

教育研修会に参加して

第20期 固形製剤教育研修会 第1回 「医薬品の製剤設計および物性評価」

真貝 太規 中外製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究部

1. はじめに

今年度の固形製剤教育研修会は「医薬品製造技術と品質評価」をテーマに開催された。本研修会では各分野の専門家から基礎知識と実用例を含む広範な知識を学ぶことができるため、多くの参加者が気付きを得られる機会であろう。第1回は「医薬品の製剤設計および物性評価」の内容で先生方にご講義いただいた。

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
顧問 中上 博秋 先生

2. 粉末 X 線回折

東邦大学 薬学部 教授 野口 修治 先生
東邦大学 薬学部 講師 鈴木 浩典 先生

3. 比表面積、粒度分布、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

東邦大学 薬学部
助教 伊藤 雅隆 先生

2. 講義内容

2.1 企業における製剤設計・製造技術の重要性

本講義は「製剤研究の実際」と「製剤開発の新しいアプローチ」の2部で構成され、プレフォーミュレーション研究から処方研究まで製剤設計における開発の流れや要点と、QbD (Quality by Design) アプローチや連続生産といった近年注目を集める開発手法と生産方式を学んだ。

「製剤設計の実際」では、結晶多形や溶解度、粒子径などプレフォーミュレーション研究における検討項目と、それら検討が製剤設計でどのように活用されるかを ICH ガイドラインと併せてご説明いただいた。一例として、ガイドラインに基づく「原薬の粒子径が製剤の溶出、溶解度又はバイオアベイラビリティに

よって重要な因子」と判断される場合、基準を設定する必要がある。ケーススタディとして紹介いただいたカンテック錠 (有効成分: Malotilate) の事例では、原薬の粒子径によって Malotilate の溶出性が変化する試験データが例示され、粉碎原薬の溶出性は未粉碎原薬と比較して試験 60 分時点で溶液濃度が 6 倍向上していた。Malotilate が難水溶性であるために d_{50} で 6 μm の粉碎品が採用されたとの説明から、挙げられた検討項目が製剤設計において如何に重要であるか学んだ。

「製剤設計の新しいアプローチ」では、QbD アプローチとリアルタイムリリース試験、連続生産をご説明いただいた。QbD アプローチは「事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点を置いた、立証された科学および品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法」を指す。QbD アプローチには複数のステップがあり、QTPP (Quality Target Product Profile) の定義、CQA (Critical Quality Attribute) の特定、RA (Risk Assessment) の実施、DS (Design Space) の開発、管理戦略の設定、継続的な改善の順に開発を進める。QbD アプローチを取り入れることで製品と製造プロセスに対する理解が深まるほか、承認申請はもちろん、製品のライフサイクルにおける変更申請にも活用できる。QbD 品目の承認数は 2011 年以降増加しており、本手法の重要性和有効性を窺えた。

2.2 粉末 X 線回折

本講義では、粉末 X 線回折の基礎と粉末 X 線回折測定の手法を学んだ。

固形製剤で扱われる原薬は多くの場合に結晶であり、結晶には結晶多形が存在する。結晶多形は分子が異なる配列で結晶を形成することで生じ、結晶形が異なれば溶解度や融点といった原薬物性も異なる。そのため、原薬の結晶形は製剤を設計する上で重要であり、

結晶形を確認する手法の1つに粉末X線回折測定法がある。粉末X線回折測定法は粉末試料の回折X線プロファイルを測定して結晶形を同定する手法で、微小単結晶から成る粉末試料で測定できる。粉末試料を構成する微小単結晶はそれぞれの大きさや形状が結晶ごとに異なる場合があり、これら結晶ごとのバラつきによって回折X線強度が変化をするため、粉末X線回折測定では試料を微細化するなど均一な試料の調製が肝要である。具体的には、粉末試料は十分すりつぶされた状態で、サンプルプレートに十分量を充填されることが望ましいと伺い、実際の測定方法は動画でフォローいただいた。講義にデモンストレーションを織り交ぜていただいたことで、粉末X線回折測定法の原理と測定方法の理解が深まった。

2.3 比表面積、粒度分布、その他

本講義では、粉体としての物性評価のうち、粒子径、比表面積および濡れ性の評価を学んだ。

粒子径は粉体の混合性や流動性、圧縮成形性に影響するために添加剤や顆粒の規格を設定する上で必要な情報の1つで、測定法には光学顕微鏡法、ふるい分け法、レーザー回折法が挙げられる。形状や大きさが一定でない粉体の粒子径を測定するので、目的に応じて測定法を使い分ける必要がある。例えば、各粒子の性状を観察しながら大きさを測定したいなら光学顕微鏡法、粉体の粒度分布など全体像を把握したいならふるい分け法を選択する。

比表面積は製剤の溶出特性に影響する。測定法には流動法と容積法の2つがあるが、いずれも固体表面への気体吸着を利用して比表面積を測定する。一例として、容積法は容積既知の容器内で試料に窒素ガスを吸着させ、吸着に伴う圧力変化から吸着量と比表面積を算出する手法である。

ご説明いただいた各種測定法によって粉体の物理化学的特性を理解することができ、これら特性は製品の重要品質特性となり得るため、製品の品質保証の観点で物性評価の重要性を認識した。

2.4 熱分析

本講義では、医薬品開発で扱う熱分析の原理と測定法を学んだ。

そもそも熱分析とは「物質の温度を調節されたプログラムに従って変化させながら物質の物理的性質を温度の関数として測定する一連の技法」と定義され、医薬品開発で用いられる熱分析として、質量変化を観測する熱重量測定TG (Thermogravimetry)、温度差を観測する示差熱分析DTA (Differential Thermal Analysis)、熱流を観測する示差走査熱量分析DSC (Differential Scanning Calorimetry)をご説明いただいた。例えば、TGとDTA (DSC)では測定結果から熱分解や融解、ガラス転移などの熱挙動を判断することで、医薬品の安定性を評価できる。ケーススタディとして紹介いただいた結晶多形を判別する事例では、最終製剤に含まれる結晶形を確認する場合に、原薬Aの安定形結晶であるI型と準安定形結晶であるII型の融点の違いに着目することでDSC測定によって結晶形の判別に加えて定量評価も可能なことをご教示いただいた。熱分析の理解が深まれば設計した製剤が適切に製造されているか判断できるため、製剤設計に欠かせない分析であると理解した。

3. 最後に

本研修会に参加し、医薬品の製剤設計および物性評価における理論と応用例を学んだ。結晶多形といったプレフォーミュレーション研究の評価項目からQbDアプローチのような製品のライフサイクルを通じて活用される概念まで、広範で充実した内容であった。常日頃の研究活動における学びでは気づき難かったが、研修会の順序立った講義を通じて、製剤設計にいかにより多様な知識が求められるかわかった。製剤研究に携わってからこんなにも多くを学んだのかと振り返ると同時に、知らないことも多かったのでもいつまでも学びは尽きないと改めて実感した。高品質な製剤を設計・製造し、患者さんに届ける責務を全うするためにも、研修会での気づきを研究活動に活かしていきたい。

最後に、本研修会を開催くださいました製剤機械技術学会の皆さまと、ご講義いただきました先生方に厚く御礼申し上げます。

第20期 固形製剤教育研修会

第2回 「粉碎工程の基礎から応用について」

安藤 大河 キッセイ薬品工業株式会社 CMC 研究部 製剤研究所 製剤研究グループ

1. はじめに

2022年5月23日に第20回固形製剤教育研修会の第2回目がweb開催された。固形製剤教育研修会は、新薬メーカー、後発品メーカー、製造機器メーカーなど様々な背景をもつ若手技術者が集まり、固形製剤の製造技術、粉体および錠剤物性評価方法や品質確保手法まで幅広く学ぶことができる研修会である。講義および質疑を通して、原薬物性から包装に至るまでの各工程の基礎的・応用的な知識を学ぶことができる。さらに、講義後にグループ討議で、普段の業務で抱えているトラブルや講義での疑問点に関して講師や他社技術者に相談でき、より実践的な知識習得ができる有意義な時間であった。

本稿では、今回受講した粉碎に関する講義の概要を紹介する。本稿が本研修会への参加する際の一助になれば幸いである。

2. 第2回 研修会の日程

粉体処理業界のリーディングカンパニーであるホソカワミクロン株式会社から、以下(1)、(2)に関して講義があった。その後、5グループ(各11人)に分かれ、粉碎工程に関して約40分のグループ討議後に、30分程度全グループでグループ討議した内容を共有するなど意見交換会を行った。

(1) 粉碎工程の基礎から応用について(約110分)

講師：瀧野 康博 先生

(ホソカワミクロン株式会社 医薬測定事業部 医薬測定事業部長)

(2) 粉体測定評価装置について(約45分)

講師：村木 圭一 先生

(ホソカワミクロン株式会社 医薬測定事業部 営業課)

3. 講義内容

講義で学んだポイントに関して以下に記載した。

3.1 製剤工程の粉碎の目的

- (1) 比表面積の増大による溶解性の改善効果によりバイオアベイラビリティを向上させる。
- (2) 粒子密度・形状・粒子径分布の制御により、流動性・圧縮性・混合性を改善することで、各工程での製造性を高める。特に混合工程における含量均一性の向上に大きく影響する。

3.2 粉碎原理と粉碎機の種類

主な粉碎原理は、

- ① せん断(切る)
- ② 圧縮(押す)
- ③ 摩砕(こする)
- ④ 衝撃(叩く)

の4つであり、中でも④衝撃(叩く)を利用した粉碎機は粉碎効率が高く、異物混入が少ないといった観点から選択されることが多い。また粉碎機には、ピンミル、ハンマーミルやスクリーンミルなどの機械式のものやジェットミルなどの気流式のものがある。

3.3 粉碎機器の選定ポイント

効率的に粉碎し製品の粒子径を制御するため、粉碎機には粉碎機構と分級機構が備え付けられている。粉碎機器の選定の際には、以下の項目を満たすことが求められる。

- (1) 安定した製品が得られること
- (2) 洗浄が容易なこと
- (3) 製品回収率が高いこと
- (4) 製品へのコンタミネーションの問題がないこと
摩耗性のある原料か(金属異物混入のリスク)
- (5) バリデーション(IQ, OQ)が行いやすいこと
- (6) 分解組立が容易であること

3.4 粉碎工程における問題点・注意点およびその対策

粉碎機の問題点および注意点に対する対策を以下に記載した。

- (1) ピンミルを用いた際の付着・固着
対策：振動・衝撃、ピンの表面処理

(2) 粉塵爆発

対策：不活性ガス (N₂) 中操作、爆発放散口の取り付け、封じ込め耐圧構造

(3) 薬剤暴露

対策：アイソレータ、セーフティブースの設置

3.5 粉体特性評価装置について

この講義では、粉体技術や粉体特性、その評価方法に関して学んだ。粉体は、帯電、付着、摩耗、偏析などを生じ、粉碎およびその後の工程（混合・造粒・乾燥など）における操作トラブルを生じる可能性がある。この粉体特有の取り扱いの難しさを表す特性（流動性、噴流性）を定量的に測定することが重要である。また、Carr の流動性指数を算出する際に必要な安息角に関して、測定条件が安息角の測定結果に影響を与えるため、注意が必要である。

3.6 グループ討議

Zoom を使用した 1 グループ 11 名程度の小グループに分かれ、グループ討議が行われた。この中では、各グループ内で日々の業務で経験したトラブルや講義内での疑問点に関して、ホソカワミクロン株式会社か

らアドバイスいただける機会があり、さらに参加者同士でも活発な議論が行われた。

4. おわりに

講義およびグループ討議を通じて、粉碎工程が固形製剤の品質に与える影響は大きく、重要な工程であることを再認識でき、粉碎工程で使用する粉碎機の選定の際のポイントなどに関しても深く理解することができた。グループ討議では、講義内で生じた疑問の共有と解決だけでなく、他社の粉碎工程で経験したトラブルやその対策案に関しても知ることができ、粉碎に関して理解が深まった。また、有機溶媒を使用しない乾式粒子複合（コーティング）技術にも粉碎技術が使われるなど応用的な知識も知ることができ、今後の業務で活かすことができるように感じた。

最後に、コロナ禍という大変な状況の中で、粉碎機のシミュレーション動画や、粉碎機の使用方法に関する動画など受講生がイメージしやすいよう工夫し、実践的な講義を実施していただいたホソカワミクロン株式会社の講師の方々、およびオンライン開催でこのような実りのある学びの場を設けて下さった製剤機械技術学会の皆様改めて感謝申し上げます。

***** 新入会事業体会員のご紹介 *****

* 日医工岐阜工場株式会社

事業内容：医薬品の製造および販売
(2021 年入会)

* 株式会社資生堂

事業内容：日本初のグローバルビューティーカンパニーを目指し、化粧品事業だけでなく、まだ見たことのない商品と新しい価値を創造し、美を通じて世界中のお客様を幸せにする「ビューティーイノベーション」を実現します
(2021 年入会)
