

だじょう

打錠

障害は

起きる？

GTP-1
編



その1 打錠障害はなぜ起きる？

ここは
沢井製薬の
開発センター

私が働く技術部では
製剤研究部が作り上げた
処方、製造方法をもとに

「工業化」
つまり工場での
量産するための
技術的な課題の解決や
既存医薬品の改良を
行っています

入社1年目
技術部 宮原ハルカ

注
目
の
内
容

打錠性の「見える化」に成功

卓上型打錠工程分析装置「GTP-1」の国内1号機を保有しています。これまで感覚的に語られることが多かった打錠性を数値化し、客観的に評価できるようになりました。

技術部
製剤技術
グループ

研究部門と生産部門の架け橋としての日々奮闘

製剤技術グループは、①新製品の工業化検討、②既存製品の改良、③全規格揃え対応、④国内外における委託品目への対応など、多岐にわたる業務を行っています。研究から生産へ橋渡しを行う業務のため、製剤研究、製造現場の両方についての深い知識が求められます。生産では研究段階よりも大きなスケールで製造することが多く、そのことが原因で様々なトラブルが生じます。想定されるトラブルを未然に防ぎ、発生したトラブルに対しては原因を究明して対処していくことが我々の腕の見せどころです。生じた問題を自部署内外に共有することも重要な仕事だと考えています。

拠点が開発センターとなり、設備や装置も増強されました。この環境を無駄にしないように一丸となって取り組んで参ります。

研究と生産をつなぐ
大事な業務を
担っているんだよ！



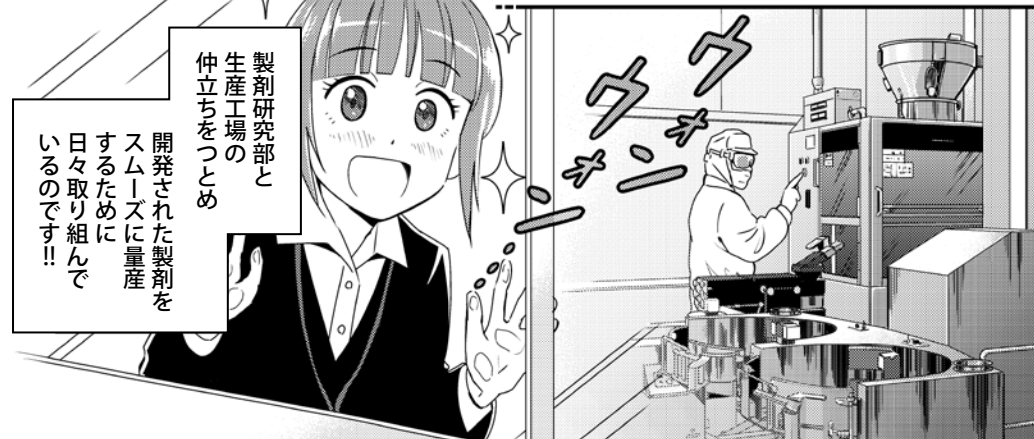
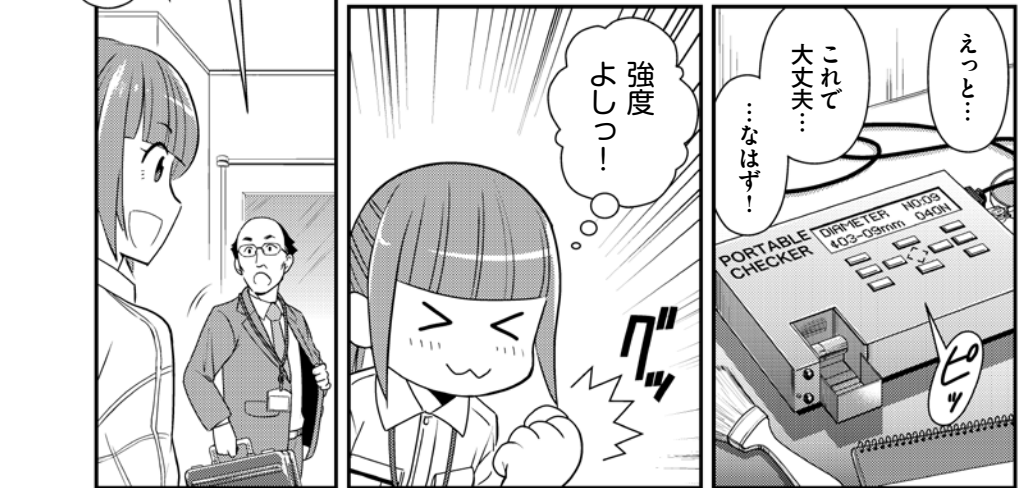
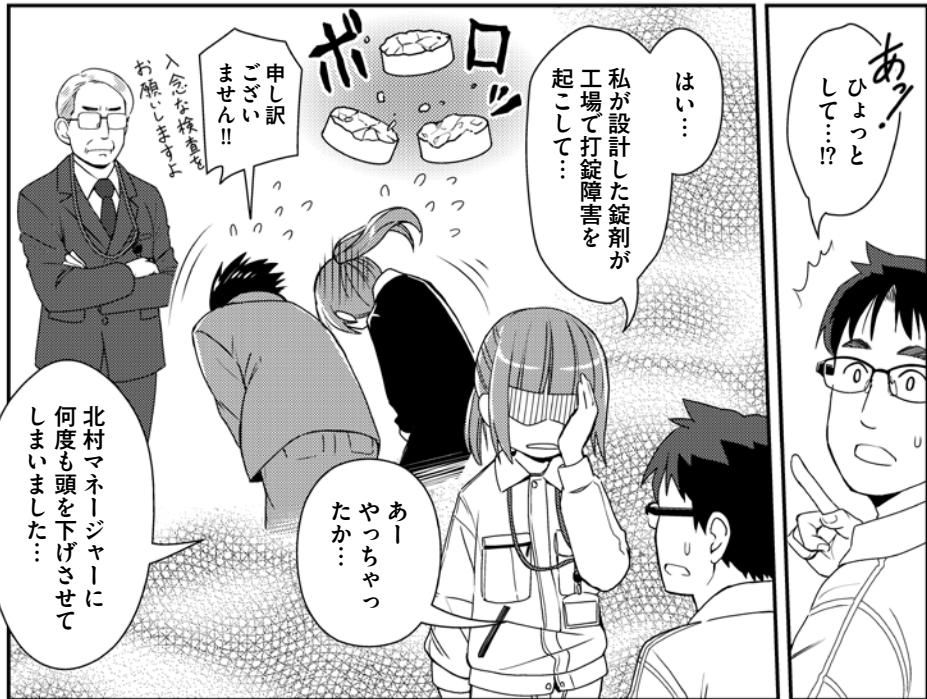
◀ 打錠機を用いて錠剤を試作しているところです。工場へのスケールアップに向けて、まずは開発センター内で製造条件の検討を行います。

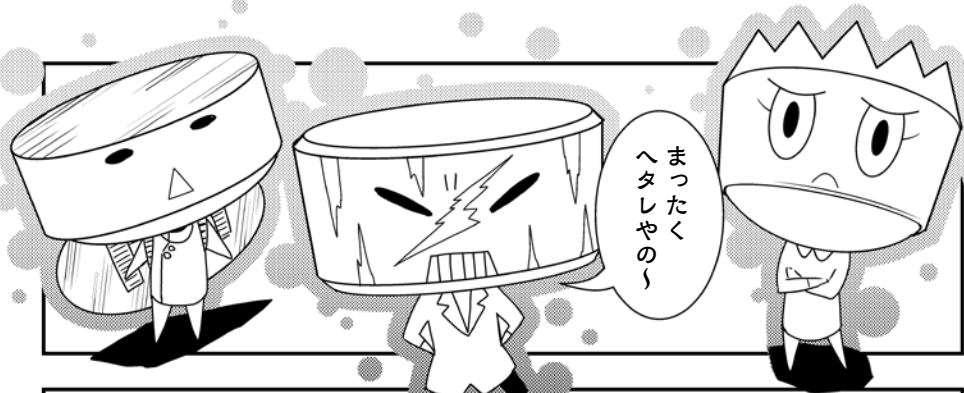


◀ 工場の立会いは多くの部署と協力しながら、円滑に新製品の立ち上げができるように検証しています。



翌日





まったく
ヘタレやの〜



宮原
やらかしたな〜

生産スケールに
乗せて打錠障害って
数百万円から
数千万円の損害が
出るもんね…

ううっ…!!
ラポてはうまく
いってたんです…



うっ!
また出た…!!

こいつらは
錠剤設計で
失敗を
繰り返すうちに
現れた
打錠障害の
精霊たち



一体何が原因
だったんだろう…

粉? 条件?
機械? 枠?

工業化って具体的な
マニュアルとか
ないんでしょうか!?

打錠工程は
職人的な勘を磨いて
身に付けていく
ものだからなあ

経験を
積んでいくしか…

ああ…

キャッピング

錠剤の上部または
下部が剥がれてしまう

ボクは…

まあいいや
頭がはがれた
だけだし

お前脳みそも
一緒にがれたん
ちゃうか!?

キャッパー

スティッキング

杵に錠剤の一部が付着し
錠剤の上部が割れてしまう

先輩たちに
聞くのもいいけど
自分で解決しようと
思わないのかしら

この小娘が

スティッカー

バインディング

白壁の摩擦で錠剤側面に
傷がついてしまう

人の顔に傷つけといて
現実逃避とは
ええ根性しとるのお!

おう
コラ
わん
コラ!

バインダー



この精霊たちは
製剤のことで
落ち込んでると
昼夜を問わず現れて
イヤミを言っ
てるのです…

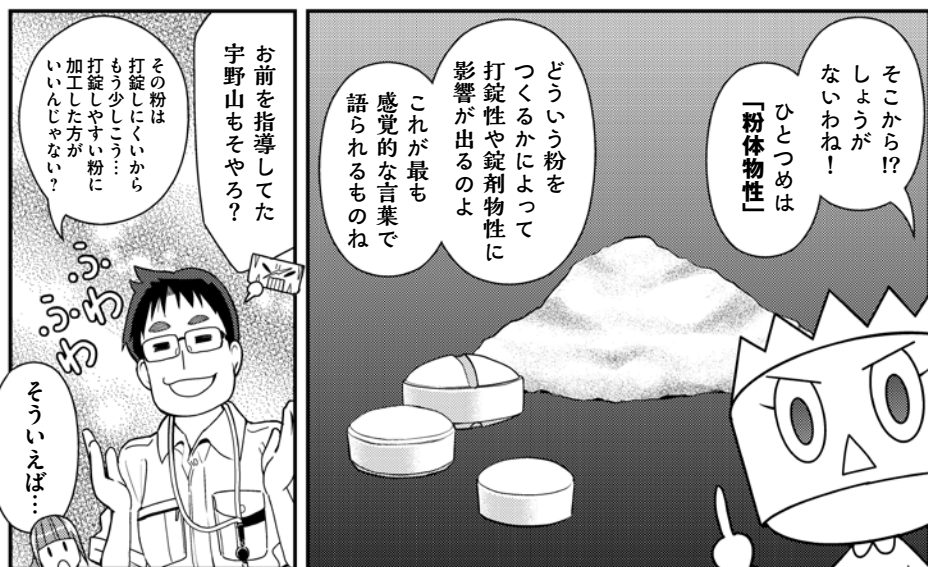
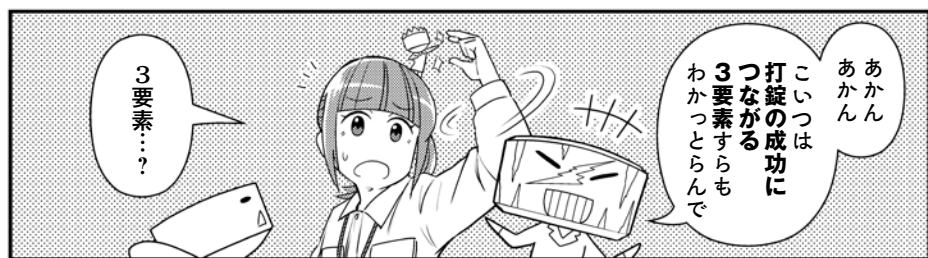
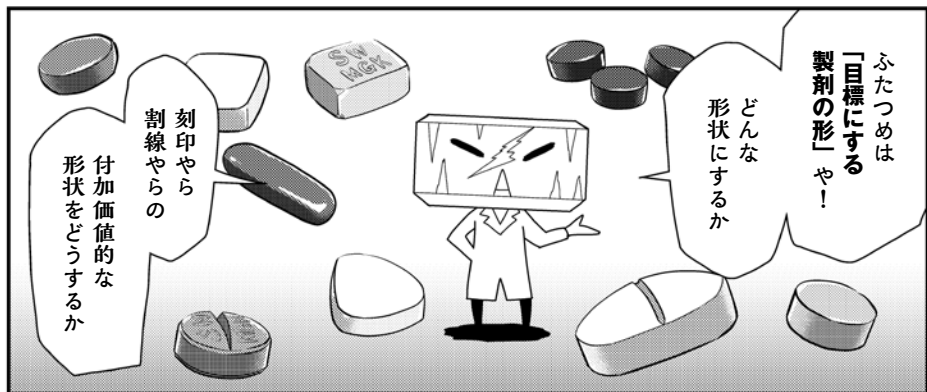
うああ
うるさい
うるさい…



やつば
新人の私に
工業化は
無理だよ…

おいおいハルカ
昨日の意気込みは
どこ行ったんや?

はあ



確かに宮原さんが提案した製造条件なら打錠に成功する確率は上がるよ

けどそれはラボだからできる話でさ

まず実生産とは違う
刻印・割線が無い杵で打錠しているけど
実際の生産では刻印割線があることが多いから
断然生産杵の方がリスクが上がるだろ？

試作杵 (難易度低)

生産杵 (難易度高)

刻印

割線

SW

MGK

あっ…

それにラボではゆっくりじっくり圧縮して粉を錠剤化できるけど
実際に工場ではスケールアップしようとするとならぬ

工場の打錠機は圧縮時間が短くなるから圧縮しにくい状況になる

またゆっくり打錠した場合もその分製造時間が長くなるから生産に負荷がかかってしまうじゃない

そっか…
そうですね…

ならやっぱり①粉体物性の段階で良い粉を設計するしかないってことですか？

思い
ついたらっ!

グッ

①粉体物性の悪さが製剤設計失敗の原因だとしても

②製剤の形や

③打錠条件の工程で工夫をすれば成功するんじゃない？

杵の形状を変えて打錠速度をゆっくりにすれば…!

やった!
うまくいった!!

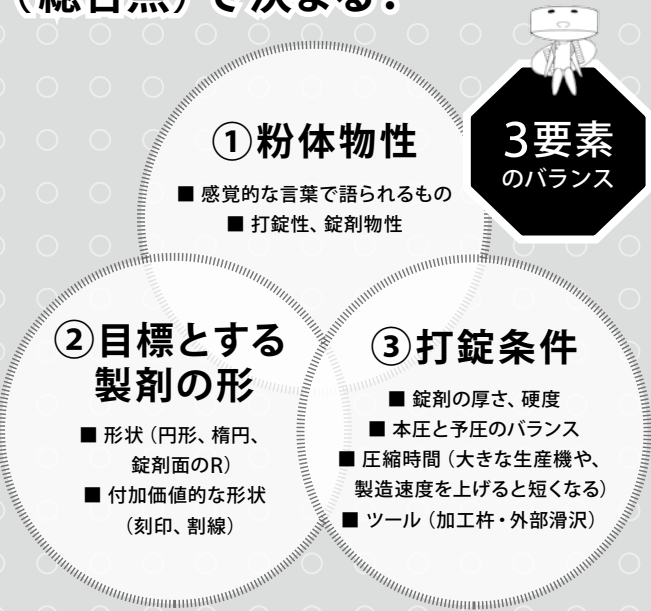
宇野山さん どうでしょうっ!?

この方法にはデメリットがあるから推奨できないな…

ええっ!?
どうしてですか!?

打錠の成功は、3要素のバランス (総合点)で決まる!

Q
どういった時に
打錠は
成功するの?



①が悪い粉の場合

→ ②・③で工夫・努力・ズルすれば、打錠は成功する。



- 打錠の速度をゆっくりして打錠する(圧縮時間延長)。
- 少し、杵が付着により曇っていても、杵の洗浄が甘かったのでは? と見なかった振りをする。
- 試作の杵は必ずしも実生産杵ではない(刻印無し、割線無し)。

①が良い粉の場合

→ ②・③で失敗していても、打錠は成功することもある。



- 好きな刻印、割線を選びやすい。
- 高速打錠が可能! 生産数量の増大。

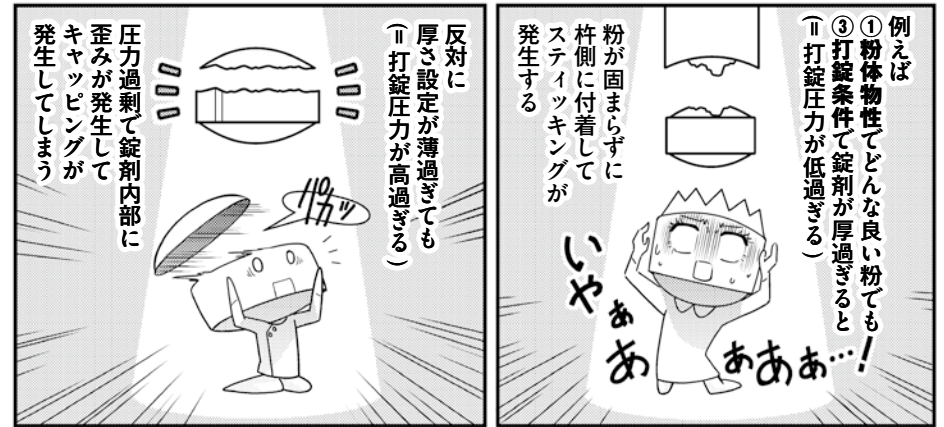
同じ『打錠成功!』

という結果でも

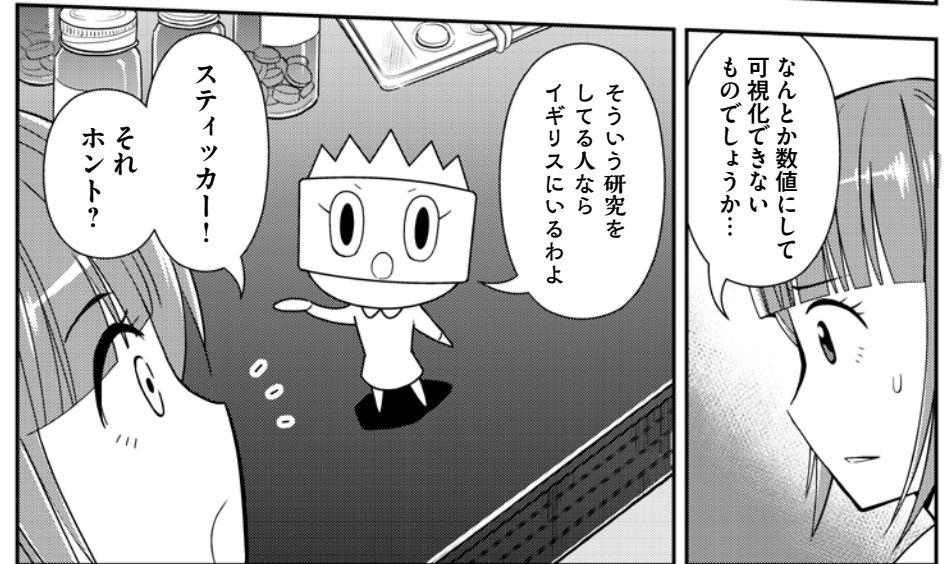
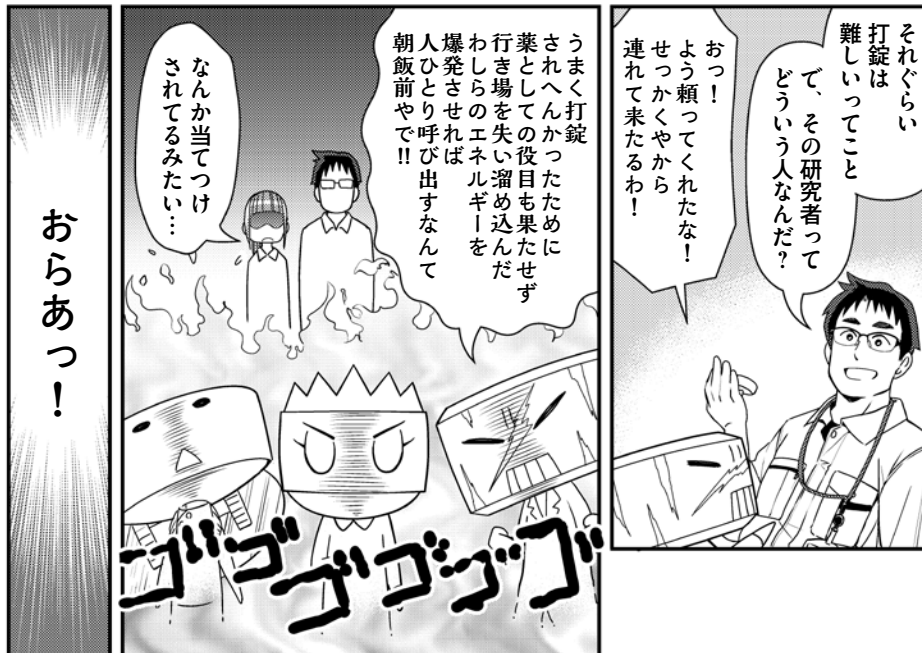
①には大きな差がある。



つまり、製品毎に必要な①は変わってくるので、①を正確に理解、把握することは重要である。



その2 粉体物性を正確には？



Yes!
その名も…



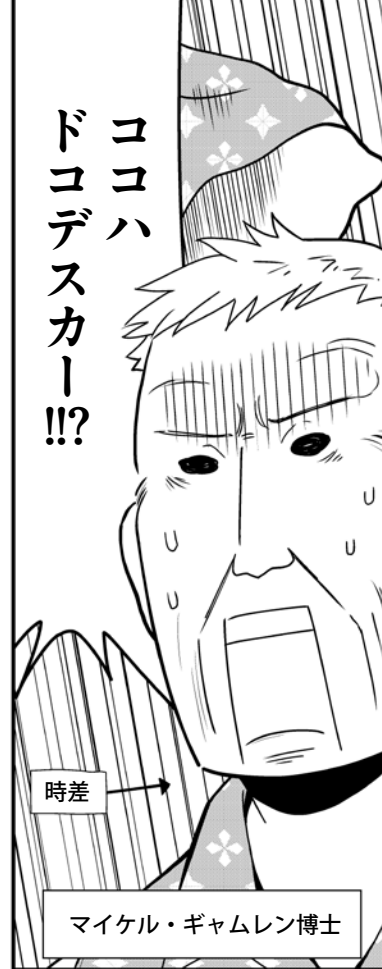
ホント
ですか!!

たしかに
①粉体物性の数値化には
私の発明した装置が
活用できマス!

とっさで



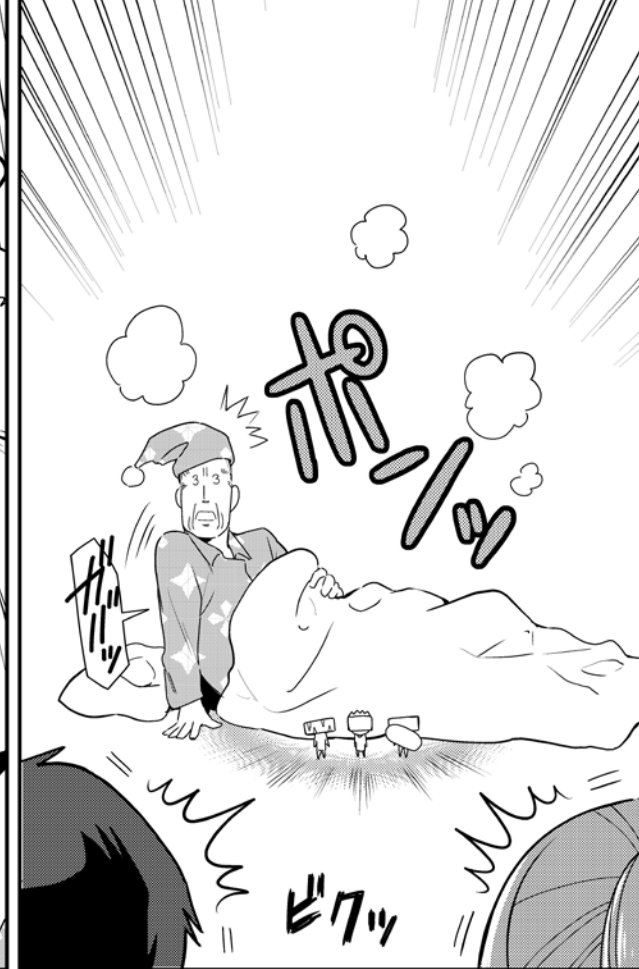
卓上型打錠解析装置
GTP-1デス!!



ココハ
ドコデスカー!!?

時差

マイケル・ギャムレン博士



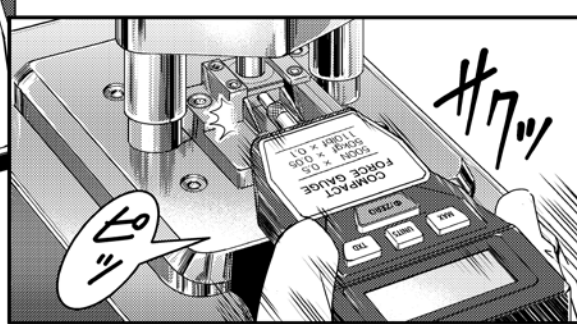
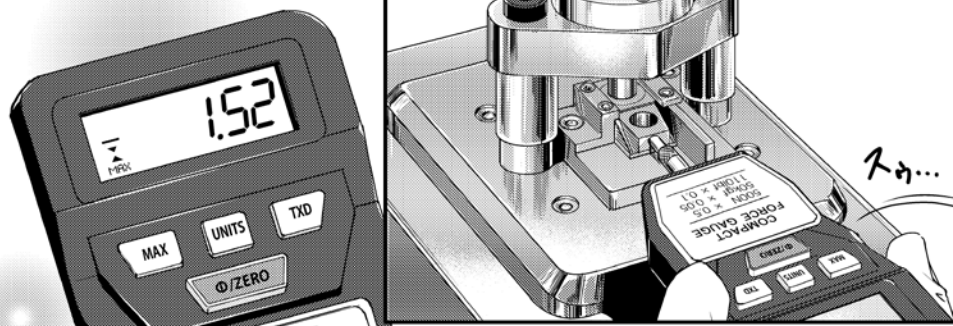
なるほど
そういう
コト
デスカ



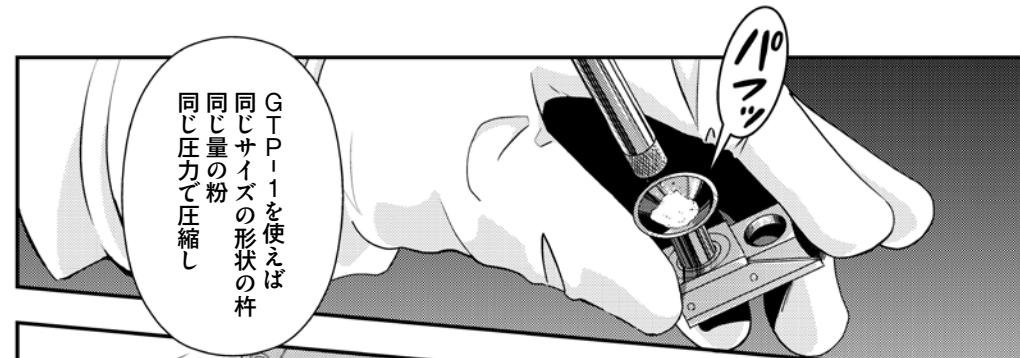
博士にも
見えるんだ…

キミたちは
日本にも
いたんデスネー!

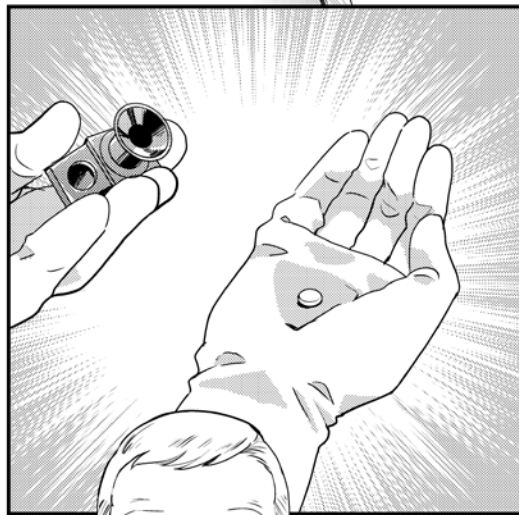
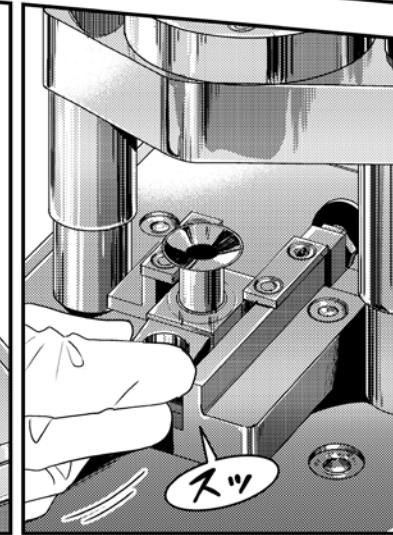
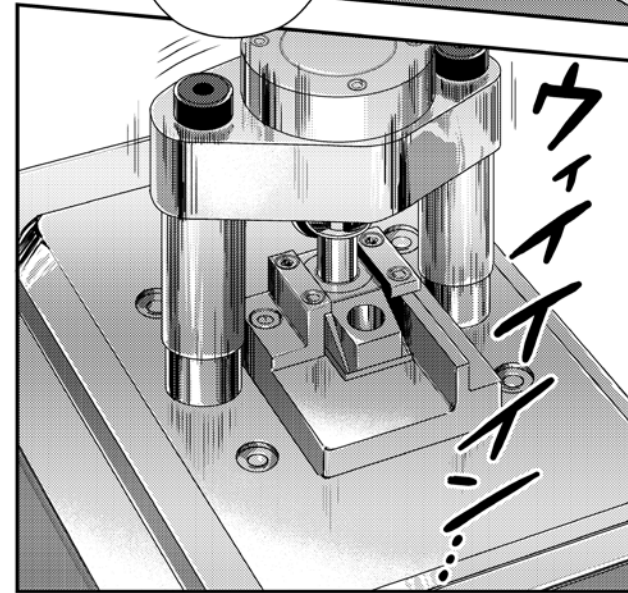
HAHAHA!



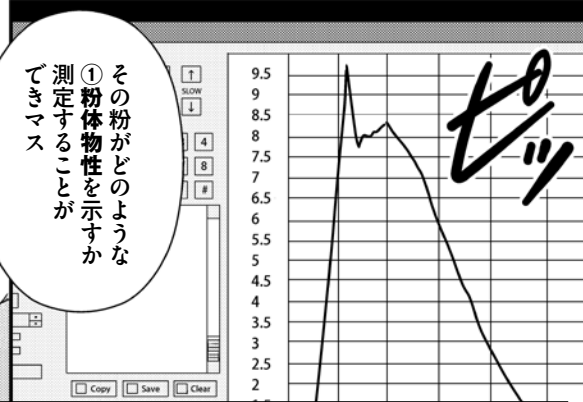
つまり
②形状と③打錠条件を
取り払った状態で
これらの評価を
出せるのデス!



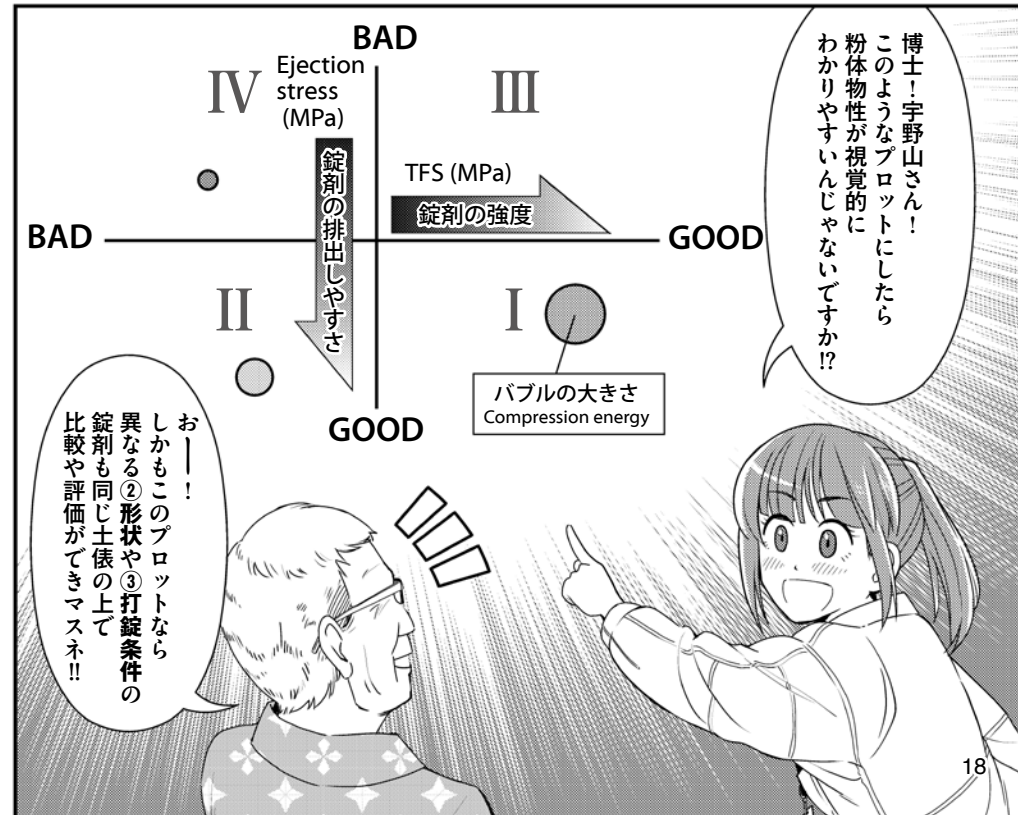
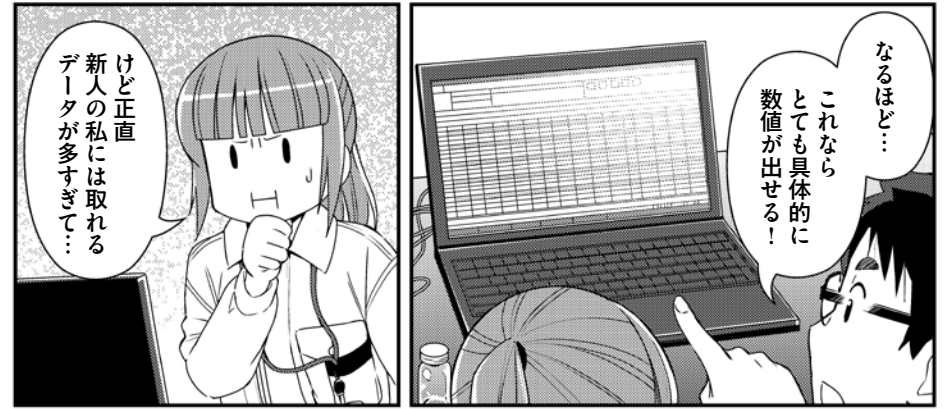
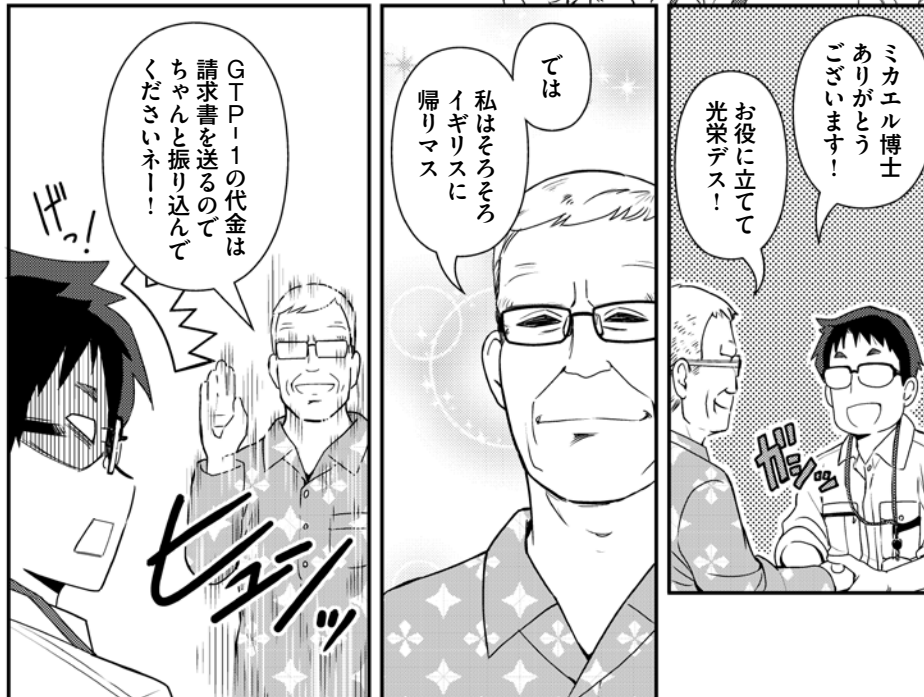
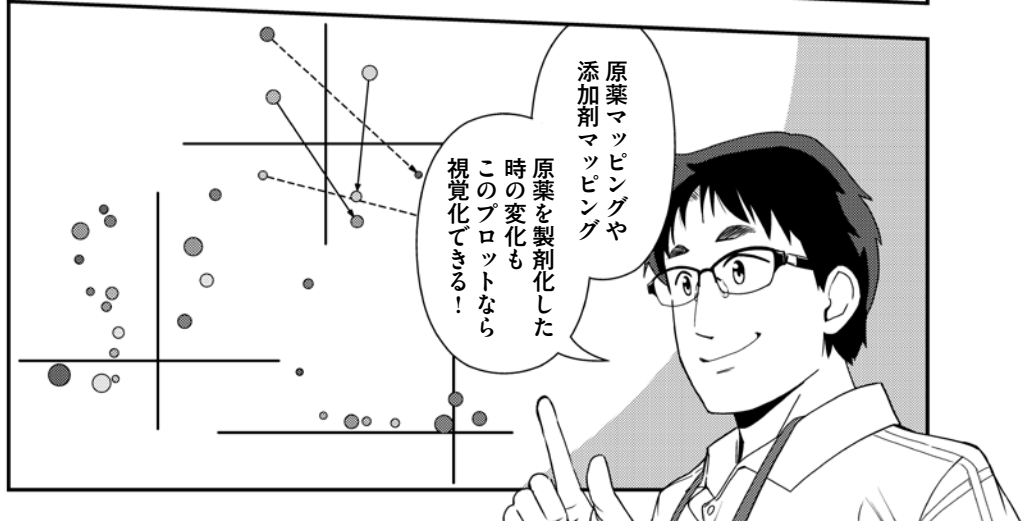
GTP-1を使えば
同じサイズの形状の杵
同じ量の粉
同じ圧力で圧縮し

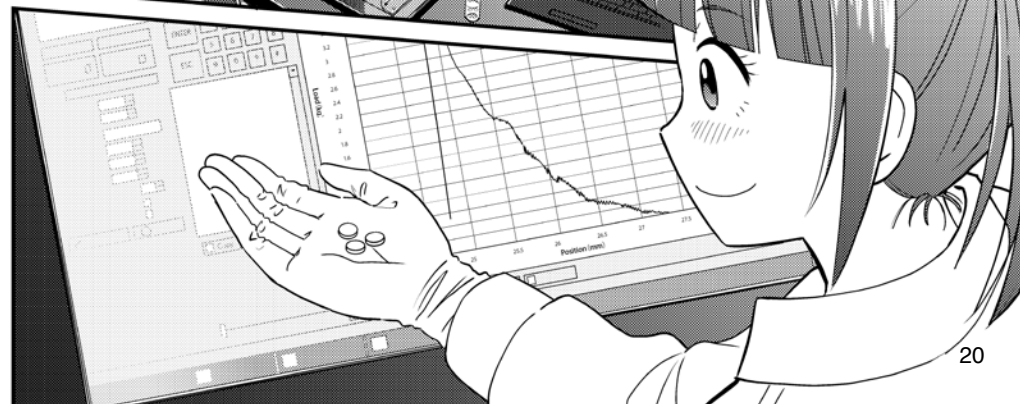
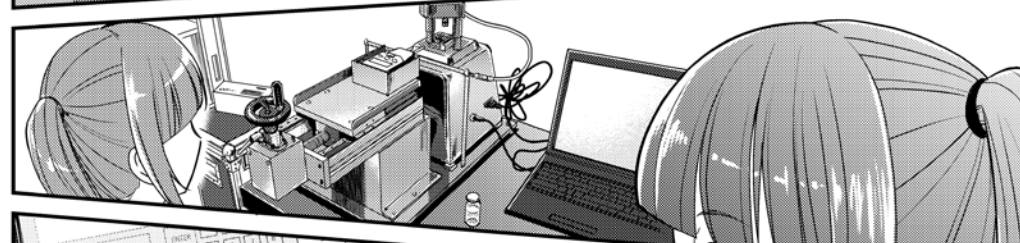
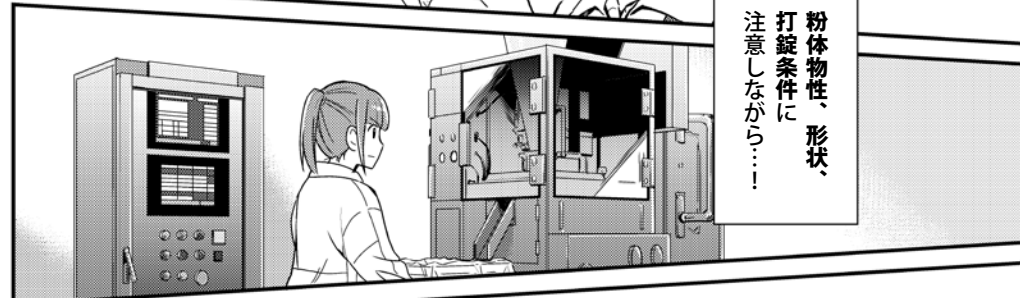
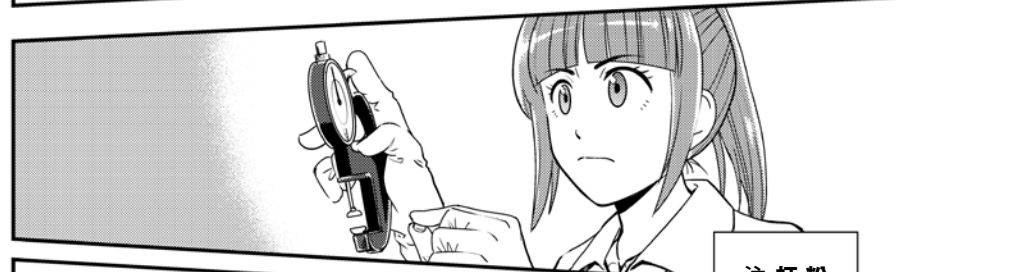


製造性や
流通での取り扱いを
考えると
荷重200MPaのときは
TFSが2MPa以上
Ejection stressが
5MPa以下が望ましいデス



1. Compressibility (塑性エネルギー・弾性エネルギー)
2. Compactability (錠剤強度 TFS)
3. Manufacturability-1 (排出摩擦 Ejection stress)
4. Manufacturability-2 (掻き取り摩擦 Detachment)







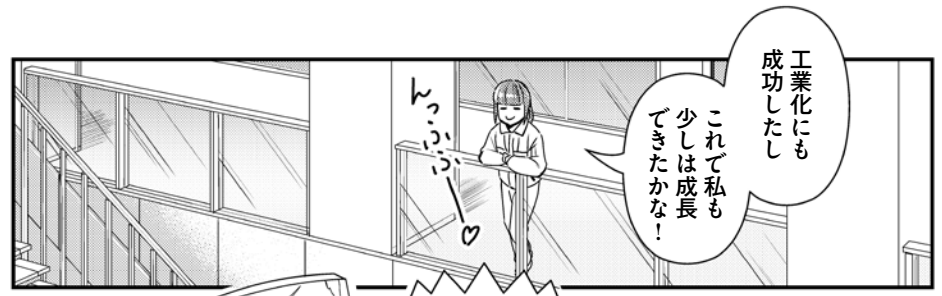
そう
 私たちはなにより
 医薬品を必要とする
 患者さんのために
 努力してるんだ！



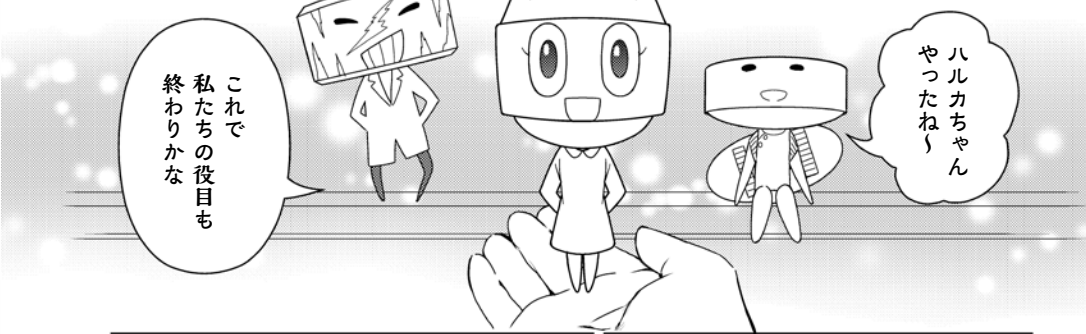
より良い薬を
 つくれるように

がんばろっ！

おわり

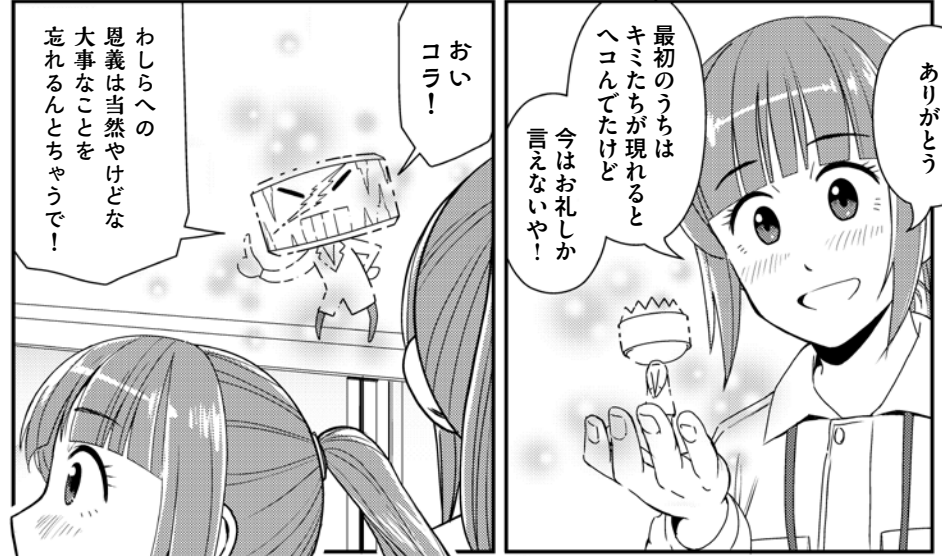


工業化にも
 成功したし
 これで私も
 少しは成長
 できたかな！



これで
 私たちの役目も
 終わりかな

ハルカちゃん
 やったね！



ありがとう

最初のうちは
 キミたちが現れると
 ヘコんでたけど
 今はお礼しか
 言えないや！

おい
 コラ！

わしらへの
 恩義は当然やけどな
 大事なことを
 忘れるんとちゃうで！



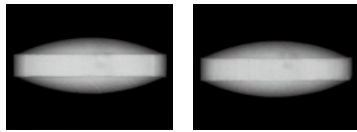
もちろん！

何のために
 薬を研究
 してるのかっ
 ちゆうことをな！

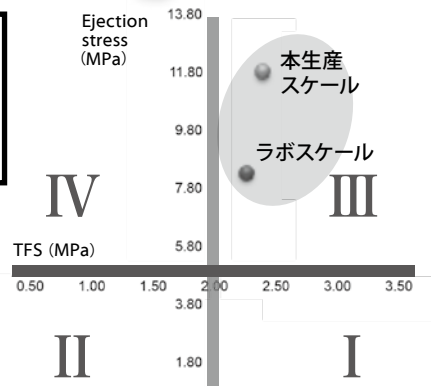
プロット活用
実例

その1

ラボスケール (2万錠) では問題なくできていたが、本生産スケール (40万錠) でバインディングが発生した。



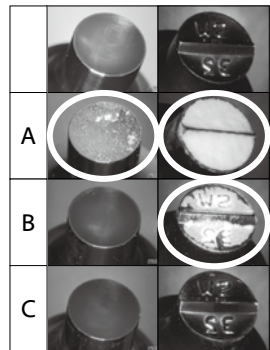
通常 バインディング



スケールアップにより③打錠条件が厳しくなり、ラボで隠されていた①粉体物性の悪さがあらわになり打錠障害発生した。もっとEjection stressが低い (①が良い) 処方設計をすれば良かった。

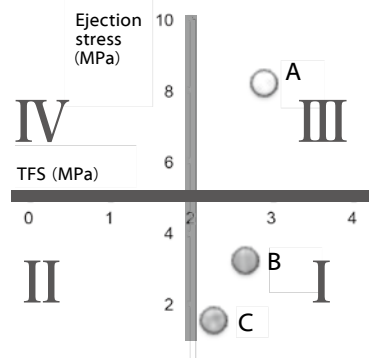
その2

A、B、Cの粉を異なる形状の2種類の杵で打錠した。白枠の写真はスティッキング発生。

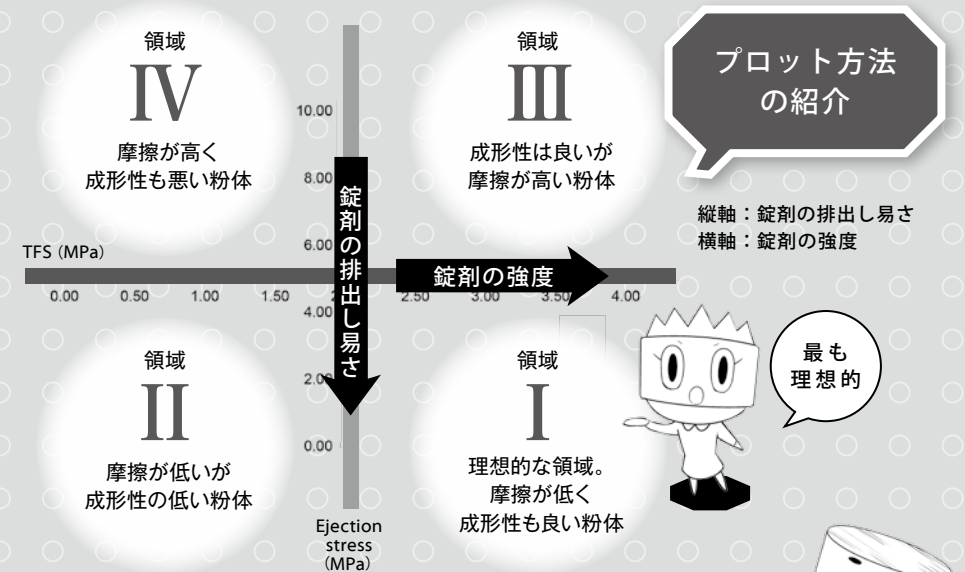


POINT

- ◀ A: 領域IIIにいる粉は付着が強く、いずれの杵でもスティッキングが発生した。
- ◀ B: ②目標とする製剤の形 (杵形状・曲率・刻印・割線) によって打錠障害の度合いが変わるので注意が必要である。
- ◀ C: GTP-1で高評価の粉は杵の選択肢が広がる。

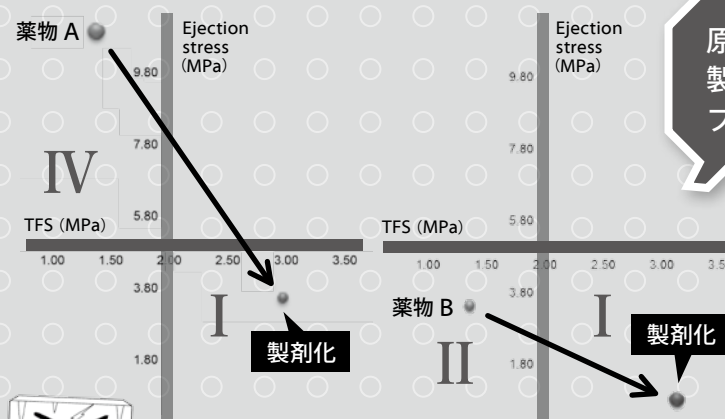


プロット方法で粉体物性を視覚化する



プロット方法の紹介

縦軸：錠剤の排出し易さ
横軸：錠剤の強度



原薬を製剤化した際のプロットシフト

製剤化する事で粉体の摩擦が低下し、成形性が向上した。



打錠障害は起きる？ — GTP-1 編

2016年9月 第1版第1刷発行



発行……………沢井製薬株式会社

〒564-0052 大阪府吹田市広芝町12-34
TEL:06-6190-0520 FAX:06-6337-0330

マンガ作画……榎 朗兆

制作・編集……京都精華大学(京都国際マンガミュージアム) 事業推進室

本書の無断転載・複製(コピー)は、著作権法上の例外を除き禁じられています。

©沢井製薬株式会社