

教育研修会に参加して

第13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・製造機器・建屋

大石 沙奈 興和株式会社 医薬事業部 富士研究所 外用製剤研究部 外用製剤グループ

■ はじめに

2019年9月19日(木)および20日(金)の二日間にわたり、第13期 半固形製剤教育研修会の第3回がみづほ工業株式会社の本社工場において開催された。今回のテーマは「半固形製剤のスケールアップ・製造機器・建屋」であり、実習および講義で構成された幅広く充実した内容の研修会であった。

一日目は、「医薬品外用剤の設計と開発および工業化研究」(マルホ株式会社 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」(大成化工株式会社 中尾 正治 先生)、「半固形工場におけるエンジニアリング」(千代田テクノエース株式会社 吉野 麦 先生)、「半固形製剤製造の実際」(みづほ工業株式会社 榎本 康孝 先生)のご講演を拝聴し、半固形製剤の設計概論やスケールアップ技術、容器性能、エンジニアリングに関する概要を学んだ。

二日目は、最初にみづほ工業株式会社 小林 和彦 先生より「スケールアップ製造実習の説明」に関するお話を頂戴した。その後、3L、25L、200Lスケールの乳化装置を用いてクリーム状のエマルジョン製剤のスケールアップを実施した。続いて、得られたサンプルに関して展延性試験、粘度測定、粒子径・粒度分布等の物理化学的評価を行った。

二日間を通して、スケールアップに関する基礎から応用まで幅広く学ぶことができる内容であった。また、他企業の参加者とコミュニケーションを活発にとることができる環境が整えられており、非常に有意義で実りあるプログラムの研修会であった。

■ 1日目 (2019年9月19日)

講義 1 医薬品外用剤の設計と開発および工業化研究

マルホ株式会社 京都 R&D センター

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)の製

品化とは、各製品の開発コンセプトを実現するためにどういう製品にするのかを具体的にイメージして、製剤化研究⇒工業化研究⇒生産化研究の各工程を通し目に見える形にすることであるとご教授いただいた。

製剤化研究に関して各剤形の特性および概要をお話頂き、複数回に渡り実施されたフィールド調査結果を拝見し、医療現場のニーズに即した処方設計の必要性を理解した。具体的には、皮膚科医師は1st-choiceとして軟膏剤、2nd-choiceではローション剤(特に乳剤性)およびクリーム剤を選択すると回答されており、製剤研究者として臨床における製剤選択基準を深く認識しておく必要があると感じた。この点に留意することに加え、製剤設計を行う際には有効性、安全性や品質(安定性)を確保するとともに工業生産性や使用感も十分に考慮すべきであることを学んだ。

工業化研究において、実生産スケールを意識した小スケールでの製造プロセス検討が必要であり、好ましくは一貫して同一機構の製造機器を使用し、特に攪拌部に関しては相似形であることが重要になると学んだ。さらに、製剤品質に影響を及ぼす工程を明確にすることで重要工程を把握し、重要工程を中心に各種製



講義風景

造工程条件の妥当性と許容範囲の確認を行う検討が必須となることを学んだ。

生産化研究において、同一製造仕様で3ロット調製し、品質試験結果を基に製造仕様の妥当性確認を行うことを学んだ。また、周速やパス回数といったパラメータを変化させた際の製剤品質や製造メカニズムの異なる乳化機で調製した製剤品質を評価することも、生産化研究にあたり重要な観点となることを学んだ。

講義2 半固形剤向け外用剤用容器と要求機能について 大成化工株式会社 開発技術企画室

中尾 正治 先生

各剤形に適した包装形態、保護性・安全性・使用性などの要求機能を付与して設計された容器形態(アルミチューブ・プラスチック製ジャー容器)について、その特徴や仕様に関してご説明いただいた。

アルミチューブはバリア性・遮光性が高く、取り出し量のコントロールが容易であり、更に一貫製造ラインによる生産性の高さなどの利点があることから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(TE)機能を付与することができるため、不正開封を防止することが可能である。これに対しプラスチック容器の利点としては、形状・機能設計の自由度が高く、他材料と比較して軽量であり、製品立ち上げ期間が短いことが挙げられる。

近年では付加機能容器として、偽造薬対策用のホログラムキャップ容器、子供が容易に開栓出来ないチャイルドレジスタンス容器、ボトルとキャップが外れないことでキャップ紛失の防止が可能なTOジャー容器などが開発されている。

処方設計のみならず製剤に適した容器選択や付加機能を加えた容器設計も、良い製品を上市するために必要な製剤設計の一つの重要な観点であると感じた。

講義3 半固形工場におけるエンジニアリング

千代田テクノエース株式会社 生産設備本部

吉野 麦 先生

エンジニアリングの観点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。大型乳化機導入時においては、機器の操作性や洗浄性、原料投入方法といったマテリアルハンドリング、これら機器の設置スペースなど建屋設計の進捗にあわせた仕様決定が重要になってくる。具体的には、乳化装置やユーティリティー機器の形状、これらの製剤調製室内レイアウトは、製品の調製⇒充填⇒包装の流れや人の動線をもとに

決定していく。特に、溶解槽から乳化槽への投入方式は操作性及び建屋設計に大きく影響を与えるため、GMPに準拠した生産設備と建屋との両立を重視する必要がある。

高薬理活性原料の取扱いにおけるリスクアセスメント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がある。この理論を知ることによって、作業員が化合物により曝露し、この化合物が作業員に健康障害を及ぼすリスクがゼロになることは科学的に起こり得ないことを理解し、適切な封じ込め対策を備える必要性を感じた。

講義4 半固形製剤製造の実際

みづほ工業株式会社

榎本 康孝 先生

乳化と攪拌に関する物理化学的な概要、攪拌によって生じる槽内の流動状態、攪拌機や乳化装置のメカニズム、生産機へのスケールアップの考え方などについてご説明いただき、半固形製剤の基礎を理解することができた。

品質にほとんど影響を与えない製造スケールの変更として0.1~10倍(WHO)であるとされており、生産機へのスケールアップに関しては製造スケールを10倍ずつ大きくして調製していくことが基本的な考え方である。スケールアップにおいて乳化粒子径および粒度分布を制御し目的の物性を得るためには、スケールアップ前後でホモミキサーによるせん断力およびパス回数を等しくすると良い。せん断力は回転数、パス回数は乳化時間にそれぞれ依存していることから、小スケール検討ではホモミキサーの回転数をできるだけ大きく、乳化時間をできるだけ短くしておくことで、実生産スケールにおける生産効率の良い製造条件を導くことが可能になる。

■2日目(2019年9月20日)

スケールアップ製造実習

各先生方の講義をもとに、3L乳化装置(PVQ-3UN)を用いてクリーム状のエマルションを1.5kgスケールで試作した。その後2班に分かれて25L乳化装置(PVT-1-25)を用いた15kgへの、更には200L乳化装置(VT-1-200)を用いた150kgへのスケールアップ試作を実施した。製剤調製後は、得られた製剤に関して展延性試験、粘度測定、粒子径測定および粒度分布解析することで物理化学的特性評価を行った。特に展



実習風景

延性試験は近頃第十七改正日本薬局方第二追補に記載され、今後重要な試験方法となり得るとされている。本研修会では展延性試験を一人ずつ体験することができ、半固形製剤の基本的な評価手技を理解することができた。

今回のスケールアップ実習では、スケールアップ前後で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が、スケールアップした製剤について班により粒子径の差が生じてしまった。これは、水相を乳化槽に投入する速度に差異が生じ、乳化温度制御が十分でなかったためではないかと推察された。スケールアップは容易では無く、堅牢な製造仕様を確立する難しさを痛感した。

工場見学

みづほ工業株式会社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 (VKD-1-30) を紹介いただいた。真空練合装置は、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。

■ おわりに

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スケールアップについてはもちろんのこと、普段大きく意識することのなかった容器や製造建屋についても幅広く学ぶことができた。また、1日目のセミナー後に開催され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をご用意頂き、大変有意義で実りあるプログラムの研修会となった。

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、わかりやすく丁寧な講義をしていただいた先生方、細部までご配慮いただいた製造実習、およびお忙しい中工場を見学させていただきましたみづほ工業株式会社の皆様に心より感謝申し上げます。



みづほ工業株式会社 本社工場での集合写真