

論文内容要旨

Scale-up and blender change model for the pharmaceutical lubricated mixing process

(医薬品滑沢剤混合工程のスケールアップモデルの開発)

薬学専攻 地域医療薬学 鈴木 康弘

内容要旨

医薬品は、臨床試験で確認された有効性及び安全性を保証するため、開発段階から商用生産に至るまで一貫した品質が求められる。医薬品製造では、開発段階が進むにつれて製造機器も大きくなるため、大スケールでの製造において小スケール製造と同等の品質を得るためには、スケールアップ検討による条件設定を行う必要がある。このスケールアップ検討を試行錯誤的あるいは研究者の過去の経験に頼って行うと、多くの実験数が必要となるだけでなく、研究段階では顕在化していなかったトラブルが突如として発生することも多々ある。そのため、原因究明や課題解決のために費用と時間が必要となることなどから、医薬品の製剤設計における大きな課題の1つである。

本研究では、少ない費用や短い期間でスケール変更後や製造機種変更後の製造条件設定が可能となるような、汎用的なスケールアップ則の開発を目的として研究を行った。滑沢剤混合工程では、混合条件の違いによって得られる顆粒の滑沢性の変化について、顆粒接触角による評価が可能であることを明らかにした。また、混合状態の異なる顆粒を用いて製した錠剤の硬度が顆粒の接触角と相関することから、錠剤硬度を滑沢性の代用特性として混合条件と滑沢性の関係を評価した。

その結果を基に、混合機種、混合機サイズ、容器回転速度及び顆粒仕込率を入力変数とする混合性能指数 (Mixing Performance Index ; MPI) と呼ばれる異なるスケール間、あるいは異なる機種間での混合性能比較を可能とする新規な指標の開発を行った。更に、この MPI に混合時間を変数として加えた混合能力 (Mixing Ability ; MA) 評価法を開発し、異なるスケール、あるいは異なる混合機種に適用可能なスケールアップ法を完成した。このスケールアップ法について、小スケールから実生産スケールまでの実際の製造データによりその妥当性を検証し、現在研究所においてスケール変更時の標準的な製造条件予測手法として活用している。

参考文献 1 では、主論文と同じコンセプトの下、スケールや機種の変更

が生じてもフィルムコーティングプロセスにおける錠剤水分を一定に保つことができる新規なスケールアップ手法を検討した。過去の経験から抽出されたフィルムコーティング工程の主要パラメータに、季節による変動因子である外気の湿度を変数に加えることで、錠剤水分を常に一定に出来る条件予測式の開発を行った。

参考文献 2 では、同じくフィルムコーティング工程において、日本市場特有の錠剤外観品質に影響を及ぼす可能性が高く、かつ測定が困難なコーティング装置内での錠剤移動速度に対し、計測法の開発と計測結果に基づく速度予測式の開発を行った。この予測式により、実験機から生産機までの錠剤速度比較を可能にし、開発段階から生産に至るまで一貫した条件での製造を行うことが可能となった。