

教育研修会に参加して

第21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 「医薬品の製剤設計および物性評価」

小川 友浩 アサヒグループ食品株式会社 商品開発二部

1. はじめに

2023年度の第21期固形製剤教育研修会は「医薬品製造技術と品質評価」をテーマに開催された。本研修会では、全8回にわたり、薬物の物性評価、粉碎、混合、造粒、打錠、コーティング、包装そして工場設計など固形製剤のハード、ソフトにわたる製造技術の実際や品質確保について、多くの学びを得ることができる研修会となっている。

第1回は、2023年4月21日にリモートで開催され、「医薬品の製剤設計および物性評価」の内容で先生方にご講義いただいた。本稿では、筆者の所感を交えながら、今回の講義の概要を紹介する。

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
顧問 中上 博秋 先生

2. 粉末 X 線回折 測定法

東邦大学 薬学部
教授 野口 修治 先生
講師 鈴木 浩典 先生

3. 比表面積、粒度分布、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
講師 伊藤 雅隆 先生

2. 講義内容

2.1 企業における製剤設計・製造技術の重要性

本講義では、「製剤研究の実際」と「製剤開発の新しいアプローチ」という2テーマに分けてご講義頂いた。「製剤研究の実際」では、プレフォーミュレーション研究、初期製剤開発、処方研究、Case Study につい

て、「製剤開発の新しいアプローチ」では、QbD アプローチ (QbD: Quality by Design)、リアルタイムリリース試験 (RTRT)、連続生産について詳細にご説明いただいた。

「製剤研究の実際」においては、プレフォーミュレーションおよび製剤開発における各種検討項目をご紹介いただき、開発化合物の選定にあたって、物理的に問題のない塩・結晶形を選択する重要性や、溶解度、溶解速度、粒子径、結晶化度、結晶多型、水和物などの重要なプレフォーミュレーションの評価項目についてご説明いただいた。Case Study としてご紹介いただいたカンテック錠 (有効成分: Malotilate) の事例においては、A 形と B 形という2つの結晶多形の存在とその安定性の違い (高温安定形と低温安定形) や、粒子径による溶出性への影響について具体的な数値とともにお示しいただいた。特に A 形から B 形への転移温度 (32℃と推定) 以上では、保存温度が高いほど A 形から B 形への転移が速く、崩壊時間の遅延も早く起きており、開発する上で抱える課題と評価項目との関わり・重要性を強く認識することができた。

「製剤開発の新しいアプローチ」における QbD アプローチとは、「事前の目標設定に始まり、製品および工程の理解並びに工程管理に重点を置いた、立証された科学および品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法」のことを指す。QbD アプローチでは、初めに目標品質プロファイル (QTPP) を定義し、QT 潜在的な重要品質特性 (CQA) を特定し、リスクアセスメント (RA) の実施を通じて Critical Material Attribute (CMA) と Critical Process Parameter (CPP) を決定する。そしてデザインスペース (DS) を開発し、CMA と CPP を CQA に結び付け管理戦略を設定し、継続的な改善に繋げていく。このアプローチの期待される効果としては、Regulatory flexibility の獲得に

繋がり、承認後の変更が DS 内であれば承認申請が不要になるため、継続的改善が促されることとなる。

2.2 粉末 X 線回折

本講義では、結晶に関する基本的な概要説明と、製剤設計において重要な結晶多形に関する説明、粉末 X 線解析の基礎および測定手法についてご説明いただいた。

医薬品の大部分は固体結晶であり、その多くは結晶多形が存在する。結晶多形とは同一の化学構造を持つ分子が配列の異なる結晶を形成したもので、結晶多形間で溶解性やバイオアベイラビリティ、安定性などの性質の違いを生じさせる。そのため、製剤設計において、結晶多形の把握はとても重要となる。事例として、シメチジン (H₂-受容体拮抗剤) の結晶多形には I ~ IV の結晶形が存在し、I ⇒ II ⇒ III ⇒ IV への変化に応じて溶解速度定数が大きくなり、潰瘍阻止率が上昇し、治癒効果に影響を与えることをご紹介いただいた。この結晶多形の確認方法としては粉末 X 線回折測定法があり、粉末試料の回折 X 線プロファイルを測定して結晶形の同定を行う手法となる。注意点としては、試料中の微小単結晶のサイズや形状の違いにより回折 X 線強度が変化してしまうため、試料の微細化が挙げられる。測定方法については動画を交えながらご紹介いただき、サンプル調製とサンプルプレートへの充填例など、測定方法の理解をより深めることができた。

2.3 比表面積、粒度測定、その他

本講義では、粉体としての性質を示す粒子径、比表面積、ぬれ性の評価についてご講義いただいた。

粒子径は、顆粒剤や添加剤の粒子の規格設定、含量均一性につながる粉体の混合性、錠剤製造時の粉体の流動性、充填性、圧縮成形性などに影響するため、その把握は非常に重要となる。測定法としては光学顕微鏡、ふるい分け法、レーザー回折散乱法が挙げられる。それぞれ特有の特徴を持ち、粒子径測定に適した測定範囲もあるため、目的に応じて測定法を選択する必要がある。

光学顕微鏡は直接個々の粒子の外観や形状を観察し大きさを測定できるが、1 回の試料の量が少ないため、全体像を把握するには繰り返しの測定が必要となる。ふるい分け法は、試料の量が多いために全体像が比較的把握しやすいが、測定範囲として 75 μm より大きい粉体を測定するのに適している。レーザー回折散乱法は、簡便で良好な再現性があるが、粒子形状や屈折率の影響を受けてしまうことや粉体の凝集が問題であ

り、分散させることが必要とされる。

比表面積は製剤の溶出特性に影響し、測定法には流動法と容量法があり、どちらも固体表面への気体吸着を利用して比表面積を測定する。流動法は、吸着気体とキャリアー気体の混合気体を試料に接触通過させ、通過前後の吸着気体の濃度変化から吸着量を求める方法である。容量法は、容積既知の容器に粉末試料を入れ、試料表面における気体の吸着に伴う圧力変化から吸着量を求める方法である。

ぬれ性測定には、接触角法や表面エネルギー測定法が挙げられ、溶解挙動や錠剤の崩壊に影響する評価項目であるため、設計において重要な評価項目であると認識した。

2.4 熱分析

本講義では、医薬品開発で扱う熱分析の原理と測定法について、ケーススタディをご紹介いただきながらご説明いただいた。まず熱分析は「物質の温度を調節されたプログラムに従って変化させながら、物質の物理的性質を温度の関数として測定する一連の技法」と定義されている。熱分析としては、熱重量測定 TG (Thermogravimetry)、示差熱分析 DTA (Differential Thermal Analysis)、示差走査熱量分析 DSC (Differential Scanning Calorimetry) の 3 種類をご紹介いただいた。観測する物理的性質としては、TG が「質量」、DTA が「温度差」、DSC が「熱流」となる。TG と DTA (DSC) の解析結果により、熱分解や融解、結晶化などの熱現象を判断することができる。

またケーススタディにおいて、結晶多形はエネルギー状態の違いが起因して融点が異なるという性質から、融点を比較することで結晶多形の判別が可能なおことをご教示いただいた。造粒の加湿・乾燥、打錠など、外部からの要因で結晶多形の転移が起こりうるため、熱分析は製剤設計において非常に有用であることを認識した。

3. おわりに

本研修会を通じて、医薬品の製剤設計における基本的な概要から、近年のアプローチ方法、設計において重要となる評価項目とその分析手法まで幅広くご教授いただいた。またケーススタディの紹介や、分析手順の紹介動画のご準備等もいただいたことで、製剤設計の理論の習得だけでなく、実務ベースでのイメージがしやすく、今後の製剤設計における留意点を強く認識することができた。また受講者間での討議の時間も設

けられていたため、同じような課題を抱える方々と、日頃の研究開発活動における課題や解決方法の共有や助言をし合える機会があり、討議の場としても有意義に感じた。今後も様々な課題が生じる中で、今回学んだ幅広い知識と、科学的なアプローチ方法を駆使しな

がら、改善策を検討し、高品質な製剤の設計が素早くできるように努めて参りたいと感じた。

最後に、本教育研修会を開催くださいました製剤機械技術学会の皆さまと、ご講義いただきました先生方に厚く御礼申し上げます。

第21期 固形製剤教育研修会 第2回 医薬品製造技術と品質評価 「粉碎工程の基礎から応用について」

西田 大輔 株式会社 SCREEN ホールディングス 第三技術開発室 開発二課

1. はじめに

2023年5月22日に、第21期固形製剤教育研修会(全8回)の第2回目がweb開催された。固形製剤教育研修会は、各回、固形製剤に関わる1テーマを取り上げ、そのテーマにふさわしい先生方から講義を賜り、講義内容周辺に関するグループワークや質疑を通して、製剤設計・原料物性・製造技術(粉碎/混合/造粒/打錠/コーティング/包装)・工場設計まで幅広く学ぶことができる研修会である。参加者の多くは、新薬メーカー、後発品メーカー、製造機器メーカーなどの若手技術者であるが、学び直しを目的とした中堅技術者も参加している。本稿では、今回参加した粉碎工程に関する研修会の概要を紹介する。

2. 研修会の日程

粉体処理業界のリーディングカンパニーであるホソカワミクロン株式会社から、粉碎工程に関し下記の講義があった。

・ 粉碎工程の基礎から応用について(約110分)

講師：瀧野 康博 先生

ホソカワミクロン株式会社

医薬測定事業部 医薬測定事業部長

・ 粉体特性評価装置について(約45分)

講師：村木 圭一 先生

ホソカワミクロン株式会社

医薬測定事業部 営業課

講義後、50分程度のグループ討議が実施された。その後、40分程度でグループ討議内容の共有、講師に

よる解説・質疑応答が行われた。

3. 講義内容

講義で学んだポイントを以下に記載する。

3.1 粉碎工程の基礎から応用について

3.1.1 粉碎の目的

比表面積を増大させ、反応性・溶解性・分散性の改善効果によりバイオアベイラビリティを向上させる。また、粒子密度・形状・粒子径分布を制御し、流動性・圧縮性・混合性を改善することで各工程での製造性を高める。

3.1.2 粉碎原理による分類

主な粉碎原理は、せん断(切る)・圧縮(押す)・摩砕(こする)・衝撃(叩く)の4つである。中でも衝撃(叩く)を利用した粉碎機は、粉碎効率が高く、異物混入が少ないといった観点から、医薬GMP生産適応機として選択されることが多い。また粉碎機には、ピンミル、ハンマーミル、スクリーンミルなどの機械式のもの、ジェットミルなどの気流式のものがある。

3.1.3 粉碎機の種類

粉碎機には、粉碎機構と分級機構が組み込まれており、分級形式として、ピンミルには間隙式、ハンマーミルにはスクリーン式、パン型ジェットミルには自然気流式、強制気流分級機付き粉碎機には強制気流式が用いられている。ピンミル(ファインインパクトミル)は、主に回転速度で粒子径が変化する。間隙式分級機構のため、回転速度が上がると粒子が抜けにくくなる

ためである。また、スクリーン式で目詰まりがある場合にピンミルが候補に挙がる。パン型ジェットミル（スパイラルジェットミル）は、主に供給速度により粒子径が変化する。また、圧縮気体の膨張に伴う温度降下があることから、弱熱性材料に有利である。強制気流分級機付流動層式ジェット粉砕機（カウンタージェットミル）は、分級ローター回転速度が粒子径を決定する。粉体同士の衝突粉砕を利用することから、品温上昇がなく付着も少ない。強制気流分級機付ターゲット式ジェット粉砕機（ミクロンジェット Q 型）は、スパイラルジェットミルとカウンタージェットミルの特性を併せ持ち超微細粉砕が可能である。

3.1.4 粉砕機の選定

選定条件としては、原料粒子径（最大粒子径、平均粒子径）、限界温度（変質、軟化、溶融）、原料特性（付着、凝集、摩耗、吸湿、帯電、酸化、腐食、発火、爆発、毒性）、処理時間・処理能力（最小、最大）などが挙げられる。

また、医薬品の粉砕操作に要求される GMP 仕様としては、安定した製品が得られること、機構的に製品へのコンタミネーションの問題が無い事、洗浄が容易なこと、分解組立が容易であること、製品回収率が高いこと、バリデーション（IQ：Installation Qualification、OQ：Operational Qualification）が行いやすいことが挙げられる。

3.1.5 粉砕工程における問題点

粉砕時の問題点として、付着、摩耗、温度、爆発、薬剤暴露などがある。それぞれの問題についての対策は下表の通りである。

問題	対策例
付着・固着	振動・衝撃、表面処理、雰囲気ガス制御、エアブロー、ケーシング改造
粉塵爆発	不活性ガス中操作、爆発放散口の取り付け、封じ込め耐圧構造の採用
薬剤暴露	コンテインメント機器（アイソレータ、ダウンフローブース、コンテインメントスクリーン）の設置

3.1.6 粉砕品の応用例

乾式粒子複合化技術について紹介があった。本技術は、マイクロメートルサイズの母粒子をナノ粒子などの子粒子で覆う技術であり、子粒子作成に粉砕技術が用いられる。廃液処理不要、処理時間短縮、イニシャ

ルコスト・ランニングコスト削減のメリットがある。処理装置としては乾式複合化装置ノベルタがある。乾式コーティングのポイントは、圧縮せん断力により子粒子が分散すること、粒径差が 1/50 ~ 1/100 程度あること、子粒子の添加割合が適当であること。また、子粒子に延伸性の性質がある場合も適用可能な場合があること、子粒子添加方法として段階的な添加が有効に働く場合があることにも言及された。

3.2 粉体特性評価装置について

この講義では、粉体技術や粉体特性、その評価方法について学んだ。エネルギー分野、自動車分野、医薬・食品分野に至るまで、ほとんどの工業製品（原料、中間品、最終製品）は、粉体でできている。粉体の製造においては、付着、帯電、閉塞、偏析などの多くのトラブル要素がある。この粉体特有の取り扱いの難しさを表す特性には、流動性、噴流性があり、それらを定量的に扱うことにより、対象の粉体の取り扱いリスクを把握でき、事前対策を練ることなどができる。流動性、噴流性は、Carr によって数値化手法が提案されており、その提案を元に粉体特性評価装置パウダテスタ PT-X が製品化されている。パウダテスタを用いることで、様々な粉体特性を測定し、圧縮度・安息角などから流動性指数を、崩潰角・差角などから噴流性指数を算出し、流動性、噴流性を数値化することができる。ただ、粉体特性は、同じ操作条件、同形状・質量・材質の構成部品、駆動部の安定性・再現性が確保された装置、測定環境条件が揃って、初めて比較可能な計測とすることができるものであり、数値の取り扱いには細心の注意を払う必要がある。

3.3 グループ討議

1 グループ 11 ~ 13 名程度の小グループに分かれ討議が実施された。討議テーマとして、必須課題と選択問題が与えられた。必須問題は、粉砕の目的、粉砕の原理、粉砕装置の選定条件など、講義の重要部分から出題された。選択課題は、例えば、原料サイズ 1 mm の化合物を平均径 20 μm 以下にするにはどのようなタイプの粉砕機を選定するかなどのケーススタディを含む出題がなされた。その後、講師から解説を受ける場が設けられた。

4. おわりに

本研修会に参加し、改めて、固形製剤の品質に与える粉砕工程の影響の大きさを認識することができた。

講義を通し、粉碎工程で使用する粉碎機を選定する際のポイントなどに関しても深く理解することができた。また、乾式粒子複合（コーティング）技術にも粉碎技術が使われるなど応用的な知識も知ることができ、今後の業務で活かすことができるように感じた。グループ討議では、必須課題によって講義内容の重要知識の定着がなされ、選択課題によって粉碎に関する理解をより深められた。

最後に、コロナ禍で実際に会って伝えることができない中、粉碎機のアニメーション動画の使用や、参加者から例年良く出てくる質問のグループ討議課題への組み込みなど、研修会の内容をより実践的になるよう工夫していただいたホソカワミクロン株式会社の講師の方々、およびこのような実りのある学びの場を設けて下さった製剤機械技術学会の皆様改めて感謝申し上げます。

製剤機械と技術の検索サイト

製剤機械技術ハンドブック **オンライン版**

製剤研究の一助として製剤プロセスの単位操作と対照となる製剤機器情報を掲載！

*第2章以降は会員限定です。

✓ 研究の手引きとして！

製剤に携わる方々、特に若い研究者向けに幅広い範囲の学術情報を掲載。

✓ 広く多くの機器をサクサク検索！

30社約300点の製剤機器情報をフリーワードで検索、1機種1頁で掲載。

✓ 豊富な解説！

製剤法規制や医薬業界規格など、製剤に関する豊富な情報を解説。

✓ 年2回製剤機器情報を更新！

最新の機器情報に更新され、新たに登録機器数も増えました。
(最終更新日：2023年7月)

アクセスはこちら

<https://handbook.seikiken.or.jp>

製剤機械技術ハンドブック 検索



@jspme_tweet



<製品掲載随時受付中>

一般社団法人 製剤機械技術学会

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町2-3-15 共同ビル(新本町)4階
TEL: 03-6262-7676 FAX: 03-6262-7677
E-mail: info@seikiken.or.jp <https://seikiken.or.jp>