

管理する仕組みがある。これには、床に吸い込みの設備を置かないといけないが、建屋の制限もあり後付けできない場合、設備の前面下部に空調リターンを取り付けるなど、様々な仕様に対応できる設備がある。グレード A 下での作業に対応した設備としてアイソレータがある。メリットとしてはグレードの隔たりがはっきりとされており、製品、作業への汚染、被曝のリスクが極めて少なくなることが大きなメリットであり、コンタミ防止にもつながる点では、受託する側から見てもしっかりとした体制が好印象となる。一方、デメリットとしてはイニシャルコストの増大、品種切り替え、メンテナンスといった設備に対するアプローチの難易度が高い、またはタイミングが限られるといったものがある。しかし、FDA などの各機関の考え方としては、古い設備には厳しく、新しい設備には優しく、といった意図を示していると言える。

#### 4. 凍結乾燥機の無菌・無塵対応設備について

凍結乾燥設備に使用するフィルターはインライン滅菌が望ましく、完全性試験の実施頻度は事業者が決定し文書化されていることとする。特に重要な機関については、使用前と使用後に確認をすべきである。また、液ろ過に関するフィルターについては、2段階ろ過を推奨する機関のガイドラインもある。洗浄、滅菌についてはバリデーションの必要性が挙げられており、方法についても加熱滅菌法が推奨されている。この場合、庫内の構造が複雑であるため、洗浄工程での洗い残しや、滅菌工程での蒸気の到達性、残水のない排水機構などを保証できるバリデーションが求められる。それ

を達成するための設計についても設備画像を用いた説明があった。

#### 5. 最後に

実際に起こったトラブルや、既存の設備を例として進む講義に好印象を持った。また、機関ごとのガイドラインについても、歴史を遡り、今日に至るまでを丁寧に説明されたことで、自身が体験してきた査察などの流れと合致する部分もあり、納得の行く説明が各所でなされ、簡単に理解できる点が多く感じた。凍結乾燥という技術に対して、全く知識のない状態でこの研修を受講させていただいたが、先生方の丁寧な説明があったことで、凍結乾燥の技術に関して大きな理解を得る事ができた。専門的な技術であり、管理項目も多く、逸脱が不良品に直結する、そうなった場合の不良数は膨大な量になりかねないといったリスクが高い工程を作り上げる精度に対して、膨大な経験値があってこそ成しえるプロの仕事と感じた。その半面、ランニングコストなどの問題があり、まだまだ発展する必要のある分野であると感じる。

移り変わりの早いこの時代に、そう遠くない未来、自身にもこの知識が役立つ時がくることも十分考えられる。そういった意味で、自身のキャリアにも役立つ可能性のある知識を持つことができたことは大きなプラスに感じた。

最後になりますが、オンライン開催にてこのような機会を設けていただきました製剤機械技術学会の皆様、共和真空技術株式会社の皆様にはこの場をお借りして御礼申し上げます。

## 第15期 半固形製剤教育研修会 第4回 「半固形製剤設計と工業化研究」 —半固形製剤の製造技術と基礎知識— 半固形製剤の設計と開発および工業化研究、 半固形製剤の物性評価、半固形製剤の製剤学的評価

林 勇寿 興和株式会社 セルフケアグループ

#### 1. はじめに

2022年8月18日(木)に第15期半固形製剤教育

研修会の第4回が開催された。半固形製剤教育研修会は、処方設計や製造仕様をはじめ、製剤物性、経皮

吸収および安全性の評価方法、更にはスケールアップや生産設備など多岐に渡り学ぶことを目的とした研修会である。COVID-19の影響で、2021年と同様にZoomを使用した非対面形式により開催されたが、装置を用いた解説付き動画による講義や講師とのディスカッションを企画して頂き、実地開催に近い形式で学ぶことができた。グループ単位の討議では意見交換の良い機会となったとも感じており、今回の研修会で学んだ内容は今後の製剤化研究に活かしていきたいと考えている。

第4回のテーマは「半固形製剤設計と工業化研究—半固形製剤の製造技術と基礎知識—」であり、以下の講義に参加したので、研修内容の様子と所感を報告させて頂く。

講義1 医薬品外用剤の工業化研究—スケールアップ、QbD、洗浄バリデーションについて—  
講師：矢沼 裕人 先生 (マルホ株式会社)

講義2 半固形製剤の物性評価  
講師：竹内 一成 先生 (城西国際大学 薬学部)

講義3 半固形製剤における製剤学的評価  
講師：山本 佳久 先生 (帝京平成大学 薬学部)

## 2. 講義について

### 2.1 講義1 医薬品外用剤の工業化研究—スケールアップ、QbD、洗浄バリデーションについて—

工業化研究の要件、研究の進め方および実施例、並びに製剤品質以外に関する検討を解説して頂いた後、製造方法が与える製剤品質への影響および洗浄の基本的な方針をご教授頂いた。

工業化研究の要件は大きく分けて3つあり、1つ目は「製剤の均質性を含めた品質を保証すること」である。これは、市販後の有効性および安全性を保障するために、信頼性のあるデータを治験段階から取得することが必要である。2つ目は「スケールアップ前後の品質の同等性を保証すること」であり、開発候補が絞り込まれた段階から商用生産に至るまで品質に一貫性を持たせることが必要である。3つ目は「安定供給のため、恒常的に生産できる製造方法であること」であり、医薬品を必要とする人へ確実に届けるためには必須である。

続いて、クリーム剤を例に研究の進め方における機器の相似性、工学理論および経験則/QbDの重要性を学んだ。機器の相似性は、多種の攪拌装置(バッチ

式乳化装置やプロペラミキサーなど)についてスケールアップ前後で同一機構の機器を使用することで成立できる。工学理論を用いることで、例えばホモミキサーの場合、ラボスケールにおける周速やパス回数からスケールアップの際の目安を設定できる。経験則/QbDとは、過去の経験を重要視することや、製剤の品質管理に関して最終試験結果ではなく工程管理に重点を置く考え方である。

製剤品質以外に関する検討では、製造時間や製造時の安全性、並びに異物(不溶物や析出物を含む)対策について学んだ。一般的に、製造時間はスケールアップに伴い延長するため、製造効率を上げるためにも配慮されなければならない。製造時の安全性は、原料の毒性から作業員を守ることを考慮されなければならない。異物はスケールアップして初めて気づく場合も多いため、常に注視し、その都度、対策を講じなければならない。

製造方法が与える製剤品質への影響では、クリームやローションを例に攪拌条件の変更、乳化温度の変更、および冷却時間の変更について解説頂いた。また、洗浄の基本的方針では、その目的は交差汚染防止による患者保護であり、残留許容限度値以下になるよう物理的および化学的な側面から洗浄条件を検討することで達成することを学んだ。物理的手段の例である手洗いは手技による差があることや、化学的手段の例である洗浄剤の残留許容限度値は、洗浄剤メーカー等からその情報が入手可能であるのかを考慮しなければならない。

### 2.2 講義2 半固形製剤の物性評価

半固形製剤の物性評価として粘度および測定機器、並びに粘弾性と測定時の解析方法について学んだ。

粘性とは、二つの平板の間に液体を満たした場合、下板を固定した状態で上板を水平方向に一定速度でずらした際に上板に近い液体部分と下板に近い液体部分で流動に差がある性質のことであり、皮膚に適用する多くの外用剤において重要である。粘性の基本事項として以下の2つを学んだ。1つ目は、液体の粘性は分子間力によりもたらされ、純液体では温度が上昇することで分子運動が活発になるため、結果として粘性は低下する。2つ目は、純液体に溶質を加えることで溶質分子と溶媒分子が相互作用するため粘性が増加する。溶媒のみの粘度からの増加率を表す比粘度から還元粘度を算出し、極限粘度を算出することができる。極限粘度は溶質分子自身の性質を反映しているため、球状の高分子であれば溶質の形と体積で立式可能であ

り、鎖状の高分子であれば分子量を算出可能である。

粘度測定法として毛細管粘度計法および回転粘度計法についてご講義頂いた。毛細管粘度計法として、ニュートン流体に対しウベローデ型粘度計を用いて粘度を測定する方法を学んだ。初めに、ニュートン粘性の法則から毛細管内の流速分布を得て、単位時間あたりの流量の式に代入し、毛細管粘度計に関する式を求める。次に測定温度における密度を測定し、ウベローデ型粘度計の定数と合わせて毛細管粘度計に関する式から粘度を求める。また、毛細管粘度計では高分子物質を含む液体に対する粘度の濃度依存性測定から極限粘度を算出し、近似分子量を算出することも可能である。毛細管粘度計ではニュートン流体の粘度のみ測定可能であり非ニュートン流体の粘度は測定できない。非ニュートン流体の粘度を測定する方法として回転粘度計測定法を学んだ。回転粘度計測定法は、トルク(回転軸のねじりの強さ)と角速度(単位時間あたりに回転する角度)から粘度を測定する。具体的な装置としてケット型粘度計、ブルックフィールド型粘度計およびコーンプレート型粘度計を紹介して頂いた。

粘弾性については講義の初めに弾性についてご解説頂き、測定時の注意点についても、ご紹介頂いた。弾性とは外力を取り除けば物体は完全に元の形に戻る性質である。しかし、弾性率は粘性率とは異なり応力とひずみから算出されるため、粘弾性測定の際は測定したひずみ曲線を弾性部分と粘性部分に分解して解析する必要がある。

### 2.3 講義3 半固形製剤における製剤学的評価

半固形製剤における製剤学的評価を、臨床で用いられる混合処方観点から学んだ。皮膚外用剤が混合処方される理由として、患者のコンプライアンス向上や高額な計量混合加算があり、今後も続くと思われる。臨床では、軟膏ヘラおよび軟膏板を用いた混合や自転公転式軟膏混合器をご紹介頂いた。

混合時に懸念される内容は様々あるが、本講義では基剤の安定性への影響についてステロイド軟膏とヘパリン類似物質油性クリームの混合を例に解説して頂い

た。軟膏剤の中には溶解型、結晶分散型および液滴分散型が存在しており、これらは偏光顕微鏡を用いて観察することが可能である。また、顕微赤外全反射吸収分光法(顕微ATR-IR)により主成分や基剤の分布を観察することができる。実際にステロイド軟膏の先発品や後発品を例に解説して頂いた。クリームについては製品ごとに粘性が異なる例を解説して頂いた。

実際に数社のステロイド軟膏と数社のヘパリン類似物質油性クリームを混合した結果より、組み合わせによる分離の有無があることを学んだ。ステロイド軟膏の中には、実験で使用した全てのヘパリン類似物質油性クリームと混合後に分離を生じる製剤も存在した。最後にプロピレングリコールの配合の有無および界面活性剤のHLBを変えたモデル軟膏を調製し、数社のヘパリン類似物質油性クリームと混合した例についてご紹介頂いた。これらの結果より、軟膏剤に配合した界面活性剤のHLBがクリームとの混合安定性に重要であることが明らかとなった。単独では安定であり優れた治療効果を発揮する製剤が、臨床現場において混合により問題が生じることもあるため、医療現場での扱われ方に配慮して処方設計していくことが理想であるとのことであった。

### 3. おわりに

本教育研修会を通じて、半固形製剤のスケールアップの考え方、物性評価方法および製剤学的評価について学ぶことができた。大学の研究では実際に行うことは少ないが、企業では必須であるスケールアップについてご教授頂き、その後の評価方法まで学ぶことができ、大変有意義で実りある研修会となった。

最後に、一般社団法人製剤機械技術学会のご担当者様におかれましては、本研修会を企画頂き誠にありがとうございました。また、わかりやすく丁寧なご講義や詳細までご解説頂き、更にグループ討議のフォローアップをご担当頂いた講師の方々、グループ討議にて活発な意見交換をさせて頂いた参加者の皆様に心より感謝申し上げます。