

教育研修会に参加して

第11期 半固形製剤教育研修会 第1回 半固形製剤設計と品質評価 —半固形製剤の製造技術と基礎知識—

末政 友久 マルホ株式会社 彦根工場 製造1グループ

■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。この研修会は計2回4日間で構成され、その内の第1回は「半固形製剤の研究開発・物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9日～8月10日の2日間にわたり開催された。

■講義：8月9日(水)

(1) 半固形剤の研究開発について

東京理科大学客員教授

元興和(株)取締役常務執行役員研究本部長

稲木 敏男 先生

医薬品開発の考え方や、半固形製剤の処方設計、商品化に至るまでの考え方についてご教授いただいた。

医薬品開発に関しては世の中の変化(ニーズ)に応じていることや製剤の長期安定性が確保されていることはもちろんのこと、経営的な視点に立つと特許の存続期限も念頭に置く必要があり、それに伴い開発のスピードも要求される。

経皮吸収の促進に関しては3つのアプローチがある。1点目は吸収促進剤を使用する方法、2点目は物理的手法を使用する方法、3点目はナノ粒子化技術である。2点目の物理手法の例としてはイオントフォoresisやマイクロニードルなどが挙げられ、コストの低下を含めた更なる技術の向上が今後望まれる分野である。

本講義を通じて医薬品の開発、処方に関しての基本知識を学んだ。今後、処方設計に携わる機会があれば、本講義で学んだような多角的な視点を持って取り組みたい。

(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

坂本 一民 先生

本講義では、界面活性剤に関しての基本的な知識についてご教授いただいた。

界面とは、2つの異なる相の接触する境界面を指す。界面近傍の分子はバルク中とは異なる性質を示しエネルギー的に不安定であるため、界面の表面積を出来るだけ小さくするように力が働く。界面活性とは、界面の状態を変える性質であり、主に界面張力を減少させる方向に作用することをいう。溶質分子が適当な親水基と親油基を持つ両親媒性物質であれば、一般に界面に吸着を起こすため、界面活性剤として用いられる。

本講義を通じて乳化製剤の要ともいえる界面活性剤についての基礎を再確認した。また界面活性剤の歴史に関する内容は、界面活性剤の本質を知る上でも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賦与

株式会社コスモステクニカルセンター

鈴木 敏幸 先生



講義風景

本講義では液晶、 α -ゲルを中心とした特殊な乳化方法に関してご教授いただいた。

「液晶」はクラフト点以上での状態であり、疎水鎖は自由運動が可能な状態である。主にラメラ構造を有し、多層構造の親水基間には水分を含有することが可能である。「 α -ゲル」はクラフト点以下の条件下で結晶と同様規則的に配列しているが、結晶と異なり六方晶配列のため疎水鎖が回転するだけの距離を保っている。 α -ゲルは液晶と同様に親水基間には水分を含有することが可能である。ラメラ構造は相間に水分を保持することが可能であり、表皮においても同様の構造を形成している。そのため、ラメラ構造を有するエマルションは、角層細胞間脂質を補填し、優れた保湿効果を発揮する。

本講義を通して液晶を利用した乳化(転相乳化法)や、液晶乳化法を実践する上での原料選択の工夫など液晶に関する幅広い知識を得ることができた。液晶状態の維持は製剤の付加価値を高めるといったところも非常に興味深い内容であった。

(4) 半固形製剤の処方研究と容器設計

ニプロファーマ株式会社

山内 仁史 先生

本講義では DBcAMP 軟膏を例に、製品開発までの経緯や市販後の製品改良に至った経緯などをご教授いただいた。

製品開発の中では安定性、有効性、安全性、使用感など多数のファクターを考慮する必要がある。DBcAMP 軟膏においては基剤をワセリンとマクロゴールに絞って検討し、最終的には主薬の安定性を妥協し、使用感を最大限考慮して塗布製剤の洗浄が容易なマクロゴールを基剤とすることになった。安定性の課題に関しては製剤を 10 度以下で保存することで解決したが、一方で低温化での製剤固化の懸念が発生したため、マクロゴールの処方比、容器設定を工夫した。しかし、上市後に医療現場から保存状態によっては製剤が固化し、使いにくいという意見が寄せられたため、基剤を一部変更することで製品改良を行った。

半固形製剤開発の実体験をお話いただき、処方設計の難しさを知ることができた。全てを 100% 満たすことが理想であるが、時にはファクターごとに優先順位を付けて妥協する勇気も大切であると感じた。

(5) 半固形製剤の処方組みと原料特性

株式会社コスモステクニカルセンター

宇治 謹吾 先生

本講義では半固形製剤の原料特性と処方組みに関してご教授いただいた。

非イオン性界面活性剤のポリオキシエチレン鎖中のエーテル酸素と水分子との水素結合は結合力が弱く、水溶液の温度が高くなるにつれて親水基の水和度が減少する。この性質を利用したのが転相温度乳化法であり転相時に界面張力が著しく低下する状態を経由するため、粒子径が細かく安定な O/W エマルションが得られる。

O/W エマルションには親水性 - 親油性バランス(以下、HLB)を考慮しなければならない乳化法(転相乳化法、転相温度(PIT)乳化法)と考慮の必要がない乳化法とがある。HLB を考慮する必要がある場合、処方設計の初期段階として油性基剤の所要 HLB を算出し、その後その HLB に合わせる形で乳化剤の選択、処方量を決定する。また、塩や多価アルコールの添加は HLB に影響を及ぼすため、傾向を把握して処方量を決定する必要がある。

本講義を通して処方されている基剤、添加剤の一つ一つに配合されている理由があり、そのバランスが大切であるということを再認識した。

■実習：8月10日(木)

株式会社コスモステクニカルセンター

宇治 謹吾 先生、須藤 健 先生

(1) ワセリン軟膏製剤

軟膏剤の調製法には基剤を溶解させる融解法と、常温で基剤を溶解させず錬合させる研和法に大別される。今回は 2 班に分かれて融解法と研和法をそれぞれ実践した。親油性活性剤を粉体分散剤として使用することで油に馴染みにくい主薬であっても均一に分散させることが可能である。界面活性剤と液体基剤、主薬を予め混合し、その後粘度の高い主基剤(白色ワセリン)に投入するとより主薬を均一に分散することができる。調製した製剤はダマが無く均一に分散出ていることが目視と触感にて確認できた。

(2) O/W 型クリームの調製(低 pH 処方のための処方化)

本製剤は主薬であるビタミン C 誘導体が低 pH 域で安定であるため、pH を調節するためにクエン酸と電解質であるクエン酸 Na を配合した処方調製した。本製剤調製時に利用した転相乳化法では水相投入時に W/O エマルションから O/W エマルションに転相する際に、水油両相の表面張力が小さくなる液晶状態を経



実習風景

由するため、乳化粒子が細くなり、乳化安定性の高いエマルジョンを得ることが可能である。顕微鏡観察では粒子径の細かい良好な乳化状態が確認できた。

(3) O/W 型クリームの調製 (電解質が配合された製剤の処方化)

電解質を配合した製剤を転相乳化法により調製した。電解質を配合した場合、ミセル粒子径が大きくなるため HLB 理論だけではうまく乳化できず、通常より多くの親水性乳化剤を配合する必要がある。高分子量の界面活性剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油はミセルを安定化させる効果がある。今回は、HLB 値や安定化剤 (ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油) の有無が異なる 3 処方調製した。結果、高 HLB 処方では粒子径がより小さくなっていること、また安定化剤の添加によって更に粒子径が小さくなっていることが確認できた。

(4) O/W 型クリームの調製 (多価アルコールを高濃度配合する場合の処方)

多価アルコールの配合は乳化剤の親水基に影響を及ぼし HLB を変動させる。今回は 3 価以上の多価アルコールが HLB を低下させる事象を実際に検証した。実習(3)と同様 HLB 理論通りではうまく乳化させることができないため親水性乳化剤を理論値よりも多く配合することでバランスを取った。

結果、HLB 理論の計算値で乳化剤を配合した処方よりも、多く親水性乳化剤を配合した処方の方がより細かい粒子径のエマルジョンが得られた。

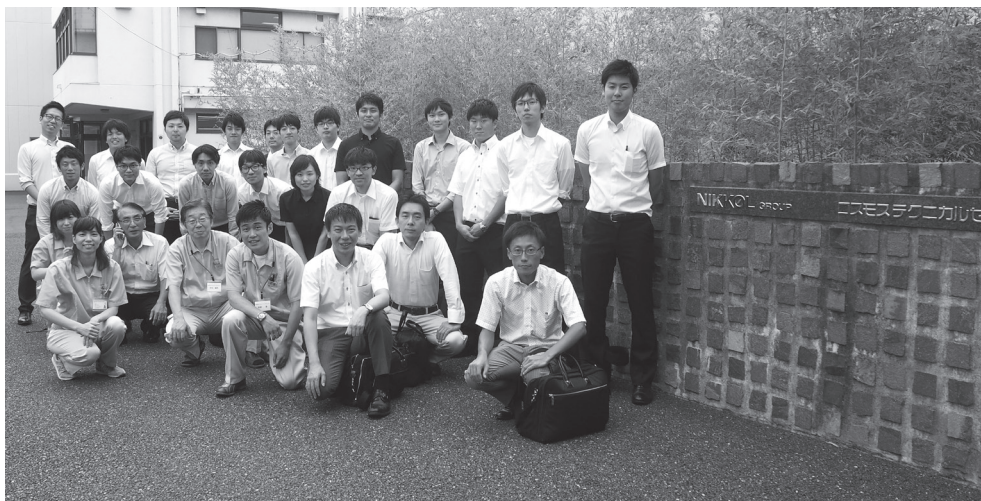
(5) 液晶乳化の応用

液晶乳化法を応用し、インドメタシン含有製剤の調製を行った。液晶乳化を実践する場合、液晶を形成する適切な乳化剤を選択することが重要となる。液晶乳化のポイントとしては高級アルコールを配合し、界面に配向させることで界面を強固にすること、少量の塩化ナトリウムを添加することにより、塩析効果で液晶の形成を安定にすることなどが挙げられる。結果、調製した製剤を偏光顕微鏡観察したところ、マルターゼクロスと呼ばれる構造が観察され、液晶構造の形成を確認することができた。

(6) W/O エマルジョンの調製

一般的に W/O エマルジョンは O/W エマルジョンよりも不安定である。W/O エマルジョンを安定に形成するために以下のポイントが挙げられる。

- (1) 界面活性剤の選択
- (2) 調製方法 (界面活性剤を混合した油相に水相を



集合写真

添加していく。この際水相を急に入れるとミセルの形成が追いつかず相が反転してしまうため注意が必要)

- (3) 処方(油水比は3:7から4:6ほどに設定する。また少量の塩を加えるとよい)

以上の点を考慮して調製を実施した結果、粒子径が小さく、質感の良い製剤が得られた。

■最後に

2日間にわたる研修は、乳化に関する基礎的な知識から、講師の先生方の経験に基づく実践的な内容まで幅広い知識が得られ、大変有意義な内容であった。ま

た、2日目の実習にて1日目に講義で学んだ内容をもとに実際に製剤を調製し、その仕上がりを確認することで曖昧であった知識を体系化することができた。今回の研修で学んだ知識や経験を業務にも活かしていきたい、今後の更なる理解に努めていきたい。

■謝辞

最後に、ご多忙にも関わらず貴重な講義をしていただいた先生方、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にご挨拶申し上げます。

Q&A コーナー

— エンジニアリング関連 —

Q: 3.9

バイオ医薬品の製造設備を検討する際に重要な方法として「シミュレーション」があると聞きましたが、どのような方法なのでしょう

A: バイオ医薬品の中核製造設備は培養槽であり、生産性向上を目的とした培養槽のスケールアップにおいては、様々な検討が必要になります。

特に、動物細胞培養のスケールアップにおいては、微生物培養とは異なり、多くの環境因子の影響を受けることから、運転の条件を最適化して培養可能範囲を広げる必要があります。従って、培養槽の最適設計においては、種々の環境パラメータについて検討する必要がありますが、すべてを実験で検討する為には、時間とコストの問題があるので、最近では、シミュレーション『CFD (Computational Fluid

Dynamics)』と実験を併用して最適化を行うことが一般的となっています。

CFDとは、乱流解析モデルを利用した解析技術のことですが、メッシュや境界条件の設定により、計算精度に大きく影響する技術でもあります。

なお、動物細胞培養における環境因子の一例を挙げると、基質濃度分布、溶存酸素分布、溶存二酸化炭素分布、温度分布、剪断応力などを挙げる事が出来ます。

学会ホームページ Q&A コーナーより