

教育研修会に参加して

第12期 半固形製剤教育研修会 第1回 半固形製剤の研究開発・物性および 品質評価と試作実習

御宿 正敏 マルホ株式会社 彦根工場 製造1G

●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3回6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7月19日～7月20日の2日間にわたり開催された。

●講義：7月19日(木)

(1) 100年時代における半固形製剤の商品開発

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

時代のニーズに合った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。

高齢化の進行に伴った消費者層の変化により求められるニーズは変化しており、時代に合った商品開発の重要性を学んだ。

薬物の経皮吸収を促進する方法としては、吸収促進剤を用いる方法、物理的な手法を使用する方法、ナノ化技術などのアプローチが挙げられる。吸収促進剤を用いる方法では、使用する吸収促進剤の種類により脂溶性薬物の吸収性は変化し、エステル類は角質層、アルコール類は角質層より下層へ薬物を送達しやすく、目的とする部位によって使い分けることが重要である。物理手法の例としては、イオンフォレシスやマイクロノードルなどが挙げられ、吸収性が乏しい高分子薬物の効率的な送達などが期待されている。

本講義を通じて、医薬開発、処方設計の基礎知識を学んだ。今後の外用剤開発の展望として、技術の複合化・融合の必要性を教えていただき、学ぶ領域を制限

することなく幅広く興味を持って今後の業務に取り組む必要性を感じた。

(2) 経皮吸収理論の基礎と活用

城西大学・城西国際大学
杉林 堅次 先生

皮膚の基礎知識から数式を用いた経皮吸収論の理論的な考え方、自身の研究経験から得られた知見などをご教授いただいた。

ヒトの皮膚は表面から角層、顆粒層、有棘層、基底層から構成される表皮、真皮、皮下組織からなる。この中で経皮吸収の律速となるのが角層であり、角層を透過することができれば薬物はその後速やかに毛細血管へと移行する。薬物の経皮吸収経路としては、

1. 皮膚細胞間隙の透過、
2. 皮膚細胞の透過、
3. 汗腺・毛嚢からの吸収

が挙げられ、その中でも皮膚細胞間隙からの薬物透過量がもっとも多い。皮膚細胞間隙は脂質から構成されるため、基本的に経皮で投与される医薬品の有効成分は親油性であり、Log Kow が2～3の薬物が最も吸収される。

本講義を通じて、自分の間違いに気づくよい機会となった。薬物の吸収においては濃度勾配が重要であると認識していたため、脂溶性薬物では水より油などの溶解度が高い溶媒の方が吸収は上がると考えていた。しかしながら、基剤が吸収促進作用を持たない場合は、どの溶媒でも飽和溶解度での吸収量は変わらないと教えていただき非常に勉強になった。

(3) 界面活性剤の構造と半固形製剤の処方組み

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、外用剤の原料や役割、乳化技術や処方組みの考え方など、半固形製剤に関する基礎知識をご教授いただいた。

クリームなどの O/W エマルジョンの処方組みの方法として、「HLB 法による組立て」が挙げられる。大まかな流れとしては、

1. 所要 HLB の計算、
2. 乳化剤の選択、
3. 調製検討、
4. 組み合わせ、比率の決定

となる。油を乳化させる際、油の種類に応じて最適な HLB 値となるように乳化剤を選択する必要がある。この乳化のための HLB を油の所要 HLB という。油相の所要 HLB は構成される油の所要 HLB の平均となり、その値を参考に乳化剤を選択する。単一より複数の乳化剤を用いる方が最適な HLB を得やすく、総量を変えずに比率を変えることにより、最適な乳化が得られる。また、乳化粒子の膜構造が強固となるため、親油系乳化剤と親水系乳化剤を少なくとも各一種用いる。さらに、乳化剤量は油相の 1/10 量から検討を始める。

クリームの硬さ、伸びは使用する油相成分により変化する。油相成分には固形油分(ワックス)と液状油分があるが、固形油分の比率が上がるほど硬度は上昇する。また、液状油分は固形油分に影響を与えることが知られており、高極性油分は、溶解剤として働き、クリーム状にするのが困難となる。固形分で、高級脂肪酸、高級アルコールなどの高極性油は硬度の高いクリーム状となるが、ロウ・エステル類・炭化水素などの低極性油はローション状となる。

本講義では、乳化系において乳化剤・基剤等の性質が外用剤にどのような影響を与えるかを学ぶことができた。使用する油相成分により製剤硬度に影響を与え



講義風景

ることや、多価アルコールの添加により乳化剤の HLB が変化することなど、自分の知らない基礎知識を多く知ることができた。

(4) エマルジョン・ゲル・液晶製剤と機能の付与

株式会社コスモステクニカルセンター

鈴木 敏幸 先生

本講義では、液晶、 α -ゲルを用いた特殊な乳化法に関してご教授いただいた。

液晶乳化法は、界面活性剤が形成する液晶中に分散相(O/W エマルジョンでは油相)を分散・保持させて微細な乳化粒子を生成させる技術である。形成される強固な液晶膜が乳化粒子を合一から保護するため乳化安定性の向上が期待でき、液晶乳化に用いる乳化剤としては、ラメラ構造を形成しやすい 2 鎖型の界面活性剤が適している。また、グリセリンのような多価アルコールは液晶膜を強固にして、液晶中への油相保持量を向上させる。

本講義では、自社製造品では用いていない様々な乳化法を学ぶことができた。特に HLB を考慮する必要がなく安定な乳化系の調製を可能とする液晶乳化法は、油相の選択の幅が広く汎用性が高いと感じた。

●実習：7月20日(金)

株式会社コスモステクニカルセンター

須藤 健 先生

(1) ワセリン軟膏製剤

軟膏剤の調製法には研和法と融解法があり、今回の実習では研和法を実施した。研和法は基剤を溶解せずに、室温で軟膏の中に練りこむシンプルな方法である。親油性乳化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となる。光による主薬の分解防止を目的として紫外線散乱剤の微粒子酸化チタンを加えたところ、やや青色を帯びた外観となった。

(2) O/W 型クリーム(電解質が配合された処方化)

転相乳化法を用いて電解質配合クリームを作製した。電解質を多く配合すると HLB 理論だけではうまく乳化できず、理論値よりも親水性乳化剤の比率を多く添加する必要がある。これは、電解質の添加により界面活性剤の水和が減少し、HLB 値に影響を与えるためである。各界面活性剤の比率の異なった処方を複数調製したところ、親水性界面活性剤の比率の上昇とともに乳化粒子径が小さくなる結果となった。また、

より水溶性の高いポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を補助剤として添加することで、より微細な乳化粒子が得られた。しかしながら、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を添加した処方は、粘度が非常に低くクリーム状にはならなかった。使用した界面活性剤の親水性が高すぎたためだと講師の方は考察されており、乳化状態のよい処方であっても使用感や質感がよいとは限らず、外用剤の処方設計の難しさを感じた。



実習風景

(3) O/W 型クリーム (多価アルコールが高濃度配合された処方化)

多価アルコールの添加により界面活性剤の HLB 値が変化することが知られている。3 価以上のアルコールは界面活性剤の HLB 値を下げるが、1 価・2 価のアルコールは HLB を上げる。3 価以上のアルコールは親水性が高いため界面活性剤の水和を妨げ、1 価・2 価のアルコールは乳化剤の水への溶解を上昇させると考えられる。今回の実習では多価アルコールとして 3 価のアルコールであるグリセリンを用い、所要 HLB から界面活性剤比率を算出した処方とそれよりも高 HLB な処方を調製した。所要 HLB から界面活性剤比率を算出した処方に比べ、高 HLB の処方ではより細かい粒子径のエマルジョンが得られた。グリセリンの添加により生じた理論値の最適処方と実際の最適処方間のずれを認め、多価アルコールの添加による界面活性剤の HLB 値の変化を実際に確認することができた。

(4) 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。液晶乳化を用いた乳化系を調製する場合、液晶を形成しやすい 2 鎖型の界面活性剤を使用する。液晶を形成させるために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。また、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、液晶の安定性を高めることができる。

(5) W/O エマルジョン

一般的に粒子間に静電的な反発力が働かない W/O エマルジョンは O/W エマルジョンに比べ不安定であり、W/O エマルジョンを安定に形成するためのポイントとして、界面活性剤の選択、調製方法、処方の 3 点が挙げられる。界面活性剤では連続相が油相であるため、HLB 値の低いものを用いる。調製においては、界面活性剤を溶解した油相に水相を添加する際に水相を急に入れてしまうと部分的に転相を起こしてしまうことから注意が必要である。処方に関しては、油水比を 3:7 から 4:6 あたりに設定することや、少量の塩を添加することなどが挙げられる。

●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、大変貴重な経験となった。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、多角的な視点から物事を考えていく必要があると感じた。新たな知識・経験を実践的に学ぶことができたので、今後の業務に積極的に活かしていきたい。

●謝辞

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