

# 教育研修会に参加して

## 第12期 半固形製剤教育研修会 第3回 半固形製剤のスケールアップおよび製造機器と 工室設計

森田 成美 高田製薬株式会社 大宮第二工場 技術管理課

### ◆ 初めに

半固形製剤教育研修会では半固形製剤の製造技術と基礎知識の研修として、毎年、技術実習を行っている。今回、第3回目として『半固形製剤のスケールアップ・製造機器・建屋』のテーマで、2018年9月21日(金)みづほ工業株式会社 本社工場にて実習が開催された。開催に先立ち、前日の9月20日(木)に同会場にて「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)、「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)、「半固形工場におけるエンジニアリング」(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)、「半固形製剤製造の実際」(演者：みづほ工業株式会社 榎本 康孝 先生)の講演を頂き、半固形製剤に関する知識を座学により学んだ。

### ◆ 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

医薬品・外用剤(軟膏/クリーム/ローション剤)の特性を理解するとともに、フィールド調査を重ねることにより、医療現場に即した製品設計に必要な目標と方針を固めることの重要性をご説明いただいた。

方針決定後、医薬品設計においては有効性・安全性・品質(安定性)確保と共に、生産性・使用性を考慮する必要がある。有効性・安全性・品質(安定性)確保は、薬物の適用疾患、適用部位に応じて、基剤、添加剤を選択する必要がある、医療現場のニーズに合わせた製剤設計が求められる。

また、使用性に関しては、臨床試験で感触、患者使用感を「製剤の塗り易さ」、「製剤のべとつき感」につ

いて調査を実施し、使用部位によって使用感が異なる結果となったことが興味深かった。使用感は個人の感覚によることから個人差があり、製品設計に取り入れることは難しいと感じられたが、このような細やかな調査結果が医療現場に即した製品開発に繋がるのが理解できた。

#### 講義2 半固形製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

製剤別の包装形態、要求事項ごとに用いられる容器形態についてご説明いただいた。

アルミチューブの特徴・仕様を製造工程毎に現物を用いてお話しいただき、理解を深めることができた。アルミチューブは、アルミ一体成形によりバリア性・遮光性が高く、エアバックが少ないことから、取り出し量をコントロールしやすく、医薬品に使用されることが多い。また、タンパーエビデント容器とすることができるため、不正開封を防止することができる。プ



講義風景

ラスチック容器は、形状・機能設計の自由度が高く、他製剤と比較して軽量で、立ち上げ期間が短い利点がある。

今後の課題として VOC フリー /CO<sub>2</sub> 削減による環境負荷の低減を目的とした EMS (ポリオレフィン内面コート) チューブやバイオマスポリエチレン容器、偽薬対策用のホログラムキャップ容器、チャイルドレジスタント・シニアフレンドリー容器のサンプルをご紹介いただいた。

特に近年では、企業を取り巻く環境問題は地球規模の問題になっており、規制対応型の受身ではなく、自主的な対策が求められる。そのため、今後の取り組みを進めていく必要のある分野であると感じた。

### 講義 3 半固形工場におけるエンジニアリング

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

エンジニアリングの立場から半固形製剤装置と建築計画についてご説明いただいた。高薬理活性製剤の取扱いにおけるリスクアセスメントの手法として、許容曝露管理区分からのハザード(重篤性)を点数化し、想定する曝露区分を評価した上で適切な封じ込め装置を導入する方法である。ただ封じ込めのためアイソレーターを導入するのではなく、ロジックを立てることが重要であることを理解した。また、ラインバランスを考慮して調製工程の生産量と包装工程までの生産量に相違がないかをシミュレーションし、効率の良い工場運用を可能とすることが重要である。

大型乳化機導入においては操作性、マテリアルハンドリング(以降、マテハン)、設置スペース、投入方法等、建屋設計の進捗に合わせて仕様を決定することが重要であり、溶液槽から乳化層への投入方法によっては、操作性および建屋設計に大きく影響を与える可能性がある。その他、装置の形状やレイアウトは人と物の動線から決まるため、装置設計の観点から原料の投入操作と中間製品の払い出し操作、マテハンを熟知することが重要である。

### 講義 4 半固形製剤製造の実際

演者：みづほ工業株式会社

榎本 康孝 先生

乳化と攪拌、攪拌によって生じる槽内の流動、半固形製剤製造で使用する装置、それぞれの特性についてわかりやすくご説明いただき半固形製剤の基本を理解

することができた。

生産機へのスケールアップでは、「10 倍ずつ」が基本的な考え方であり、スケールアップ前と同じだけの機械的な力を与えることができれば、同じ大きさの乳化粒子に調整できると考えることができる。ホモミキサーによる機械的な力は、粒子径、および粒度分布を制御するため、せん断力・パス回数が等しくなるようにホモミキサーの周先端速度、回転数、乳化時間を計算する必要がある。この時、スケールアップによって乳化攪拌装置の乳化槽が大きくなると、最適なホモミキサー回転数が低くなるため、乳化時間が長くなってしまふ。試験段階のラボ機でホモミキサーの回転数が低く、乳化時間が長い製造条件の場合はスケールアップし生産する際に、生産効率が非常に悪くなってしまふため、試験段階での検討時にスケールアップを想定した検討が重要になる。

### ◆ 工場見学とスケールアップ製剤実習 (2 日目)

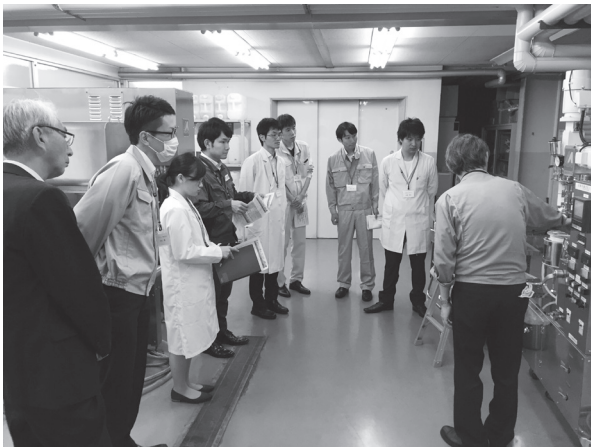
#### 工場見学

みづほ工業 本社工場を見学させていただき、攪拌槽のジャケット部分の製作段階や、総組み立てエリアの見学をさせていただいた。各社の要望をもとに研究開発から製造・機器据付、メンテナンスまで実施できる体制を整えていることが伺えた。その他、テクニカルセンターにて、パイプラインミキサー PM-5、循環式ミキサー、真空練合装置を紹介いただいた。真空練合装置 (VKD-1-30) は、ブレードとディスパーミキサーが公転・自転し、乳化・混練攪拌する仕様であった。

#### スケールアップ製造実習

前日までの座学をもとに試験機である 3 L 乳化装置 (PVQ-3UN) での試作を行い、2 班に分かれてそれぞれ 25 L 乳化装置 (PVT-1-25)、200L 乳化装置 (VT-1-200) を用いてクリーム状のエマルジョンのスケールアップ試作を行った。その後、粘度測定、粒子径および、粒度分布解析を行い、スケールアップ評価を実施した。

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試作を行ったが、スケールアップでは班ごとの粘度、粒子径に差が生じてしまった。これは、温度ムラや水相を乳化槽に投入する速度が各班で相違があったためではないかと考察された。今回のスケールアップ試作を通じて粘度、粒子径の評価、考察の仕方を学ぶことができ、理解を深めることができた。



実習風景

#### ◆ 終わりに

今回の研修会に参加することで、半固形製剤の基礎知識から容器、建屋、スケールアップについて幅広く学ぶことができた。また、交流会では他企業の方々と交流し、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、一般社団法人製剤機械技術学会のご担当者様におかれましては、本研修会を企画いただき誠にありがとうございました。また、講師を務められた先生方、製造実習、および工場見学を実施させていただきましたみづほ工業株式会社の皆様におかれましては、台風21号により周辺地域への被害があった中、ご対応いただきましたこと重ねまして御礼申し上げます。



みづほ工業株式会社 本社工場での集合写真