

エアシャワー、エアロックの他、両扉式の滅菌機などが挙げられる。

空調設備は適切な製造環境を提供するために、空調方式、空調制御方法、エアフィルターの選定が重要となる。空調機の内部構成は工程室の清浄度設定に応じたフィルターと、一定した温湿度空気を供給するための加熱器/冷却器、加湿ユニットが必要となる。空調方式は循環空調方式、全外気空調方式、外気処理+個別空調方式があるが、ハザード雰囲気の有無や多品種切替がある場合など、製造条件やコストに応じて適切な空調方式を採用することが求められる。

### 3.4 レイアウト演習

本演習では8グループに分かれ、4種類のURSに対し各2グループでレイアウトの検討を行った。URSに基づき製造工程フローを整理し、各工程室のレイアウト、人や物の動線を考慮した廊下、更衣室、パスルームの配置の検討を行った。URSには製品が液剤または凍結乾燥製剤であることや、封じ込め対応の要否、

階数制限、見学者への配慮などの差異があった。

演習では研修会で学んだ知識の他、各参加者の業務経験に基づいた積極的な議論が行われ、大変有意義な演習となった。発表では、工場内部の大きなゾーニングに着目した提案や、充填エリアの生産機器レイアウトに重点を置いた提案、階構成とエレベータによる縦の物搬送に着目した提案など、様々なアプローチがあり非常に参考になった。

### 4. おわりに

本講義では無菌製剤工場の生産設備設計および建築設計時の留意点に加え、関連法規について理解を深めることができた。無菌管理のポイントや想定される汚染リスクに対する具体的な対応例を学ぶことができ、非常に有意義な講義であった。

最後に、昨今のコロナ禍の状況の中、オンライン開催にて貴重な講義と演習に参加させていただき、製剤機械技術学会の皆様および日揮株式会社の先生方に心より御礼申し上げます。

## 第15期 半固形製剤教育研修会 第5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— 半固形製剤の外用容器と要求機能、半固形製剤製造の実際 (1) スケールアップの考え方と測定データの読み方

岡田 貴大 リードケミカル株式会社 研究開発部

### 1. はじめに

2022年9月9日に第15期半固形製剤教育研修会の第5回目がリモートにて開催された。第5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—」であり、各先生方に以下の内容をご教授いただいた。

- (1) 半固形製剤向け外用剤容器と要求性能について  
大成化工株式会社 小川 幸弘 先生
- (2) 半固形製剤製造の実際【1】  
みづほ工業株式会社 技術開発部次長  
榎本 康孝 先生

講義 1 乳化現象

講義 2 攪拌に対する考え方

講義 3 半固形製剤製造で使用する機械

講義 4 乳化攪拌装置のスケールアップ

講義 5 スケールアップを中心としたディスカッション

### 2. 講義について

#### 2.1 半固形製剤向け外用剤容器と要求機能

本講義では、主に外用剤を充填する容器について幅広くご教授頂いた。当社では外用剤としてパップ剤やテープ剤を扱っており、その容器はアルミ袋である。その他の製剤やその容器に関しては全く知識がなく、詳しく学ぶ機会もそれほど多くなかったため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する。その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、塗布容器、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な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、医薬品などの内容物との適性や使用場面に応じて選択が可能となっている。

次にジャー容器についてだが、ジャー容器は基本的にプラスチックから成っている。プラスチックジャー容器は形状の自由度が高く、口径を大きくでき、使用性が良いというメリットがある。ジャー容器の設計において一番の重要ポイントはネジ嵌合である。容器ネジ部の嵌合設計は、製剤の安定性に関わる気密性や使用性、充填ライン適性などに関わる重要な因子となっている。また、設計のポイントとしては、次の5点の内容が挙げられる。1点目はねじ部の管理公差を踏まえたクリアランス設定にすること。2点目はネジ掛かりを考慮したネジ山の寸法形状設計にすること。3点目は適切なネジリード、条数設定、ギャップ開閉角度にすること。4点目は使用材料に適した設計にすること。5点目は製品外観を考慮したネジ設計にすること。これら5点の要因を踏まえて要求品質に即してバランスのとれた設計を行うことが重要である。

近年、環境負荷軽減と気密性を考慮した容器が求められており、ジャー容器では開発品としてプラスチックではなく天然素材樹脂として木材/生分解性混合容器やバンパー容器が作られている。前者は天然ウッドチップを50%以上混ぜ込んだ生分解性樹脂配合材料微生物の働きにより、マイクロプラスチックが生成されず、完全に分解されるという特徴がある。後者では竹を50%以上混ぜ込むことによりプラスチックの使用量を削減でき、竹独自のカビを抑制する機能や天然有機素材を使用しているため、燃やした際の有毒ガスの発生を抑える効果を持っている。本講義の最後でこれまで半固形製剤容器で担保してきた品質を異なる原料で品質を担保できるような開発を尽力していく必要があるということ学んだ。弊社でも近い課題があるので課題解決に向けて今回の講義内容を参考したいと考えている。

## 2.2 半固形製剤の実例【1】

### 講義1 乳化現象

講義1では乳化やエマルジョンとは何なのかということや攪拌の立場から乳化を考えるという基礎知識についてご教授いただいた。乳化とは水と油のような混ざり合わない2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することを示す。乳化に攪拌は必須であるが、世間一般では「攪拌」と聞くと「混合」というイメージがあり、乳化とはイメージしない。乳化を目的とした攪拌は、攪拌の中でも例外な位置づけであるので、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ジョンとは、前述したようにお互いに混ざり合わない2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関して、水溶液とは水(溶媒)に物質(溶質)が溶解し、イオンや分子の状態でも均一に存在することを示す。それに対して分散液とは、水に物質が粒子の状態でも不均一に存在することを示す。したがって、分散液(不均一系)はお互いに混ざり合っていない状態であり、その状態が「エマルジョン」と同様であることがわかった。

分散液中に油と水が存在するときに界面が存在し、水分子A及び油分子Bはすべての方向から等しく力を受けるために、両者の力はつり合っている。界面上の水分子Cは水相側に向かう力を受けるので、過剰なエネルギーを持つ。このエネルギーを界面自由エネルギーと呼ぶ。人が行う仕事に例えた場合、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(ギブスの自由エネルギー)でも同様の現象が起こっており、平衡に達するまで仕事を行うため、エネルギーを消費し、負の方向へ状態変化する。よって等温等圧条件下では仕事をする、エネルギーを消費するのでギブスのエネルギー変化量は負の値を示す、すなわち化学(状態)が変化したことを指し示す。

ギブスの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、食塩は自発的に溶解する。極論を言えば、攪拌を必要としないので、水溶液の調製は容易であることがわかる。一方でギブスの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時、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にすることができれば、界面の表面積の大きさに関係なく油滴(乳化分子)は水中で安定に存在できる。この界面張力を0に近づける方法は界面活性剤の添加である。

## 講義2 攪拌に対する考え方

講義2では攪拌によって達成できること(攪拌目的)と攪拌で利用すべき(作用)をご教授いただいた。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、明確な定義はないが一般的に比較的低粘度の液体を媒体とする流体に対して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「せん断応力」、短時間に泡の発生と消滅が起きる「キャピテーション力」、きわ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(例えば、溶解や希釈)に対しては、攪拌による大きな吐出作用を利用する機会が多い。一方で微細化作用は時間経過などの自然現象では発生しないため、界面活性剤の添加及びせん断応力が必要となる。時間経過で自然に引き起こされる分散についても、微細化作用を利用するとなお攪拌作用が良い場合がある。物質を攪拌する際は目的に応じて使用する攪拌機を吐出作用に優れたものにするのかそれとも微細化作用を得意とするものにするのかを選定する必要があるということを学んだ。

## 講義3 半固形製剤製造で使用する機械

講義3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いただき、その後みづほ工業株式会社様の本社工場に関して動画を交えて紹介いただいた。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、攪拌目的が異なるので、

- 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。

攪拌機を選定に関して、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し、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を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存在する。一般的に高速攪拌機と低速攪拌機の両方の性質を併せ持つ「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。

動画によるみづほ工業本社工場の見学では各階でどのように乳化攪拌装置が作られているのか、また作られた攪拌装置が規格に適合しているのかの確認作業が視聴できた。

## 講義4 乳化攪拌装置のスケールアップ

講義4では攪拌に対するスケールアップの考え方やホモミキサーを使用した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は処方的な力と機械的な力の2つの力が必要である。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。

スケールアップは製造規模の10倍が基本となっている。しかし、攪拌機の回転数・乳化時間一定が成り立つためには非常に大きなモーターを必要とするので実務では経済性の問題から採用できない。そのため、スケールアップの際は生産機におけるホモミキサーの回転数、乳化時間を設定する必要がある。スケールアップにおける乳化条件を算出するために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とイメージしやすい。味、具材の切り方など、同じように作ら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、量が増えても等しくなるように考えなければならない。その考え方を相似則といい、スケールアップでは機械的な力を等しくするために、相似則の関係を考えなければならない。この相似則には幾何学的相似(試験機と生産機の幾何形状を同一にし、寸法を一定にする)と力学・運動的相似(試験機と生産機の攪拌に係るパラメータを等しくする)の2種類がある。実務では前者の場合、経済性に問題が生じるため、後者の方を採用している。ホモミキサーの

攪拌に係るパラメータを一定にする必要条件としてせん断応力が等しいこと、パス回数が等しいということが挙げられる。せん断応力が等しいホモミキサーに対して同じ回数だけ通過すると、同じ大きさ・分布の乳化粒子が形成されると考えられており、スケールアップでの乳化条件は試験機と生産機各々のせん断応力とパス回数を求めることで算出することができる。

#### 講義5 スケールアップを中心としたディスカッション

講義5ではみづほ工業株式会社様作成の試作機・中間機による試作における実演動画を視聴し、動画視聴後、各演習課題に対して各自が考えた内容を先生に伝えて議論する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た。手動攪拌から試験機攪拌と変る際、試作時に確認すべきポイントはどこであるかを議論した。手動攪拌の場合、人間の手は万能に動かすことができるので、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ので注意しなければならない。今回、試験機を使用する工程である油相の均一混合工程では最終温度が設定した温度に達して攪拌されているのかやエマルジョンの冷却工程では冷却時間はどれくらいにすべきか確認する必要があるという点が議論の中で挙げられた。

次に試験機から中間機での調製でスケールアップが上手くいかず、条件を再設定する必要が生じた場合、試験機と中間機間の相違点はどこであったかをディスカッションした。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、水相の均一性混合の工程で溶解槽を使用するため、設備が変化していることから上手くいかないことや油相の移送で使用するホースの影響で冷えが生じ、それが上手くいかない原因ではないかということが議論の中では挙げられた。

スケールアップにおける留意点について、スケールアップで問題が生じた場合、どの工程で生じたかを見つけることが大事である。その問題を見つけるためにスケールを上げる前後で機械のどこに相違点があるのか適切に判断し、対処していくことがスケールアップにおいて非常に重要であるということ学んだ。ディスカッションでは、実際のスケールアップの際にも発生し得るような問題点を考察することができ、非常に貴重な時間であった。

#### ■おわりに

昨年度から継続的に自身の業務で半固形製剤のスケールアップの検討に携わっており、知識や経験が不足している部分があると感じて半固形製剤教育研修会に参加した。この研修会に参加し、半固形製剤の基礎知識、エマルジョンの製造技術及びスケールアップの考え方を詳細に学ぶことができた。教育研修会で学んだ知識を今後の業務に生かしていくと共に、半固形製剤について自主的かつ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にこの場をお借りして御礼申し上げます。

## 第15期 半固形製剤教育研修会 第6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— 半固形製剤製造の実際(2) 分散と溶解技術、機械の設置に関する基礎、 半固形剤工場におけるエンジニアリング

早苗 秀敏    テイカ製薬株式会社 製剤研究部

### 1. はじめに

2022年9月21日(水)に第15期 半固形製剤教育

研修会の第6回がオンラインで開催された。半固形製剤教育研修会は、半固形製剤に係る物理化学の知識、

処方設計の考え方、ラボから実生産機までのスケールアップなどについて幅広く学習できる研修会である。

今回は第6回目の「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—半固形製剤製造の実際(2)」に参加させて頂いたので、研修内容の様子と所感を報告させて頂く。

## 第6回研修会 講義

### 1. 高速攪拌機を用いた分散と溶解

講師：春藤 晃人 先生

プライミクス株式会社

乳化分散技術研究所 所長

### 2. 半固形製剤製造で使用する機械の設置に関する基礎

#### 1. 適格性評価の基本 (IQ、OQ)

#### 2. 自動洗浄装置 (CIP) の考え方

講師：中村 健二 先生

プライミクス株式会社

技術本部 機器設計部 機器設計課

### 3. 半固形剤工場におけるエンジニアリング

講師：吉野 麦 先生

千代田テクノエース株式会社

## 2. 講義について

### 2.1 高速攪拌機を用いた分散と溶解

講義1では、攪拌操作に関する基礎知識と高速攪拌機の選定についてご教授頂いた。

攪拌操作は、目的(混合、分散、乳化、微粒化、混練、溶解・可溶化、分離・洗浄)に合わせて、使用する機器や羽根の形状、パラメータを適切に設定すべきである。大型の羽根を有する低速攪拌機では、液全体を均一にするマクロな攪拌が可能であり、液全体を動かす「吐出能力」に優れている。小型の羽根を有する高速攪拌機では局部的に高剪断を与えるミクロな攪拌が可能であり、「剪断能力」に優れている。医薬品や化粧品製造では、増粘剤や分散系など様々な原料が使用されており、各品目で攪拌の目的に合った吐出能力・剪断能力を有する攪拌機を選定する必要がある。高粘度の液体に高剪断をかけながら液全体を動かすためには、低速攪拌の大型羽根による液全体の均一化と高速攪拌による高剪断を組み合わせた複合型攪拌機の利用が望ましい。複合型攪拌機の一例として、パドル翼とホモミキサーを有する「アデホモミキサー<sup>®</sup>」、アンカー翼と底部高速攪拌部を有する「クリアスタア<sup>®</sup>」(自動循環による自己洗浄が可能)が紹介された。機器の選

定では、攪拌の目的(乳化粒子径、分散具合)、処理量、処理液の性質などを明確にして仕様を決定することが重要である。

次に、溶解と分散についての説明を受けた。原料を効率的に溶解するためには、低分子量の原料では粘度変化は大きくないため、粒子を均一に分散させるための低速攪拌が重要となる。一方、対象が高分子(増粘剤)の場合には、溶解により粒子近傍の流体が増粘するため、高速攪拌による分散・流動が必要となる。特に増粘剤が濡れた状態で密集すると、空気などを含んだ“ダマ”や“ママコ”と呼ばれる溶解困難な塊の状態になるため、注意が必要である。ダマやママコを作らない方法としては、増粘剤粒子表面が濡れたと同時に分散させることが望ましく、増粘後も十分に全体の流動性を確保できる攪拌機を用いることが重要である。例として、攪拌容器底部から粉体原料を真空投入し、攪拌部に直接投入する方法(泡噛みや粉体飛散が少ない)が紹介された。さらに、処方による手法として、増粘剤同士の表面が接触しないように易溶性の糖や塩類を用いて粉体分散させる方法、グリセリンや油など増粘剤を溶かさな液体であらかじめ分散させる方法がある。また、攪拌羽根による流動の違いとして、ディスクカレント、ホモディスパー、レヴィアスタア<sup>®</sup>の分散力と流動性を両立した「テレコルタR」、自己循環機能を利用した自己洗浄可能な「ミキシレータ<sup>®</sup>」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

講義2では、適格性評価の基本と自動洗浄装置の考え方についてご教授頂いた。

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」にバリデーションを実施する基本的な要件として、適格性評価が規定されている。適格性評価とは、新規の据付けまたは改良した設備、システム、装置に対し、「設計時適格性評価(DQ: Design Qualification)」「据付時適格性評価(IQ: Installation Qualification)」「運転時適格性評価(OQ: Operational Qualification)」「性能適格性評価(PQ: Performance Qualification)」を個々に、または組み合わせることをいう。

DQ…設備、システムまたは装置が、目的とする用途に適していることを確認し、文書化すること。

IQ…設備、システムまたは装置が、承認を受けた

設計および製造業者などの要求と整合することを確認し、文書化すること。

○Q…設備、システムまたは装置が、予期した運転範囲で意図したように作動することを確認し、文書化すること。

PQ…設備、システムまたは装置が、承認された製造方法および規格に基づき、効果的かつ再現性のある形で機能することを確認し、文書化すること。

次に自動洗浄装置（定置洗浄、CIP：Cleaning In Place）について解説があった。CIPとは、装置を分解せずに装置内部を洗浄することである。従来型真空乳化装置（アデホミクサー）について考えると、タービン、スクレーパー、シール部などは取外して洗浄する必要があり、溶解槽の蓋部隙間や液中シール部についても適宜洗浄を行う必要があることから、従来型真空乳化装置はCIP洗浄に対応させるのは困難である。これらを解決した装置として「クリアスタア<sup>®</sup>」が紹介された。本機は槽外循環ラインや高速攪拌部のシール結合、液中シールのWメカニカルシール、低速攪拌部の溜りのない羽根の溶接構造、スクレーパー固定部の流水構造などの工夫がされており、CIP洗浄への対応が容易である。

### 2.3 半固形剤工場におけるエンジニアリング

講義3では、半固形剤工場における乳化装置の導入に関する注意点、および高薬理活性原料のリスクアセスメントについてご教授頂いた。

ラボから工場へのスケールアップにおいて、乳化装置のタイプと形状、ラインバランスに留意する必要がある。バッチサイズが大きくなるほど使用する原料が増加するとともに、作業者が装置に取り付いて作業するためにステップやステージ、リフターもしくは反転機などが必要になる。加えて、原料の投入について、性状を加味したポンプ送液、吸引投入、グラビティーフローなどの選択が必要となる。同様に、中間製品についても、バッチサイズや性状に合わせた、掻き出しや乳化槽の反転による払い出し、ポンプ送液、グラビティーフローなどの手段を選択すべきである。攪拌翼が昇降するタイプの装置では、昇降高さが設置する工場の間取りに影響するため、工場の設計段階から考慮する必要がある。つまり、乳化機選定時の要件には、製法上の要件（乳化槽用量、攪拌翼形状、各種パラメー

タ）、運用上の要件（洗浄性、メンテナンス性、操作性、コスト）、エンジニアリング上の留意点（製造時の作業性、機器重量、搬入ルート検討）が挙げられる。加えて、大量生産では数ある工程の中から律速となる作業工程を抽出し、イニシャルコスト・ランニングコストを考慮した無理のない生産計画をシミュレーションすべきである。

医薬品製造では、製造現場における人、物の動線の明確化、原料投入方法など、「機器選定」、「建築物」、「空調設備」および「操作性」の面からGMPを考慮した留意点が多数存在する。半固形製剤においても、最近ではステロイドのように高薬理活性薬物を用いた製剤が数多く作られている。これまでは専用設備や、レギュレーション中での「ある種のホルモン剤/ステロイド剤」に関しては一定条件で非専用化可能となっていたが、近年ではリスクアセスメントを行い判断する方法が取られるようになった。リスクアセスメントには、フィジカルなリスクと健康リスクを評価する2つの方法があり、健康リスクはハザード（重篤度）と曝露度（曝露のパターン）の関数である。高薬理活性薬物の性状（粉体、粒状、液状など）にもよるが、製造工程の中で薬物（有効成分）を扱う秤量・調合エリアが最も曝露リスクが高くなる。

### 3. おわりに

本講義を拝聴し、半固形製剤の実生産機の選定や攪拌操作の留意点などに関する知識をさらに深めることができ、非常に有意義であった。調製工程など製造ラインで起こり得る問題はラボスケールで発見しにくく、経験や知識がないと対応が難しいことも多い。また、新たな技術による課題への対応など、最新の情報に対し常に目と耳を向けることが重要であると再認識した。本研修会で得られた知識を反芻し、今後の業務に取り入れていきたい。

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、機器の動作、製造現場の動線などについて画像や動画を交えながら詳細に説明されていた。研修生の理解を深めるための配慮と工夫を凝らされた先生方、並びに本研修の開催・運営にご尽力され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。