

教育研修会に参加して

第13期 半固形製剤教育研修会 第1回 半固形製剤の研究開発・処方設計および 品質評価と試作実習

広瀬 太一郎 佐藤製薬株式会社 八王子工場 外用剤製造課

●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18日～7月19日の2日間にわたり開催された。

●講義：7月18日（木）

(1) 半固形製剤の商品開発と製剤設計

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、イオントフォoresisやマイクロニ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) 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

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 エマルシ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、最適な乳化状態が得られる。また、選択する乳化剤は、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。油相成分には固形分（ワックス）と液状油分があるが、固形分の比率が上がるほど硬度は上昇する。また、液状油分は伸びに関係するだけでなく、固形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。固形分は、乳化剤とともに界面に集まるか否か

で硬度が変わる。すなわち固形分で、高級脂肪酸、高級アルコールなどの高極性油は界面に集まり硬度の高いクリーム状となるが、ロウ・エステル類・炭水素などの低極性油は界面に集まらないためローション状となってしまう。

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。

(3) 経皮吸収の基礎と活用

城西大学

藤堂 浩明 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



講義風景

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。

(4) 半固形製剤の物性評価

東京理科大学薬学部講師

竹内 一成 先生

物性評価方法である毛細管粘度計法と回転粘度計法を用いた粘度測定法及びスプレッドメーターを用いた展延性の計算方法やそれぞれの特徴についてご教授頂いた。

平版の間に満たされた液体を一定方向に力を加えたときに下層に行くほど速度が小さくなる現象を「粘性」と呼ぶ。このときの上層と下層の速度勾配をずり速度と呼ぶ。多くの液体や低分子洋室の溶液ではずり応力がずり速度に比例するというニュートンの粘性の法則 $\sigma = \eta D$ が成り立つことが知られており、この比例定数 η を粘度と呼ぶ。この関係が成り立つ液体をニュートン液体、そうでないものを非ニュートン液体と呼ぶ。粘度測定法には毛細管粘度計法と回転粘度計法があり半固形製剤がニュートン液体か非ニュートン液体かで使い分けることができる。

展延性とは広がりやすさを表し、スプレッドメーターを使って計測することが出来る。広がり直径から定められた式を使うことで展延性を降伏値として数値化することができる。

本講義からは、測定時の装置の扱い方やポイントを分かり易くご教授頂き理解することができた。また、数式の意味についても深く学ぶことができた。

●実習：7月19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) 電解質配合のO/W型クリーム

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追加する必要がある。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追加することで、より微細な乳化粒子が

得られた。

HLB 理論だけではきれいな乳化粒子が得られる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

(2) 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ことが考えられる。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、今回は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ことを応用した。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。

(3) Ringing ゲル

キュービック液晶構造を有した外用剤設計を行った。キュービック構造は皮膚透過実験において透過性が向上することが知られており、薬物の皮膚透過性改善効果を有する基剤として有用である。充填後すぐに凝固する性質を有しており、容器をたたくこととキュー

ビック構造特有の振動を確認することができた。

(4) W/O エマルション

一般的に粒子間に静電的な反発力が働かない W/O エマルションは O/W エマルションに比べ不安定であり、W/O エマルシ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速に入れてしまうと部分的に構造体を形成し、不均一となり分離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。今回の実習では、塩化ナトリウムを添加し安定化することを確認した。

●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にご感謝申し上げます。



株式会社コスモステクニカルセンターでの集合写真