

教育研修会に参加して

第13期 半固形製剤教育研修会 第2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—

高野 崇廣 グラクソ・スミスクライン株式会社 生産部 液剤・外用剤課

○はじめに

2019年8月29日(木)、30日(金)の2日間にわたり、第13期半固形製剤教育研修会の第2回を富山県にて開催した。第2回の研修テーマは、「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—「処方設計及び工業化研究と工場見学」」であり、半固形製剤の処方研究と容器設計、安全性評価、エマルジョン・ゲル・液晶製剤と機能の賦与についての講義に加え、2つの医薬品工場見学と大変充実した研修会となった。

1日目は午後シミック CMO 株式会社 富山工場にて工場見学を実施した。2日目は午前中に富山県民会館にて3つの講義を受講し、午後に株式会社池田模範堂 富山工場の見学を実施した。前回研修会で参加いただいた研修生の声を反映し、今回は見学する工場を2箇所とすることで、見学時間及び質疑応答時間が増え、充実したものとなった。

○研修1日目

シミック CMO 株式会社 富山工場 工場見学

今回の研修会はシミック CMO 株式会社の富山工場の見学より始まった。工場見学を行うにあたり、始めにシミック CMO 株式会社 富山工場 佐藤工場長よりご挨拶を頂いた。続いて技術部グループリーダー奥野様より、半固形製剤の工業化に関して講義いただいた。講義の中で、シミックの取り組む最新の製剤技術であるマイクロニードルについてご紹介いただいた。マイクロニードルは経皮吸収できない化合物を経皮吸収可能にすることで、経口製剤の多くを経皮製剤へと展開させる技術である。注射剤の「痛み」という問題を回避し、在宅投与を一般化できる可能性を持っている。次に業務推進グループ新村様より外資メーカーのHSE (EHS) Auditに関する講義をいただいた。外資

メーカーからの監査の事例を紹介いただくとともに、EHSは省エネ、廃棄物の削減、労働災害防止といった観点だけでなく、ガバナンス、リスク、コンプライアンスが機能する体制を整えることが重要であることを学んだ。工場見学では品質試験を実施している実験室と高濃度アルコール製剤に対応した設備である第2製造棟の見学を3班に分かれて実施した。実験室では、製造環境を管理するための環境試験の内容や、分析装置に関する説明を受けた。分析装置が設置される部屋では、作業者の体を考え廃液タンクに排気装置を設けており、安全性についてよく考えられた環境であった。第2製造棟では調製、充填、包装設備に加え、ユーティリティーブースを見学した。調製室はグラビティフロー方式で設計されており、上階に溶解槽、下階に乳化工装置という効率的な配置がされていた。また、調製室内の設備は見学用の映像を撮影する室内のカメラを含めて防爆仕様であった。原料の秤量から原料の溶解、乳化工装置への投入までの一連のプロセスが非常に効率的であるだけでなく、高い安全性を備えた設備を実際に見学することができた。充填・包装工程は一貫ラインとなっており、包装工程では製品の箱詰めロボットを使用していることから、ここでも効率的且つ一定の品質を保つための設計を学ぶことができた。

○研修2日目

講義 半固形製剤の処方研究と容器設計

講師：岩手医科大学薬学部医療薬科学講座
創剤学分野
山内 仁史 先生

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、医療現場の要望を踏まえた製品改良についてご教授いただいた。処方研究の基礎では、皮膚組織の基本構造から始まり、外用剤の種類と軟膏基剤分類、



シミック CMO 株式会社での講義風景

各種基剤ごとの利点・欠点、適応する病変、代表的な軟膏の処方例について学んだ。処方例の部分では吸収促進剤の代表例を参考に、安定性や安全性といった製剤添加物として具備すべき条件を学び、数多くの処方の中から目的に応じた組み合わせを選択することの難しさを痛感した。褥瘡用軟膏の処方開発の実際では、褥瘡・皮膚潰瘍治療剤 DBcAMP 軟膏を例に、製品開発までの経緯と市販後の製品改良までのプロセスをご教授いただいた。DBcAMP 軟膏では、基剤選択の際にワセリンとマクロゴールについて比較検討をしており、基礎検討と医療現場の情報を基に主薬の安定性、塗布後の洗浄性、使用感の面からマクロゴール軟膏を選択した。主薬の安定性の課題に関して製剤は 10℃ 以下で保存することとし、低温下による製剤の固化に対してはマクロゴールの配合比と容器選択を工夫して製品化した。医療現場の要望を踏まえた製品改良では、前述の DBcAMP 軟膏について医療現場からの要望を

叶えるために実施した製品改良に関して、容器設計の重要性を含めてご教授いただいた。本講義より、製剤設計は有効成分のみならず基剤と添加物を含めた総合的な知識と、医療現場の使用実態を知ることがいかに重要なことか学ぶことができた。

講義 半固形製剤の安全性評価

講師：昭和大学名誉教授 吉田 武美 先生

本講義では、毒性学と医薬品の安全性評価、半固形製剤の安全性評価、不純物・添加剤の安全性評価についてご教授いただいた。医薬品製造の使命は、有効かつ安全である医薬品の創製である。この有効性と安全性について考えるときに気をつけなければならないことは、薬は毒にもなりうるということである。化学物質と生態との相互作用の結果引き起こされる生態への有害作用とその仕組みを解明する毒性学からのアプローチが必要となる。毒性学の知見を持って、主薬だけでなく添加剤を含めた、製剤を構成する化学物質のリスク管理をすることの重要性を学んだ。先の講義にて、使用実態を踏まえた製剤設計の難しさを学んだが、前提となる安全性評価について学ぶことで、製薬に携わる我々の重要な責任について改めて学ぶことができた。

講義 エマルション・ゲル・液晶製剤と機能の賦与

講師：株式会社コスモステクニカルセンター
鈴木 敏幸 先生

本講義では、液晶、 α -ゲルを用いた特殊な乳化法に関してご教示いただいた。液晶乳化法は、界面活性剤が形成する液晶中に分散相 (O/W エマルションでは油相) を分散・保持させて微細な乳化粒子を生成さ



シミックCMO 株式会社での集合写真

せる技術である。形成される強固な液晶膜が乳化粒子を合一から保護するため乳化安定性の向上が期待でき、液晶乳化に用いる乳化剤としては、ラメラ構造を形成しやすい2鎖型の界面活性剤が適している。様々な乳化法を知り、製剤設計の幅を広げることで、使用者が求める製剤を開発することの重要性を学ぶことができた。

工場見学 株式会社池田模範堂 富山工場

2日目の午後より、株式会社池田模範堂の富山工場にて工場見学を実施した。始めに会社案内として製品の歴史と会社概要を説明いただいた。その中で、同社の製品が支持された理由として、同社は広告に力を入れており、画期的で見ているものの印象に残る広告を出してきたこと、医薬品として初めてキャラクターを採用したこと、ブランド体系を確立し、製品の選択と集中を行ったことがあげられた。続いて、製剤の生産方法について説明を受け、工場見学はステロイド外用剤の製造に適した工場として設計された第2工場を見学した。痒み止めの液剤製造ラインを見学したが、安全面、品質面、作業面で高いレベルで設計された最先端の技術を学ぶことができた。ステロイドを秤量するグローブボックスを導入しており、装置の洗浄方法や、

作業者が室内に入場してから退場するまでの動線について交叉汚染防止、作業者の被爆防止がよく考えられていることは大変勉強となった。また、充填・包装工程はタンクの切替や製品の箱詰め、パレットへの積載作業をロボットにより自動化した工程が強く印象に残った。労働人口減少が課題となる製造業界で見本となる先進的な工場であった。

○おわりに

2日間に渡る研修により、講師の先生方の講義による基礎的な知識と経験から得られた知見の習得、最先端の技術を取り入れられた2社の工場見学と大変貴重な経験となった。また、本研修の参加者同士による輪が広がり、有意義な意見交換の場となったことも本研修実施の大きな成果である。

講師を務められた先生方、工場見学にご協力いただき、丁寧且つ詳細にご説明いただいたシミック CMO 株式会社の皆様、株式会社池田模範堂の皆様、研修会を開催して頂いた製剤機械技術学会の皆様にご借りして感謝申し上げます。



株式会社池田模範堂での集合写真