

(作成案)

バリデーシヨンの考え方と実施例  
【実施例編（付属書）】  
錠剤：フィルムコーティング工程

平成 28 年 3 月  
大阪府健康医療部薬務課

# フィルムコーティング工程

## 目次

1. フィルムコーティング工程とは .....	3
1.1 変動要因 .....	3
1.2 変動要因の技術的情報 .....	4
2. プロセスバリデーション実施までに .....	5
2.1 操作条件等 .....	5
2.2 検体採取 .....	6
2.3 コーティング工程の評価 .....	6
3. モデル事例 .....	8
3.1 製造条件等の設定の経緯 .....	8
<b>3.2</b> プロセスバリデーションの検証方法 .....	<b>11</b>

## フィルムコーティング工程

### 1. フィルムコーティング工程とは

フィルムコーティング工程は錠剤に苦味のマスキング、糖衣工程前のプロテクト（防水）コート、遮光性、腸溶性、或いは徐放性等の機能を付与するために、適切なコーティング基剤（被覆剤）を選択し、コーティング装置（通気式コーティング機、或いは糖衣パン）を用いてコーティング（被覆）を行う工程である。

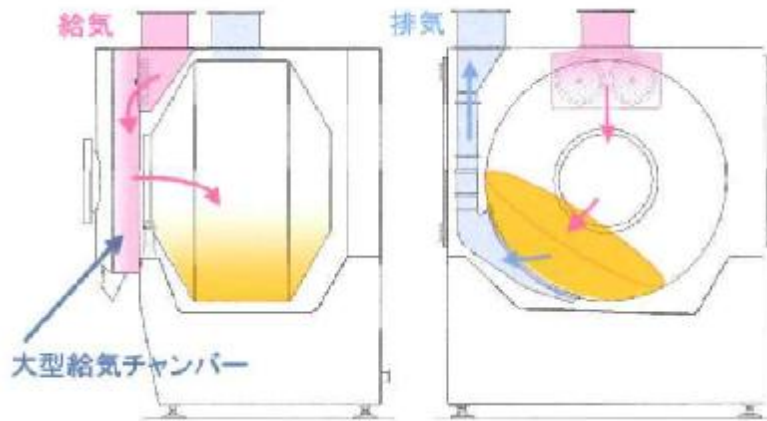
本実施例では、通気式コーティング装置を用いた、フィルムコーティング錠を得るためのコーティング操作を対象としている。

#### 1.1 変動要因

フィルムコーティング工程のアウトプットと考えられる主要な品質は、外観、質量、コーティングによる付加機能、崩壊性、溶出性等があり、これらの品質特性に影響を及ぼす可能性のある変動要因を以下に示す。

項目	品質に影響を及ぼす可能性のある変動要因
原材料	フィルムコーティング液処方（基剤種類、固形分比率、水系／溶媒系等）、素錠（形状、硬度、摩損度、水分）等
設備仕様	通気式コーティング装置（容積、給・排気構造、スプレーガンタイプ・数・設置位置・角度、コーティングパン形状、バッフル形状・枚数）等
操作条件	仕込量、予熱、給・排気温度、給気風量、素錠温度、スプレー圧、スプレー速度、気液比、スプレーパターン、注液速度、乾燥時間、パン回転数等

【通気式コーティング装置の例】



1.2 変動要因の技術的情報

変動要因のうち重要なものに関する技術的情報を以下に示す。

変動要因	技術的情報
基剤種類	フィルムコーティングを行うための基剤の特性を理解して適切に使用する必要がある。 例：水系、溶媒系等
フィルムコーティング液処方	フィルム基剤の溶解、固形分の均一な分散が求められる。固形分濃度、粘度等
素錠	素錠の形状、硬度、大きさ（直径、厚み等）及び摩損度がコーティングの良否に影響する。
仕込量(錠数、質量)	コーティング機のパン容積に合った仕込量の設定が重要である。また、仕込量の変動することにより、フィルムコーティング時間も変動する。
コーティング機のパン容積	パン容積により、適切な仕込量(範囲)があり、その範囲（質量）でフィルムコーティングを行うことで均質なフィルムの形成が出来る。
パン回転数	素錠の段階では、硬度が低い場合があるため、素錠の予熱段階では、低回転に設定することが望ましい。コーティング中は、コーティング機のパンの容量に合ったパン回転数の選択が重要である。
スプレーガンタイプ、スプレー圧	スプレーガンのタイプ、数、設置位置・角度によってスプレーパターンが異なる場合がある。また、スプレー圧を適切に設定し、スプレーミストをコーティングに最適な大きさに整えることが必要である。さらに、スプレーガンの種類によって、スプレー圧とパターン圧を適切に調整しておくことが必要である。
スプレー速度	スプレー速度が低いと、粉化し、粉掛けになる傾向、スプレー速度が高いと、被膜不良や錠剤同士のバインディング傾向がある。
給気風量、排気風量	コーティング機の種類、製品ごとに適切な給気風量及び排気風量を設定する。給気風量及び排気風量を適切に設定することで、過乾燥によるフィルム基剤のロスや、フィルム皮膜形成が適切に行える。
給気温度、排気温度 素錠温度（品温）	コーティング機の機種(種類)ごと、また、フィルムコーティング処方、基材の種類ごとに適切な給・排気温度を設定し、各フィルムコーティング工程ごとに適切な素錠温度（品温）を設定する。 適切なコーティングのためにはスプレー速度、給気風量、給気温度のバランスが重要である。

## 2. プロセスバリデーション実施までに

プロセスバリデーションを実施までに検討すべき項目と要点を以下に記載する。

### 2.1 操作条件等

#### 1) コーティング機の選定

総合的な観点から1回仕込量に適したコーティング機のサイズ(容積)を選定することが望ましい。また、付帯設備である、バッフル形状・枚数、スプレーガンタイプ・数・設置位置・角度等は、最適なコーティング条件に影響を及ぼす可能性があるため、予め適切に決定することが必要である。

#### 2) 素錠特性の把握

フィルムコーティングを行う前に、使用する素錠の特性を把握しておく必要がある。これは、コーティング作業全般において、素錠がコーティングパン内を転動するため、使用する素錠の硬度、摩損度、形状(円形、楕円形、異形錠等)がコーティング作業自体の操作性(仕上がり状態)に影響するためである。

#### 3) 仕込量(素錠投入量)

コーティング装置へ投入する仕込量(錠剤数)はコーティングパン容量との兼ね合いとなり、一般的には適正仕込量(範囲)がコーティング装置のパン容量ごとに設定されているので、その範囲内の仕込量とすることが望ましい。

#### 4) コーティング液の調製

コーティング作業においてはコーティング液に一定のロスが生じることもあるので、その量を把握しておく必要がある。即ち、コーティング作業中はコーティング液をスプレーし、錠剤に皮膜を形成させていくが、スプレーされるコーティング液は錠剤に全ては付着せず、一部はコーティングパン内に付着したり、一部は粉化してコーティング機の系外に排出されていく、所謂、コーティングロスが発生する。さらに、調製したコーティング液は、送液装置(ポンプ及び配管)を通りスプレーガンに供給されることから、送液装置内に残るコーティング液量も考慮する必要がある。従って、コーティング液の調製(標準的仕込み量の設定)にあたっては、理論的な錠剤仕込量(錠剤数量)の液調製に上記ロス分を考慮したコーティング液の仕込が必要となってくる。

#### 5) コーティング作業

バッフルの枚数・設置角度及びスプレーガンの个数、設置位置は、予め最適化した後、コーティング作業の検討を行う。コーティング作業は、非常に多くの操作条件を設定することが必要であり、かつ、予熱・コーティング・乾燥の各ステップで設定条件が異なる場合が多い。そのため、他の工程以上に十分な工業化研究を行い、適用できるのであれば類似製品の結果等を利用してコーティング作業の条件を絞り込むことが効率的と考えられる。

設定すべき操作条件：スプレーの気液比、スプレー速度、スプレー圧、

コーティングパンの回転数、給気温度・風量等

#### 6) 艶出し作業

プロテクティブ(糖衣コーティング用の防水等)コーティング以外のフィルムコーティングでは、コーティング終了後に後工程(充てん工程等)での操作性及び製品の付加価値を向上させるために艶出し作業を行う場合が多い。艶出し作業を行う場合、コーティング後の錠剤に散布、或いはスプレーする光沢化剤の量、コーティングパンの回転数、艶出し時間を適切に設定する。

## 2.2 検体採取

### 1) 検体採取のタイミング（時期）

コーティングが適切に行われたことの評価はコーティング皮膜（被覆量）の形成を錠剤質量で管理・把握することとなる。予熱操作により、素錠の水分等が蒸発する場合は、予熱後の錠剤平均質量がスタート時質量となる。一方、予熱操作によっても、ほとんど水分等が蒸発しない場合は、素錠の錠剤平均質量がスタート時質量となる。そのため、一般的に下記タイミングで検体を採取する。

- 1) 予熱完了時／素錠（スタート時質量）
- 2) コーティング開始後の一定時間毎（工程管理項目）
- 3) コーティング終了時（乾燥及び冷却後）

### 2) 検体採取箇所

原則、複数箇所（例えば、手前、中央、奥）から検体を採取する。なお、コーティングパン内にパッフルが取り付けられており、錠剤がコーティングパン内でランダムに移動すること等が工業化研究等で確認されている場合は、代表として、例えば、中央部のみを検体採取箇所とすることができる。また、作業上、コーティングパン内から検体を採取することが難しい場合は、錠剤排出口から錠剤が排出される際に検体を採取（初期・中期・後期）することもある。

### 3) 検体採取器

一般的にはコーティングパン内から採取可能な柄杓、スコップなどが用いられる。その際、スプレー操作を中断するか、コーティング液のスプレー部を避けて検体（錠剤）をサンプリングする必要がある。

### 4) 検体（サンプル）採取量

コーティングされる錠剤の平均質量及び性状が適切に把握できる量を採取する。一般的には工程管理に必要な錠数(量)の採取をする。

## 2.3 コーティング工程の評価

### 1) 評価項目

以下に評価項目となり得る項目を示すが、幾つかの項目は参考項目や承認書記載の品質に適合することの確認として行われる場合がある。コーティング工程の評価項目としては、少なくともコーティング質量、性状が選定される場合が多い。

- (1) コーティング質量（付加的な評価としてコーティング質量の偏差）
- (2) 性状
- (3) 水分活性(ERH)、乾燥減量（残留水分量）、残留溶媒
- (4) 溶出試験（崩壊試験）
- (5) 定量
- (6) 製剤均一性試験

## フィルムコーティング工程

### 2) 評価基準

評価項目	評価基準 <sup>注1)</sup>
性状	錠剤外観が平滑で歪でない。
コーティング質量	設定された規格の範囲内
崩壊試験	日局 崩壊試験法に適合する。
定量	承認規格の範囲内
水分活性／乾燥減量等	設定された規格の範囲内
溶出試験 <sup>注2)</sup>	設定された規格の範囲内
質量偏差試験 <sup>注3)</sup>	日局質量偏差試験に適合する

注1) 申請規格に設定されている場合は、申請規格を満たすこと。

注2) 承認書に溶出試験が設定されている場合。

注3) 自主規格で設定している場合。

### 3) 参考項目

以下に参考項目として採用されていると思われる項目を示すが、品目の特性等に応じて製造業者が適切に選択し、必要に応じて例示以外の項目を追加すべきである。

参考項目：収量・収率、滑り角（流動性\*）

\*：滑り角(流動性)：安息角測定装置、摩損度試験装置等を用いて、コーティング後の錠剤および艶出し後の錠剤を用いて、角度を測定する。また、このような装置を用いず、次工程(例：PTP、瓶充てん)への機械適合性で評価する場合もある。

### 3. モデル事例

#### 3.1 製造条件等の設定の経緯

フィルムコーティングを行う錠剤の平均質量を 200mg、仕込量を 50 万錠にモデル設定し、また、フィルムコーティング基剤としてヒプロメロースを用いた一般的なフィルムコーティング処方例をモデル事例として示した。

#### 1) 処方

##### ◆フィルムコーティング処方(一般的なフィルムコーティング)

成分	1 錠	50 万錠 (仕込量相当)	液調製量 (60 万錠分)
ヒプロメロース	15mg	7.5kg	9.0kg
マクロゴール 6000	1.5mg	0.75kg	0.9kg
酸化チタン	4.5mg	2.25kg	2.7kg
三二酸化鉄 (微量)	0.06mg	0.03kg (30g)	0.036kg (36g)
水	166.45mg	83.23kg	99.87kg
計	187.51mg	93.76kg	112.51kg

##### ◆艶出し処方

成分	1 錠	50 万錠 (仕込量相当)	秤取量 (50 万錠分)
カルナウバロウ	0.015mg(微量)	7.5g	7.5g
計	0.015mg(微量)	7.5g	7.5g

#### 2)医薬品開発及び工業化研究等からの情報

- ・ 開発段階から素錠は特性硬度が低い傾向にあるため、フィルムコーティング初期においてパン回転数を低く抑える必要があり、コーティング中期以降、パン回転数を上げることで均一にコーティング出来ることが分かっている。
- ・ コーティングにおけるスプレー圧及びスプレーパターンは、標準的なスプレー条件で適切にコーティングできることが開発段階～工業化研究を通して分かっている。
- ・ スプレー液速度において、固形成分が多いコーティング液処方であるため、適切なスプレー液速度を検討した結果、当該製品のフィルムコーティングにおいてはスプレー液速度を低めに設定することが必要である。
- ・ 乾燥不足、基剤付着性の変動に対処するため、コーティングパン回転数、給気温度、排気温度、スプレー速度およびスプレーパターンの最適化を検討し、コーティング初期の回転数を 5rpm にしても問題のないことを確認した。
- ・ コーティング錠の流れが悪く、包装工程等で支障が発生する可能性がある。



3) 品質リスクの特定と低減

リスク項目	低減方法
錠剤硬度が低い	コーティング機に錠剤を投入する際、一度に全量を投入せず、数回に分け、投入することで錠剤の割れ・カケの発生を防止できた。予熱時は、パンを間欠的に回転させる。さらに、フィルムコーティング初期の30分間はパン回転数を低く設定してコーティングすることで、錠剤の摩損も軽減させることとした
コーティング液の注液速度	固形分が多い処方の場合、注液速度を低流量に調整して、コーティング錠剤表面（外観）の荒れ防止、液余り（ボッチ）付着などの低減を図った。
乾燥不足、基剤付着性の変動 （給気・排気温度設定の設定）	水系コーティングで行う場合（例）、コーティング中の乾燥及び基剤付着性が溶媒系とは異なることから、製造条件として給気・排気温度設定を溶媒系に比べて高く設定することで、コーティングの安定化を行うこととした。
コーティング後の錠剤の充填性が悪い	コーティング後の錠剤にカルナウバロウを用いて艶出し作業を行うことで、錠剤の流動性(滑り角)が改善され、以後の工程(充填工程)も支障なく行えた。

4)性能適格性評価

品質リスク低減策を取り込んだうえで、各種製造パラメータについて条件検討を行った。以下に主要なパラメータの設定事例を示す。なお、工業化研究等での工程の理解度や工程の品質リスク等によっては、性能適格性評価ではなく、工業化研究等で評価する項目もある。

(1)コーティング装置のパン回転数

予熱時は、パンを間欠的に回転させ、錠剤の割れ・カケ対策としてコーティング初期のパン回転数を5rpmとした。また、コーティング開始後30分経過後、回転数を8rpmに上げ、以後、コーティング終了時まで継続することとした。

コーティング終了後及び乾燥時は再度、5rpmとし、最終、冷却時はコーティング機の3rpmとした。

(2)注液速度

計画：錠剤への均一なコーティングを実施するため、注液速度を1スプレーガンあたりの注液速度を55 mL/min、70 mL/min、90 mL/minで比較検討して、コーティング中の錠剤外観・性状及びボッチ付着の軽減度合を確認した。

結果：55 mL/minではスプレー液速度が不足気味で、コーティング液の粉化が発生し、コーティングロスが増え、結果として、コーティング時間が長くなった。また、90 mL/minでは、工程管理中の質量増加は安定しているものの、錠剤表面が荒れ、ボッチの付着も認められ、性状に問題が生じる可能性が示唆された。一方、70 mL/minでは、コーティング工程中の質量増

## フィルムコーティング工程

加も安定しており、錠剤の性状も安定していた。よって、本製剤のコーティングでは、70 mL /min を採用した。

### (3)艶出し

計画：艶出しの散布量を Xg 設定し、通気式コーティング装置内に散布し、以下の回転数と時間でサンプルを採取し、光沢の度合い、滑り性の確認を行う。

回転数：7rpm

艶出し時間：15分、20分、30分

結果：艶出し時間として、20分で光沢が付与されており、艶出し時間として20分を設定した。なお、艶出し時間経過後の残余光沢化剤除去の目的とする排気設定は実施しなかった。

艶出し終了後に錠剤の性能評価として流動性(滑り角\*)を確認し、以後の工程に支障が出ないようにした。

\*：滑り角(流動性)：安息角測定装置、摩損度試験装置等を用いて、コーティング後錠剤および艶出し後錠剤を用いて、角度を測定する。また、このような装置を用いず、次工程(例：PTP、瓶充てん)への機械適合性で評価する場合もある。

## 5) プロセスバリデーションでの製造方法・条件

性能適格性評価結果に基づき、以下の製造方法・条件を設定し、プロセスバリデーションを実施した。

コーティング液調製	水 90kg にヒプロメロース及びマクロゴール 6000 を攪拌機を用い溶解する。次いで、酸化チタン 2.7kg を水 8.5kg に攪拌機で分散する(酸化チタン分散液)。別途、三二酸化鉄 36g を水 0.5kg で攪拌機にて分散させる。三二酸化鉄が均一に分散出来た後、その分散液を酸化チタン分散液に加え、攪拌機で分散させる。酸化チタン+三二酸化鉄分散液(以下、色素液)を 60mesh の篩で篩過し、ヒプロメロース及びマクロゴール 6000 の溶解液に加える。残余の水 (0.87kg) で色素液の容器、器具内を洗い出し、フィルムコーティング液 112.51kg を得る。
↓	
素錠をコーティング機に投入し、調製したコーティング液を液送ポンプに接続し、コーティング機の製造条件設定を行う。	
↓	
フィルムコーティングステップ	<p>予熱ステップ</p> <p>通気式コーティング機 (パン容量：230L) の給気を開始し、給気風量、16m<sup>3</sup>、給気温度(60～88℃) を設定してパンを間欠的に回転させながら、錠剤を予熱する。</p>
	<p>コーティングステップ</p> <p>コーティング開始可能な錠剤温度(40～42℃)に到達した時点で、錠剤平均質量を測定 (スタート時質量) した後、スプレーを開始 (注液速度：70mL/min) する。コーティング開始後は設定した製造条件に従</p>

	<p>い、開始後 30min 間はパン回転数を 5rpm でコーティングを行い、以後、パン回転数を 8rpm に上げ、コーティングを継続する。また、コーティング中は工程管理時間間隔で錠剤平均質量（所定量）、給排気温度、錠剤温度を確認する。錠剤平均質量が目標質量に到達した時点でスプレーを停止する。</p>
	<p>乾燥・冷却ステップ                  パン回転数を 3rpm に下げ、乾燥に入る。乾燥は排気温度が設定した温度になった時点で錠剤平均質量を測定し、計画通りであることを確認し乾燥終了とする。                  乾燥終了に伴い給気を止め、排気だけ行い、パン回転数を最低回転に落とし、冷却作業を行う。</p>
<p>艶出しステップ</p>	<p>コーティングパンを回転(7rpm)させながらパン内の錠剤にカルナウバロウを散布し、所定の時間艶出し作業を行う。艶出し時間終了後、コーティングパン回転数を 3rpm に落とし、余剰のカルナウバロウをコーティング装置の排気を入れ、取り除く。</p>
<p>コーティング錠剤の収缶</p>	<p>艶出しステップ終了後、コーティング錠剤をコーティング機から受缶に排出する。収缶した錠剤の平均質量を測定した後、収量・収率を確認し、フィルムコーティング錠を得る。</p>

### 3.2 プロセスバリデーションの検証方法

3.1 で示したモデル事例に対するプロセスバリデーションの検証法を以下に示す。

理解を容易にするため、具体的な方法や数値などを記載してプロセスバリデーションの検証方法を紹介しているが、あくまで一例であって、普遍性のある方法や数値などを示したものでないことに注意されたい。

#### 1) コーティング液調製工程

##### (1) 検証方法事例

検体採取：行わない。

評価方法：目視で性状を確認する。

評価基準：ヒプロメロース・マクロゴール溶液：澄明な溶液であること。

酸化チタン及び三二酸化鉄分散液：均質な懸濁液であること。

フィルムコーティング液：均質な懸濁液であること。

##### (2) 参考項目

設定しなかった。

##### (1) 検証方法事例

## フィルムコーティング工程

検体採取：予熱後、コーティング機よりスコップ等で所定量を採取し、検体とする。

評価方法：所定量のトータル質量を測定し、1錠当たりの質量を確認する。

評価基準：－（質量の測定のみであるため、評価しない。）

### (2) 参考項目

錠剤の割れ・欠け等がないこと。

## 3) コーティングステップ

### (1) 検証方法事例

検体採取：コーティング機よりスコップ等で採取し、所定量を検体とする。

評価方法：①所定量を乾燥機で5分間乾燥させ、所定量のトータル質量を測定し、1錠当たりの質量を確認する。

②目視でコーティング錠の性状を確認する。

③崩壊試験、定量試験、製剤によっては溶出試験、製剤均一性試験

評価基準：①コーティング量が処方量の95～105%であること。

②均質にコーティングされていること、コーティング剥がれや双子錠がないこと

③崩壊試験規格(例：日局、自社規格)、定量試験結果が評価基準内であること。

製剤によっては溶出試験、製剤均一性試験においても評価基準内であること。

### (2) 参考項目

錠剤の割れ・欠け等がないこと。

また、フィルムコーティング工程が安定的に行われたことを示すため、工程管理記録をとることが必要である。

## 4) 艶出し工程

### (1) 検証方法事例

検体採取：流動性の評価に必要な所定量を採取する。

評価方法：艶出し工程終了後に所定量の錠剤を用いて流動性(滑り角)を確認する。

また、目視でコーティング機内の錠剤群の流れ具合を確認する。

評価基準：流動性が艶出し工程前後で改善されていること(例：角度で見る例、充てん工程での適合性を確認する等)

### (2) 参考項目

艶出し工程終了品の性状、収量・収率、滑り角（流動性）