

教育研修会に参加して

第18期 固形製剤教育研修会

第4回 錠剤機の構造と打錠障害

第5回 造粒工程の基礎知識と重要パラメータ

柚木 拓磨 佐藤製薬株式会社 生産管理部 購買課

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、2019年度で18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、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。参加者は、製薬企業のみならず、機器メーカー、建設会社など、幅広い職種の関係者と交流及び情報交換が可能であり、こちらも大きな魅力のひとつとなっている。

医薬品の製造フローに従って、物性評価から原薬粉碎、混合工程等を学んできた。今回の研修では、造粒工程及び打錠工程の講義、実習であり、固形製剤製造にとって最も大切な工程の一つであると言える。

今回、第4回及び第5回の研修会に参加し、製剤技術学会の事務局と縁あって、本稿の執筆を担当させて頂くことになり、以下に研修内容を紹介させて頂く。

1. 研修会日程

第4回「錠剤機の構造と打錠障害」

会場：株式会社菊水製作所

日時：2019年9月12日（木）

第5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：2019年9月13日（金）

2. 研修内容

第4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：菊水製作所 技術部 設計課

村田幸司 先生

【要旨】

打錠機の構造は、充填部である低下器、質量調整をする分量ルール、脱気をする予圧ロール、本形成をする本圧ロール等からなり、回転盤でこれら各々のプロセスが関連している。錠剤製造の3つの基本は、①可能な限り低い圧力で成形すること。②機械の清掃と潤滑を正しく行うこと。③杵と臼を良好な状態に保つことである。金型の規格は、米国製薬協会がまとめたTSM7版が国際規格として幅広く使用されている。AWC圧力制御とは、回転盤1周毎の固有ばらつきを1つの山とすると時間経過とともに傾向的な質量変動を元に戻すように制御することが可能である。周辺機器では、外部滑沢装置の紹介があった。滑沢剤にマイナス電位の静電気を強制帯電させ杵臼をプラス接地することで杵臼表面に極微量の滑沢剤を帯電させる装置である。また連続直打システムの紹介もあった。



第4回 講義風景

【所感】

打錠機の構造についてわかりやすく理解することができた。最新の技術等の紹介があり、今後の打錠機について学ぶことができた。また近年のトレンドである連続生産についても興味深い講義を聞くことができた。

講義②「打錠障害とその対策について」

講師：菊水製作所 製造部長

入谷康一 先生

【要旨】

打錠機組み付け時の留意点は、主にメタルタッチをしないこと、全ての安全カバーを取り付けること、打錠作業開始前に2回転以上の手回しをすることである。特に重要なポイントとなるのは隙間ケージを使用し適切な隙間を確保することである。適切な隙間がなければ、上記にも記載があるようにメタルタッチの原因となり、製品中への金属片の混入の恐れが発生する。打錠開始・運転時の留意点は、①装置全体の目視確認、②低速運転を10秒程度実施し、ジャバラの挙動に問題ないかを確認するが重要である。運転中の打錠機トラブル事例は、ジャバラの脱落・打ち込みが挙げられる。主な打錠障害は、キャッピング、ラミネーション、バインディング、スティッキング等が挙げられる。それぞれの事例に沿った対応が必要となる。

【所感】

医薬品の製造では、薬効だけでなく、外観不良及びコンタミ、異物混入は絶対にあってならない。そのためには、正しい準備、設定、清掃等が重要であること

を改めて認識できた。また打錠障害に対する事例紹介によって、今後に活かしていける内容であった。

実習

- ① 錠剤機 AQUG-B を使用した制御の説明
- ② 錠剤機 AQU3-A を使用した打錠実習
- ③ 錠剤機 AQUG-J を使用した回転盤の実演

実習内容を下記に示す。

- ① 錠剤機 AQUG-B を使用して充填質量の制御を実施し、平均圧力の差異を減少させる原理を学習した。
- ② 錠剤機 AQU3-A を使用して錠剤機内に CIP 及び自動乾燥機能について学んだ。
- ③ 錠剤機 AQUG-J を使用して回転盤の脱着方法及び清掃方法、また脱着及び装着の留意点について学んだ。



第4回 実習風景



第4回 株式会社菊水製作所での集合写真

第5回「造粒工程の基礎知識と重要パラメータ」

講義①「固形製剤の製造における造粒工程の詳細と次工程（乾燥、混合、打錠工程）に及ぼす影響」

講師：エーザイ株式会社 池松康之 先生

【要旨】

内服固形製剤の製造方法には、湿式造粒法、直接打錠法（欧米の OTC 関連では主流）、乾式造粒法がある。造粒顆粒の形成機構は、圧密化されることにより、負圧が大きくなり、粒子同士が合一する。更に圧密化されることで、造粒溶媒が顆粒表面に移動して造粒が促進される。また造粒の終点は、消費電力をモニタリングすることで、決定可能である。顆粒の造粒性の評価として粒度別含量を確認することが重要である。

流動層造粒機は、粉体層に分散されたスプレー液滴を付着湿潤させ、粒子同士の衝突が相乗し、さらに付着凝集が促進される機構である。流動層の異常現象の代表例として、チャネリング及びスラッシング、バブリング、ケーキング等が挙げられる。

乾燥工程の目的は、次工程の処理をやすくする、物理的な性質を改善、輸送や貯蔵を軽減、製剤の変質・劣化の防止、配合変化の防止がある。また乾燥工程の各種パラメータに対して、管理・モニタリングすることが重要である。

【所感】

造粒及び混合、打錠工程の本質的な意味、評価方法が幅広く学習できた。また査察官の視点等、普段とは異なる視点からこれらの工程を見ることができた。この作業を実施することで、製剤品質にどのような影響が出るのかを理解することが大切である。

講義②「造粒のメカニズム、装置及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 内田和宏 先生

【要旨】

攪拌造粒の重要品質特性、重要パラメータとして仕込み量、ブレード回転数、クロススクリュウ回転数、造粒時間がある。これらのパラメータの変動によって、粒子径及び粒子質量がともに変動する。バインダー液量を多くすると、粒子径、密度ともに大きくなる。講義内では、造粒時間による造粒物 SEM 写真、結合剤添加による造粒物写真が提示された。

流動層プロセスの重要因子は、層内水分、スプレー速度、アトマイズ空気量、ミスト径がある。転動流動層を流動層と比較すると、流動不良が生じにくい、表面形状が滑らかで充填性に優れる、コーティング・レ

イアリングが容易、多彩な粒子加工ができることがメリットである。

最後に PAT ツールを使用した湿式造粒工程中に品質管理事例の紹介があった。PAT ツールを使用することによって、NIR 水分測定によるフィードバック制御、リアルタイムのモニタリングが可能となる。

【所感】

造粒工程での重要パラメータ、パラメータ変動によってどのような粒子になるかを詳細に講義していただいた。また近年注目されている連続生産等の技術も紹介があり、造粒について幅広く学ぶことができた。

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 松井航 先生

【要旨】

連続式攪拌混合造粒システム CTS-MiGRA システム及び連続式直接顆粒化装置 CTS-SGR について説明があった。後者の SGR は、OD 錠への展開が期待される。連続生産化のメリットは、新薬開発のための開発期間とその費用の削減、Small Footprint、製造トラブル防止効果が高い、製品ライフサイクルに合わせた生産量の柔軟性が挙げられる。高い生産効率で作られた高品質な医薬品を病気に苦しむ患者様にいち早く、しかも安く届けることができるために連続生産が注目されている。

【所感】

近年、注目されている技術について詳細に講義していただいた。また一見、複雑そうに感じる連続生産についてポイント及びデータを提示していただいて、理解がより一層深まった。

実習

- ① 攪拌混合造粒機
- ② 流動層造粒乾燥機



第5回 講義風景

- ③ 転動流動造粒機
- ④ 医薬品連続製造設備
- ⑤ 連続式直接顆粒化装置

実習内容を以下に示す。

- ① 攪拌造粒機でプラセボ顆粒を用いた造粒の実習を行なった。造粒時間によって粒子の変化を手にとって観察した。
- ② 流動層造粒乾燥機についての説明及びプラセボ顆粒を用いた造粒過程を学習した。
- ③ 転動流動造粒機を使用してプラセボ顆粒を用いた実習を行なった。
- ④ 近年のポイントになりつつある医薬品連続製造設備について説明及び見学を行なった。
- ⑤ 連続式直接顆粒化装置の原理説明及び見学を実施した。

3. 最後に

本研修会を通して、造粒工程及び打錠工程について詳細に学習することができた。造粒工程では、特に日々の業務で使用することのない機器を実際に観察及び実習することができたのは、将来的に役に立つ大きな収穫になったと自負している。打錠工程では、様々な打錠機を学習でき、日々進歩している医薬品業界の実際

を近くで感じ取れた。また造粒工程及び打錠工程、両工程で連続生産の議題が度々挙がり、近年のトレンドについて学べた。本研修会も残すところ3回となった。日々の業務に活かすのは勿論だが、将来的に役に立ったと思えるよう研修に積極的に参加していきたい。

末筆ではあるが、ご多忙の中にも関わらずご講演及び実習のご指導をいただいた株式会社菊水製作所、株式会社パウレックの皆様、講義をいただいた先生方、本研修会の開催にご尽力いただいた製剤機械技術学会の皆様にご心より感謝を申し上げ、第4回及び第5回の研修会報告の結びとさせていただきます。



第5回 実習風景



第5回 株式会社パウレックでの集合写真