

第10期 半固形製剤教育研修会

第1回 半固形製剤の研究開発・物理特性および品質評価と試作実習

松原 州平 株式会社 池田模範堂 品質管理グループ 製剤技術チーム

■はじめに

半固形製剤教育研修会は、製剤機械技術学会が主催する、半固形製剤の基礎知識から処方設計およびスケールアップまで幅広く学べる研修会である。この研修会は全2回で構成され、その内の第1回に参加した。第1回は「半固形製剤の研究開発・物理特性および品質評価と試作実習」と題し、株式会社コスモステクニカルセンターにて、8月8日～8月9日の2日間にわたり開催された。



第1日目 講義風景

■講義 8月8日（月）

(1) 半固形製剤の研究開発について

東京理科大学 客員教授

元興和株式会社取締役常務執行役員研究本部長

稲木 敏男 先生

本講義では医薬品の開発戦略や、有効成分を安定化するための処方設計例および最新の経皮吸収技術について学んだ。

その中でも、処方設計についての内容が現在の業務と関連していて、特に印象に残った。半固形製剤は熱力学的に非平衡状態であるため、その処方設計において一番の課題は長期安定性試験で製剤が離液しないようにすることである。患者の手元で製剤が離液してしまうと、苦情や回収につながってしまうこともある。それに加えて、医薬品として販売するためには、有効成分の安定性や安全性も担保しなければならない。そのため、処方設計のためには、pHや粘度、イオン濃度などの条件を細かく割り振り、何回もの試作と評価が必要になってくる。

処方に関する基本的知識を学ぶことができ、本講義の内容は参考になった。また、処方決定には何年もの歳月と多くの労力が必要だと感じた。

(2) 界面活性剤の構造と機能

東京理科大学理工学部 客員教授 坂木 一民 先生

本講義では、乳化に必要な不可欠である界面活性剤の基礎的内容について学んだ。界面活性剤は親水基（水になじみやすい部分）と親油基（油になじみやすい部分）

を持つ物質である。また、水と油の境界に吸着し乳化、起泡、洗浄などの様々な作用を示すことから、様々な分野に応用されている。これらの作用をコントロールするには、親水基の極性や親油基のアルキル鎖の長さが非常に重要であり、目的にあった界面活性剤を選択する必要がある。

本講義の内容は乳化を学ぶうえで重要であり、非常に興味深かった。

(3) エマルション・ゲル・液晶製剤の調製と機能付与

株式会社コスモステクニカルセンター

執行役員 研究戦略室

東京理科大学 客員教授

鈴木 敏幸 先生

本講義では粒子径を小さくするための乳化方法や特殊な乳化状態について学んだ。

乳化とは互いに混じり合わない液体同士を微細な液滴とし、分散させた非平衡状態であるため、熱力学的に不安定である。しかし、HLBの調節や乳化方法を工夫することにより、乳化粒子径を小さくし、安定性を向上させることができる。乳化方法を考える際には、水、油および界面活性剤の3要素の三角座標や温度を考慮すると良い。例えば、非イオン性界面活性剤は曇点以上の温度において油になじみやすい。しかし、冷却工程で曇点付近まで温度を下げると、非イオン性界面活性剤は親水性となり連続相が油から水へと転相する（転

相乳化法)。この時、水と油と界面活性剤は無限会合体を形成し、表面張力が著しく低下するため、製剤の乳化粒子径は小さくなり安定化する。

また、特殊な乳化技術に関しても学んだ。液晶乳化法は2鎖型の界面活性剤と高級アルコールを用いてラメラ構造を形成させる方法であり、乳化した製剤は安定化しやすい。また、 α ゲルは一般的に不安定な状態であるが、リン酸モノセチルとアルギニンで形成される塩は水を多量に含むことができ、安定化する。

本講義内容は業務と直結した部分もあり、重要であると感じた。調製時の注意点や乳化時における界面の状態を知ることができたのは、貴重な経験だった。今後の調製条件検討の参考にしたい。

(4) 半固形製剤の処方研究と容器設計

ニプロバッチ株式会社 執行役員 春日部工場長

山内仁史先生

本講義では既存薬物の剤形変更による研究開発や、医療現場の意見を受けての処方改良について学んだ。

ブクラデシン（商品名：アクトシン）は凍結乾燥注射剤として心不全に使用されていたが、褥瘡にも効果があることが報告され、外用剤を研究開発することになった。検討の結果、マクロゴール軟膏にして10℃以下で保存することで製品化が可能となった。しかし、医療現場からは固化して使用できないとの意見をうけ、マクロゴールの分子量を調節することで低温でも固化しない処方に改良することができた。

本講義は、他社の薬効評価系や処方設計のアプローチ方法を知る良い機会となった。また、クリーム硬度を調節した背景には医療従事者からの要望があり、改めて医療の立場から物事を考えることが大切だと感じた。

■実習8月9日（火）

株式会社コスモステクニカルセンター

開放研究室室長 宇治 謹吾先生

午前は実習内容の講義、午後からは3～4人に分かれて試作実習を行った。

(1) O/W型クリーム製剤の調製（低pH処方のための処方化）

弱酸性である人の肌になじみやすいクリームの調製を行なった。添加物として低pH領域に緩衝能のあるクエン酸Naを配合し、粒子径を小さくするために転相乳化法を用いた。顕微鏡観察において、粒子径が細かい

エマルションを観察できた。

(2) 電解質が配合された製剤の調製

有効成分の中には塩酸塩などの塩の状態で配合する成分が多い。しかし、電解質が多くなると乳化粒子は壊れやすく、離液しやすいクリームになってしまう。そのため、HLBの調節や乳化剤を工夫した処方設計が必要になる。今回は3グループに別れ、所要HLBの処方、高HLBの処方、HLB以外にも安定化剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を追加した処方ですそれぞれ調製し、顕微鏡観察を行なった。高HLBの処方は乳化粒子径が一番大きかったが、安定化剤を追加した処方は乳化粒子径が一番小さくなり良い乳化状態になることがわかった。

(3) 多価アルコールを高濃度配合する製剤の調製

多価アルコールであるグリセリンを50%配合するクリームの調製を行なった。グリセリンは比重の大きい液状の物質であり、半固形にするために固形油脂を多く配合した。この製剤も3グループに別れ、所要HLBの処方、高HLBの処方、エチレンオキシド基を多く付加させた乳化剤NIKKOL BB-30（ポリオキシエチレンベヘニルエーテル）を追加した処方ですそれぞれ調製し、顕微鏡観察を行なった。結果はNIKKOL BB-30を配合した処方では乳化粒子径が一番小さくなることがわかった。また、グリセリンを多く配合すると油と水の屈折率差が小さくなり、少し透明なクリームになった。

(4) 液晶製剤の調製

液晶乳化法は、難溶解性の薬物を分散させるのに有効な調製方法である。液晶を形成するためには高級アルコールを配合することが多く、界面活性剤と高級アルコールが互いに界面に配向して液晶を形成する。偏光顕微鏡観察では、他のエマルションよりも液晶が多く存在していることを確認できた。また、液晶乳化の場合、増粘剤の選択が重要になる。液晶製剤では塩析効果を目的として塩化ナトリウムを配合しており、増粘剤としてカルボキシビニルポリマーを用いると粘度が低下してしまう。そのため、塩の影響を受けにくいキサンタンガムを用いる必要がある。

(5) W/Oエマルション調製

一般的に不安定なW/Oエマルションを調製する際のコツを教えてくださいながら、実習を行った。注意事項は2点あり、①低温で混合すること（高温だと界面活



第2日目 実習風景

性剤が曇点以上になり、油相に分配して界面に吸着しないため)、②低速で攪拌しながら、少量ずつ水相を投入すること(高速で攪拌しながら水相と混合すると、水を入れた直後から粘度が上昇し、後から添加する水が均一に分散しないため)であった。

また処方においては、HLBの低い界面活性剤を使用し、油相が連続相になるような工夫をしていた。調製した製剤には光沢があり、肌になじみやすかった。

(6) α ゲル製剤の調製

水を多量に含むことができる α ゲルクリームの調製を行なった。 α ゲルは一般的に不安定な状態であるが、NIKKOL ピュアフォス α (リン酸モノセチル)とアルギニン α を2:1で配合することにより、安定な α ゲルを形成させることができる。また、2グループに別れて油相にホホバ油を含む処方とシリコン油を含む処方 α で調製した。シリコン油を含む処方の方がホホバ油を含む処方よりも粒子径が細かく、乳化状態が良いことがわかった。また、調製した製剤は水を多く含み、さっぱりとした肌触りだった。

実習全体を通し、界面活性剤の構造やpH、HLBな



第2日目 実習風景

どの多くの観点から処方設計や乳化方法を考察する力が大切だと感じた。なぜなら、安定性の良い処方や乳化方法を発見できても、その理由を考察できなければ次の処方設計や乳化方法に応用できないからである。

■最後に

この研修会は、乳化の基礎知識、処方設計や乳化方法の検討方法および小スケールでの試作までを学ぶことができる有意義な研修会であった。普段から半固形製剤を扱っているが、新しく知る内容が多々あり、多角的視点から物事を考えていく必要があると感じた。また、他社の評価系(薬効・物性)や試作のノウハウは、非常に参考になった。今回学んだ知識や経験を今後の業務に活かしていきたい。

■謝辞

最後に、ご多忙にも関わらず貴重な講義をして頂いた先生方、実習で多くの質問に答えてくださった株式会社コスモステクニカルセンターの皆様、研修会を開催して頂いた製剤機械技術学会の皆様感謝申し上げます。



株式会社コスモテクニカルセンターでの集合写真