

講師の方々、ならびに本研修会の開催にご尽力下さいました製剤機械技術学会の皆様、研修生を代表し心

より感謝申し上げます。

## 第14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

堀合 眞知 小林製薬株式会社 中央研究所 製剤研究グループ

### ◆ はじめに

半固形製剤教育研修会は今年で第14回目となり、半固形製剤の研究開発の考え方や処方設計、製剤物性評価、安全性評価、経皮吸収の評価、スケールアップ手法、工室設計や製剤設備のエンジニアリングなどの幅広い知識を学ぶことができる。昨年度はCOVID-19の影響のため中止となったが、今年度は製剤機械技術学会事務局の方々の御尽力によりWEBにて開催され、その第1回は「半固形製剤の研究開発・物性および品質評価」と題して4名の先生方にご講演頂いた。

### ◆ 講義 6月22日(火)

#### (1) 半固形剤の商品開発と製剤設計

東京理科大学 教授

稲木 敏男 先生

コロナ禍で新しい生活様式が求められる昨今、医薬品の開発においても新生活様式に則した製品設計・処方開発が必要となる。本講義では、時代のニーズを捉えた商品開発についてその実践製剤設計の例を交えながらご教授頂いた。

商品開発にあたっては平均寿命の延伸や温暖化などの環境変化を考えることはもちろん、近年目まぐるしい変化を遂げている「AI・IoTの発展」にどう対応するかが重要であると学んだ。例えば、OTC・化粧品分野ではその人の肌悩みに合わせた処方をつくる、パーソナライズスキンケア市場が走り始めている。AI・IoTの導入には考慮すべき点が多いが、特に人との棲み分けが重要となってくる。人の効率的な面を大事にしながらAIのブラックボックスをなくすことや、AIの活用場面について、知恵を絞る必要がある。

講義の後半では、元来内服剤であったインドメタシンの外用剤への変更に伴う検討経緯の解説から製剤設計のプロセスを学ぶことができた。溶解性、安定性、

皮膚への移行性および使用感を最適化することで良好な治療効果が得られる。特に外用剤は吸収性・使用感に影響する塗布後の変化に注意を払うと良い。

講義内容から、どんなに良い製剤を作ってもそこにニーズがなければ売れないことを改めて実感した。製剤設計をしていると、「有効性と使用感がこれだけ良いのだから売れるだろう」と過信してしまうことがある。時代背景や環境変化を敏感に察知しながらニーズ探索に努め、常に製品としてのアウトプットも一緒に考えていきたい。

#### (2) 経皮吸収の基礎と活用

城西大学 准教授

藤堂 浩明 先生

外用剤の製剤設計の際、経皮吸収による有効性と安全性とのバランスをどう基剤でコントロールするかに悩まされるが、これらを理解するためには、主薬がどの程度経皮吸収されるかを知るだけでなく、吸収後の動きを知ることも重要となる。本講義では、皮膚構造の基礎知識から化学物質の物性と皮膚透過性や皮膚中濃度との関係まで経皮吸収について幅広くご教授頂いた。

経皮吸収ルートには大きく分けて経角層経路、経付属器官経路の2つがある。皮膚表面積における付属器官の割合は0.1%であることから多くの物質は角層を透過するが、最近では経付属器官経路の1つである毛穴を透過するルートの寄与が予想以上に大きいことも報告されている。皮膚の透過性は薬物の物性・皮膚状態・基剤の影響を受け、一般的にLog Kowが2~3の薬物が最も吸収される。経皮吸収速度は薬物濃度ではなく薬物活量によって決定されるため、製剤設計時は剤形の選択が重要となる。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、ナノ化技術などがある。代表的な経皮吸収促

進剤には、溶媒、界面活性剤、脂肪酸および脂肪酸エステル、生分解性促進剤などが挙げられるが、その吸収促進メカニズムは異なるため目的とする部位によって使い分けることが重要である。

本講義を受け、薬剤の経皮吸収における基剤選択の重要性を学ぶことができ、非常に勉強になった。これまで基剤に対する主薬の溶解性が高い方が経皮吸収も良いと考えていたが、実際には主薬が基剤に留まりやすいため経皮吸収は低下する。しかし、基剤から皮膚への移行性を高めようと溶解性を極端に下げると、主薬が基剤に溶解せず経皮吸収が低下するため、今後は基剤への溶解性に十分注意しながら製剤設計を進めていきたい。

### (3) 界面活性剤の構造と半固形製剤の処方組み

株式会社コスモテクニカルセンター

宇治 謹吾 先生

外用剤は大きく分けると油相成分・界面活性剤・水相成分に分けられ、特に界面活性剤はエマルションの形成に大きく寄与し、製剤の長期安定性にも影響を与える。本講義では、界面活性剤や乳化の基礎知識に加え、半固形製剤の処方設計についてご教授頂いた。

界面活性剤には非イオン性とイオン性があるが、外用剤では非イオン性界面活性剤を用いることがほとんどである。非イオン性界面活性剤は、HLB・曇点・転相の性質を有しており、これらの性質を理解し上手く利用することで安定な製剤設計が可能となる。乳化技術において注意したいのは、乳化反応は非平衡系だということである。すなわち、同一処方でも界面活性剤の添加相や水相/油相の添加順によって乳化粒子の状態が大きく異なる。一般的には、界面張力が最も低くなる無限会合体(液晶)を通過することで微細な乳化粒子を得ることができ、これを利用した方法がD相乳化法である。

講義の後半では半固形製剤の処方設計としてHLB法による組み立てについて学んだ。油の所要HLBから活性剤のHLBを計算し、その組み合わせや配合比率を最適化するのが主な流れである。乳化の不安定化はエマルションの凝集や合一で起こる。ストークス式から考えると、①粒子は細かく、②外相と内相の比重差を小さく、③外相の粘度は大きくすることが安定化には効果的である。その際、増粘剤や高級アルコールによってクリームの粘度を調整するだけでなく、界面活性剤の親油基の構造や油の極性によって界面活性剤の油水界面への配向性が変わることを考慮して処方設

計すると良い。

自身の主業務は処方設計であり、安定な製剤設計の難しさを日々感じている。今後は本講義で学んだ界面活性剤の構造の特徴を押さえ、それに影響される油水界面への配向性を意識しながら処方設計に取り組みたいと思う。

### (4) 半固形製剤の安全性評価

昭和大学 名誉教授

吉田 武美 先生

医薬品は副作用が容認できるレベルで望ましい効果を発揮することで初めて有益なものとなるため、安全性評価が重要となる。本講義では、半固形製剤の安全性評価方法に加え、毒性学の基本や不純物・添加剤の安全性評価について詳細にご教授頂いた。

講義の冒頭の通り、「全ての物質は毒であり、その用量が毒と薬を区別する」ことを忘れてはいけない。物質の有害な特性をなくすことはできないが、その有害性ゆえのリスクを低減することはでき、そのために安全性評価がある。半固形製剤の有効成分は各種の非臨床試験や臨床試験によって安全性評価がなされているが、不純物が多く含まれていたり、安定化のために様々な添加剤が含まれていたりすることが多い。そのため、主薬だけではなく添加剤などの製剤を構成する化学物質のリスク管理をすることが重要である。医薬品添加剤の安全性評価に必要な試験には、単回投与毒性試験・反復投与毒性試験・局所刺激性試験など様々あるが、使用前例を超える場合にはこれら毒性試験データが存在しないことが多い。その際は、食品添加物・化粧品等の他区分での使用実績を活用することや類似化合物の前例データを活用することなどで対応を進めていく。

私自身、安全性を考える度に細胞・動物とヒトの安全性試験結果の同等性について悩まされる。前述の通り、有効成分については既に安全性試験がなされているが、様々な添加剤を組み合わせて設計する外用剤は自社で試験を実施する必要がある、細胞・動物の結果とヒトの結果が一致しない場合もある。より安定で有効性の高い製剤設計はもちろん、安全性を正しく、かつ簡便に評価できる代替法の開発も必要であると感じる講義であった。

### ◆ 最後に

第1回は「半固形製剤の研究開発・物性および品質評価」と題し、時代のニーズに合った製品コンセプト立

案、乳化の基礎・製剤設計、品質評価（経皮吸収・安全性）と医薬品開発の全体的な流れについて学ぶことができる貴重な機会となった。自身は製剤設計の専門部署に所属しているため、今回のように多角的な視点で医薬品開発を見ることがなかった。つい目の前の業務に注意を向けてしまいがちだが、少し顔を上げ、今

後は広い視野で医薬品開発に携わっていきたいと思う。

#### ◆ 謝辞

最後に、ご多忙の中、貴重な講義・質疑応答をしてくださいました4名の先生方、従来とは異なるWEB開催にて研修会を主催して頂きました製剤機械技術学会の皆様へ感謝申し上げます。

## 第14期 半固形製剤教育研修会 第2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

宮路 凱 前田建設工業株式会社 建築エンジニアリング部

### 1. 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。2019年度までは研修会場へ受講生が集合し対面での講義を行い、工場や製剤機械の見学を行っていたが、2021年度ではCOVID-19の影響によりインターネットを用いたりリモート方式の講義へと変更し、第14期半固形製剤教育研修会が開催された。本研修は計5回、5日間で構成され、その内の第二回は「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2021年7月16日（金）に開催された。

### 2. 「エマルション・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

本講義では皮膚の基礎的な知識から、液晶やゲルの構造、エマルションの調製などに関する内容をご教授いただいた。皮膚に関する悩みの2大要因は乾燥と紫外線であり、具体的にはUVBによる皮膚の炎症やメラニン産生（黒化・シミ）や、UVAによる真皮弾性繊維の変形（老化）がある。それらに対し要求される製剤性能は、水分保持機能があり高保湿であること、撥水性・残存性があり高持続であること、違和感のない良好感触であることが挙げられる。

#### (1) 液晶、ゲルの状態と構造解析

物質はX線解析により、液晶状態かゲル状態なの

か、またその構造を知ることができる。Braggの式  $2d \sin \theta = n \lambda$  より、散乱角  $\theta$  から面間隔を求めることができる。 $\theta \leq 10^\circ$  で小角 (SAXS) の場合は長周期の情報が得られ、 $\theta \geq 10^\circ$  で広角 (WAXS) の場合は短周期の情報を得ることができ、面間隔比から構造を知ることができる。液晶の場合はヘキサゴナルやキュービック、ラメラ、逆ヘキサゴナルなど様々な構造を形成するが、 $\alpha$ ゲルの場合はラメラ構造のみである。

また表皮は皮脂腺から分泌される皮脂と、角層細胞で作られ細胞と細胞の間を埋めている細胞間脂質の2種類があり、細胞間脂質は角層細胞間に規則的に配列したラメラ構造を形成している。

#### (2) 液晶、ゲルを用いたエマルションの調製

HLBとは乳化剤の疎水性と親水性のバランスを表す数値であり、親水基を持たないパラフィンなどを  $HLB=0$ 、疎水基を持たず親水基だけを持つポリエチレングリコールのような物質を  $HLB=20$  とする。1つの分子内に親水基と疎水基を併せ持つ乳化剤はその間の数値を取ることになる。乳化剤は疎水基部分の疎水性に対して、親水基の親水性が大きければ大きいほどHLB値が大きくO/W型エマルションを形成しやすく、逆の場合はW/O型エマルションを形成しやすくなる。しかし熱力学的に不安定であり、組成が同じであってもわずかな調製方法の違いによりエマルションの状態や安定性が大きく異なるという現象がよく見られる。乳化の解析には三角相図が利用されることが多い。三角相図の矢印は組成変化(乳化プロセス)

を示しており、乳化過程の状態とその変化を解析することが可能である。

### (3) 分子集合体 (液晶、D 相) を利用した乳化

液晶乳化は、液晶中に油相を直接分散させてエマルションを作る。また、適した乳化剤も存在し、2 鎖式型はラメラ液晶を作りやすい傾向にある。ラメラ構造を維持したエマルションは、角層細胞間脂質と同様の機構で優れた保湿効果を発揮する。

また、エマルション中の高級アルコールの状態は下記のステップである。

- 1) 油相中に溶解
- 2) 油 / 水界面に配向
- 3) 界面活性剤と共に液晶やゲルを形成
- 4)  $\beta$ 、 $\gamma$  型結晶として析出

$\alpha$ ゲルを安定化して結晶化を抑制する分子としてモノセチルリン酸アルギニンがある。この分子はかさ高い親水部と強い分子間相互作用を示し、 $\alpha$ ゲル (層間に多量の水を保持した結晶) を安定に保つ。セチルリン酸アルギニンは発長期法に应用することで強力な乳化能を示し、固体脂や極性脂質も容易に乳化することが可能である。

## 3. ビーカースケールにおける半固形製剤調製

株式会社コスモステクニカルセンター

須藤 建 先生

宇治 謹吾 先生

本講義では、乳化技術における基礎知識、基本的な用語の説明から、経皮吸収性実験、活量の考え方、液晶技術の応用に関する内容をご教授頂いた。リモート講義であったが、各実験の動画をご用意いただき、具体的なイメージを捉えつつ学ぶことができた。

### (1) O/W 型乳化技術を用いた幅広い製剤

EO 系非イオン界面活性剤の水溶液を加温していくと、ある温度で界面活性剤が析出して曇りを生じ、この時の温度を曇点といい、界面活性剤中の親水鎖長 (EO モル数) やアルキル鎖長により変化し、水溶液中の多価アルコールによって影響を受ける。エマルションが O/W から W/O または、その逆に変化する相の反転を転相というが、転相した際の温度を転相温度 (PIT) と言い、この PIT 付近では界面活性剤の会合数が増大し、界面張力が低下する。温度による転相乳化法は、水相の添加が終了した時点では W/O であり、冷却することで転相が起こり、最終的には O/W と

なる。対して、水の添加による転相乳化では、入荷時の水相体積増加により W/O が保てなくなることにより転相が起こって O/W となる。

HLB 乳化法では、まず油相の所要 HLB を計算し、界面活性剤の配合量を定める。油剤の所要 HLB は、活性剤 HLB と同様に加成性が成り立ち、HLB は目安として扱う為、所要 HLB は簡便でも問題はない。界面活性剤量は油剤の 1/10 の量で検討を始めることが多い。

### (2) 製剤での経皮吸収コントロール

薬剤 (主薬) は、ただ溶解させれば良いのではなく、基剤と皮膚間における分配も考慮する必要がある。基剤中の活量は、薬剤の溶解度によって大きく変化し、飽和状態が活量としては理想だが、現実的には難しいのが現状である。ここで、油剤の配合割合を変更した場合の経皮吸収と活量の関係性を見るため、下記の 3 パターンの実験による結果を確認した。

- ① 油剤—シリコーン膜試験系透過性評価
- ② 製剤—培養皮膚試験系吸収性評価
- ③ 製剤—ヒト皮膚試験系経皮吸収性評価

モデル薬剤としてはインドメタシンを選定し、様々な油剤への溶解度が大きく異なる傾向にある。まず、シリコーン膜を用いた透過性評価では、全体の傾向として IDM の溶解度が高い油剤では透過性が低い傾向にあることが分かった。それに対して、溶解度が低い油剤において、透過性が高い傾向にあることが分かった。また、透過速度と活量にも、ばらつきはあるものの相関性が確認された。IDM 溶解度が高い油剤と低い油剤を組合わせたシリコーン膜透過性データを確認しても、活量と透過量の相関性が確認された。IDM 溶解度に多少の差がある油剤を組合わせたシリコーン膜についても同様に相関性が確認された。次に、三次元皮膚モデルに、油剤配合バランスを変更した乳化製剤を適用した場合の IDM の皮膚モデル透過性を確認すると、計算上の活量が高く、溶解度前後の油剤配合バランスにおいて透過速度、透過量が高い結果となった。最後に、ヒト皮膚における透過試験では、活量に依存する部分もあるが、ある種のエステル油は細胞間脂質層への吸収促進剤として働く傾向が確認できた。

### (3) 水溶性薬剤の皮膚貯留性を高める W/O 製剤

W/O 製剤は外相が油剤のため、油剤に合わせた界面活性剤の選択が必要であり、油剤の極性によって、適した界面活性剤は異なる。例えば、非極性油単独 (流

動パラフィン)であればソルビタン脂肪酸エステル、中間極性(非極性油と極性油がほぼ同量)であればポリグリセリン脂肪酸エステル、極性油(エステル油)であればポリグリセリン脂肪酸エステルなどである。W/O剤型では、水相に配合する塩化ナトリウムは安定化剤として働き、界面活性剤の水溶性を低下させ、W/O乳化剤を油相側で働きやすくする。W/O乳化は、界面活性剤と油相に水相を添加していくが、水相の添加速度によっては乳化不完全となる可能性があるため注意が必要である。

#### (4) 外用剤への液晶技術の応用

エマルション周辺に形成されるコンセントリックラメラ構造はヒトの細胞間脂質構造と類似しており、結晶化抑制効果と経皮吸収効果を持つ。界面活性剤はその構造と濃度によって自己組織体に変化し、臨界充填

パラメータから作りやすい自己組織体の傾向を知ることができる。転相乳化法を用いた、インドメタシン、Lメントールなどの結晶物質をモデル薬剤とし、液晶構造を形成しやすい配合乳化剤であるNIKKOL WAX-230を配合した半固形製剤を偏光顕微鏡を用いて暗視野にて観察を行うと、液晶構造を有する際に見られるマルターゼクロスが確認できた。

#### 4. 最後に

半日間の研修であったが、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。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、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。

## 会員企業からのご案内

### 株式会社フクダ ウェビナー開催のご案内

JP18 告示・JPTI 2021 発刊により、漏れ試験へのお問い合わせを多くいただいていることを受け、新たにオンラインでのウェビナーをはじめました。おかげ様で大変ご好評いただき、多くの方にご視聴いただいております。

#### ◆無料ウェビナー◆ 2021/12/6 (月) 10:00 ~ 15:30

##### 第六回 医薬品包装の完全性評価シリーズ

CCIT への対応や「最大許容漏れ限度」の設定手順などを紹介

薬局方改正に伴う漏れ試験の考え方、最大許容漏れ限度の設定手順など、ベーシックな内容を解説します。

#### ◆有料ウェビナー◆ 2022/1/13 (木) 10:00 ~ 16:00 頃

##### 第七回 技術講習シリーズ

包装技法と漏れ試験の原理・代表的な包装容器と測定ノウハウ

参加費：1名 10,000円 + 振込手数料

漏れ試験の基本原則と装置のしくみについて解説します。また、代表的な包装容器の漏れ試験方法として、バイアル瓶、ピロー包装、点眼剤容器、シリンジ、PTP についての測定ノウハウをご紹介します。

詳細情報はこちら

<https://ptj.jiho.jp/product/29981/company/128681?type=seminar>

※配信形式は、オンライン開催 (Zoom ウェビナーでのライブ配信) となります。

※2月以降の情報も順次公開しますのでご確認ください



#### 問合せ窓口

株式会社フクダ 医薬 PJ (ウェビナー運営事務局)  
松井 contact-e@fukuda-jp.com