ミーティングで拾い上げられないリスクが最大のリスクとなり得る。副次的なリスクを予想することは困難であるため、ケーススタディにより起こり得るリスクを取り上げ議論することが重要だと感じた。

半固形製剤の工場では、注射剤工場や固形剤工場、原薬工場と比較して、高い洗浄・乾燥技術を求められる特異性がある。半固形製剤では疎水性と水溶性の相反する溶液を使用するため、洗浄工程が難しく残留による交差汚染が懸念される。そのため、容器選定や洗浄バリデーションが重要となる。

講義4 半固形製剤のエンジニアリング

演者：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

乳化装置と工場のレイアウトに関する内容であった。乳化機を選定し導入するまでに検討する内容として、調製工程における律速工程を見つけ出し最適化を行うラインバランスの検討や、乳化機選定時に抜け落ちやすいエンジニアリング上の留意点(中間製品の採出方法や乳化槽開放時の最大の高さなど)、乳化機導入時の設計手順などがある。また、工場では人が汚染

源となり得るため自動化が推奨される。しかし、監査やトラブル時には人の介入が必要不可欠であるため、適宜自動化による省人化が求められる。

製造建屋に関しては、レイアウトや動線から考えることが重要である。平面で捉えるだけでなく高さも考慮する必要がある、乳化機の配置が効率的な製造の鍵となる。

○スケールアップ製造実習と工場見学<2日目>

半固形製剤スケールアップ製造実習

研究室規模から生産規模へのスケールアップに関し、同等の製剤を製造するための方法や考え方を学び、実際に実習を行い体験した。スケールアップの際に変化するものは乳化機であり、乳化条件を変更する必要がある。ホモミキサーの機械力に関して、せん断力が微粒子化を行う上で最も効率が良いとされており、スケールアップ前後で同じ性質のエマルションを得るためには、ホモミキサーのせん断力とパス回数を等しくする必要がある。スケールアップ後の回転数と乳化時間を算出することにより、ホモミキサーのせん断力とパス回数を等しくでき、目標のエマルションが再現できる。スケールアップが上手くいかない時は、乳化条件を再考することが重要だと感じた。

実習では、PVQ-3UN(3L)、PVT-1-25(25L)、VT-1-200(200L)の三種類の乳化機を用いて、クリーム状エマルションのスケールアップを体験した。ホモミキサーのせん断力とパス回数が等しくなるように乳化条件を設定したため、スケールアップによる粒子径の大きな差は観察されなかった。しかし、スケールが大きい程粒子径が大きくなる傾向が観察され、温度ムラや水相を乳化槽に投入する速度が原因であると考察された。このように、スケールアップから粒子径を評価し、原因追究、フィードバックを行うことで、理解を一層深



実習風景



みづほ工業株式会社での集合写真

めることができ、有意義な時間を過ごすことができました。

ピカソ美化学研究所 西宮工場見学

主に化粧品製造を行っており、様々なサイズの乳化機を設備していた。1Fに乳化機を、2Fに油槽、水槽を設置するグラビティーフロー方式が導入されていた。製造工程において、異物に細心の注意を払っており、無塵衣やマスク、手袋、シューズカバーを着用し、ヒトからの汚染を最小限に抑制していた。また、エマルジョン製造後は、ろ過を行うことで異物の混入を制御する方法を取っており、異物を混入させない工夫が施されていた。

工場のレイアウトに関して、乳化機を1Fに配置することにより原料の運搬を簡便にしていた。このようなレイアウトでは、大量に搬入した原料を効率的に使用することが可能となり製造効率の向上が見込まれ

る。工場のレイアウトは製造効率に直結する非常に重要な要素だと実感することができた。

○終わりに

今回の研修会にて、半固形製剤の基礎的なことから容器、建屋そしてスケールアップと、幅広く半固形製剤について学ぶことができた。また、交流会では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ピカソ美化学研究所 西宮工場の皆様、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。



ピカソ美化学研究所での集合写真