

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

「凍結乾燥シミュレーションプログラムの開発」

第一三共株式会社 児玉 達弘

【背景・目的】

医薬品の注射剤開発では、水溶液中で不安定な有効成分を安定化し、長期の有効期限を保証する製造方法の一つとして凍結乾燥法が汎用される。凍結乾燥の一次乾燥は、凍結した薬液を真空下で昇華により除去する工程であり、固体状態の凍結乾燥ケーキが形成される。また、二次乾燥は、一次乾燥以上の棚温度で凍結乾燥ケーキに残留する水分を除去する工程である。一次乾燥では凍結乾燥ケーキの崩壊を回避するために品温最大値が崩壊温度以下となり、且つ最小の乾燥時間となる棚温度及び庫内圧力、二次乾燥では保存安定性の優れた水分含量まで乾燥する棚温度や乾燥時間が、過去の経験や知識に基づき、検討されているのが現状である。そこで、一次乾燥の品温プロファイルならびに二次乾燥の水分プロファイルを高精度で予測できれば、優れた品質を確保し、且つ最短の乾燥時間となる凍結乾燥条件を設定する上で有用な指標となる。既存の一次乾燥モデルを用いたシミュレーションでは、バイアル内の昇華面圧力と凍結乾燥装置の庫内圧力との間の乾燥層・バイアル水蒸気移動抵抗値を製剤の処方毎に正確に決めることで、品温プロファイルを理論的に求めることができる。しかし、品温プロファイルを高精度で予測するシミュレーションプログラムは未だ開発されておらず、その予測誤差が生じる原因も十分に検討されていない。また、二次乾燥で凍結乾燥ケーキ中の水分含量を予測するシミュレーションプログラムはほとんど検討されていなかった。

以上の背景に基づき、第1章では、予備実験で求めた乾燥層・バイアル水蒸気移動抵抗値を用い、既存の一次乾燥モデルを参考にシミュレーションを行い、品温最大値ならびに一次乾燥時間の予測精度を検討した。このシミュレーションで生じた品温最大値の予測誤差は、棚温度ならびに庫内圧力により変化する乾燥層・バイアル水蒸気移動抵抗値であると推定し、品温の予測誤差に及ぼす影響を検討した。第2章では、種々の棚温度ならびに庫内圧力における乾燥層・バイアル水蒸気移動抵抗値を求め、一次乾燥シミュレーションを行うことで品温最大値ならびに一次乾燥時間の予測精度を改善した。第3章では、新たに開発した二次乾燥シミュレーションプログラムを用い、種々の棚温度における凍結乾燥ケーキ中の水分含量を予測し、検証した。

【実験方法】

- 1) 一次乾燥の実験：5 mL の 10 w/v% 精製白糖水溶液を 20 mL ガラスバイアルに充填し、ゴム栓を半打栓した。凍結乾燥装置の棚に 320 本のバイアルを搬入し、棚温度と庫内圧力が (-20°C~0°C, 5 Pa~15 Pa) の範囲で一次乾燥を実施した。凍結乾燥中の棚温度ならびに品温は T 型熱電対を用い、庫内圧力は絶対圧真空計を用いて測定し、最も品

温の高い棚端部に置かれたバイアルの品温最大値、最も品温の低い棚中央部に置かれたバイアルの一次乾燥時間、ならびに種々の水蒸気移動抵抗値や昇華速度などのパラメータを求めた。

- 2) 二次乾燥の実験：一次乾燥と同様に 10 w/v%精製白糖水溶液を用い、棚温度が -10°C ～ 55°C で二次乾燥を実施し、品温を測定した。また、二次乾燥中に凍結乾燥装置の庫内からバイアルを取り、カールフィッシャー法で凍結乾燥ケーキの水分含量を測定した。

【結果・考察】

第1章 乾燥層・バイアル水蒸気移動抵抗値がもたらす一次乾燥シミュレーションの予測誤差に関する検討

一次乾燥シミュレーションの予備実験として、棚温度が -20°C 、庫内圧力が 10 Pa で棚端部ならびに棚中央部における 10 w/v%精製白糖水溶液の品温プロファイルを測定し、乾燥層・バイアル水蒸気移動抵抗値 (R_{pv}) に変換した (Fig. 1)。棚端部ならびに棚中央のいずれも乾燥層の厚みが大きくなるほど、乾燥層・バイアル水蒸気移動抵抗値は増加したが、乾燥途中より抵抗値が低下する、あるいはほとんど増加しないという現象が見られた。この現象は、品温上昇に伴い Micro-collapse (微小崩壊) により凍結乾燥ケーキの構造が変化し、乾燥途中から抵抗値の小さい乾燥層が形成されたことが原因であると推察された。したがって、同じ乾燥条件であってもバイアル中への熱伝達速度が異なり、品温プロファイルが異なる棚端部と棚中央部では Micro-collapse の程度が変わり、 R_{pv} は一致しなかったものと推察された。

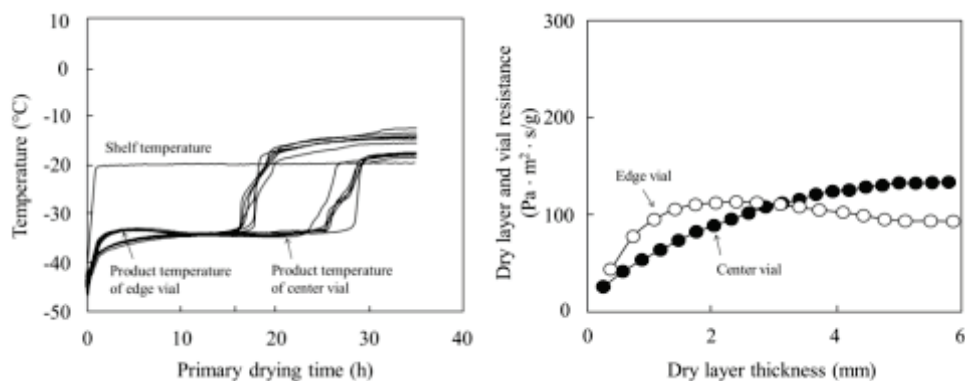


Fig. 1 The product temperature and the dry layer and vial resistance (R_{pv}) of 10 w/v% sucrose solution in primary drying.

The shelf temperature and the chamber pressure were set at -20°C and 10 Pa. The dry layer and vial resistance of edge vial (open circles) and center vial (close circles) was converted from the product temperature.

そこで、異なるプロファイルを示す棚端部と棚中央部の R_{pv} をそれぞれ用い、既存の一次乾燥モデルによるシミュレーションを行い、品温プロファイルを予測した。棚温度と庫内圧力が ($-20\sim 0^{\circ}\text{C}$, $5\sim 15\text{ Pa}$) の範囲の 5 条件で、棚中央部における一次乾燥時間の予測誤差

は最大 7%となり、許容範囲内であった。一方、棚端部における品温最大値には最大 2.5°C の誤差が生じ、この予測誤差は R_{pv} の変化が原因であると推定された。実際に、種々の棚温度ならびに庫内圧力で R_{pv} は異なるプロファイルを示し、シミュレーションに用いた (-20°C, 10 Pa) の R_{pv} からの変化が大きいほど、品温最大値の予測誤差は拡大した。Fig. 2 に示すように、この R_{pv} を昇華面圧力と乾燥層表面圧力との間の乾燥水蒸気移動抵抗値 (R_p)、ならびに乾燥層表面圧力と庫内圧力との間のバイアル水蒸気移動抵抗値 (R_v) に分けて考え、棚温度ならびに庫内圧力との関係を検討した。高い棚温度と庫内圧力では、高い品温で乾燥されることで乾燥層に Micro-collapse (微小崩壊) が生じ、 R_p は低下したものと推察された。また、これまでほとんど検討されていなかった R_v も、庫内圧力の設定値とともにバイアル内の乾燥層表面と庫内圧力との差圧が変わることで、変化することが示唆された。以上の結果より、既存の一次乾燥モデルによるシミュレーションは、棚温度ならびに庫内圧力に依存して R_{pv} が変化することで、品温最大値に予測誤差が生じることを明らかとした。

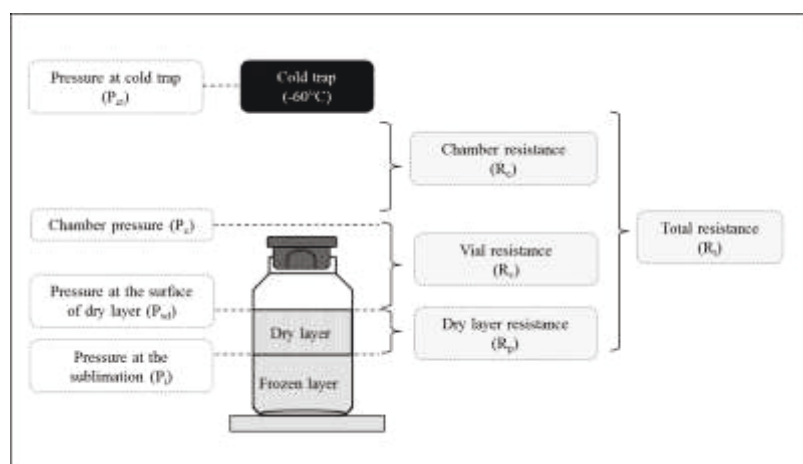


Fig. 2 Proposed model for dry layer resistance (R_p), vial resistance (R_v), and chamber pressure (R_c) in total resistance (R_t)

第2章 乾燥層・バイアル水蒸気移動抵抗値の予測に基づいた一次乾燥シミュレーションプログラムの開発

種々の棚温度ならびに庫内圧力における乾燥層・バイアル水蒸気移動抵抗値 (R_{pv}) を求め、一次乾燥シミュレーションを行う計算プログラムを新たに作成し、品温最大値の予測精度の改善を試みた。Fig. 2 に示したように、一次乾燥の水蒸気移動抵抗値モデルとして、バイアル内の昇華面とコールドトラップとの間の総水蒸気移動抵抗値 (R_t) が、昇華面と乾燥層表面との間の乾燥層水蒸気移動抵抗値 (R_p)、乾燥層表面と凍結乾燥装置の庫内との間のバイアル水蒸気移動抵抗値 (R_v)、ならびに庫内とコールドトラップとの間の庫内水蒸気移動抵抗値 (R_c) から成ると仮定した。 R_t は昇華速度に基づく実験式、 R_c は昇華速度と庫内圧力から求め、 R_t と R_c の差から R_{pv} (R_p と R_v の合計) を決める一連の計算式を構築した。一次乾燥の予備実験から、種々の棚温度ならびに庫内圧力における棚端部と棚中央部の R_{pv} を求めた結果、実測値と類似した。これらの R_{pv} を用いた一次乾燥シミュレーションでは、

品温最大値ならびに一次乾燥時間がそれぞれ 0.4°C 以内ならびに 6%以下の誤差で予測された。したがって、種々の棚温度及び庫内圧力における R_{pv} を求めることで、一次乾燥における品温プロファイルの予測精度が改善されることが確かめられた。

第3章 二次乾燥シミュレーションプログラムの開発

種々の棚温度で棚端部ならびに棚中央部に存在するバイアルの水分含量を予測するため、バイアルへの熱伝達式、品温から見かけの水の有効拡散係数 (D_{eff}) と見かけの平衡水分量 (W_e) を求める実験式、ならびにフィックの拡散式を組み合わせ、二次乾燥シミュレーションプログラムを作成した。10 w/v%精製白糖水溶液をモデルとして、二次乾燥の棚温度を -10°C から 55°C に変化させる予備実験を行った。棚温度が 55°C における品温プロファイルから製剤の熱容量を決め、種々の棚温度における品温プロファイルを予測した。また、予備実験で測定した棚温度が -10°C と 55°C の水分プロファイルを用い、品温から D_{eff} ならびに W_e を求める実験式が得られた。これらの実験式から、種々の棚温度における D_{eff} ならびに W_e を求め、フィックの拡散式から棚端部と棚中央部の水分含量を予測した。棚温度が $30\sim 50^{\circ}\text{C}$ で予測した凍結乾燥ケーキ中の水分含量は 0.2%以内の誤差であり、高い精度で予測された (Fig. 3)。

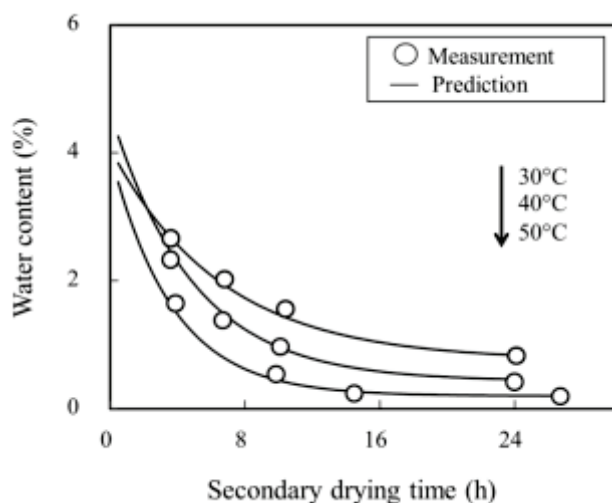


Fig. 3 The predicted water content profiles of the lyophilized product obtained from 10 w/v% sucrose solution at various shelf temperatures in secondary drying

【結論】

本研究では、棚温度ならびに庫内圧力により変化する乾燥層・バイアル水蒸気移動抵抗値を求めることで、一次乾燥シミュレーションの品温プロファイルの予測精度が向上することを明らかとした。また、二次乾燥シミュレーションプログラムを新たに開発し、種々の棚温度における凍結乾燥ケーキ中の水分含量は高精度で予測された。本研究で開発した凍結乾燥シミュレーションプログラムを医薬品の製剤研究に適用することで、試行錯誤による検討を行わず、短時間で効率的に凍結乾燥条件を設定する有用なソフトウェアになることが期待される。

論文題目：凍結乾燥シミュレーションプログラムの開発

論文提出者：児玉達弘

注射剤として開発するのに、溶液中では不安定な有効成分を安定化し、長期安定性を保証する製法として凍結乾燥法がある。凍結乾燥製剤は溶液を凍結した後、一次乾燥、二次乾燥の工程を得て製品となる。その工程の中で一次乾燥では、減圧下最大濃縮相ガラス転移温度、すなわち崩壊温度以下で製剤中の水分を昇華させる必要がある。また、二次乾燥では一次乾燥で残留している結合水を昇華させて適度な含水量の製剤に仕上げる必要がある。さらに凍結乾燥法は製品に仕上げるまでに時間を要するため、できるだけ短時間で製造することが求められる。また最適製法を決めるのに試行錯誤に依るのではなく、できるだけ合理的な手法が望まれる。

本研究は、凍結乾燥の最適製法を Dr. Pikal らが提唱した”Heat and mass transfer model”を基により高精度で品温を予測可能な一次乾燥シミュレーションプログラムを開発し、続いて Fick の拡散式を応用して二次乾燥工程における凍結乾燥製剤の水分予測シミュレーションプログラムを開発した。さらに検証実験を行い本プログラムが高精度で目的とする凍結乾燥製剤を製造できることを明らかにした。

本論文は3部から成る。以下それぞれの内容について述べる。

1 一次乾燥シミュレーションプログラムによる品温プロファイルの予測

Dr. Pikal らが提唱した”Heat and mass transfer model”に基づいて開発した一次乾燥シミュレーションプログラムを作成した。棚とバイアル低部の平均距離を決め、棚温度-20°C、庫内圧力10Paの一次乾燥条件で10%w/v精製白糖により棚端部及び中央部バイアルの乾燥層水蒸気移動抵抗値プロファイルを決めた。この値を用いて棚温度-20~0°C、庫内圧力5~15Paの5条件で棚端部及び棚中央部バイアルの品温プロファイルを予測した。乾燥時間はほぼ正確に求められたが、棚端部バイアルの品温最大値の予測値は2.5°Cの誤差が生じた。この誤差の原因が、乾燥層水蒸気移動抵抗値プロファイルが棚温度と庫内圧力に依存して変化するためであることを特定することができた。

2 凍結乾燥水蒸気移動抵抗値の予測モデルを導入した一次乾燥シミュレーションプログラムの開発

種々の棚温度及び庫内圧力における乾燥層水蒸気移動抵抗値プロファイルモデルを構築した。すなわち、一次乾燥の抵抗値としてバイアル内の昇華面で生じる水蒸気がコールドトラップに氷着するまでの総水蒸気移動抵抗値が、バイアル上部までの乾燥層水蒸気移動抵抗値とバイアル上部からコールドトラップまでの庫内水蒸気移動抵抗値から成ると仮定し式を立てた。棚温度-20~0°C、庫内圧力5~15Paの5条件で棚端部及び棚中央部バイアルで予測した乾燥層水蒸気移動抵抗値の最大値は、実測値とほぼ一致した。この乾燥層不以上間移動抵抗値を一次乾燥シミュレーションプログラムに導入し種々の棚温度及び庫内圧力における棚

端部バイアルの品温最大値及び棚中央部バイアルの一次乾燥時間をそれぞれ0.4℃、6%以内で予測できることが示された。よって、製剤の処方ごとに1回の予備凍結乾燥実験で最適な凍結乾燥プログラムを構築できることを明らかにした。

3 二次乾燥シミュレーションプログラムの開発

二次乾燥は、一次乾燥で自由水を昇華させた後、結合水を乾燥して最適な水分含量の製剤として仕上げる工程である。これまで二次乾燥プログラムを検討している例はなかったため熱伝導式と Fick の拡散式を用いて二次乾燥シミュレーションプログラムを構築した。予備凍結乾燥実験で測定した品温プロファイルから凍結乾燥製剤の熱容量を決め、熱伝導式から総熱伝達速度を見積もり、棚端部及び棚中央部バイアルの平衡品温を予測した。さらに予備凍結乾燥実験で決まる品温及び水分プロファイルより見かけの有効拡散係数及び平衡水分量を予測する実験式を構築した。二次乾燥シミュレーションプログラムを用いて棚温度 30～50℃における 10%w/v 精製白糖水溶液の凍結乾燥製剤の平衡品温を棚端部及び棚中央部バイアルも高精度での予測が可能であり、0.2%以内で水分含量を予測することが可能であった。

以上述べたように、小島氏は、これまで経験的に決めていた凍結乾燥製剤の最適製法を”Heat and mass transfer model”を基に一次乾燥シミュレーションプログラムを構築した。基本となったモデルでは棚端部バイアルの品温最大値の予測値に数度の誤差が見られた。凍結乾燥は、最大濃縮相ガラス転移温度以下で、かつなるべくそれに近い温度で行う必要があるため温度制御は重要となる。そこで誤差を生じる原因が乾燥層移動抵抗値であることを突き止め、それにあった関数を構築した。すなわち、バイアル内の昇華面で生じる水蒸気がコールドトラップに氷着するまでの総水蒸気移動抵抗値が、バイアル上部までの乾燥層水蒸気移動抵抗値とバイアル上部からコールドトラップまでの庫内水蒸気移動抵抗値から成るというもので、その因子を導入することで精度よく品温最大値の予測が可能となった。さらに熱伝導式と Fick の拡散式を用いて二次乾燥シミュレーションプログラムを構築した。

現在、医薬品の品質保証に ICH の考えが導入されており、ICHQ8 の QbD アプローチに基づき、凍結乾燥パラメータのデザインスペースなども求められる。本研究が、製薬企業における製剤設計に対する科学的なアプローチ、さらには製法確立までの効率化が求められている。本研究はまさにこれらの要求を満たすものである。

本テーマに関係する主論文3報を既に学術論文として公表しており、博士（薬学）に十分に値すると判断する。

2014年12月24日

寺田勝英