

教育研修会に参加して

第12期 無菌製剤教育研修会

第3回 液剤検査装置・充填機の基本性能と パラメータの最適化

第4回 凍結乾燥の基礎技術とバリデーション

保崎 有香 株式会社大川原製作所 開発部

■ はじめに

2017年2月3日(金)、4日(土)に第12期無菌製剤教育研修会第3回目と第4回目が実施された。第5回目と日程は前後したが、本講習会をもって1年間の研修プログラムが修了となる。本稿では、ボッシュパッケージングテクノロジー株式会社にて実施された第3回目、および共和真空技術株式会社にて実施された第4回目の講義と実習内容を紹介する。

第3回 液体検査装置・充填機の基本性能とパラメータの最適化

■ 講義内容

1. 無菌注射製造ライン

ボッシュパッケージングテクノロジー株式会社
濱田様

無菌注射製造ライン向けの充填機、洗浄・滅菌機について動画も交え紹介された。アンブル、シリンジ、バイアル瓶用の充填機を完備しており、充填方式も選択可能であり、搬送、充填、打栓、検査を一連の流れで実施できるのは国内ではBoschのみとの説明がなされた。

2. 液剤検査機 AIM シリーズリーク検査機

ボッシュパッケージングテクノロジー株式会社
須藤様

バイアル、アンブル、シリンジの液体自動検査機が紹介された。検査はカメラによる液量、色合い、打栓状況などの外観(瓶を回しながら変化部を確認)、液中、ケーキ側面への異物検査(直前で瓶の回転を止めて内部の移動物を確認)に加え、Boschの独自技術として液面に光を当て、明るさの変化で異物を検出するSD

検査を併用しており、カメラ検査では異物と見分けが付き難い気泡の除去が可能と説明された。新しいAIM8000シリーズでは処理量も従来の1.5倍の600本/分となり、カスタマイズのバラエティーも増えたとのことであった。

現在国内では一部にしか導入されていないがFDAには容器密閉システムは無菌製品には不十分で全数検査にてリーク検査を行うよう記されているため、今後徐々に全数検査が増えてくるのではと説明された。

3. その他注射剤関連機器の御紹介

ボッシュパッケージングテクノロジー株式会社
宮下様

注射剤用器具、製品の滅菌機、外洗機が紹介された。HANAG社製のゴム栓・アルミキャップ洗浄滅菌機はWFIと排水を完全に分離可能であり、コンテナ自体が乾燥中も回転するため乾燥時間を通常の1/3程度に短縮可能であるとの説明がなされた。アンブル、バイアル、カートリッジ向け外洗機(RAN30x0)は抗がん剤やホルモン剤等の高薬理活性物質、凍結乾燥製剤などに有効でキャップ部のみ保護しコンタミ防止を図り、アイソレータにも対応可能であると説明された。

■ 実習

1. 目視検査と自動検査の比較テスト

バイアル瓶内の液体サンプルについて目視検査と自動検査の比較を行った。5つのサンプル中の異物の有無を目視、APK(バイアル瓶の回転のみ機械で実施し目視確認)、自動検査にて確認した。目視ではあらゆる異物に対応できるが検査時間がかかることや疲労等により精度が安定しないというデメリットがあり、自

動検査では検査時間が1秒以内と短く精度の均一化が図れるが、撮影写真内の稼動ピクセルの面積で自動判別を行うため気泡の差別化が困難であると説明された。試験ではAPKと自動検査の回答は合致したが目視の正答率が60%程度であり、作業の難しさと自動装置の精度の高さを実感した。

2. シリンジへの充填と真空打栓のパラメータ設計とその実施

充填システムに関する基礎知識の講義とパラメータ推定の実習を行い、最後に実際の充填装置にて運転状況を見学した。充填方法には主に5種あり充填物質の粘度や結晶化などの製品特性により方式を選定し、充填針の最適な動作パラメータと組み合わせることで安定した充填が行えると説明された。実習では実際の充填針動作プログラムのパラメータをグループで計算、推定した。充填針は液面より2、3mm程度離しながら上昇させ、充填針より液垂れしないようサックバックも考慮に入れるとのことで、経験値やノウハウが重要であると感じた。

3. プラントツアー

機械見学 説明 デモンストレーション

実際の検査機の製造現場、バイアル瓶・固形剤の検査機のデモ運転を見学した。液体自動検査機(AIM8000)では1周目にて外観検査、2週目で異物検査を行う様子を現物で拝見することで実際の運転についてより理解することが出来た。固形剤用の錠剤外観検査機では錠剤の色、割線の有無、印字、サイズなどを45万錠/時で確認できるとのことで処理量に対する装置のコンパクトさも印象的だった。

第4回 凍結乾燥の基礎技術とバリデーション

■ 講義内容

1. 凍結乾燥の基礎と実際

塩野義製薬株式会社 小川様

凍結乾燥についての基礎的な部分と実際の装置設計方法について講義された。凍結乾燥は特に凍結時に大きな氷晶サイズを形成できるよう制御することがポイントであり、一次乾燥中は品温がコラプス温度以上に品質があがらないよう棚温度、真空度を適切に制御することが重要と説明された。ラボ試験より商用サイトのデザインスペースを決定する際には無塵環境などを考慮に入れ、複数回の最適化試験を実施しロット間でRp(乾燥抵抗)が均一となるよう調整すると解説され、

実績に基づくノウハウが重要であると感じた。

2. 凍結乾燥過程とバリデーション

共和真空技術株式会社 林様

凍結乾燥工程の制御ポイントとバリデーション方法について講義された。凍結乾燥の工程パラメータには棚温度、トラップ温度、真空度、壁温度があり中でも特に棚温度、真空度のバリデートが重要である。棚温度が均一であっても周囲のバイアル瓶の本数、壁からの距離などで10~100%昇華速度の差が出ることや水蒸気量の違いで真空計の測定値に誤差が生じることがあると説明された。製品温度の確認は誤差の生じやすい有線熱電対センサーに変わり、センサーを使用せずに測定する方法としてMTM法(弁を短時間閉じることで庫内圧力を上昇させ、圧力上昇値から水蒸気量を算出する方法)やTM by SR法(乾燥庫とコールドトラップの圧力をそれぞれ測定し、昇華速度、製品温度を算出する方法)が紹介された。特にTM by SR法は熱電対センサーとの合致率が全工程を通して高く、センサーの挿入が不要でアイソレータ対応装置でも対応できることから現在では最も有用な方法とされると解説された。

3. 凍結乾燥の無菌保障と規格について

共和真空技術株式会社 飯塚様

法規制についての解説と近年の査察の傾向について講義された。AGV(無人搬送車)をコンベア式にすることでアイソレータ対応可能になり無菌室エリアの縮小につながるメリットがあるがイニシャルコストが上がるのが課題と説明された。真空ポンプの逆拡散対策として近年はドライポンプの採用が主流で、パッキンなども異物発生や水溜りが生じないよう専用の形状のものを作成していると解説された。PIC/S加盟により近年徐々にコンベンショナルな施設に対する査察が厳しくなる傾向があるとのことで、導入前に各種部品、機器の十分な選定が必要であると感じた。

■ 実習

1. 電気抵抗によるコラプス温度測定

凍結乾燥を行う上で重要なパラメータとなるコラプス温度を電気抵抗測定法より求めた。これは液相と固相で抵抗値が異なる特性を利用した手法であらかじめ測定された温度と電気抵抗の測定結果から温度と抵抗値の変化量をグラフ化し、抵抗値が急変する温度をコラプス温度として読み取った。今回はNaClをサンプル

ルとして使用し、文献値は -21.5°C 、実習での測定値は -22.5°C となり簡易測定として有効な方法であると感じた。

2. 凍結乾燥顕微鏡実習

サンプルの加熱、冷却、真空引きが可能な凍結乾燥顕微鏡を用いてコプラス温度の測定を行った。実習時は -22°C 付近でNaClが固層から液相となる様子を目視確認できた。本手法は試料の試料が $2\ \mu\text{l}$ と微量で測定出来ることに加え、コラプス温度を短時間で確認できるメリットがある。

3. 凍結乾燥機操作、機構説明

凍結乾燥機試験機 (Triomaster) にて実際の運転状況を見学した。金属トレイに入った水を装置内に入れ 610Pa 付近にて沸騰後凝固する様子を目視確認し、午前中の講義内容をより理解することが出来た。装置設計のポイントとなるのは顧客の要望する予備乾燥速度に十分な配管径のコールドトラップを設計すること、試験機は小型で壁面からの距離が短いため scale up の際には輻射熱の影響を考慮すべきといった詳細説明もいただき大変参考になった。

4. 自動ローディングと密閉式凍乾機について

講義後試験機を見学した。密閉型乾燥機では始めにチューブ表面に氷膜を作り、内部に薬液を循環投入し凍結体を形成させ (アイスライニング)、乾燥後氷膜を昇華し、凍結乾燥品のみ粉碎後製品として回収する。この技術によりチューブへの薬剤付着なしで凍結乾燥

品が生成できることに加え、工場内の無菌エリアの大幅縮小を見込めるとのことで非常にメリットのある方法であると感じた。工場見学では実際の試験機を拝見したが装置は一般的な工場と同様な環境下に置かれており、この環境グレードでも無菌試験が実施可能なことが印象的だった。

■ 工場見学

最後に2015年に建設された西工場を見学させていただいた。見学時は大型の凍乾機の検査中で、工場内は冷暖房が完備されており作業員の仕事効率、安全性に配慮されていると感じた。床板に一定間隔で鉄骨ラインを入れ $F \pm 0$ にすることにより機器の平行出しの手間を省くなど各所に工夫がなされていた。

■ 所感

液体検査機・充填機、凍結乾燥の基本性能、設計方法についての理解を深める貴重な場であった。日頃取り扱っている装置と異なるタイプの実装置を拝見できて大変参考になった。

■ さいごに

新工場整備中にもかかわらずご対応いただいたボッシュパッケージングテクノロジー株式会社の皆様、休日中にもかかわらずこのような機会をご提供くださいました共和真空技術株式会社の皆様、ご講義いただいた先生方、ならびに本研修の開催にご尽力くださいました製剤機械技術学会の皆様へ研修生を代表し心より感謝申し上げます。