

上で非常に重要な因子である。本実習では、コラプス温度の測定について、装置の写真や測定結果を示しながら説明された。コラプス温度の測定法としては、電気抵抗測定法、凍結乾燥顕微鏡、示差走査熱量計(DSC)がある。電気抵抗測定法は、電気抵抗値が変化するときの試料の温度を測定することにより共晶点(コラプス温度の指標)を求める。凍結乾燥顕微鏡は、凍結乾燥が進行する様子を顕微鏡で観察し(凍結乾燥は端から進行するため、試料の端を観察する)、コラプス発生時の温度を確認することでコラプス温度を求める。凍結乾燥顕微鏡はサンプルの冷却・加熱だけでなく真空制御も可能であり、実際の凍結乾燥条件に近い状態を再現できる。DSCは、試料と基準物質との間の熱量の差を計測することによりガラス転移点(コラプス温度の指標)を求める。

### 3.3 凍結乾燥プログラム作成について

本実習では、凍結乾燥工程と乾燥プログラムの設定項目について、各プログラムを設定する際の注意点について説明がなされた。一次乾燥温度については、品温がコラプス温度を超えないように設定する必要がある。一次乾燥真空度については、水蒸気移動抵抗と入熱量を考慮して決定する必要がある。真空度を高く設定しすぎると水蒸気移動抵抗は小さくなるが、入熱量が小さくなるため、乾燥効率が落ちる可能性がある。また、昇華に伴う水分の体積増加により、真空度制御が困難になるリスクもある。真空度を低く設定しすぎると入熱量は大きくなるが、水蒸気移動抵抗が大きくなるため、乾燥効率が落ちる可能性がある。一次乾燥

時間については、品温が棚温度と一致する時間を参考に決定する。一次乾燥時間を評価する際は、サンプルの仕込み量や品温を測定するバイアルの位置などの影響を受けるため、仕込み量はフル積載とし、品温を測定するバイアルはワースト条件の箇所(中央部:乾燥時間のワースト、端部:品温のワースト)にすることが望ましい。また、品温センサーの先端は、バイアルに触れないように、バイアルの底部に挿入する必要がある。

### 4. さいごに

講義、実習及び質疑応答を通して、凍結乾燥に関する基礎から応用、法規制やガイドラインの動向、凍結乾燥のトラブル事例やその対策などを学ぶことができ、非常に有意義な研修会であった。無菌製剤の製造において、各局の規制は年々厳しくなっていることから、各種ガイドラインについて理解した上で、最新の情報について常にアンテナを張ることが重要であると再認識した。

本研修会では、オンラインでの開催が余儀なくされる状況の中で、実際の凍結乾燥工程について画像や動画を交えながら説明して下さるなど、工夫が随所に施されていた。研修生の理解を深めるための配慮と趣向を凝らした研修会を開催してくださいました共和真空技術株式会社の皆様、ご講義頂いた先生方、並びに本研修の開催・運営にご尽力くださいました製剤機械技術学会の皆様、研修生を代表して心より御礼申し上げます。

## 第14期 半固形製剤教育研修会 第3回 半固形製剤の処方研究・外用剤容器・開発および工業化研究

北川 宙輝 マルホ株式会社 研究部 工業化研究グループ

### 1. はじめに

2021年8月19日に第14期半固形製剤教育研修会の第3回目がリモートにて開催された。第3回目のテーマは「半固形製剤の処方研究・外用剤容器・開発および工業化研究」であり、各先生方に以下の内容をご教授頂いた。

- (1) 半固形製剤の処方研究と容器設計  
岩手医科大学 薬学部 山内 仁史 先生
- (2) 半固形剤向け外用剤容器と要求機能  
大成化工株式会社 中尾 正治 先生
- (3) 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

#### (4) 半固形剤の物性評価

東京理科大学 薬学部 竹内 一成 先生

## 2. 講義について

### 2.1 半固形剤の処方研究と容器設計

本講義では、「処方研究の基礎」、「褥瘡用軟膏の処方開発の実際」、および「医療現場の要望を踏まえた製品改良」についてご教授頂いた。

「処方研究の基礎」では、一般的な皮膚の組織構造や皮膚からの物質の侵入経路について学んだあと、ローション剤や軟膏剤といった皮膚などに適用する製剤の概要をご講義頂いた。

その中でも軟膏剤に注目し、軟膏剤に用いられる基剤の特徴を学んだ。軟膏剤に用いられる基剤は大きく以下の4種類に分類できる。

1. 油性基剤
2. 乳剤基剤
3. 水溶性基剤
4. 懸濁性基剤

油性基剤はワセリンや植物油などからなり、皮膚柔軟作用がある、皮膚刺激性が小さいといった特長をもつ。乳剤基剤は親水ワセリン、精製ラノリンなどからなり、薬物の配合性が良い、水で洗い流すことができ使用感に優れるといった長所がある。水溶性基剤にはマクロゴール軟膏など、懸濁性基剤には無脂肪性軟膏などがあり、これらは皮膚分泌物を吸収し除去する作用がある、水で洗い流すことができべたつかないといった特長をもっている。適応部位や病種によりこれらの基剤には向き不向きがあることから、最も効果的な基剤を用いた製剤設計を行う必要があることを学んだ。

また、製剤設計に欠かすことのできない製剤添加物の概要を学習した。製剤添加物が満たすべき要件として、以下の点が挙げられる。

1. 主薬や他の添加剤と化学変化を起こし、薬効や安全性、品質に影響を及ぼさないこと。
2. 添加物として一定の品質が保証されること。
3. 微生物学的に問題がないこと。
4. 生体に対して安全であること。
5. 目的に応じた機能があること。

また、代表的な製剤添加物として吸収促進剤を取り上げ、脂肪酸や界面活性剤といった代表例とその主な作用機序をご教授頂いた。

続く「褥瘡用軟膏の処方開発の実際」および「医療現場の要望を踏まえた製品改良」では、先生が実際に

開発に携わった製剤を題材に、製剤設計、容器選定、物性評価などの製剤開発の一連の流れを学んだ。使用する基剤により吸収性や物性が大きく変わることや、最適な製剤化のため様々な細かな研究がされていることを具体的に知ることができ、製剤開発の奥深さや難しさを自身の中に落とし込むことができた。

### 2.2 半固形剤向け外用剤容器と要求機能

本講義では、外用剤を充てんする容器について幅広くご教授頂いた。製剤化を進める上で、容器は必ず必要となるものであるが、その容器について詳しく学ぶ機会はそれほど多くなく貴重な内容を伺うことができた。

外用剤容器には様々な種類が存在しており、代表例としてジャー容器やアルミチューブ、ローション容器、スプレーポンプなどが挙げられる。また、各容器の中にも様々な加工が施された多様な容器が存在している。例えば、チューブ容器の中には、アルミニウムから成るアルミチューブや、プラスチックから成るプラスチックチューブ、プラスチックチューブ内部をアルミラミネートシートで加工したラミネートチューブなどの種類がある。これらにはバリア性・遮光性の高さや、加飾性、復元性などに違いがあり、内容物との適性や使用場面に応じた選択が可能となっている。

上記に述べたとおり、外用剤容器に求められる性能のひとつにガスバリア性がある。ガスバリア性の高い容器では、外気が容器内の製剤と接触せず製剤の品質が保たれる。ガスバリア性に関わる因子として、温度、樹脂の厚み、容器内外の圧力差、湿度が挙げられ、容器の材質によってこれらの影響の度合いが異なる。プラスチック容器では、水蒸気バリア性が求められるため疎水性の材料が使用されることが多いが、油性の製剤に対して染み出し・容器の膨潤が見られることがある。対策として、耐油性・耐溶剤性の高い材料が選択されるが、これらは水蒸気バリア性に優れないことが多く、複合材料で対応することが多い。材料の複合化は製造コストの上昇に繋がることから、万能の容器を得ることは困難であり、製剤に対して最も影響の大きい要因を見出し、要因に合わせて容器を選択することが重要である。

さらに、概論の講義を終えた後、オンライン上で実際にアルミチューブを製造する工程を拝見することができた。実際に業務で使用しているアルミチューブがどのように作られているかを見たのは初めてであり、柔らかなアルミチューブとなるまでに様々な工程を経て製造されていることが分かった。また、特殊な形を

した容器の製造では想像もしていなかったような精密な工程が含まれており、様々な技術が組み合わさりひとつの容器が完成していることを学ぶことができた。

### 2.3 医薬品外用剤の設計と開発および工業化研究

本講義では、以下の4つのポイントを中心により詳細な外用剤の知識をご教授頂き、外用剤の設計段階から製剤の商用生産法の構築まで、製剤研究のほぼ全てを網羅した講義内容であった。

1. 外用剤はどのような症状に用いられ、どのような剤形があるか。
2. なぜ外用剤には複数の剤形が必要であるか。
3. どのような方法で外用剤を設計するか。
4. どのような方法で外用剤を製造するか。

代表的な皮膚疾患として、アトピー性皮膚炎や尋常性乾癬が挙げられるが、これらの疾患以外にも体の様々な部位に皮膚疾患は存在するため、適用部位に応じた最適な剤形が求められてきた。軟膏剤は皮膚患部を覆い皮膚を保護する機能を有するが、より柔軟なローション剤は広範な部位や有毛部位への適用が容易であり、使い分けがなされている。また、貼付剤は患部を物理的に保護することができ、薬物を徐放させることで体内薬物濃度の持続が可能となる。

また、剤形は使用時の利便性を高めるだけでなく、製剤の安定性にも関連している。例えば、軟膏剤とゲル剤を比較すると、軟膏剤は熱に弱くブリーディングを生じやすい。一方で、ゲル剤は比較的熱に対し安定であり、分離などの現象は起こりにくい。しかし、ゲル剤は皮膚刺激性を有する 경우가多く、軟膏剤の方が極めて低刺激性であるといった一長一短の性質をもっている。このような性質を把握し、適応部位や使用感などのニーズに合わせて剤形を選択していく必要がある。

剤形の選定後、有効性を高めるためにさらなる設計を行う必要がある。本講義では先生が実際に開発に携わった実例を基に、薬物の皮膚吸収性の評価や、処方改良による吸収性のコントロール、使用感(感応性)の改善など、一連の処方設計の流れを学習した。

最後のテーマである外用剤の製造法では、ラボスケールでの製造法から商用生産に向けた大スケール製造へのスケールアップ検討を行う上で着目すべき項目を網羅的に学ぶことができた。特に、スケールアップの指標となる「周速」と「パス回数」について深い知見が得られ、これらの指標がスケールアップ時の製剤品質に大きな影響を与えることを知ることができた。また、スケールアップ検討において「周速」と「パス

回数」が同一となるように検討を進めることが一般的であるが、これらが同一でも同品質の製剤を製造できない事例も知ることができ、工業化検討に関する視野を大きく広げることができた。

### 2.4 半固形剤の物性評価

本講義では半固形剤の様々な物性のうち、最も特徴的な粘度とその評価法について基礎理論も含めてご教授頂いた。

そもそも粘性とは、液体が一定方向に運動し、その流れに垂直な方向に速度の差があるとき、その流れに平行な平面の両端に内部摩擦力が生じる性質のことを言う。粘性がもたらす「ずり速度  $D$ 」と「ずり応力  $\sigma$ 」は多くの純液体で比例関係となる。このときの比例係数を粘度  $\eta$  と言い、以下の式が成り立つ(ニュートンの粘性の法則)。

$$\sigma = \eta D$$

上記の式の関係が成り立つ液体をニュートン液体と言い、成り立たない液体を非ニュートン液体と言う。

また、一般に粘度は温度上昇に伴い低下することが知られている。これは、粘度を生み出している分子の分子間力が温度上昇により小さくなるためであり、Andrade が導いた下記の式により示すことができる。

$$\eta = Ae^{\frac{E}{RT}}$$

( $A$ : 流体に応じた定数、 $E$ : 流動化に必要な活性化エネルギー、 $R$ : 気体定数、 $T$ : 絶対温度)

粘度の測定法として、一般的に「毛細管粘度計法」と「回転粘度計法」の2種類の測定法が知られている。前者の測定法を用いた代表的な測定装置としてウベローデ型粘度計があり、後者では共軸二十円筒形回転粘度計(クウェット型)、単一円筒形回転粘度計(ブルックフィールド型)、円錐-平板形回転粘度計(コンプレート型)といった測定装置が知られている。複数の装置が存在しているが、測定法が同じ場合、測定原理は同一である。求める精度の高さや、測定試料の粘度に応じて測定装置の使い分けがなされている。

ローション剤やクリーム剤など、外用剤の多くは非ニュートン液体であり、回転粘度計法を用いた測定が行われることが多い。また、粘度は温度上昇に伴い低下する性質をもつため、粘度を1%の精度で測定したい場合は測定温度を誤差0.1℃以内で制御する必要がある。

近年ではマイクロレオロジーやナノレオロジーと

いった分野の研究が盛んに進められており、細胞1個単位の力学応答や細胞内小器官内の粘度を測定することが可能となっている。

## 2.5 最後に

研修会第3回では、製剤容器に関する講義や粘度の基礎理論に関する講義など、業務中で触れる機会は多いものの、あまり専門的に学習することができていなかった内容を深く知ることができた。特に、粘度に関する講義では、粘度計がどのような原理で粘度を測定しているか、粘度と温度の関係性がどれほどのもの

であるかを知ることができ、実業務での結果の考察に大いに役立てることのできる内容であった。

最後に、COVID-19の影響によりリモート開催となった本研修会でしたが、スライドだけではなく動画などもご活用して頂き、大変分かりやすい講義を実施して頂きました講師の皆様、そして、先生方や受講者同士で交流する場を設けて頂き、非常に手厚い研修会をご開催頂きました一般社団法人製剤機械技術学会のご担当者様に、この場をお借りして心より感謝申し上げます。

# 第14期 半固形製剤教育研修会 第4回 半固形製剤のスケールアップの実際【1】

高橋 花菜子 アルフレッサファーマ株式会社 サプライチェーン本部 岡山製薬工場  
生産技術部 生産技術1課

## ■ はじめに

2021年9月16日に第14期半固形製剤教育研修会の第4回目がオンラインで開催された。今回のテーマは、「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の実際【1】」であり、以下の内容をご教授頂いた。

### 講義1 乳化現象と攪拌

みづほ工業株式会社 榎本 康孝 先生

### 講義2 半固形製剤製造で使用する機械

みづほ工業株式会社 榎本 康孝 先生

### 講義3 乳化攪拌装置のスケールアップ

みづほ工業株式会社 榎本 康孝 先生

### 講義4 スケールアップを中心としたディスクッション

みづほ工業株式会社 榎本 康孝 先生

小林 和彦 先生

## ■ 講義について

### 講義1 乳化現象と攪拌

講義1では乳化現象、攪拌の目的と利用すべき作用といった基礎知識についてご教授頂いた。乳化に攪拌は必須であるが、世間は「攪拌」と聞くと「混合」とイメージし、乳化とはイメージしない。“乳化”を目的とした攪拌は、攪拌の中でも例外的な位置付けであるため、攪拌理論を改めて構築する必要がある。乳化によって生成したエマルションとは、お互いに混ざ

り合わない二種類の液体のうち、一方の液体が微粒子となって他方の液体中に分散しているものをいう。水溶液と分散液の違いについて、水溶液とは水に物質が溶解し、イオンや分子の状態が均一に存在することをいう。対して分散液とは、水に物質が粒子の状態が分散し、不均一に存在することをいう。よって、分散液(不均一系)はお互いに混ざりあっていない状態であり、「エマルション」と同じであるとわかった。

分散液中に油と水が存在する時に界面が存在し、水分子Aおよび油分子Bは全ての方向から等しく力を受けるために、力は釣り合っている。界面上の水分子Cは水相側に向かう力を受けるため、過剰なエネルギーを持つ。これを界面自由エネルギーという。人が行う仕事に例えると、限界に達するまで仕事を行うと体力を消耗する。状態としては疲労を感じ、負の方向に状態変化する。等温等圧条件下では、自然現象(ギブス自由エネルギー)でも同様のことが起こっており、平衡に達するまで仕事をするため、エネルギーを消耗し、負の方向へ状態変化する。

ギブス自由エネルギーと溶解現象を考えると、25℃(定温)で水に食塩を溶解したとき、食塩は自発的に水へ溶解する。極論を言えば、攪拌を必要としないため、水溶液の調製は容易である。対してギブス自由エネルギーと乳化現象を考えると、25℃(定温)で水に油を微細化して油滴を形成したとき、油滴(乳化粒子)は大きな界面の表面積を持つため、自発的に油

水分離が起こり、分散液の調製は困難である。25℃(定温)で水に油を微細化して油滴を形成したとき、何らかの方法で界面張力を0にすることが出来れば、界面の表面積の大きさに関係なく油滴(乳化粒子)は水中で安定に存在できる。界面張力を0に近づける方法は界面活性剤の添加である。

安定したエマルションを調製するためには、“処方的な力”と“機械的な力”の2つが必要である。攪拌とは、一般的に比較的低粘度の液体を媒体とする流体に対し、攪拌羽根によって機械的に流動を与え、様々な目的を達成させるための操作である。攪拌によって達成できる目的は全体の濃度を等しくする「濃度均一化」、全体の温度を等しくする「温度均一化」、攪拌によって生じる作用としては物質を動かす「吐出作用」、物質を細かくする「微細化作用」がある。微細化作用を引き起こす力としては、速度の差によって変形が生じる「せん断力」、短時間に泡の発生と消滅が起きる「キャビテーション力」、極めて短時間だけ働く非常に大きい力「衝撃力」がある。時間経過で自然に引き起こされる現象に対しては、攪拌による大きな吐出作用を利用するケースが多い。微細化は時間経過などの自然現象では発生しないため、界面活性剤の添加およびせん断力が必要となる。時間経過で自然に引き起こされる分散についても、微細化作用も利用するとなお攪拌作用が良い場合がある。

## 講義2 半固形製剤製造で使用する機械

講義2では半固形製剤製造で使用する低速攪拌機と高速攪拌機についてご教授頂いた。一般的なクリーム・乳液製造工程は、

- 1) 加熱・溶解工程
- 2) 乳化工程
- 3) 冷却工程
- 4) 充填・箱詰め工程

となっている。

各工程において、攪拌目的が異なるため、

- 1) 加熱・溶解工程では「吐出作用」
- 2) 乳化工程では「微細化作用」
- 3) 冷却工程では「吐出作用」

と作用を使い分ける必要があり、攪拌目的に応じた攪拌機を選定しなければならない。

攪拌機の選定について、回転数が比較的低い「低速攪拌機」は、攪拌エネルギーの多くを吐出作用に使用、回転数が比較的高い「高速攪拌機」は、攪拌エネルギーの多くを微細化作用に使用する。工程ごとに高速

攪拌機と低速攪拌機の使い分けるのは作業性において困難であるため、複合型の乳化攪拌装置がある。一般的に高速攪拌機と低速攪拌機の両方を併せ持つ“乳化攪拌装置”が使用される場合が多く、製品製造に必要な攪拌を1つの装置で行うことができる。

## 講義3 乳化攪拌装置のスケールアップ

講義3では乳化攪拌装置のスケールアップにおけるエマルションの評価方法、乳化条件の算出方法についてご教授頂いた。エマルション調製に必要な力として、処方的な力と機械的な力の2つがあると学んだが、処方的な力はスケールアップ時においても通常変更することはなく、機械的な力は使用する装置が変わったとしても“機械的な力”を等しく与える必要がある。

機械的な力は、攪拌という機械エネルギーによって強制的に液滴を作り出す。機械的な力は、エマルションの安定性、エマルションの使用性に影響する。乳化粒子の違いによって、粘性体(形が変わって元に戻らないやわらかさ)や弾性体(形が変わってもすぐに元に戻るやわらかさ)に影響がある。評価方法としては、粒子径や粒度分布で確認することが出来る。

スケールアップにおける乳化条件の算出については、例えば少量スケールではシチュー1人前であったものを、スケールアップでは10人前にする方法を考える。味、具材の切り方など、同じように作れなければいけないが、混ぜ方や混ぜる時間、火加減、具材の切り方などの条件が、量が多くなっても等しくなるように考えなければいけない。相似則の関係を考えて、条件を探ることが重要である。

## 講義4 スケールアップを中心としたディスカッション

講義4ではみづほ工業株式会社様作成の試験機による試作および中間機・生産機による試作における実演動画を視聴し、2グループに分かれ、ディスカッションを行った。

まず、ピーカーワークから試験機での調製を想定し、手攪拌から試験機攪拌となるが、グループワークでは試験機による試作時に確認すべきポイントはどこであるのかを議論した。手攪拌であると、人間の手は万能に動かすことができるため、無意識のうちに最適な条件となるような人為的操作を行っている可能性がある。対して機械は決められた動きのみをするため、できることやできないことを把握することが重要である。

次に、試験機から中間機・生産機での調製を想定し、グループワークではスケールアップが上手いか

なかったため、条件を再設定する必要がある、その条件とはどこであるのかを議論した。試験機と中間機との間で異なる点(操作)はどこか、異なる点が発生した場合、スケールアップに大きく寄与するような因子がないか、またその対応策はないかを確認、検討しなければならない。中間機での調製は、溶解槽を使用するため、設備が変化していることから単純な計算だけでは上手くいかない、機械力が異なる、調製量が増加しているため、冷却時間を変更しないと冷却できないといった点が議論の中では上げられた。

スケールアップにおける留意点について、少量スケールで仮定した乳化モデルは、本質的に不確定な要素を含むため、実際にスケールアップをしてみないとわからないことがあるが、スケールアップ理論のモデル化が正しいか、否かを検討すること。また、生産機による製品製造において、同じ“操作”や“攪拌条件”ができないことがあるが、再現することが出来ない“操作”や“攪拌条件”がスケールアップに対し、大きな

因子であるか否かを明らかにさせること。問題が発生した場合、どの工程で問題が生じたかを見つけることが重要であると学んだ。ディスカッションでは、実際のスケールアップ時にも発生し得るような問題点を考えることができ、貴重な時間であった。

## ■ おわりに

本年度より自身の業務で半固形製剤の製造設計に携わることとなり、知識が乏しいと感じており、半固形製剤教育研修会に参加し、半固形製剤の基礎知識および安定したエマルジョンの製造技術やスケールアップの考え方を細かく学ぶことができた。教育研修会で学んだ知識を今後の業務へ生かしていくと共に、さらに半固形製剤について継続的に学んでいきたいと思う。最後にオンライン開催にてこのような機会を設けて頂いた製剤機械技術学会の皆様、ご講演頂いた先生方へこの場をお借りして御礼申し上げます。

# 第14期 半固形製剤教育研修会 第5回 半固形製剤のスケールアップの実際【2】

松本 亘平 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 生産技術研究所

## 1. はじめに

2021年9月22日に第14期半固形製剤教育研修会の第5回がオンラインにて開催され、製薬企業、機械メーカー及び添加剤メーカーから約20名が参加した。今回のテーマは「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—」であり、3名の講師による以下の講義が行われた。

### 1. 高速攪拌機を用いた増粘剤の分散と溶解

講師：プライミクス株式会社

乳化分散技術研究所 所長 春藤 晃人 先生

### 2. 半固形製剤製造で使用する機械の設置に関する基礎

講師：プライミクス株式会社

技術本部 テクニカルディレクター

中村 健二 先生

### 3. 半固形製剤のエンジニアリング

講師：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

## 2. 講義について

### 2.1 高速攪拌機を用いた増粘剤の分散と溶解

プライミクス株式会社は攪拌に関する多くのノウハウを有しており、攪拌機の使い分けに関する講義であった。攪拌とは原料流体をかき混ぜ流動させる操作のことで、達成したい目的に応じて攪拌の種類を選択する必要がある。本講義では、攪拌を低速攪拌と高速攪拌の2種類に分類して説明された。低速攪拌は系内を均一にするためのマクロな攪拌(混合能力が高い攪拌)であり、高速攪拌は局所的に強い力を与えるミクロな攪拌(せん断力が高い攪拌)であると考えられることができる。したがって、低速攪拌は溶解や混合、高速攪拌は乳化や微粒化の工程を得意とする。各攪拌機器の解説の後、この2種類の攪拌の相乗効果を狙って設計された複合型機器アデホミクサー<sup>®</sup>及びクリアスタア<sup>®</sup>について解説があった。高速攪拌に混合能力の高い低速攪拌を合わせることで、より高粘度での乳化が可能となり、製造途中の粘度変化にも対応できるとのことであった。

また、増粘剤（高分子）の溶解に困るケースが多く見受けられることから、その解決策として攪拌機の利用について説明があった。増粘剤を溶解させる際、濡れた状態で放置するとダマ（ママコ）が形成されてしまうため、濡らすと同時に分散させることが望ましい。溶解するにしたい系内の粘度が大幅に上昇するが、その中で溶解と分散を両立させるためには、高速攪拌が有効であるとのことであった。具体例として、低速攪拌（プロペラミキサー）よりも高速攪拌（ホモディスパー）の方がカルメロース（CMC）を速やかに溶解させることが可能であった例が紹介された。また、投入方法や投入時の配合を工夫することによる溶解方法も紹介された。投入方法は、速やかに投入するよりもゆっくり投入する方がより速やかに溶解させることが可能であり、投入時の配合については、増粘剤を溶かさない溶液（グリセリンなど）に分散させた状態で投入することで速やかな溶解が可能となった。また、真空下で攪拌部に直接投入する方法も紹介された。泡嚙みが少なく粉体の飛散も軽減可能な方法であるとのことであった。

高速攪拌でありながら液全体を攪拌できる攪拌羽根として、テレコルタRやレヴィアスタア<sup>®</sup>の解説もあった。高い粘度域において、従来のホモディスパーよりも効率よく液を移動させることが可能な攪拌羽根であるとのことであり、動画も交えて紹介があった。また、生産機としてミキシレータ<sup>®</sup>の紹介もあった。循環羽根による自己循環機能が使用可能であり、全体を均一に混合することが可能である。また、攪拌羽根は品目に合わせて3種類の付け替えが可能とのことであった。ミキシレータ<sup>®</sup>の使用例として、CMC 2 w/v%やキサンタンガム 3 w/v%の濃度域でも、15分の短時間で均一に溶解できることが紹介された。

## 2.2 半固形製剤製造で使用する機械の設置に関する基礎

適格性評価の基本についての解説であった。適格性評価は、GMP省令「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」にバリデーションの一部として規定されている。装置またはシステムが適切に据え付けられ、正しく作動し、期待される結果が得られることを確認・記録することであり、設計時適格性評価（DQ）、据付時適格性評価（IQ）、運転時適格性評価（OQ）、性能適格性評価（PQ）が個々にまたは組み合わせて実施される。各適格性評価の例として下記が提示された。

DQ：製造業者が作成する要求仕様書と、供給業者（機器メーカー）から提出される設計仕様書が合致しているかを確認し、その記録を残すこと。

IQ：設備、システムまたは装置が、承認された要求仕様書／設計仕様書どおりであり、正しく据え付け、組み立てられていることを確認し、その記録を残すこと。

OQ：設備、システムまたは装置における、各操作条件が予定している操作範囲（DQで評価された設計仕様書に記載）で意図したように作動するかを確認し、その記録を残すこと。

PQ：設備、システムまたは装置が、承認された操作条件下で製造作業を行う時、事前に承認された規格に従って管理あるいは実施できる能力を有していることを確認し、その記録を残すこと。

また、自動洗浄装置の考え方についても解説があった。CIP（Cleaning in Place＝定置洗浄）とは、装置を分解せずに装置内部を洗浄することで、機器の分解や手洗いの必要なくなるため作業の効率と安全性が向上する。例えば、1つ前の講義で紹介があった攪拌機、アデホモミキサー<sup>®</sup>はタービンやスクレーパーなど取り外し洗浄が必要であることからCIP洗浄対応とは言えない。その一方で、クリアスタア<sup>®</sup>やミキシレータ<sup>®</sup>はCIP洗浄に対応した機器となっている。これら機器には、洗浄しやすいよう以下の工夫がなされている。

- ① 高速攪拌部の部品接合面にシール
- ② 攪拌羽根の溶接部位に溜まりがないような構造
- ③ スクレーパー固定部の隙間に洗浄水が流れる構造

## 2.3 半固形製剤のエンジニアリング

生産スケールでの半固形製剤の製造及び建屋の建設計画についての講義であった。

まず、ラインバランスについて説明があった。ラインバランスとは調製工程と充填工程の各生産量のバランスのことであるが、機器導入の際には、単にイニシャルコスト、ランニングコストのどちらかに優れた機器を導入するのではなく、ラインバランスを考えることが重要であるとのことであった。また、機器導入の際に忘れられがちな要件として、エンジニアリング上の留意点の紹介があった。例えば、釜を開放した際の最大高さ、中間製品の排出方法、操作スペース、ユーティリティの使用量、搬入ルートなどである。

高薬理活性物質の取り扱いについても説明があった。高薬理活性原料のリスクは重篤度（ハザード）と曝露度の関数で表され、曝露度に大きく起因するのは、

秤量と原料の投入工程である。秤量の際に十分な封じ込め装置を使用することや、原料投入の際に小分けして投入するシステムを採用することにより、曝露度を減少させることができると紹介があった。

また、中間製品の排出方法や容器検討についても説明があった。中間製品容器にどのように入れるのか(グラビティーフローとするのか、ポンプを使用するのか)、どのように洗浄するのか、を検討する必要があるとのことであった。容器としては、移動式(ディスプレイタイプやステンレス容器)や固定タンク式がある。紹介があった例では、固定タンク式の間接容器を介して製造機から充填機への移送を行っており、完全クローズドシステムで外部からの異物混入リスクを下げるほか、切り替え作業や洗浄作業が自動化され省人化も可能とのことであった。

建屋のレイアウトに関して、人と物の動線を考えたレイアウトや作業性を考慮したユーティリティレイアウトについて紹介があった。また大型機器の搬入据付に関して、上記エンジニアリング上の留意点でも解説があったように、検討機会があまりないからこそ抜け落ちてしまうことも多いため、本講義での注意点を事前に確認しておくことはとても重要である。

### 3. 所感

第5回では、大型機器の特性や設置及び建屋に関する内容を学んだ。研修以前は、研究者として関われる機会が少ない内容だと思っていたが、「何がリスクになるのか、ユーザーである研究者からも助言ができるよう、今回の講義内容に関して理解しておく必要はあるだろう」と講師の方からも助言があり、今回の講義内容を研究者が把握しておくことの重要性を理解した。例えば、小型機器での検討を踏まえて、大型機器に移管した際に起こりうるリスクを把握し、担当者間で共有しておくことはできると思う。普段の業務からでは学びにくい内容について知識を得られる有意義な研修会であった。第14期半固形製剤教育研修会は、今回の第5回で最後となるが、研修会を通して得た知識を業務に還元しつつ、より理解を深めていければと思う。

最後に、コロナ禍という状況の中、オンライン開催でこのような機会を設けて頂いた製剤機械技術学会の皆様、ご講演頂いた講師の先生方にこの場をお借りして御礼申し上げます。

## 紙面づくりに参加しませんか！(原稿等の募集)

「製剤機械技術学会誌」編集委員会では、紙面のさらなる充実を図ることを目的として会員各位から以下の原稿を募集しています。一般社会動向や本会関連動向、製剤機械技術に関連して日ごろ感じていること、本誌を見た感想、また紙面を飾るイラスト・写真等々、なんでも結構です。どしどしお寄せください。寄せられた原稿は下記の指針に従い編集委員会で採否を検討し、採用原稿は適宜本誌に掲載させていただきます。

### 【募集内容】

1. オピニオン(会員の声): 従来から募集しているものです。日ごろの皆様の意見をお寄せください。刷り上がり1/2から1頁以内。タイトルを付けて提出してください。
2. ショートコーナー: 本会に関連する話題(本誌記事に関するコメントも含む)、思いなどを簡潔にまとめたもので、刷り上がり1/4から1/2頁以内。専門技術用語の解説、Q&A集なども含む。
3. Book review: 本会会員に有益と思われる新書、成書の紹介、読後感等。刷り上がり1/4から1頁程度。
4. 会告: 本会主催以外の関連学会やセミナーなどの案内。刷り上がり1頁以内。
5. 会員企業からのご案内(新設): 会員企業主催のセミナー等の案内。刷り上がり1/4から1/2頁以内。
6. イラスト・写真: 本会会員オリジナルのイラスト、絵、写真など。印刷は白黒になります。たとえば歴史的な製剤機械や建築物、人物の写真にタイトルまたは逸話を添えて。必ずしも製剤機械技術に関連しない趣味の写真でも可。

### 【投稿規定】

1. 投稿資格者: 本会会員であること。
2. 文字数またはスペース: 刷り上がり1/4頁とは400字程度、1/2頁とは800字程度に相当する。
3. 採用の可否: 原稿は随時受付、採用掲載の可否及び掲載箇所・時期は編集委員会が決定する。投稿者の氏名は希望によりイニシャルも可。編集委員会により一部修正またはタイトルを付加することがある。採用された場合には、投稿者にその旨を連絡する。
4. 原稿料及び著作権: 採用された場合、薄謝を進呈する(会告および会員企業からのご案内を除く)。また著作権は製剤技術学会に属する。
5. 投稿先: 製剤機械技術学会誌 編集委員会: e-mail: info@seikiken.or.jp