

教育研修会に参加して

第17期 固形製剤教育研修会

第4回 造粒工程の基礎知識と重要パラメータ

第5回 錠剤機の構造と打錠障害

福島 一 第一三共プロファーマ株式会社 高槻工場 第一製造部 製造第一課

はじめに

固形製剤教育研修会は、医薬品事業に携わる企業の若手技術者を対象に、固形製剤の製造技術や品質評価の知識の習得を目的として開催されており、2018年度で17期を迎える。

本研修会は「医薬品製造技術と品質評価」をテーマとして、全8回の研修を通じ、固形製剤の設計や物性評価から包装工程までの医薬品製造の基礎知識に加え、工場設計とエンジニアリングに至るまで、幅広く学ぶことができる内容となっている。また、大学や製造機器メーカーと連携し、講義で知識を身につけた後、実際に製造機器を用いた実演実習や検討を行うことで、知識と技術をより深められるのも大きな魅力である。さらに参加者は製薬企業だけでなく、機器メーカーや建設会社など、様々な分野の関係者が参加しており、グループによるワークショップや交流会等を通じ、医薬業界の情報の交換や各々のネットワークの幅を広げることができる。

医薬品の製剤設計および物性評価から粉碎工程、混合工程と順を追って学んできたが、今回の研修内容は、造粒・打錠工程の講義や実習であり、私が職場で担当する工程であることから、習得を深める機会として特に楽しみにしていた回である。

今回、第4回および第5回目の研修会に参加し、製剤機械技術学会の事務局の方と縁あって、本稿の執筆をさせていただくこととなり、以下に研修内容を紹介させて頂く。

1. 研修会日程

- ・第4回「造粒工程の基礎知識と重要パラメータ」

会場：株式会社パウレック

日時：2018年7月26日(木)

- ・第5回「錠剤機の構造と打錠障害」

会場：株式会社菊水製作所

日時：2018年7月27日(金)

2. 研修内容

第4回「造粒工程の基礎知識と重要パラメータ」

講義①『医薬品製造における造粒技術と最終製剤品質に及ぼす影響について』

講師：大日本住友製薬株式会社 技術研究本部
村上 貴之 先生

【要旨】

医薬品製造における造粒工程の目的とは、流動性や成形性の向上によるハンドリング性および安定性の改善と、結合剤や添加剤を用いた原薬の表面改質による溶出プロファイルの改善である。造粒法によって得られる粒子は大きく異なるため、求める粒子に応じて適切な造粒法を選定する必要がある。また、製造パラメータや処方といった要因も最終製剤品質に大きく影響する。造粒法は主に乾式造粒法と湿式造粒法の2つに大別される。乾式造粒法とは、吸湿性を持つあるいは水や熱に不安定な原薬を乾式条件下で造粒するた



第4回 講義風景

め、密度の高い粒子が得られ、欧米では第一選択とされる。その理由として、乾燥工程が不要で、生産効率が高いためである。湿式造粒法は粒子形状や粒子径のコントロールが比較的容易であるため日本では第一選択とされており、その中でも、球形粒子が得られる高速攪拌造粒法と、多孔質粒子が得られる流動層造粒法がよく用いられる。

また、近年注目されている固形製剤の処方製法設計事例として連続生産設備の紹介があった。連続生産設備の大きな利点として、工程時間や生産量に依存しないフレキシブルな生産体制の構築と製造トラブルの発生リスク低減が挙げられる。また、連続的に生産される製品の品質保証のためPATツールを用いて製造パラメータをリアルタイムにモニタリングする手法を用いることが特徴として挙げられる。

【所感】

造粒技術だけではなく、造粒が与える後工程や最終製品への影響について触れながらの説明であったため、原薬や造粒物の特性、各製造パラメータや添加剤などの細かな部分についてイメージがしやすかった。また、SEMやPATツールによる測定データが充実していたため、造粒法の違いやパラメータの持つ意味が理解しやすい内容であったと感じた。

講義②『造粒のメカニズム、装置および重要品質特性とプロセスパラメータの相関について』

講師：株式会社パウレック 技術本部

長門 琢也 先生

【要旨】

本講義では湿式造粒法の中でも高速攪拌造粒および流動層造粒にフォーカスを当て、装置の仕組みと原理、および各パラメータが粉体や造粒物の物性に与える影響について解説する内容であった。高速攪拌造粒とは、底面を回転するブレードと呼ばれる大きな羽根で混合、側面のクロススクリューと呼ばれる小さな羽根で解砕しながら、結合液を添加するという造粒法である。特に羽根の回転数や結合剤の添加量、造粒時間が粒子の挙動に大きく影響を与え、造粒時間に比例して粒子は球形化していく傾向にある。流動層造粒とは、下部からの温風により粉末を流動乾燥させながら結合剤を噴霧して粒子を凝集させる造粒法であり、風量や結合剤の噴霧速度、造粒時間が造粒物の物性に大きな影響を与える。流動層造粒の一種として、底面でブレードロータと呼ばれる羽根を回転させながら造粒を行う転動流動層造粒がある。転動流動層造粒では、原料が難

流動性粉体であっても、流動させやすい利点があるほか、流動層造粒と比較して重質な造粒物が得られやすいという特徴がある。

また、近年ではPATツールとしてNIR（近赤外線）測定装置を用いて、水分・粒子径のリアルタイムモニタリングを行った事例も存在する。

【所感】

異なる機種や運転条件で作成された造粒物について、物性測定結果、SEM像、および全体写真などから比較が行われていた。これにより、測定結果と、ミクロおよび肉眼視点での造粒物外観を紐付けることができるため、重要品質特性とプロセスパラメータの相関についても直感的に理解しやすい講義であったと感じた。また、層内の流動の様子を、モデルを用いた動画で説明しており、流動層の基本的事項に関する理解をより深めることが出来た。

講義③『造粒技術の最新動向について』

講師：株式会社パウレック 技術本部

松井 航 先生

【要旨】

造粒技術の最新動向として、連続式攪拌混合造粒システム(CTS-MiGRA)および連続式直接顆粒化装置(CTS-SGR)の紹介がなされた。CTS-MiGRAとは、原料供給、混合、造粒、乾燥、打錠、コーティングまでの工程を、インラインで連続的に生産可能なシステムである。連続生産の主なメリットとして、装置の小型化と小スペース化ならびに、スケールアップが不要となることによる新薬開発の期間短縮や費用削減がある。一方で、各工程に従来法とは異なる機構を採用している場合、導入のための開発費や原料費が新たに必要となる点はデメリットになるが、CTS-MiGRAは部分的に実績のある装置を組み合わせで構成されているため、上記したような装置の初期検討段階のコストを抑制することができるという特徴がある。

連続式直接顆粒化装置(CTS-SGR)とは、従来の粉末へ溶液を噴きかける造粒法ではなく、溶媒または分散液からシード粒子を生成して直接顆粒を得る装置である。賦形剤核粒子を使用しないため、薬物高含量化や小型化がなされ、より服用感の良いOD錠への利用が期待される技術である。

【所感】

CTS-MiGRAの装置原理や重要品質特性と併せて、各工程のユニットについても詳細な説明があったため、理解しやすい講義であったと感じた。

実習『各種造粒設備の見学およびデモ運転』

以下の5つの造粒設備を用いた実習を行った。

- ① 攪拌造粒機 (バーチカルグラニュレーター: FM-VG-25M)
- ② 流動層造粒乾燥機 (FD-MP-01)
- ③ 転動流動層造粒機 (FD-MP-25)
- ④ 連続攪拌混合造粒機 (CTS-MiGRA-LAB)
- ⑤ 連続式直接顆粒化装置 (CTS-SGR)

各実習内容を以下に示す。

- ① 攪拌造粒機 (バーチカルグラニュレーター: FM-VG-25M) と整粒機 (コーミル: QC-U-10) の説明とプラセボ顆粒を用いた実験を行い、造粒時間の違いによる粒子の変化を、実際に粉末に触れて観察した。
- ② 流動層造粒乾燥機 (FD-MP-01) についての説明とプラセボ顆粒を用いた実験ならびに、PAT 技術としてプローブ型インライン粒度分布測定機 (Parsum) のデモ運転を行った。
- ③ 転動流動層造粒機 (FD-MP-25) の説明とプラセボ顆粒を用いて実際の流動の様子と造粒末の観察を



第4回 実習風景

行い、流動層造粒との違いを比較した。

- ④ 連続攪拌混合造粒機 (CTS-MiGRA-LAB) の供給から造粒、乾燥ユニットまでの製造条件の違いによる造粒物の変化の比較と観察を行った。
- ⑤ 連続式直接顆粒化装置 (CTS-SGR) の装置原理の説明と、実機を用いた造粒を行った。



第4回 株式会社パウレックでの集合写真

第5回「錠剤機の構造と打錠障害」

講義①『錠剤機の取り扱いとその周辺について』

講師：株式会社菊水製作所 設計課

藤崎 克人 先生

【要旨】

錠剤機の回転盤軌道上には充填部である低下器、質量調整する分量レール、予成形(脱気)する予圧ロール、本成形する本圧ロール、製品を取り出す押上レールが順番に配置され、回転盤1回転で全てを通過する仕組みになっている。錠剤機の運転時において留意すべきことは、可能な限り低い圧力で成型する、機械の清掃を正しく行う、杵と臼の適切な隙間を確保する、といった点である。周辺装置である外部滑沢装置(ELS-P1)は、滑沢剤に「-」の電位の静電気を強制帯電させ、杵臼を「+」接地することで、杵臼表面に極微量の滑沢剤を電着させることができる装置である。

【所感】

錠剤機は部品が細かく、実機の写真だと詳細が理解しにくいのが、イメージ図を用いた説明であったため理解しやすかった。また、他社からの要望や、それを改善した錠剤機の開発経緯についての説明などが興味深かった。

講義②『打錠機障害と対策について』

講師：株式会社菊水製作所 製造部長

入谷 康一 先生

【要旨】

錠剤機の組み付け時の注意点、打錠開始時及び運転時の留意点、打錠障害の事例紹介とその対応策についての講義であった。充填機構では、吸い込み動作と吐き出し距離が充填性に影響し、フィードシュの種類の違いによって、回転盤の回転数を上げた場合の充填性が変わり、打錠圧や質量のバラつきにも影響が出てくる。打錠時において重要になってくることは、フィードシュと回転盤、スクレパーと回転盤との隙間の間隔が重要であり、この間隔が狭すぎると回転盤や杵と接触してしまい、錠剤やパーツの割れ欠け及び異物混入の危険性がある。

また、錠剤質量と厚みには相関があり、打錠圧による管理が可能であるが、打錠圧と錠剤硬度および厚みは単純に一次関数的な比例関係ではなく、打錠圧が低すぎるとスティッキングが、高すぎるとキャッピングが発生しやすくなる。そのため、錠剤硬度や厚みの規格幅を考慮した適切な打錠圧の設定が求められる。



第5回 講義風景

【所感】

起こり易いトラブル事例や質量変動などの特殊な事例を、実際の検討結果や講師自身の経験談を交えながら、研究者目線、製造現場目線、製造機器メーカー目線とが集約された内容であり、打錠原理と対策についての理解が深まったと感じた。

実習『各種錠剤機の見学およびデモ運転』

以下の3つの錠剤機を用いた実習を行った。

- ① 回転盤脱着水洗回転式錠剤機(AQU3-A)
- ② 高速回転式錠剤機(AQUG-J)
- ③ 高速回転式錠剤機(AQUG-B)

実習内容を以下に示す。

- ① 錠剤機内にCIP洗浄機能と自動乾燥機能の備わっている錠剤機(AQU3-A)と、錠剤測定機(TM5)を実際に運転させながら、装置の仕組みと留意点、打錠と錠剤測定機の原理を学んだ。
- ② 回転盤の脱着が可能な錠剤機(AQUG-J)を用いて、



第5回 実習風景

実際に回転盤などの取り外しと組み付けを行っている様子を見学しながら、その仕組みや留意点などを学び、併せて外部滑沢装置 (ELS-P1) の実機を見学しながら電着原理を学んだ。

- ③ 錠剤機 (AQUG-B) を運転させながら充填質量を制御して平均圧力のバラつきを小さくする AWC 制御の原理を学んだ。

3. 最後に

本研修会を通じて、造粒工程および打錠工程に関する技術を学び、それらの知識を深めることができた。日々の業務で高速攪拌造粒機や流動層造粒機などを扱っているが、講義で装置の原理や各パラメータの意味を改めて学ぶとともに、実習で転動流動層造粒機や

直接顆粒化装置に初めて触れ、その中で新たな発見も多く、非常に勉強になった。また、錠剤機は扱ったことがなかったが、講義と実習を通じ、錠剤機の基本原理から操作方法、留意点や錠剤機の構造だけでなく、トラブル対策など、打錠工程に関して幅広く学ぶことができた。本研修会も残り3回となったが、日々の業務で活かすことができるよう、更なる技術と知識の習得をめざし受講していきたい。

末筆ではあるが、ご多忙の中にもかかわらずご講演および実習のご指導を頂いた株式会社パウレック、株式会社菊水製作所の皆様、講義を頂いた先生方、本研修会の開催にご尽力頂いた製剤機械技術学会の皆様に心より感謝申し上げ、第4回および第5回の研修会報告の結びとさせて頂く。



第5回 株式会社菊水製作所での集合写真