

式で開催いただいたシンテゴンテクノロジー株式会社の皆様、共和真空技術株式会社の皆様、ご講義頂いた先生方、ならびに貴重な学習の機会をご提供くださ

た製剤機械技術学会の皆様に、研修生を代表して心よりお礼申し上げます。

第16期 半固形製剤教育研修会 第3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— 「経皮吸収の基礎と活用、貼付剤の製剤設計、 半固形製剤の安全」

鷲 敬明 シミック CMO 株式会社 製剤開発センター

1. はじめに

2023年8月8日に第16期半固形製剤教育研修会の第3回目がりモートにて開催された。第3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—「経皮吸収の基礎と活用、貼付剤の製剤設計、半固形製剤の安全性」であり、各先生方にご教授頂いた。

(1) 貼付剤（パップ剤・テープ剤）の製剤設計

岩手医科大学
山内 仁史 先生

(2) 半固形製剤における製剤学的評価

帝京平成大学
山本 佳久 先生

(3) 医療現場における半固形製剤の使われ方

帝京大学ちば総合医療センター
飯塚 雄次 先生

(4) 半固形製剤の実践製剤設計と商品開発の展望

東京理科大学
稲木 敏雄 先生

2. 貼付剤（パップ剤・テープ剤）の製剤設計

岩手医科大学 薬学部 日本製剤学会 事務局
山内 仁史 先生

2.1 外用剤、貼付剤の分類

貼付剤はパップ剤とテープ剤に分類される。パップ剤は湿布に用いる外用剤であり、基剤に水溶性高分子を用いる。特徴として、多量の水を保有でき、患部の冷却効果を有していることが挙げられる。テープ剤は基剤に油脂性高分子を用いる。特徴として、非常に薄

くて軽く貼付部位が目立たないこと、伸縮性と粘着性に優れ稼働部位にもフィットすることが挙げられる。

2.2 インドメタシンパップ剤の有用性

インドメタシン製剤について、膝関節症の改善度をパップ剤と経口剤と比較したところ、改善度は同等であった。また、VAS（視覚的アナログスケール）において評価した結果でも、パップ剤と経口剤で同等であった。一方、経口剤では主な副作用は消化器症状や精神・神経系症状であるのに対して、パップ剤では発赤、掻痒、発疹であり、発現率は経口剤と比較して低い。インドメタシン製剤において、副作用が経口剤と比較して軽微である点において、パップ剤が有用であるといえる。

2.3 パップ剤、テープ剤の製造、品質管理、製剤評価

テープ剤に用いる接着剤にはゴム系、アクリル系、シリコン系があり、薬物溶解性、液体成分の保持能力、薬物との相互作用を考慮し、適切な接着剤を選択する。

製造工程（膏体調製→塗膏→裁断→包装）において注意すべきポイントの例として、塗膏工程では残留溶媒試験が必要になる。製剤の評価として放出試験、ボールタック試験、ピール試験、プローブタック試験があり、ボールタック試験はヒト皮膚への粘着性の参考として評価される。

投与部位から体循環血流に吸収されて薬効を発揮するケトプロフェンパップ剤について、製剤評価につい

てご説明いただいた。Microdialysis 試験では、動物種によって貼付後の製剤中の残存量が異なることが示され、開発時に考慮が必要であることが示された。また、薬物濃度は皮膚では経時的に上昇していくのに対して膝関節では顕著な変化は見られなかった。血漿中のケトプロフェン濃度は、経口投与と比較して著しく濃度が低いことが示された。

2.4 全身作用型経皮吸収製剤

全身作用型経皮吸収製剤のメリットは、一定の薬物濃度を長時間維持できること、経口投与時の肝臓での初回通過効果を回避できること、経口投与できない患者にも適用できることなどが挙げられる。デメリットは特に水溶性薬物において吸収率が悪いこと、皮膚の損傷などにより吸収が異なる可能性があること、繰り返しの貼付により皮膚がかぶれることが挙げられる。

全身作用型経皮吸収製剤に適した薬物の性質として、投与量が少ないこと、血中半減期が短いこと、融点が高いことなどが挙げられる。吸収促進剤としては角質層の脂質に作用するもの、薬物のキャリアーとして作用するものがあり、皮膚透過試験などにより選択する。

2.5 所感

経口剤との比較、製造工程で着目すべき点、評価方法の例などを幅広く具体的に示していただき、パップ剤の開発について総合的に学ぶことが出来た。また、講義資料で吸収促進剤の表を化学種ごとに作用機序の説明が記載されていたため、処方設計の際に参考にしたい。

3. 半固形製剤における製剤学的評価

帝京平成大学
山本 佳久 先生

3.1 臨床現場での軟膏剤の使用

臨床現場では軟膏剤などの半固形製剤が混合される処方が行われている。その理由として、臨床的観点からは患者のコンプライアンス向上及びステロイドの希釈効果があるためとされており、経営的側面からは、計量混合加算ができるためとされている。混合は軟膏ヘラ及び軟膏板、または機器（自転公転式軟膏混合器）により行われる。混合による懸念としては、原薬の安定性、原薬の放出性、基剤の安定性、及び患者の使用感への影響が考えられる。

3.2 軟膏剤における主成分や添加物の分布

軟膏剤には溶解型、結晶分散型、液滴分散型といったタイプがある。顕微赤外分光法により軟膏剤における主成分や添加剤の分布を観察すると、先発品と後発品では分散している結晶の大きさ、練合状態が異なることが分かり、実際の IR スペクトルが異なっている。

3.3 皮膚外用剤の混合について

ステロイドクリーム剤は大半が O/W 型であるが、ジフルコルトロン吉草酸エステル含有製剤のように製品によって基剤が異なるものもある（O 型、O/W 型、W/O 型）。ヘパリン類似物質油性クリーム（HP_{OC}）は W/O 型であり、製造販売元により粘度が異なる。ステロイドクリーム剤と HP_{OC} を混ぜた場合の安定性について講義いただいた。

ステロイド剤であるベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏（BBP_O）には結晶分散型軟膏と液滴分散型軟膏が混在している。BBP_O と HP_{OC} を自転公転式軟膏混合機にて混合し、37℃に保管した結果、組み合わせによっては半固形層と液状相への分離が見られた。分離が見られた組み合わせは、BBP_O が液滴分散型、HP_{OC} が粘性の低い品目で混合比率が 1:1 の場合であった。

ステロイド剤であるクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏（CLP_O）には、可溶化剤としてプロピレングリコールが含まれているものと含まれていないものがある。また、品目により界面活性剤の種類が異なり、HLB 値は多様である。CLP_O と HP_{OC} を混合し、37℃に保管した結果、組み合わせによっては半固形層と液状相への分離が見られた。液滴分散型の CLP_O（界面活性剤と可溶化剤の両者を含有）の中でポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40 を有する品目と、低粘度の HP_{OC} の組み合わせで分離が見られた。CLP_O 結晶分散型軟膏で界面活性剤を含み可溶化剤は含まない品目のうち、界面活性剤としてポリソルベート 80 を有する製剤はいずれの HP_{OC} との混合物においても分離が見られた。

混合物の安定性は、ステロイド軟膏に含まれる界面活性剤の性質が大きく影響する。医療現場での扱われ方を踏まえた上での製剤処方設計が望まれる。

3.4 所感

混合して使用される軟膏剤において分離する可能性があることを初めて知った。開発初期において、組み合わせで使用される可能性のある製剤を調査し、リスク

が小さい添加剤を選択することが重要であると感じた。

4. 医療現場における半固形製剤の使われ方

帝京大学ちば総合医療センター 薬剤部

飯塚 雄次 先生

4.1 軟膏の使い分け

軟膏では基剤が大半 (95% 以上) を占めるため、基剤の性質から治療に使用する薬剤を選定することが重要になる。褥瘡治療において、基剤の種類は性質から3つの種類に分けられる。滲出液を吸収する基剤、水を与える (補水性) 基剤、及び油で創傷面を保護する基剤である。褥瘡の発生直後は治療の適正水分量に対して滲出液量が多く、過剰な滲出液を吸収する必要がある。治療が進むと適正水分量に対して滲出液量が少なくなる状態になる。この段階では、水分を与え保持することが必要になる。

褥瘡治療に用いる薬剤を紹介いただいた。カデックス軟膏では、製剤の色及びガーゼへの滲出液量及び軟膏剤の色を観察し、処置方法の変更を検討する。吸水機能を持つ精製白糖・ポビドンヨード製剤では、ガーゼに滲出液があふれている場合は塗布量が少ないことが考えられ、創部が乾燥している場合は感染を制御するため、他剤 (創傷被覆材) に変更する。スルファジアジン銀クリームは W/O 型基剤であり滲出液を保持・保湿する作用があり、適正水分量より滲出液量が少ない場合に選択される。

4.2 軟膏の塗布方法

褥瘡治療外用薬はたくさん使用することが有効であることをご説明いただいた。軟膏剤では、一般的に創部に「塗布」するが、褥瘡においては創部 (死腔) に「充填」することが有効である。軟膏を「充填」したところ、2箇月後に治癒した例を紹介いただいた。

4.3 スキントラブルに使用する軟膏

保湿剤はエモリエントとモイスチャライザーに分類される。エモリエントは皮膚を被覆することにより間接的に角質水分を増加させる作用がある。モイスチャライザーは吸湿の高い水溶性成分を含み、直接的に水分を増加させる。塗布量は 2 mg/cm^2 と比較して 3 mg/cm^2 は保湿効果が高かった。塗布回数は1日1回の塗布と比較し、1日2回の塗布では著しく保湿効果が高かった。

創傷被覆剤は深い創、滲出液が多い創、感染兆候がある創には使用できないため、創の状態から切り替え

を判断する。

4.4 主治医へ処方提案するポイント

病棟薬剤師の役割は、電子カルテに使用量を示し情報共有を行うこと、処置に帯同し塗布量を確認すること、薬剤がなくなる前に医師への処方依頼を行うことである。薬剤が褥瘡にあっているかどうかを確認し、処方提案 (薬剤の提案、中止) を行う。

4.5 所感

薬剤の選択、使用頻度、使用量が治療に大きく影響することがよく理解できた。患者に処方を行うのは医師であるが、薬剤の使用と治療効果の発揮には薬剤師の力によるところが大きいと感じた。

5. 半固形製剤の実践製剤設計と商品開発の展望

東京理科大学

稲木 敏雄 先生

5.1 商品開発

「売れる」商品を作るためには利便性、認知性、価格に着目し、ニーズを把握しておく必要がある。例えば商品認知について、Z世代はこれまでの世代と異なり、インスタグラムで新しい商品やブランドを知ることが多く、従来と環境が変化していることが示された。ターゲットとする世代に合わせた広告媒体を選択することが有用である。ニーズの例として、現代では人生100年時代が到来して寿命が20年くらい延長する見込みであり、外用剤/化粧品では老化対応品が望まれることが予想される。ニーズを患者、医療関係者など幅広い範囲から取得してコンセプトを確立し、本当に必要かを現場で確認する必要がある。

医薬品の開発には10年以上の時間と数百億円規模の金額がかかり、開発の成功確率は年々低下している状況である。新型コロナウイルス治療薬にはすでに承認申請済みの医薬品の適用拡大のものがある。開発にはこうしたドラッグリポジショニングも有用であることをご説明いただいた。

5.2 実践製剤設計

医療用インドメタシン製剤の開発を例に、実践製剤設計について講義いただいた。外用剤では、化合物の性質 (溶解度、安定性、pHの影響) の他、皮膚への移行性に影響する因子の確認が必要である。インドメタシン製剤のゲル製剤では、主に対イオンによる透過度への影響、基剤の種類による吸収性への影響、塗布

後の外用剤の変化を確認し、製剤設計を行った。また、使用感を重視して基剤の選定を行った。発売後は、室温保管に対応するなど、改良を行った。

5.3 所感

講義の前半では、「売れる」医薬品がどのようなものかを幅広い点から講義いただく中で、医薬品が他剤と比較して有用な治療効果を発揮するためにも「売れる」ことが重要であると感じた。後半部分では、皮膚

への薬剤の移行について、具体的にどのような評価を行ったかを講義いただき大変勉強になった。

6. 謝辞

ご多忙の中、貴重な講義をしてくださり、質疑応答に丁寧にご対応くださった先生方に心より感謝申し上げます。また、研修会を主催いただきました製剤機械技術学会の皆様に改めて感謝申し上げます。

第16期 半固形製剤教育研修会 第4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— 「半固形製剤の設計と開発、高速攪拌機を用いた分散と溶解、 半固形製剤製造で使用する機械の設置に関する基礎」

高橋 正 東和薬品株式会社 R&D 本部 製剤技術統括部 注射・液剤開発部

1. はじめに

2023年9月8日(金)に第16期半固形製剤教育研修会の第4回目がオンラインにて開催された。半固形製剤教育研修会は半固形製剤の商品開発をはじめ、経皮吸収の基礎、物性評価、処方設計、安全性、医療現場における使用方法、さらにはスケールアップ及び洗浄の考え方、設備に関する知識などを学ぶことを目的とした研修会である。

第4回目は「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—」をテーマとし、以下の講義が行われた。今回、その講義内容を報告させて頂く。

講義内容

- ① 医薬品外用剤の工業化研究
—スケールアップ、QbD、洗浄について—
講師：マルホ株式会社 矢沼 裕人 先生
- ② 高速攪拌機を用いた分散と溶解
講師：プライミクス株式会社
乳分化散技術研究所 春藤 晃人 先生
- ③ 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：プライミクス株式会社
技術本部 システム設計部
システム課 倉掛 隆司 先生

2. 講義について

2.1 講義① 医薬品外用剤の工業化研究 —スケールアップ、QbD、洗浄について—

工業化研究について、工業化研究の要件、研究の進め方/QbD および実施例、製剤品質以外に関する検討、製造方法が与える製剤品質への影響、洗浄の基本的な方針内容を説明して頂いた。

工業化研究の要件には「品質」、「有効性」、「安全性」のほかに「利便性」、「安定供給」が求められる。工業化に必要な要件として、次の3つがある。1つ目は「製剤の均質性を含めた品質を保証すること」であり、品質を保証することで治験薬段階において、信頼性のあるデータを取得し、市販後において、有効性、安全性を保障することが必要である。2つ目は、「スケールアップ前後の品質の同等性を保証すること」であり、

治験薬が開発候補として絞り込まれた段階から治験薬と市販後の製品の一貫性を明確されていることが重要になり、同等性を保証することで有効性および安全性の適切性を確保することである。3つ目は、「安定供給のため、恒常的に生産できる製造方法であること」であり、医薬品を必要とする人へ安定して供給しなければいけないため、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造する必要がある。

外用剤の工業化研究とスケールアップの進め方では、冷却工程を含む半固形製剤の混合は複雑であり、全てのスケールで全てのパラメータを検討することは困難である。また、大きいスケールの製造検討には時間、費用、労力が必要になり、何十回も検討することは困難である。そのため、製造機械の相似性を活かし、製造工程における重要パラメータを抽出し、小スケールで製剤品質に与える影響を確認する必要がある。この過程で経験則と QbD を生かし、実生産時の運転条件を設定することが重要である。スケールアップの考え方として機器の相似性では、同一機構の機器を使用することで、機器の機構に依存するパラメータの検討を省略することができる。また、工学理論を利用することによって、スケールアップ時の製造条件の理論値を算出でき、ホモミクサーのタービンの先端速度（周速）と製剤がステーターとタービンの間隙を通過する回数（パス回数）を合わせることで条件設定できる。

経験則/QbD では、経験則において工業化検討を見据えていくと、過去の経験や知識が大きく依存するものである。QbD とは「Quality by Design」の略であり、事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解と工程管理に重点を置き、開発の中で品質を作り込む考え方である。また、QbD を活用し、リスクアセスメントを行い、経験則や知識を用いて品質に影響される可能性があるものを予測し、評価をすることも重要である。

QbD の一例として、処方決定後から「初期リスクの評価」を実施し、パイロットスケール未満及びパイロットスケール時の工業化検討で「製造工程のリスク評価」を行い、技術移転後に「管理戦略適用後のリスク評価」をし、承認後の商用生産後にも「生産開始後の継続的リスク評価」を実施していき、リスクアセスメントを行う。

製剤品質以外に関する検討において、製造時間（作業性）、安全性（危険性）、異物対策などの項目が挙げられ、工業化検討の中で最適化を行う必要がある。作

業時間では、ラボスケールからスケールを上げた際に、製造時間は一般的に長くなり、商用生産時の製造効率に影響を与えるため、適切な時間に完結させることが求められる。安全性においては、原薬が高薬理活性物質の場合、アイソレータ内での作業が必要である。また、原料を溶解する際に高温での溶解時には、火傷の危険性、飛散、交差汚染リスクも高くなるため、湿潤や局所排気の対応などが必要になる。異物対策においては、混入源を調査する必要がある、原料由来であるか、製造中の析出物や作業環境からの混入であるかを調査し、混入を未然に防ぐ必要がある。対策として、原料や資材の製造環境の確認、製造環境の改善、不溶解物を確認できる製造工程の設定、原料投入時のふるいの設置などで異物対策をすることができる。

製造方法が与える製剤への影響では、事例として3項目が挙げられた。

事例1「攪拌条件の変更」において、手攪拌と機械攪拌では製剤の分離や乳化粒子に影響することである。

事例2「乳化温度の変更」において、乳化機の回転数は固定した際に、乳化温度により乳化状態（粒子）や乳化安定性（分離）に影響するものであり、乳化状態と乳化安定性の状態が良い温度を検討することである。

事例3「冷却条件の変更」において、急冷した後に攪拌をある一定の温度で停止させた際、攪拌停止温度によって分離に影響することである。

洗浄の基本的な方針では、洗浄の目的は交差汚染の防止による患者の保護であり、同じ機器で、前に製造した製剤の残留物が次の製剤に混入することを防止する必要がある。洗浄効果に影響を及ぼす要因として、物理的な洗浄水の圧力や手洗いの手技の違いが洗浄性に影響を与える。また、化学的な洗浄剤の種類や洗浄液、さらに温度や洗浄時間も残留物に影響があるため、製剤毎に洗浄方法を確立する必要がある。

2.2 講義② 高速攪拌機を用いた増粘剤の分散と溶解

攪拌操作と攪拌機に関する知識と増粘剤の分散と溶解について、説明して頂いた。

攪拌の目的は、混合、分散、乳化、微粒子化、混練、溶解・可溶化、分離、洗浄などが挙げられる。攪拌操作とは、原料流体をかき混ぜることで流動させ、目的を達成する操作である。攪拌機の種類として、「低速攪拌機」、「高速攪拌機」、「複合型攪拌機」がある。低

速撹拌機は溶解、混合、均質化など、液の移動を目的とし、プロペラ翼、タービン翼、パドル翼、アンカー翼、リボン翼の羽根タイプが挙げられる。続いて、高速撹拌機は乳化、分散、微粒子化などの高せん断が必要な処理を目的とし、ホモディスペー、ホモミクサー、ネオミクサー[®]の羽根タイプがあり、ディゾルバー型、タービン・ステーター型が挙げられる。最後に複合型撹拌機は低速撹拌機と高速撹拌機の特徴を兼ね備えた撹拌能力で、複数の撹拌機能の相乗効果により高粘度の乳化と分散処理を行うことができる撹拌機であり、アヂホモミクサー[®]やクリアスタア[®]が紹介された。なお、選定において、撹拌目的と処理量を明確（目標粒形、粘度）にすること、粘度の変化に対応できるようにすること、さらに運転条件を明確にして仕様を決定（加圧、減圧、回転数）することが重要である。次に、分散と溶解について、粒子粒子の分散では、分散の進行は、せん断と表面のぬれの効果に依存する。低分子量の溶解において、基本的には液体に触れた表面から溶解が始まり、溶解度に応じて溶解され、低速撹拌機で粒子の沈降が生じない程度に流動させる。一方、増粘剤のような高分子の溶解においては、溶解による粒子の周りの流体が増粘され、液体の粘度が変化されるため、高速撹拌機を用いて、溶解することが重要である。増粘剤粒子表面が濡れた段階で密着していると空気などを含んだ「ダマ」や「ママコ」と呼ばれる溶解が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溶解方法として、投入時に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、増粘後の流動状態において、増粘後も十分に全体流動を確保できる撹拌機の使用が重要である。さらに、配合の工夫で増粘剤同士の表面が接触しないように、易溶性の糖や塩類などで粉体分散させる方法があり、グリセリンや油などで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。次に生産機への応用では、「ミキシレータ[®]」が紹介され、CIPにも対応した溶解槽を目的とした設計になっており、撹拌羽根と循環羽根の2段仕様とし、循環羽根の自己循環機能により構内を均一撹拌や短時間での溶解が可能になっている。撹拌羽根の特徴としては、ディスクカレント、ホモディスペー、レヴィアスタア[®]の分散力と流動性を両立とした、「テレコルタR」による撹拌が特徴である。なお、自己循環機能を利用したCIP機能を実現している。

2.3 講義③ 半固形製剤製造で使用する機械の設置に関する基礎

適格性評価の基本と自動洗浄装置の考え方について、説明して頂いた。

適格性評価とは、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、適格性評価が規定されている。新規の据付けまたは、改良した設備、システムまたは、装置に対し、適格性を個々に実施する方法と組み合わせて実施することである。評価の項目は、「設計時適格性評価(DQ)」、「据付時適格性評価(IQ)」、「運転時適格性評価(OQ)」、「性能適格性評価(PQ)」がある。

設計時適格性評価(DQ: Design Qualification)とは、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、文章化することであり、具体的には製造業者が作成する要求仕様書と供給業者から提出される設計図書が合致していることを確認し、記録に残すことである。

据付時適格性評価(IQ: Installation Qualification)とは、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、文章化することであり、具体的には承認された要求仕様書と設計仕様書どおりに正しく、据付や組み立てられていることを確認し、記録に残すことである。

運転時適格性評価(OQ: Operational Qualification)とは、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、文章化することであり、具体的には設備、システムなどの各操作条件が予定している操作範囲で意図したように作動することを確認し、記録に残すことである。

性能適格性評価(PQ: Performance Qualification)とは、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、文章化することであり、具体的には承認された操作条件下で製造作業をする際に事前に承認された規格や管理が実施できる能力を有していることを確認し、記録に残すことである。

次に自動洗浄装置(CIP)の考え方について、CIPとは「Cleaning In Place」の略で定置洗浄のことであり、装置を分解せずに装置内部にポンプなどで洗浄液を送り込む自動洗浄可能な装置である。主な洗浄方法は、タンク内を洗浄し、ノズルなどでシャワー洗浄を行い、撹拌翼を溜め洗いや循環洗浄し、配管内を一定以上の流速を確保して洗浄液を流しながら、循環洗

浄する方法である。従来型の真空乳化装置（アヂホモミクサー）で CIP 洗浄を行う場合、タービン、ステーター、スクレーパなどの取り外しを行い、洗浄する必要がある。なお、溶解槽の蓋部隙間や液中シール部の洗浄性も不十分になるため、洗浄ノズルなどを設置し、システムを構築することができても、従来型のアヂホモミクサーでは、CIP 洗浄対応は難しいと言える。一方、CIP 対応の真空乳化装置（クリアスタア[®]）では、高速攪拌部は接合面にシールがされており、液中シールは W メカニカルシールになっている。なお、槽外、槽内は縦貫攪拌に対応し、槽外循環により、洗浄ノズルの駆動が可能である。

低速攪拌部において、アンカーミクサー翼、固定翼は液溜まりのない溶接構造になっており、スクレーパ部は固定部との隙間により、洗浄水が流れる構造になっているため、CIP 洗浄の対応を可能としている。また、CIP 対応のミキシレータ[®]においては、攪拌部が底部についているため、少ない量で洗浄が可能と

なっている。

3. おわりに

本講義を受講し、半固形製剤における、工業化研究からスケールアップ、高速攪拌機の構造による特徴や実生産設備の選定方法の知識を学ぶことができた。特に小スケールからスケールアップをする際は開発段階から工業化を見据えておくことや、経験則および製造機械の相似性が重要になることを学んだ。また、小スケール時に製造工程における、重要パラメーターを抽出し、外用剤に与える粘度や分離の影響を見極めることは非常に難しいと感じた。今回の研修会を通して、学んだことを今後の業務に生かし、外用剤の知識や設備導入に関する知識を深めていきたいと思う。

最後に、今回はオンライン開催で実施され、質疑応答なども多くあり、非常に有意義な研修会でありました。今回、主催して頂いた、製剤機械技術学会の皆様、並びにご講演頂いた先生方に心より御礼申し上げます。

第16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、スケールアップの考え方、 半固形製剤工場におけるエンジニアリング」

米屋 圭祐 鹿島建設株式会社 エンジニアリング事業本部

■ はじめに

2023年9月26日（火）および27日（金）の二日間にわたり、第16期半固形製剤教育研修会の第5回がみづほ工業株式会社本社工場にて対面開催された。

1日目は「半固形製剤の外用容器と要求事項、スケールアップの考え方、半固形製剤工場におけるエンジニアリング」のテーマのもと、座学中心のカリキュラムとなっており、下記の各テーマに関する講義を受講した。

- 「半固形製剤向け外用剤容器と要求機能について」 （大成化工株式会社 小川 幸弘 先生）
- 「半固形製剤工場におけるエンジニアリング」 （千代田エクスワンエンジニアリング株式会社 吉野 麦 先生）

- 「半固形製剤製造で使用する機械とスケールアップの考え方 / 乳化と攪拌」

（みづほ工業株式会社 榎本 康孝 先生）

2日目は「半固形製剤のスケールアップ・機器・建屋」のテーマのもと、みづほ工業製乳化装置の実機を用いた実習形式の研修であった。

1日目では、半固形製剤の容器性能、外用剤工場におけるエンジニアリング、乳化製品のスケールアップ技術、および乳化と攪拌の関係性について学んだ。

2日目では、クリーム状のエマルジョン製剤を異なるスケールで試作、および各試作品を物性評価する実習を通し、スケールアップ時に留意すべきパラメータについて学んだ。

1日目の座学で学んだ内容を2日目の実習で五感を

使って学ぶことができた。また、参加者同士の交流会の場も用意されており、2日間を通して非常に有意義な研修会であった。

■ 半固形製剤向け外用剤容器と要求機能について

大成化工株式会社

小川 幸弘 先生

本講義では、半固形製剤に使用される一次包装容器としてその代表的な外用剤容器であるアルミ製チューブ、プラスチック容器を中心に解説いただいた。また、近年医薬品業界でも関心が高まっている環境負荷低減に配慮したバイオプラスチック製の医薬品容器への取り組みについて解説いただいた。

一次包装容器は製剤と直接接触する包装であるため、医薬品の有効成分、添加剤に対して物理的または化学的な変化を与えてはならないこと、また、一次包装容器は利用者が直接操作をすることから、利便性などの機能についても配慮が必要であることを学んだ。

半固形製剤は液剤に近いその特性からチューブ容器に一次包装されることが多い。中でも上述した内容物への外的影響を防ぐ高いバリア性を有するアルミチューブが最も利用されている。アルミチューブの製造工程の中で、アルミチューブを軟化させるアニーリング(焼鈍)工程があるが、本工程前後のサンプルを直接接触することで、この工程が容器の操作性向上に重要な役割を果たしていることを身をもって学ぶことができた。

プラスチック製ジャー容器は形状の自由度が高く、口径を大きくできるため利便性が高い特徴を有する。口径が大きいことから、開栓トルクの経時変化が大きくなる特徴があるため、商品開発時に開栓トルクに関する評価が非常に大切である。

環境負荷低減への取組の1つとして、医薬品の一時包装容器に対して植物由来のバイオマスプラスチック、生分解するグリーンプラスチックの適用が推し進められている。バイオマスプラスチックはすでに石油由来容器と同等の性能を有しており、化粧品用ボトルや固形製剤用のPTPシートにはすでにバイオマスプラスチックが適応されていることを学んだ。

■ 半固形製剤工場におけるエンジニアリング

千代田エクスワンエンジニアリング株式会社

吉野 麦 先生

エンジニアリング会社視点で半固形製剤工場に必要な機能について講義いただいた。半固形製剤製造の根

幹となる乳化装置はそのバッチサイズにより設備の形状、大きさが大きく変わるため、建築計画を進める前に最適な生産ラインバランスを検討し、適切な設備スケールを選定する必要がある。また、溶解槽から乳化装置への投入方式が建屋設計、および運用面に大きな影響を与えるため、あらかじめ方針を決めておくことが重要である。また、各工室間の動線効率性に考慮したレイアウト計画が工場計画の際に非常に重要になる。

人の健康に危害をもたらす高薬理活性原料の取扱いエリアに対して、適切な封じ込め機能の適用のためのリスクアセスメントとその手法について学んだ。リスクとは取扱い物質自体のハザード、およびその暴露の乗じた値の関数である。交叉汚染リスクの評価では上記パラメータに加え、潜在暴露量を対象原料の取扱量とその形状(液 or 錠 or 粉, etc.)と取扱対象工室(エリア)の封じ込め機能、および作業員関与の有無から求められる検出度を乗じた値を用いる。高薬理活性原料取扱いエリアへの封じ込め方針の決定には、取扱原料のOEL(職業暴露限界, 8時間労働平均/m³)とその取扱量、形状からECL(Engineering Control Level)を設定し、それぞれの封じ込め性能区分に合わせた設備の導入が必要である。

半固形製剤工場計画には、製造設備の特性を考慮した無駄のない建屋計画に加え、作業員の健康保護のため、取扱物質の物性およびその形状、取扱量を理解し、交叉汚染にも配慮した封じ込め設備の検討が非常に重要であると感じた。

■ 半固形製剤製造で使用する機械とスケールアップの考え方 / 乳化と攪拌

みづほ工業株式会社

榎本 康孝 先生

本講義では、乳化現象(エマルジョンの調製)について物理化学的視点で解説いただき、攪拌操作がなぜ乳化に有効か、またどのパラメータが乳化に寄与するか解説いただいた。

また、みづほ工業製攪拌機の解説、およびスケールアップの際に考慮すべきパラメータとその傾向について、乳化現象の基本原則に基づき解説いただいた。

乳化現象において、攪拌操作の微細化作用が重要であり、攪拌時に攪拌翼とケーシングの間で発生するせん断力が乳化に貢献する。微細化作用はこのせん断力が大きくなるほど強くなり、せん断力はタービン羽根とケーシング間のクリアランスが小さく、タービン羽根の周先端速度が大きいほど強くなる。乳化を目的と

した攪拌機は、高いせん断力を発揮するホモミキサーのような高速攪拌機が適している。

スケールアップの際、品質にほとんど影響を与えない製造規模の変更は0.1～10倍とWHO、EMAによって推奨されている。ただし、スケールアップ時に攪拌機の回転数、乳化時間を同様にするには、非常に大きなモータが必要となるため、実務上実現可能な回転数、乳化時間を決める必要がある。スケールアップ時にはホモミキサーが発揮するせん断力、ホモミキサーを製品が通過する回数（パス回数）が等しくなるように設計する必要があり、その傾向は仕込み量の多い乳化装置ほどホモミキサーのタービン羽根が大きくなることから、スケールが大きいほど回転数は小さく、乳化時間が長くなる傾向となる。

スケールアップの際は、試験機の条件からホモミキサーの適切な回転数と乳化時間を仮定するために、スケールアップ前後の乳化装置の特徴（タービン羽根径等）を正しく理解することが重要であると感じた。また、容量が大きくなるほど乳化時間が長くなる傾向があるため、生産現場での生産効率を考慮し、試験機での乳化時間を短くする工夫が重要であると感じた。

■ 実習 半固形製剤スケールアップ実習 / 製造

本実習では異なるサイズの真空乳化攪拌装置でクリーム状エマルジョンを調製し、それぞれの粒度分布と粘度を比較することで、模擬的なスケールアップ試験を実施した。

比較元となるサンプルは3つのグループに分かれ、各班3L乳化装置を使用し1.2Lスケールのエマルジョンを調製した。その後2つのグループに分かれ、中間機（25L乳化装置、仕込量12L）と生産機（250L乳化装置、仕込量120L）を使用しそれぞれエマルジョンを調製した。

調製工程では、油相（25 wt%）と水相（75 wt%）をそれぞれ75～80℃に加熱し、混合後にホモミキサーにより所定の回転速度で所定の時間乳化し、冷却するというものであった。乳化装置ごとにホモミキ

サーの羽根径が異なることを考慮し、せん断力とパス回数が等しくなるようホモミキサーの回転数、乳化時間を変えて調製した。

スケールアップ前後で見た目には違いの無いエマルジョンを調製できたが、2班ともにスケールアップ後のサンプルでは粒度分布のピーク粒径が大きく、粘度も高い結果となった。

生産機スケールでの調製では溶解槽から乳化槽への液送工程が不安定であったため、実際に工場に納める際は液送工程で人為誤差が起こらないような工夫が必要であると感じた。また、回転速度、乳化時間以外にも製造現場では製品に影響する数多くの要因が存在すると感じた。

■ 工場見学

みづほ工業株式会社本社工場を見学させていただき、乳化装置、溶解槽の製缶、組立エリアを見せていただいた。8tスケールの乳化装置をはじめ、非常にスケールの大きい攪拌機を多く製作されていた。製作工程ごとにゾーニングを変えるなど、管理の行き届いた製作現場であると感じた。

■ おわりに

今回の研修では、1日目で学んだ半固形製剤と攪拌機の関係性、スケールアップの基礎を、2日目の実習を通して身をもって学ぶことができ、非常に有意義な時間を過ごせた。また、普段何気なく使用していた容器1本1本に様々な工夫が施されていることや、本業のエンジニアリングについても幅広く学ぶことができた。

最後に、一般社団法人製剤機械技術学会のご担当者様に置かれまして、本講習会を企画いただき誠にありがとうございました。また、わかりやすく丁寧な講義をしていただいた先生方、細部までご配慮いただいた製造実習、およびお忙しい中工場を見学させていただきました、みづほ工業株式会社の皆様に心より感謝申し上げます。