

教育研修会に参加して

第15期 固形製剤教育研修会 第1回 医薬品製造技術と品質評価

岡 沙織 大日本住友製薬株式会社 生産技術室 生産技術鈴鹿グループ

■はじめに

2016年4月23、24日、技術者を対象に「医薬品製造技術と品質評価」をテーマとした第15期固形製剤教育研修会 第1回目が開催された。研修会は講義とグループ実習の2部構成で開催され、企業における製剤設計・製造技術の重要性、粉末X線回折、比表面積、粒度測定、熱分析についてご教示頂いた。尚、研修内容は以下のとおりである。

<1日目>【講義】

①企業における製剤設計・製造技術の重要性

講演者：日本ジェネリック株式会社 研究開発本部長 兼 つくば研究所長 中上 博秋先生

②粉末X線回折

講演者：高崎健康福祉大学 薬学部 教授 寺田 勝英先生

③比表面積、粒度測定、その他

星薬科大学 教授 米持 悦生先生

④熱分析

講演者：千葉大学 名誉教授 山本 恵司先生

<2日目>【測定実習および総合討論】

実習項目：粉末X線回折、熱分析測定などのグループ実習と討論

■講義<1日目>

①企業における製剤設計・製造技術の重要性

中上先生より、医薬品研究におけるプレフォーミュレーション研究や製剤の処方研究の概要、製剤開発の新しいアプローチとしてQbDアプローチやリアルタイムリリース試験についてご教示頂いた。医薬品の品質に対して、抜き取り試験による工程管理を実施するバッチ生産からリアルタイム試験とパラメータ制御による頑健性の高い工程管理を実施する連続生産へ考え方が変化している。また、結晶多形や水和物あるいは

塩が異なると製剤の溶出性やバイオアベイラビリティ、安定性に影響を与えるため、これらを踏まえたプレフォーミュレーション研究が重要である。

QbDアプローチではデザインスペースを設定することが求められており、PATを用いたリアルタイムリリース試験の実施により、品質向上とサイクルタイムの短縮、継続的な改善が期待されている。製剤技術者として医薬品業界の動向を常に確認しながら開発を進める必要があることを再確認した。

②X線回折

寺田先生より結晶形を検討することの必要性、結晶多形の熱力学、評価方法についてご教示頂いた。結晶多形には単変形と互変形があり、それらの熱力学的パラメータは異なる。結晶多形の評価法の一つにX線回折があり、粉末X線回折では結晶多形によってピーク位置が異なるため、その結果より単位格子の回折角と面との関係を明らかにすることができることを学んだ。また、X線回折とDSCを同時に測定することで結晶多形と水和物の存在について評価することができるため、大変有用な方法であると感じた。

③比表面積、粒度測定、その他



研修風景

米持先生より、溶解性に影響する要因としてぬれ性、粒子径測定、比表面積測定についてご教示頂いた。医薬品の溶解速度には比表面積や粒子径などが影響する。溶解速度は表面積を増やすことで速度は増加するが、ある原薬を振動ミルおよびジェットミルで粉碎した際、振動ミルで粉碎すると表面自由エネルギーのうち疎水性相互作用が増加し、ぬれ性が悪くなる結果をお示しいただいた。予想とは異なる結果に驚き、表面自由エネルギーの重要性を感じた。

粒子径測定は粉体の基本物性を確認することができ、測定法として光学顕微鏡法、ふるい分け法、レーザー回折法がある。比表面積測定では BET 型吸着を用いて比表面積の算出を行う。

④熱分析

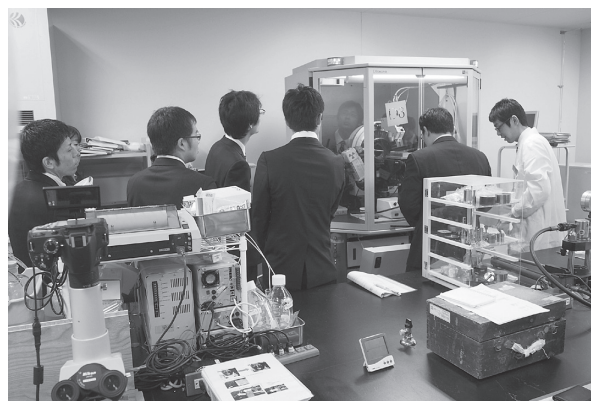
山本先生より、熱分析法の基礎から測定・解析時の注意点についてご教示頂いた。日本薬局方第17局より熱分析法が一般試験法に収載された。示差走査熱量測定 (DSC) では、測定時の昇温速度は測定結果に大きく影響するため、測定時はまず昇温速度を上げ全体の傾向を確認し、その後昇温速度を落とし詳細なデータを得ることを推奨する。熱重量測定 (TG) と示差熱分析 (DTA) の同時測定によるシュウ酸カルシウム一水和物および硫酸銅五水和物の測定結果をご紹介いただいた。その他様々な測定法を手法を実例を交えてご教示頂き、いずれの熱分析法でも測定方法が重要であることを学んだ。

■実習<2日目>

東邦大学薬学部を訪問し、粉末 X 線回折、熱分析等のグループ実習と討論を実施した。実習課題は、スルファニルアミドの多形の確認と粉碎による多形転移の測定、粉碎によるウルソデオキシコール酸の物性変化の2題であった。

スルファニルアミドの多形の確認と粉碎による多形転移の測定では、3種類の結晶多形 (Form α 、 β 、 γ) が知られているスルファニルアミドについて、DSC 測定および粉末 X 線回折測定により、多形の確認および昇温時の転移挙動について確認した。

DSC 測定では Form α および β について DSC 測定を実施した。試料をサンプルパンに準備し 25℃から 190℃まで昇温速度 10℃/min の条件にて実施した。DSC 曲線より Form α は Form γ に転移し Form β も Form γ に転移したこと、さらに Form γ の融解を確認できた。また、その時の融解温度および融解エンタルピーも確認した。本検討より、各結晶多形の転移挙



実習風景

動や熱力学的安定性について、DSC 測定の方法や実際の曲線の読みとり法を学ぶことができた。

粉末 X 線回折測定では Form α 、 β 、 γ (γ は振動ミルによる粉碎を 0、0.5、1、3、5、10分した試料を用いた) について測定した。各結晶多形で異なる位置に特徴的なピークが存在すること、また、Form γ については粉碎時間が長くなるにつれて Form β に特徴的なピークが現れてくることが確認できた。粉碎以外では光、湿度、熱、打錠圧などの因子により結晶形の転移の恐れがあるため、結晶多形が存在する化合物では注意が必要である。

粉碎によるウルソデオキシコール酸 (UDCA) の物性変化について、比表面積測定および粒度分布の測定を実施した。

比表面積の測定は流動法 BET 一点法を用いて測定した。機器の原理や測定の各工程の操作条件についてご教示頂いた。粒度分布測定では湿式によるレーザー回折粒度分布測定を実施した。分散媒には水、界面活性剤としてポリソルベート 80 を使用した。比表面積測定および粒度分布測定の結果、UDCA 原末、振動ミル粉碎品、ジェットミル粉碎品を比較すると、原末が最も比表面積が小さく粒子径が大きい、ジェットミル粉碎品が最も比表面積が大きく粒子径が小さいことを確認した。また、粒度分布測定では光学顕微鏡法を自動で行うことができる機器のご紹介もいただいた。作業者が行う設定の差によって若干測定結果は変わってくるものの、多量のサンプル測定を自動で行えることで時間の削減といった面で有用であると感じた。

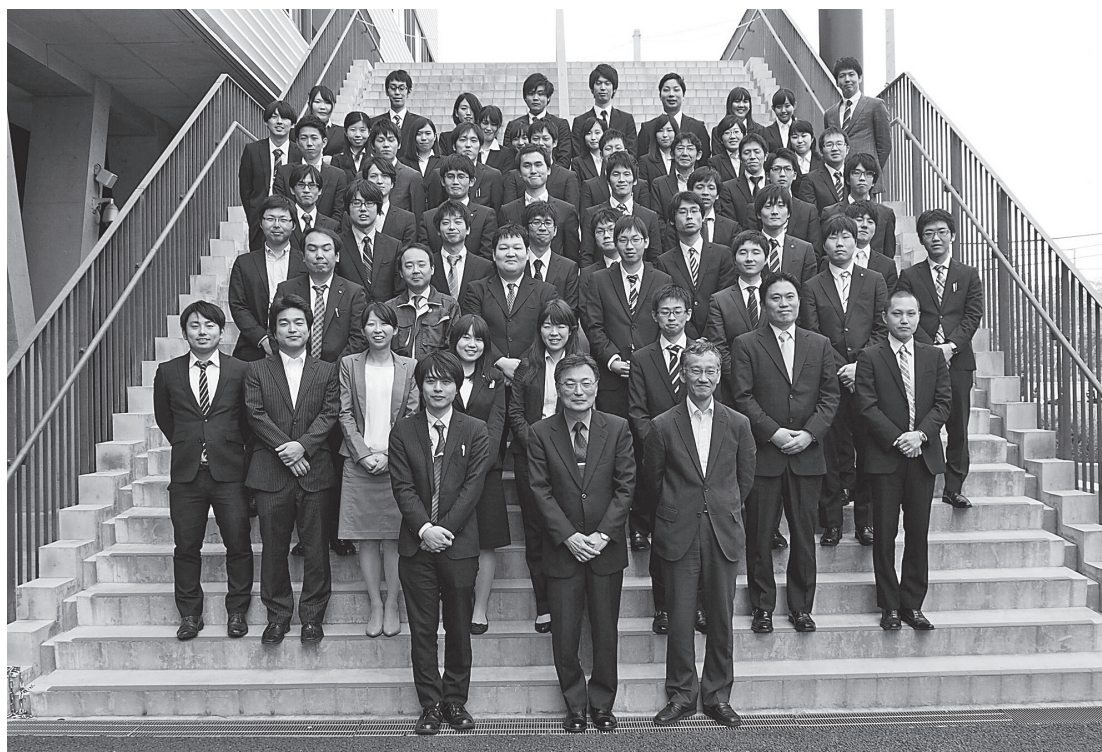
いずれの分析方法も講義では分からなかった部分を実際に触れることでイメージを明確にすることができ、疑問点についても担当者の方々と解決することができ、大変貴重な経験となった。

■おわりに

本実習の講義および実習を通じて、医薬品開発のアプローチ方法や分析方法について、最新の医薬品業界の動向も交えながらご教示頂き、製剤技術者として必要なスキルを身に付けることができた。また、交流会やグループ実習にて多くの企業、大学関係者の方々と

交流でき、様々な意見交換をすることができた。

最後に、このような機会を与えていただきました製剤機械技術学会の皆様、御講義頂いた先生方、実習に御協力いただいた東邦大学の皆様方にこの場を借りて感謝申し上げます。



集合写真