

教育研修会に参加して

第17期 固形製剤教育研修会 第1回 医薬品製造技術と品質評価

山田 翔平 フロイント産業 機械本部 粉体技術部 技術推進課

はじめに

2018年4月21日、22日の2日間に亘り、第17期固形製剤教育研修会の第1回目が開催された。「医薬品製造技術と品質評価(医薬品の製剤設計および物性評価)」をテーマとして、医薬品開発と分析方法についてご教授頂いた。当日の日程を下記に示す。また研修内容に関して、筆者の所感を交えながら概要を示す。

< 1日目(講義) >

1. 企業における製剤設計・製造技術の重要性
日本ジェネリック株式会社
取締役 つくば研究所長
中上 博秋 先生
2. 粉末X線回折
東邦大学 薬学部
薬剤学教室教授
野口 修治 先生
3. 比表面積、粒度測定、その他
高崎健康福祉大学
薬学部教授
寺田 勝英 先生
4. 熱分析
山梨大学医学部附属病院薬剤部教授
小口 敏夫 先生

< 2日目(実習および総合討論) >

1. 粉末X線回折、熱分析測定などのグループ実習と討論、実際の機器を用いて測定実習(東邦大学教員と学生)
2. 総合討論

1日目(講義)

1. 企業における製剤設計・製造技術の重要性

中上先生より、実際の製剤開発に基いた、プレフォーミュレーション研究、初期製剤開発、処方研究、ケーススタディの解説ほか、QbDアプローチ、リアルタイムリリース試験(RTRT)、連続生産といった製

薬業界の最新トピックスについてもご教授頂いた。新薬開発と製剤研究のプロセスにおいては、化合物の質を早期に確立することが重要であり、始めにプレフォーミュレーション研究を実施することとなる。プレフォーミュレーション研究では物性的に問題のない塩・結晶形を選択する。医薬品の多くは固体結晶または水和物として存在し、溶解性を改善する目的で塩として結晶化されることが多い。結晶多形、水和物あるいは塩が異なると、物理的・化学的性質が異なるため、製剤の溶出性、バイオアベイラビリティ、安定性に影響を与える。したがって、開発化合物の選定にあたって適切な塩・結晶形を選択することが重要である。全身循環を考慮し、溶解に影響する溶解度、溶解速度、粒子径、結晶化度、結晶多形、水和物のような疑似多形、水に対する濡れ性は重要なプレフォーミュレーションの評価項目である。薬物と添加剤との相互作用については、通常の配合変化試験では検出されずに、製造操作を経て顕在化するケースがあるため注意を要する。

プレフォーミュレーション研究で選択された結晶原薬について初期製剤開発を実施する。リソース削減のため、早期に開発のGo/No-Goを決定する必要性があり、簡易なPIC(Powder in Capsule)、PIB(Powder in Bottle)でGo/No-Goを判断する方法がある。

初期製剤開発でGoとなったものについて、処方研究を実施する。処方研究には様々なポイントがあり、例えば各国の市場ニーズや規制の違い、錠剤の形状や



講義風景

色が国内外で異なることや、剤形が異なる場合もあり得る。処方設計においては目標製品品質プロファイル(QTPP)を明確にし、実験計画法による処方の最適化が推奨される。このようなサイエンスベースによる医薬品品質保証を QbD と呼び、近年注目されている。QbD アプローチでは、始めに QTPP を定義し、潜在的な重要品質特性(CQA)を特定する。CQA に関し、リスクアセスメントを実施し、重要物質特性(CMA)と重要工程パラメータ(CPP)を決定した上で、実験計画法(DOE)を用いて CQA を満たすようにデザインスペース(DS)を開発するというプロセスとなる。CMA と CPP を CQA に結び付け、管理戦略を設定することとなり、構築した DS の頑健性を立証すれば、DS 内での変更の際に申請が不要となる。

講義を通して、私自身が処方設計に関して日頃係わりがないこともあり、処方研究のポイントや製剤開発のフローに関して、現場の情報を得ることができたのは知見を広げる上で勉強となった。

2. 粉末 X 線回折

野口先生より、結晶に関する基礎知識と粉末 X 線回折測定的基础をご教授頂いた。結晶多形を判別する方法の一種である粉末 X 線回折の原理は、粉末結晶試料に X 線を入射し、回折角度における回折 X 線強度を測定することで、結晶形固有の回折 X 線を観測するというものである。面間隔は結晶の格子定数によって取り得る値が決まるため、同じ組成であっても、結晶多形固有のプロファイルを得ることとなる。

試料調製については、結晶の大きさや配置によってピーク強度が変化する可能性に留意し、なるべく丁寧に試料の微細化を心がけることが重要である、これによって回折強度の偏りを抑制できる。本手法は比較的簡易に実施できるため、原理を知らなくても測定できる、しかしながら測定原理を十分に理解することで、誤差の少ない測定が可能となる。

講義を通じて、装置はただ使いこなすことだけでは不十分であり、その原理まで理解していなければ解釈を誤ったり、慮外のトラブルに対処できないということを実感した。

3. 比表面積、粒度測定、その他

寺田先生より、比表面積、粒度分布の測定についてご教授頂いた。比表面積や粒度は溶解性に影響を及ぼす物性であり、一般的には比表面積が大きくなるほど、言い換えると粒子径が小さくなるほど溶解速度が速くなることが知られており、これを定式化したものが Noyes-Whitney の式である。粒子径には多くの定義方法があり、フェレー径が多く用いられている。粒度分布測定には顕微鏡法の他、篩分け法、レーザー回折散乱法などがあり、それぞれの測定方法に得手不得手

があるため、正しい知識を基に選択することが必要である。

比表面積の測定は日局には流動法と容量法が収載されており、前者は吸着気体の圧力変化から吸着量を求め、後者は吸着気体の圧力変化から吸着量を求める方法である。

講義を受けて、何気なく使っている粒子径という言葉一つをとっても、物理的な定義の違いや測定方法による差が生じる点を詳細にご説明頂き、改めて奥の深さを感じた。粉体技術に携わる者として、適切な指標、手法を用いることの重要性を再認識した。

4. 熱分析

小口先生より、熱分析の原理と、代表的な分析方法についてご教授頂いた。熱分析は、「物質の温度を調節されたプログラムにしたがって変化させながら、その物質のある物理的性質を温度の関数として測定する一連の技法の総称」と定義されており、プログラムされた温度には「定速での加熱や冷却」「等温状態」「周期的な温度変調」「物性の変化速度から温度プログラムを制御」などが挙げられる。示差走査熱量計(DSC)測定において反応温度を考察する際には、ピークトップは単に反応が終わった温度であるから、オンセット温度の方が重要度は高い。熱重量測定(TG)と示差熱分析(DTA)とがあり、非晶質の DTA は温度プロットを解釈することで、結晶化温度や融点を知ることができる。

私自身は、対象に光を当てて、吸光度や回折光のプロファイルから対象物を同定する手法はなじみ深いものの、熱分析の経験はなかったため、対象物の温度変化に起因するエネルギー変化から対象物を同定するという手法は興味深く感じた。

2 日目(実習、総合討論)

粒度分布測定の実習では、湿式でのレーザー解析による粒度分布測定と、SEM 写真を基に粒を選択し、粒度分布を測定する方法を実習した。前者は機械的な測定のため、個人差を排除できる点で優れているものの、柱状粉末や、凝集性の高い粉体に不向きである。また試料を液体に分散させるため、試料が水分を吸収して「体積」が膨張し、粒子径が大きくなってしまいう懸念もある。一方で後者は、SEM 画像上の個々の粒子を個人の裁量で選択し、「面積」から粒子径を計算する。どのような形状の粒子であっても測定できるため、柱状粒子の測定が可能であるものの、凝集性の高い物質を測定する際は、個々の粒子を選択することは困難である。また個人の判断で粒子を選択するため、主観を排除し得ない点に注意を要すると感じた。レーザー解析は粒子の「体積」を基準にした測定方法であり、SEM 画像解析は粒子の「面積」を基準にした測



実習風景



総合討論

定方法であることにも留意する必要があると感じた。

比表面積の測定実習では、流動法による比表面積測定を行った。BETの吸着等温式を用いて吸着量を求めることで、比表面積を算出した。実習では、一点法と呼ばれる簡易的な手法であっても、非常に良い近似値が得られることを確認した。

またスルファニルアミドをX線回折装置(XRD)を用いてX線回折による結晶多形の同定を行った。スルファニルアミドは物理的ストレスで転移する性質があるため、結晶多形である α 、 β 、 γ それぞれを調製し、回折パターンが各々で異なることを確認した。また同じ試料に対してDSCを用いた熱分析を実施し、温度プロットを解釈することでも結晶形の同定が可能であることを確認した。

各実習を通じて、1日目の講義で先生方にご教授頂いた測定原理を、実際の測定を通じて理解することが

できた。日頃扱う機会のない分析装置ばかりであり、参考になった。同じ対象物に関しても測定方法のアプローチは一通りではないということを再認識し、広い視野を持って対象を考察する必要があると感じた。

おわりに

本教育研修会を通じて、日頃係る機会の少ない、医薬品開発における上流の工程をご教授頂き、また実習に参加したことで、業界の視野が広がった。またグループ実習を通じて多くの企業、大学関係者の方々と交流を持てたことは、非常に有意義であった。

最後に、このような機会を与えて頂いた製剤機械技術学会の皆様、ご講演頂いた先生方、実習に尽力頂いた東邦大学の皆様にこの場をお借りして御礼申し上げます。



集合写真