

Title	湿顆粒粒度分布法による湿式攪拌造粒工程の予測的バリデーションとスケールアップに関する研究
Author(s)	江森, 久利
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40429
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	え 江 もり 森 ひさ 久 とし 利
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 8 1 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 2 月 17 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	湿顆粒粒度分布法による湿式攪拌造粒工程の予測的バリデーション とスケールアップに関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 真弓 忠範 (副査) 教 授 溝口 正 教 授 大森 秀信 教 授 宮本 和久

論 文 内 容 の 要 旨

医薬品の品質を保証するためには、最終製品が設定された試験に適合することに加えて、製造工程の各段階が規格に適合する製品を常に製造できることを証明すること（プロセスバリデーション）が必要である。さらに、製造方法の検討段階およびスケールアップ段階で製造工程を保証すること（予測的バリデーション）も重要である。また、プロセスバリデーションは各工程の中間製品の品質に基づき、科学的に実施することが要求される。湿式攪拌造粒は錠剤の製造に広く用いられている方法であるが、製品の品質に影響する重要な製造工程であるため、適正に管理されなければならない。しかし、この工程に関しては中間製品の品質を科学的、定量的に直接モニターすることによって管理する方法が確立していない。そこで、本工程を管理する方法、特に最適な造粒終点を決定する方法を確立するために、造粒中に採取可能な湿顆粒の粒度分布を測定することによって工程を管理する方法（湿顆粒粒度分布法）を開発した。

造粒中に実施する工程試験であることから、小型で分級能力の高い音波ふるい振とう機を湿顆粒の粒度分布測定装置として採用した。そして、造粒終点を決定するための指標となる湿顆粒の粒子フラクションと目標範囲を設定し、造粒工程の管理を行った。造粒の進行に影響する操作条件（攪拌羽根回転速度、解砕羽根回転速度、結合液供給速度）が異なっても造粒終点が同じであれば、同じ特性を有する顆粒および錠剤が得られたことから、湿顆粒粒度分布法が湿式攪拌造粒の終点決定法として有用であることが明らかとなった。溶解度と粒子径が大きく異なるモデル薬物（エテンザミド、粉碎および未粉碎アセトアミノフェン、アンチピリン）に対して有効であったことから、本法は種々の薬物や処方薬の造粒終点の決定に利用できることが示唆される。また、湿顆粒の性質を直接測定することから、造粒条件、造粒機の型およびスケールの影響を受けずに造粒工程を管理することができるため、造粒工程のスケールアップにおいて有用な方法であると考えられる。さらに、この方法は造粒工程の予測的バリデーションを可能にすることが期待される。

プロピリミンは経口投与が可能な新規制癌剤であるが、高用量を必要とし、さらに難溶性で、薬物原体の付着性が高い。そのため、プロピリミンの製剤として湿式攪拌造粒法による経口錠剤が適している。しかし、これらの薬物の性

質から、造粒工程を適正に管理することも必要である。そこで、湿顆粒粒度分布法をプロピリミン錠の造粒工程に応用し、その有用性を評価した。

始めに、プロピリミンのプレフォーミュレーションを行った。プロピリミンの溶解度は pH が 1 から 3 に上昇するに従って減少し、pH が 3 から 7 の範囲でほぼ一定の低い値となった。また、*in situ* ラット腸管ループ法によってプロピリミンの腸管吸収特性を検討したところ、プロピリミンは小腸全体で良好に吸収され、その吸収は腸管壁中の単純拡散によって起こり、溶解律速であることが示唆された。これらの結果から、プロピリミンを速やかに溶出する錠剤処方の方の検討を行った。また、プロピリミンの投与量が多いことから、錠剤の薬物含量と大きさについても検討した。プロピリミン含量と錠剤重量が 50 mg と 160 mg である 50 mg 錠 (B-50CT) は、250 mg と 320 mg である 250mg 錠 (B-250CT) に比べて *in vitro* における錠剤の崩壊速度と溶出速度が速く、イヌに絶食投与した場合のプロピリミンの血漿中濃度、 C_{max} および AUC も高かった。しかし、B-50CT を採用した場合、ヒトでの 1 回の投与錠数は 20 錠となるため、患者のコンプライアンスの観点からは、B-250CT の方がプロピリミンの錠剤処方として望ましかった。さらに、食後投与した場合には B-50CT と B-250CT のバイオアベイラビリティは同等であったため、B-250CT をプロピリミンの錠剤処方として選択し、その投与方法として食後投与を設定した。

食後投与による良好なバイオアベイラビリティに基づいて B-250CT を選択したため、食事の影響をイヌを用いてさらに詳細に検討した。B-250CT 経口投与後のプロピリミンの血漿中濃度は食物摂取によって著しく上昇し、 C_{max} および AUC も絶食投与に比べて約 2 倍大きかった。しかし、プロピリミン溶液を静脈内投与した場合のプロピリミンの血漿中濃度プロファイルとファーマコキネティクス・パラメーターは、食後投与と絶食投与で差がなかった。これらの結果は、B-250CT 経口投与後のプロピリミンの消失には、食物摂取の有無は影響しないことを示している。さらに、投与後 2 時間の吸収率に絶食と食後で差が認められたことから、食事による B-250CT の経口バイオアベイラビリティの増加は、投与後 2 時間に体循環系に吸収されるプロピリミンの割合が増加したことによるものと考えられた。この原因として、食物摂取によって誘発された長い胃内滞留時間と多量の胃液、および活性化された消化管の運動性によるプロピリミンの溶解量の増加が推定された。以上より、食後投与における B-250CT の *in vivo* 溶出速度は B-50CT と同等になることが示唆された。従って、プロピリミンの錠剤処方と投与方法として B-250CT と食後投与が適正であることが確認できた。

次に、確立したプロピリミン錠剤処方 (B-250CT) の 10 リットルから 1200 リットルスケールにおける湿式攪拌造粒工程に、湿顆粒粒度分布法を応用した。最小粒子フラクション (180 μm ふるいを通過し 32 μm ふるいに保持されるフラクション) を Wet Fines (WF) と定義し、造粒状態をモニターするための指標として選択した。WF は湿式攪拌造粒の進行を適確に、かつ再現良くモニターすることができた。そしてその結果、造粒工程を適正に管理することができた。また、WF に基づいて適正に造粒終点を決定すれば、打錠性、溶出性に問題のない錠剤を製造できることも示された。さらに、中間製品である湿顆粒の性質に基づいてスケールアップを実施し、製品の造粒工程 (1200 リットルスケール) を確立したため、この工程の予測的バリデーションを達成することができた。

以上、湿顆粒粒度分布法を開発し、湿式攪拌造粒工程の管理、スケールアップおよび予測的バリデーションにおいて非常に有用であることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

医薬品は最終製剤の品質によって保証されている。しかし、医薬品の品質をさらに保証するために、製造工程が予め設定した規格や品質特性に適合する製剤を恒常的に生産できる事をより高度に証明する事、すなわち、プロセスバリデーションが国際的に要求されつつある。

さて、湿式攪拌造粒は錠剤の製造に広く用いられている方法であるが、製品の品質に影響する重要な製造工程であるため、適正に管理されなければならない。しかし、この工程に関しては、中間製品の品質を科学的、定量的に直接

モニターする事によって管理する方法が未だ確立していない。

そこで著者は、本工程を管理する方法、特に最適な造粒終点を決定する方法を確立するために、造粒中に採取可能な湿顆粒の粒度分布を測定する事によって工程を管理する方法(湿顆粒粒度分布法)について種々の検討をおこない、以下のデータを得た。

1. 造粒状態を反映する粒度分布データを再現良く得る事が出来る湿顆粒の粒度分布測定法を確立した。
2. 造粒条件、造粒機の型およびスケールに依存せずに、湿顆粒粒度分布法は造粒の進行を的確にモニターできる事、また、本法に従って造粒終点を決定すれば、同じ特性を有する錠剤を製造できる事が明かとなった。
3. 造粒工程のスケールアップに湿顆粒粒度分布法を応用すれば、同等の造粒を行うために必要な操作条件を的確に特定する事が出来、さらに中間製品である湿顆粒の性質に基づいてスケールアップを実施できるため、造粒工程の予測的バリデーションを可能にする事が出来ると期待された。

さらに、以上の結果をプロピリミン錠の造粒工程に応用するとともに、プロピリミンの製剤化検討において、以下の結論を得ている。

4. プロピリミンの消化管吸収は単純拡散によって起こり、その律速段階は薬物の溶解過程であり、また、胆汁酸塩は薬物をミセル中に取り込む事により吸収を抑制する事が明かとなった。
5. 食事によるプロピリミンの経口バイオアベイラビリティの増加は、食物摂取による胃内滞留時間の延長、胃液分泌量の増加および消化管の運動性の活性化が *in vivo* におけるプロピリミンの溶解量を増加させるためであると考えられた。

以上の成果は、医薬品の製剤化、特に錠剤の製造におけるプロセスバリデーションに多大の貢献を果たすものであり、博士(薬学)の学位を授与するにふさわしいものとする。