

教育研修会に参加して

第18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

齊藤 拓哉 岩城製薬株式会社 製剤研究部 製剤研究課

はじめに

2019年4月20、21日に第18期固形製剤研修会の第1回目が開催された。「医薬品製造技術と品質評価」をテーマとし、2日間で医薬品開発と分析方法についてご教授頂いた。当日の日程は下記の通りである。

< 1日目 (講義) >

1. 企業における製剤設計・製造技術の重要性
日本ジェネリック株式会社
取締役 つくば研究所長
中上 博秋 先生
2. 粉末 X線回折
東邦大学 薬学部
教授 野口 修治 先生
3. 比表面積、粒度測定、その他
高崎健康福祉大学 薬学部
教授 寺田 勝英 先生
4. 熱分析
東邦大学 薬学部
助教 伊藤 雅隆 先生

< 2日目 (測定実習と総合討論) >

1. 粉末 X線回折、熱分析測定等のグループ実習と討論
実際の機器を用いて測定実習 (東邦大学の教員と学生)
2. 総合討論

1日目 (講義)

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、製剤研究の実際というテーマで、プレフォーミュレーション研究、初期製剤開発、処方研究、ケーススタディ解説、製剤開発の新しいアプロー

チというテーマで、QbDアプローチ、リアルタイムリリース試験 (RTRT)、連続生産についてご教授頂いた。新薬開発における製剤研究のプロセスは、初めにプレフォーミュレーション研究を実施することになる。開発化合物選定にあたっては、物性的に問題のない塩・結晶形を選択する。医薬品の大部分は固体結晶で、結晶多形、水和物あるいは塩が異なると製剤の溶出性、バイオアベイラビリティ、安定性に影響を与える。固体医薬品の大部分は経口固形剤として製剤化され、全身循環されるため、溶解に影響する、溶解度、溶解速度、粒子径、結晶化度、結晶多形、水和物のような疑似多形、水に対する濡れは重要なプレフォーミュレーションの評価項目である。結晶多形は特許により権利化できるため、結晶多形の評価・権利化、権利抵触回避を含め結晶多形に対する戦略を明確にして医薬品開発を行う必要がある。

プレフォーミュレーション研究で選択された結晶原薬について初期製剤開発を行う。リソース及び製剤研究期間を最小限にするために、開発のGo/No-Goを決定する必要が高まっている。そのため、PIC (Powder in Capsule) や PIB (Powder in Bottle) により判断する方法は有用である。

初期製剤開発により、Goと判断されたものについて処方研究が行われる。剤形についてはマーケティング部門と十分に打ち合わせを行い、決定する。処方設計では、目標製品品質プロファイル (QTPP) を明確化し、実験計画法 (DOE) を用いて処方の最適化を行う方法が推奨される。

サイエンスベースによる医薬品品質保証を QbD と呼び、QbD アプローチでは、初めに QTPP を定義し、潜在的な重要品質特性 (CQA) を特定する。続いて、CQA に関してリスクアセスメントを実施し、重要物質特性 (CMA) と重要工程パラメータ (CPP) を決定する。DOE を用いて CQA を満たすようにデザインス

ペース (DS) を開発し、CMA と CPP を CQA に結び付け、管理戦略を設定する。DS の頑健性が立証できれば、DS 内での変更であれば一変申請が不要となり、Regulatory flexibility の獲得による継続的工工程改善が可能となる。

講義を通して、新薬の製剤開発におけるポイントや品質保証や処方設計における近年の動向を学ぶことができた。基礎的な部分をしっかり押さえておくことはもちろん、業界内の動向にアンテナを張っておく必要があると感じた。

2. 粉末 X 線回折

野口先生より、結晶についての基礎知識と分析方法の一種である粉末 X 線回折測定についてご教授頂いた。粉末 X 線回折測定法は、試料に X 線を照射し、その散乱、干渉の結果として生じる回折を測定する方法である。面間隔は結晶の格子定数によって取り得る値が決まるため、同じ組成であっても各結晶多形固有のピークが検出されるため、それらを判別することが可能となる。結晶の大きさや配置によってピーク強度が変化し、測定結果の解釈を誤ってしまう場合があるため、試料調製には十分に注意する必要がある。測定結果を正しく解釈するためには、測定原理等の基礎的な部分を学び、身に付けておくことが重要であるということに改めて認識した。

3. 比表面積、粒度測定、その他

寺田先生より、比表面積、粒度分布の測定についてご教授頂いた。比表面積や粒度は溶解性に影響を与える。一般的に粒子径が小さい、すなわち比表面積が大きくなるほど溶液との接触面積が増加し、溶解速度が上昇することが知られている。粒子径の測定法には、光学顕微鏡法、ふるい分け法、レーザー回折法などがあり、各測定方法にメリット、デメリットが存在するため、目的に合った方法で測定する必要がある。

比表面積は気体の吸着により、測定される。日局には流動法と容量法が比表面積の測定方法として収載されている。流動法は、吸着気体の濃度変化から吸着量を求める方法であり、容量法は気体の吸着による圧力変化から吸着量を求める方法である。

講義を通じて、粒子径や比表面積は、有効性に関連する重要な物性であるので、その測定方法を正しく理解し、適切に評価することが重要であると感じた。

4. 熱分析

伊藤先生より熱分析についてご教授頂いた。熱分析は、質量を観測する熱重量測定 (TG)、温度差を観測する示差熱分析 (DTA)、熱流を観測する示差走査熱量分析 (DSC) がある。TG と DTA は同時に測定可能な機器があり TG-DTA の同時測定結果から系の反応を解釈可能になる。近年では、撮像可能な熱分析装置や X 線回折と DSC が同時測定可能な装置も開発されている。

社内に測定装置自体はあるものの、私自身はなじみがない測定手法であったため、新鮮で興味深く感じた。

2 日目 (実習、総合討論)

東邦大学薬学部にて、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という2つの実習をグループごとに行い、その後、全体で総合討論を実施した。

スルファニルアミドの3種類の多形 (α 、 β 、 γ) と粉碎によるその転移を DSC 測定及び粉末 X 線回折測定によって確認した。DSC 測定では、 α 型、 β 型は昇温によって γ 型に転移し融解することが観察された。 α 型と β 型で転移点が異なったが、それぞれの結晶形における安定性の違いが影響している。粉末 X 線回折では3種類の多形それぞれの特有なピークの検出を認め、粉碎時間によって γ 型から β 型に転移することが観察された。2種類の方法で結晶の測定を行い、単に測定結果を確認するだけでなく、得られた結果を丁寧に解釈し、起きている現象を明らかにしていくことの重要性を実感した。

ウルソデオキシコール酸の原末、振動ミル粉碎品、ジェットミル粉碎品について、粒子径測定と比表面積



実習風景

測定を行った。粒子径はレーザー回折法と光学顕微鏡法により測定した。レーザー回折法では、機械的に簡単に測定可能であるが、凝集による2次粒子を測定してしまう可能性があり、条件検討が重要となる。光学顕微鏡法では画像を確認しながら測定可能であるため、凝集の影響を受けにくい。測定実施者の判断が測定結果に影響する。比表面積は流動法により測定を実施した。比表面積は原末<ジェットミル粉碎品<振動ミル粉碎品の順に大きく、粒子径は原末>振動ミル粉碎品>ジェットミル粉碎品の順に小さかった。比表面積と粒子径で、振動ミル粉碎品とジェットミル粉碎品の結果が逆転した。比表面積、粒子径の測定に追加して、粉末X線回折測定を実施したところ、振動ミル粉碎品は非晶質化している傾向を示した。そのため、凝集しやすく、レーザー回折法では2次粒子を測定してしまったと考えられた。複数の測定方法を組み合わせ物性評価を行う必要があることが実感できた。

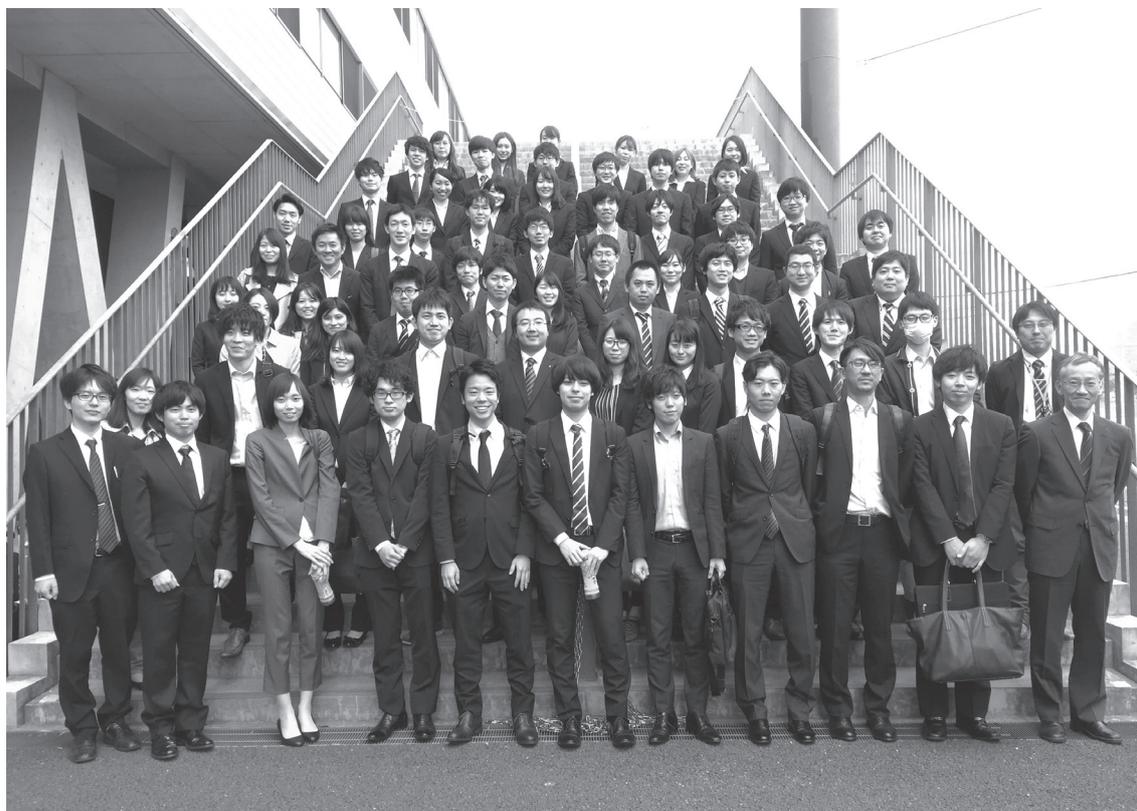
実習を通して、各種測定方法にはそれぞれにメリッ

ト、デメリットがあるため、それらを理解した上で、測定方法を選択し、物性を明らかにしていくことがよい製剤の開発に役立つことが認識できた。また、日頃の業務では、なじみのない分析機器にも触れることができ、貴重な体験となった。

おわりに

本教育研修会を通じて、医薬品開発のポイントや物性評価における分析方法について、ご教授頂き、また実習により講義で学んだことを実際に手を動かして確認することができた。また、懇親会やグループ実習を通して多くの企業、大学関係者の方々と交流ができ、様々な意見交換ができたことは非常に有用な経験であった。

最後に、このような機会を与えていただいた製剤機械技術学会の皆様、ご講演頂いた先生方、実習に尽力いただいた東邦大学の皆様にご場をお借りして御礼申し上げます。



集合写真