



# 製薬業界における トータルソリューション

アントンパールは 2022 年に創立 100 周年を迎え、これまで世界各国の様々な産業分野で多くの実績を上げています。

比類ないポートフォリオは、お客様のニーズに最適なソリューションを提供します。製薬業界におきましては、研究から製造、品質管理まで、この業界で必要とされるアプリケーションを熟知し、ノウハウと経験に基づき、スタッフが目的に応じた装置とその運用方法をご提案します。装置は、堅牢で正確、高い生産性を有したものばかりです。

このカタログでは、アントンパールのもつ幅広い製薬ソリューションの一例をご案内します。すべてをご紹介することはできませんが、アントンパールの多様な可能性の一端をご理解いただけますと幸いです。

もし、お探しのソリューションがここに無い場合は、直接お客様の課題をお聞かせください。製薬業界に精通したアントンパールのスペシャリストが、最適なソリューションをご提案します。



## 研究開発

研究開発分野では、ユニークな装置群がこれまでにないアングルのデータをご提供し、新たな発見や仮説の裏付けを支えます。

応用免疫学、分子工学、遺伝子工学などの分野で使用する材料の挙動に関する情報の取得には、様々な温度における物質の濃度測定のような簡単なものから、ナノ構造体や様々な条件下でのその挙動の特性解析などの複雑なものまでがあります。アントンパールは、測定技術と分析メソッドに欠かせない多くの分野におけるパイオニアです。



## 製造

製造分野においては、受入検査や、工程管理、反応のモニターとして、製造のボトルネックを解消し、製造コストやダウンタイムを削減しつつ品質の向上もサポートしています。

## 品質管理

品質管理業務で何が求められているかも熟知しています。

正確なデータを高いスループットで出力し、分析コストや時間を大幅にカットします。また、世界中で展開されているため多言語対応だけでなく、各国の局方・規制、バリデーションにも対応しており、世界中で安心して同じ装置の運用が可能です。規格準拠とトレーサビリティのニーズに応えるためアントンパールは 40 種類以上の装置について、装置固有の適格性評価パッケージおよび据付時適格性評価のサポートを提供しています。

アントンパールが提供する PQP は、総合的な適格性評価のパッケージです。これには、標準的な IQ/OQ 以上の内容が含まれ、お客様に応じてご用意することが可能です。また、USP 1058、EU GMP Annex 15、GAMP 5、GMP、21 CFR Part 11.1 などの関連規格への準拠に必要な全てのドキュメントも含まれています。

# アントンパールの製薬向け クオリフィケーションパッケージ

アントンパールの装置は、日本薬局方 (JP)、米国 薬局方 (USP)、欧州 薬局方 (Ph.Eur.) など、各国の規制で規定された薬局方試験法に準拠しており、試験法の検証が容易にできます。

アントンパールの製薬向けクオリフィケーションパッケージには、リスク分析・逸脱リスト・トレーサビリティマトリックス・適格性評価の手順レポート・Word形式の標準操作手順 (SOP) などが含まれます。



適格性評価基準【QI】

設計時適格性評価【DQ】※リスク分析を含む

据付時適格性評価【IQ】

稼働性能適格性評価【OQ】

稼働時適格性評価【PQ】

最終適格性評価【FQ】



## SOPテンプレート

お客様のご要望またご購入装置によって、クオリフィケーションパッケージを選択いただけます。装置がどのクオリフィケーションパッケージに対応しているかは、目次欄もしくは各装置ページのインデックスよりご確認いただけます。

	QI	DQ	IQ	OQ	PQ	FQ	21 CFR PART 11 対応
IQ/OQ			✓	✓			
PQP-S	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
PQP	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

ISO 9001:2015 アントンパールの適格性評価文書は完全準拠



### アントンパールのクオリフィケーションパッケージの メリット

- 文書全体の手順(QI)を分離して使用可能/事前に内容を確認&承認
- 全世界での納入実績があり、英文と日本語を並記しているため海外・国内の査察団体が入っても安心
- SOP(標準操作手順)のひな形のWordファイルが付属
- お客様の文章番号、機器番号、お客様情報などが登録可能
- お客様の文書作成時間を大幅に削減！  
URSさえも省略出来る文書設計！
- DQに"リスク分析"の章をご用意  
(事前打合せを効率化！)
- FDA21CFR PART11への過渡的体制にも対応
- もちろんRequalification文章もご用意してます
- クオリフィケーション完了までのRisk AnalysisがDQ内に完備 (減少・原因・対策までが明記されている)

### PQP-S (スマート)

GAMP %及びGMPへの準拠を必要とし、21 CFR Part 11への準拠を必要としないお客様へ。パッケージにはWord形式のリスク分析書とSOPが含まれます。

### PQP

USP<1058>の4Qをモデルにした適格性評価手順に完全に対応し、以下が含まれます。

- リスク分析
- 逸脱リスト
- トレーサビリティマトリックス
- 全手順レポート
- 21 CFR Part 11チェックリスト
- SOP

### 適格性再評価

装置の適格性評価は1回限りの作業ではありません。毎年の再評価、装置の移設、SWのアップデートなど様々な事情に応じてドキュメントの改定に対応できます。

# 目次

	ページ	研究開発	製造	品質管理	データ インテグリティ 支援	PQP	PQPS	各国局方
製薬業界におけるトータルソリューション	2,3							
アントンパールの製薬向けオプティメーションパッケージ	4,5							
目次	6,7							
News : JP18「元素不純物の管理」が改正されました	8	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
JP18 マイクロ波前処理装置による製剤中の元素不純物分析のための酸分解	9	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
比表面積・細孔径分布測定装置による錠剤の比表面積測定	10	✓	✓	✓				
固体・粉体密度測定装置による錠剤の真密度測定	11	✓	✓	✓				
振動式密度計による液体の比重および密度測定	12	✓	✓	✓	✓	✓		✓
オートサンプラーによる自動化と洗浄バリデーション	13	✓	✓	✓	✓	✓		
落球式粘度計による粘度測定事例	14	✓	✓	✓	✓	✓		
ちょう度計によるちょう度測定事例	15	✓	✓	✓	✓		✓	✓
回転粘度計による軟膏の粘度測定事例	16	✓	✓	✓	✓	✓		
レオメータによるゲル化・ゲル強度、流動性、レオロジー評価	17	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
バイオインデンターによる生体材料機械的物性評価	18	✓		✓				
粒子径・ゼータ電位測定によるワクチン特性や容器への吸着性評価	19	✓						
レーザー回折法・動的光散乱法による賦形剤やリポソームの品質管理	20	✓	✓	✓	✓	✓		
JP一般試験法による屈折率・旋光度測定	21	✓	✓	✓	✓	✓		✓
SAXSによる生体分子のナノ構造評価	22	✓	✓					
XRDによる医薬品の結晶構造評価	23	✓	✓	✓				



# News : JP18「元素不純物の管理」が改正されました

2021年6月公示 第十八改正日本薬局方により、「元素不純物の管理」について新規記載されました(通則34)。また、一般試験法「2.66 元素不純物試験法」と参考情報「製剤中の元素不純物の管理」を統合して試験法名を改めるほか、ICH Q3D「医薬品の元素不純物ガイドライン」の改正もされています。元素不純物試験法の内容としては、ICP発光分析法やICP質量分析法が定められていますが、装置の導入には試料を溶液化する必要があります。溶液化の方法としては、JP2.66に記載された密閉容器内分解が可能なマイクロ波装置による分解が最適です。3年の猶予期間内に示された対象の製剤の元素不純物の管理を開始する必要があります。既に 米国薬局方 (USP <232>および<233>)、欧州薬局方(Ph. Eur. 5.20)、および医薬品規制調和国際会議(ICH Q3D) の新しい規制下において、アントンパールのマイクロウェーブ前処理装置による酸分解は、ICP-MS またはICP-OESでの分析において欠かせないものとなっており、国内外での多くの実績を有しています。



## 製剤中の元素不純物分析の前処理装置に理想的な要件とは？

### 高い分解力を有すること

- スターラーの使用が可能か？  
安定した化学反応への攪拌の必要性はご存知の通りです
- 高圧での処理が可能か？  
高い圧力は分解力に寄与します

### 効率的な処理ができること

- 多系統の同時処理が可能か？  
これまで別々に処理してきた作業時間が短縮します
- 初めての分解オペレーターにフレンドリーか？  
簡単な操作と、レシピ構築の容易さで、誰でも安心して使えます

### 高い安全配慮を有すること

- 爆発しない仕組みの選択が可能か？  
容器内外の圧力を均一にすることで爆発しない構造
- 使用する酸の種類や量をコントロールできるか？  
高い分解力が酸に頼らない分解を実現させます

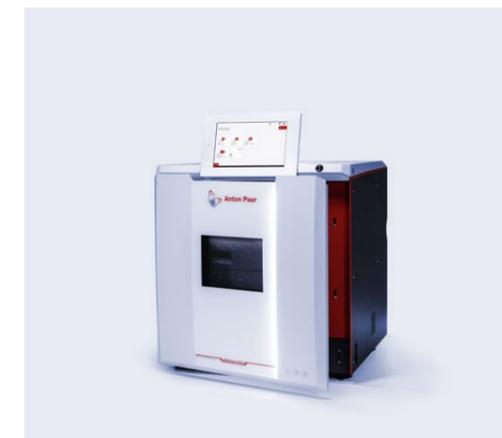
### シンプルなデザインとアフターサービス

- 外付けチラーなどが不要か？
- 3年保証が可能か？

# JP18 マイクロ波前処理装置による製剤中の元素不純物分析のための酸分解

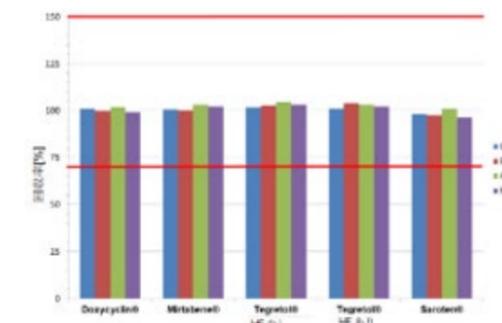
## 難分解性物質の分解に最適な装置とは？>Multiwave 5000の対応力

医薬品有効成分 (API)の中には三環式や四環式の物質のように、完全に分解するのに高い温度や酸化電位を高めた特定の化学物質を必要とすることから、分解が非常に困難なものがあります。アントンパールの汎用型マイクロ波装置Multiwave 5000は、圧力制御と温度コントロール、最新の技術を搭載した分解容器やスターラーにより、確かな分解を実現しています。ここでは、アントンパールのMultiwaveが元素不純物分析に関連したサンプル前処理に最適であることを実証するために、難易度の高い医薬品の分解例をご案内します。詳細については別途アプリケーションリポートがございますので、お問い合わせください。



**サンプル例：**Zofran, Doxycyclin@Mirtabene, Deanxit, Tegretol, Saroten@  
**試薬：**硝酸、過塩素酸、フッ化水素酸、硫酸

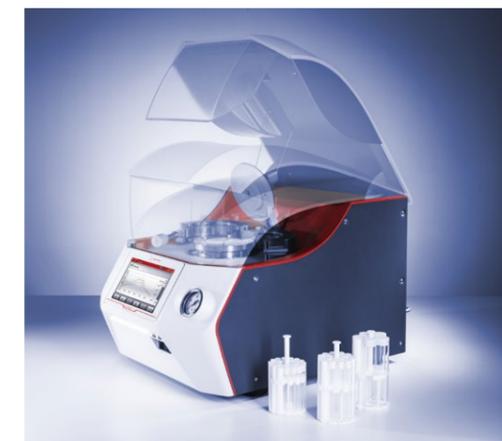
完全に分解するために、サンプルに合わせた異なる酸の組み合わせを使用しました。サンプル、スパイク溶液、試薬を加えた後、容器を室温で数分間放置して、予備反応を落ち着かせました。Multiwaveには多彩な温度プログラムが内蔵されていますので、適切なプログラムを選択することでサンプルに合わせた分解が可能です。USP <233>の手順バリデーションに記載の限界値(スパイク回収率70~150%、相対標準偏差(RSD)20%以下)と共に絶対値に関しても優れた結果が得られました。回収率の平均値は、Cdが100%、Pbが101%、Asが103%、Hgが101%でした。



このほか、分析装置メーカーと協業して国内で分析・執筆されたレポートもございます。詳細はアントンパール・ジャパンへお問い合わせください。

## 分解レシピは毎回考える必要がありますか？>Multiwave 7000の分解力 スムーズな分析と安全確保のため、酸の使用を制御

Multiwave7000は分解力を究極的に高めた前処理装置です。新たに加わる分析業務を、「簡単に」「手間なく」「安全に」「スムーズに」進めたいのであれば、最適です。高い圧力と温度により、少ない酸と共有のレシピでまとめて分解することが可能になります。個別にレシピを開発する手間が省け、分析スムーズにつながる分解が可能のため、オペレーターへの負担も最小限に運用できます。また、装置もコンパクトで、外部チラー不要で付帯設備も最小限で済むため、新規導入にも最適です。分析コストを抑え、スピーディーに前処理を済ませたいニーズに完全にマッチするため、オペレーターだけでなく、効率的な分析業務を求めるラボマネージャーのニーズにも合致しています。マイクロウェーブ導入で最大の懸念点は、取り扱いを間違えた際の爆発リスクかもしれませんが、Multiwave7000は、原理的に爆発しない構造を有しています。通常のマイクロウェーブ装置はサンプルが加熱されるため、サンプル容器内の圧力が上昇し、容器外との圧力差が大きくなりすぎると最悪の場合は爆発します。Multiwave7000はサンプル容器の内外を同じ圧力にさせるため、このような事態が起きず、安心して使用できます。



# 比表面積・細孔径分布測定装置による錠剤の比表面積測定

## Nova (比表面積・細孔径分布測定装置)

- 1台の圧力計で4サンプルの測定時間を短時間で測定できる最先端のガス導入+平衡技術を搭載
- 測定、前処理共に4検体、独立して測定操作が可能
- Heガス不要のNO Void Volume Analysisモードを標準付属
- 液体冷媒のレベル制御法で特殊セルへの対応が容易
- タッチパネルからの操作が可能で、省スペース
- N2/77K, Ar/87K, CO2/273Kの等温線測定と比表面積・細孔分布解析を標準装備



### バイアル瓶を使用した測定

- バイアル瓶のサンプルを使用した測定するための接続治具を用いし、クランプで接続
- 1 m<sup>2</sup>以下の低表面積は、Kr/77Kによる好感度測定が必要となり、上位機種Autosorb-iQで対応



### ステアリン酸マグネシウムの表面積測定

- ステアリン酸マグネシウムの物理形状においてラメラ構造を持ち、低せん断力を示す。圧縮錠剤の潤滑剤として使用されます。

表：ステアリン酸マグネシウムのBET比表面積測定結果

Sample	SSA (i) 11points m2g-1	SSA (ii) 3points m2g-1	SSA (iii) 7points m2g-1
1	3.032	2.962	3.067
2	2.824	2.786	2.843

- (i) 11point BET 全ポイント
- (ii) 3points BET USPモノグラフ標準
- (iii) 7points BET BETプロットで最も直線性があるポイントをソフトウェアで選択

相関係数(r)、BET定数Cで評価 高い相関係数を示し、USPモノグラフの最低基準である0.9975を大幅に上回る

ステアリン酸マグネシウムのBET定数14に対して、近似した値を示した

Sample	r (i) 11points	r (ii) 3points	r (iii) 7points
1	0.999856	0.999931	0.999915
2	0.999971	0.999994	0.999968

Sample	"C"(i) 11points	"C"(ii) 3points	"C"(iii) 7points
1	13.5	14.1	12.8
2	14.0	14.4	13.6

# 固体・粉体密度測定装置による錠剤の真密度測定

## Ultracyc (固体・粉体密度測定装置)

- 複数の内蔵基本チャンバーを利用することで、幅広いサンプル量に対して、正確な結果を出します。
- TruLock蓋による絶対的な繰り返し精度を実現。
- 微粉末の計量時に起こるコンタミネーションのリスクを最小限とします。
- 内蔵型のペルチェ素子による温度制御は、+0.05°C以内の安定性を有します。
- タッチパネルにより測定プロセスの概要がグラフィックで表示



### 経時変化による、真密度測定値の違い

- ※測定条件
- 使用ガス：ヘリウム
- 前処理条件：加熱処理あり（40°C 24時間以上）
- 加熱処理なし（室温 24時間以上）
- 試料：錠剤4点  
(新品錠剤A、経時錠剤B、A/Bを分割した錠剤)



表：前処理条件による真密度結果

サンプル	前処理温度	前処理時間	真密度
A	40°C	33時間	1.2758
B	40°C	33時間	1.2503
A	室温	24時間	1.2711
B	室温	24時間	1.2412
A(分割)	40°C	43時間	1.2622
B(分割)	40°C	43時間	1.2265

表：Ultracyc シリーズ比較表

	Ultracyc 3000	Ultracyc 5000	Ultracyc 5000 Foam	Ultracyc 5000 Micro
サンプルセルサイズ	10 ~ 135 cm <sup>3</sup>			0.25 ~ 4.5 cm <sup>3</sup>
TruPyc テクノロジー	+	+	+	+
TruLock システム	+	+	+	+
PowderProtect モード	-	+	+	+
ペルチェ温度制御	-	+	+	+
フローコントロール	マニュアル	オート		
前処理モード	フロー、パルス	フロー、パルス、真空排気		

# 振動式密度計による液体の比重および密度測定

## DMA 01シリーズ

DMA 01シリーズ(DMA501/1001/4101/4501/5001)のベンチトップ型振動式密度・比重計は、日本薬局方を始めとした各薬局方に対応しております。FDA 21 CFR PART11やデータインテグリティにも対応したソフトウェアを搭載しており、全世界で運用されている企業が多い製品になります。



### 医薬品・製薬業界で重宝される機能

#### 1、試料セルのライブカメラと気泡検出サポート機能

一般試験法に「試料セル中に試料又は水を導入するとき、気泡が入らないよう注意する必要がある。」とあります。実際の試料セルは液量1mLが入る細いU字管です。目視で気泡が入らないように注意しても限度があります。



U-View™機能は試料セル全体をライブカメラでモニタリング出来、測定結果に画像を残します。Filling Check™機能は試料セルに混入した泡や異物を振動周期から自動検出し、エラー発見をサポートします。  
\*サンプル特性によって運用が困難な場合があります。

#### 2、日々の管理を確実にしている証明

日々正しい密度(比重)を測っているかのチェックは重要な作業です。純水でチェックする作業は簡単ですが適切に実施している証明が必要な場合、以下の図が示す通り、機器で強制することが可能です。



例：DMA4101/4501/5001のチェックメニュー内



参考写真 機器背面の端子

#### 3、数多くの運用方式と出力方式

ALCOAの原則に従って動作するソフトウェアではありますがALCOA「+」で要求されている医薬品ライフサイクル期間中のデータ保管は機器内部ではお約束出来ませんし、現実的ではありません。お客様毎に運用方法が違い、紙やPC内、HDD、ネットワークサーバーなど多種類の保管方式をご依頼いただきます。上の参考写真の通り、USB、RS-232C、Ethernetポートをご用意してありますのでレシート用紙、A4用紙、USB記憶媒体にPDF出力、EthernetでPCまたはサーバーへデータ出力などスタンドアロンでの運用が可能です。

GAMP5カテゴリー3に属する機器にはなりますが、カテゴリー4同様専用ソフトウェアを用いてPCソフトのみで測定・運用することも可能です。機器にデータを蓄積させず、ベンチトップのような組み込み型ソフトウェアと違い、独自のセキュリティー対策なども可能です。

# オートサンプラーによる自動化と洗浄バリデーション

## Xsampleシリーズ

Xsampleシリーズは当社の密度・比重計、粘度計や複合システム(密度計と屈折計、旋光度計のドッキングなど)で運用可能な単検体・多検体サンプラーになります。測定機器のサンプル充填は人の手でも容易に可能ですが、洗浄は正しく出来ていない次のサンプルにキャリーオーバーしてしまい、誤った測定を実施してしまいます。また人により洗浄方法に差がある場合(洗浄方法を簡単に変更できる場合)も同様に洗浄におけるバリデーションが取れません。Xsampleシリーズの洗浄方法は接続測定機器にて設定・制御するため、権限階層で個人での編集を回避することが可能であり、統一した洗浄を実施出来ます。



### 医薬品・製薬業界で重宝される機種ごとの機能

#### 1、Xsample 330

低粘度サンプルのみを対象とした単検体 自動洗浄・乾燥機能付きペリスタルティックポンプ洗浄時の設定で浸け置き時間や気泡を含ませることが可能です。試料を流路から浮かせる際に漬け置きを、取りにくいものを界面活性剤のように泡を多くしてこそぎ取ることが可能です。

#### 2、Xsample 340

高粘度まで対応した単検体 自動洗浄・乾燥機能付きシリンジ充填臭気のある試料は半密封状態での測定となり、雰囲気へ臭いを防ぐことが可能です。接続機器の上部に搭載することも可能なため、横幅を取りません。また塩酸などステンレスを錆びさせるサンプルでもケミカルキット(樹脂材)に変更することで腐食も防げます。

#### 3、Xsample 530

高粘度まで対応した多検体 自動洗浄・乾燥機能付きオートサンプラー専用マガジンは標準の12、20、40mLの3タイプとお客様の容器で設計するカスタムマガジンがあります。洗浄は圧倒的多種になり、Xsample330などの洗浄方法に加え、粘度の高い試料にゆっくりと洗浄液を流して漬け置きほどではないものの洗浄液に触れる時間を長くするなど多彩な洗浄方法があります。



#### 4、各機種共に「共通化」の充填と洗浄

機器に全て委ね、しっかりと洗浄プログラムを組むことにより「人による差」を無くせます。物理的スイッチなどの機構がないため、充填の速度も個人で変更されることがなく、安心出来ます。

また自動洗浄・乾燥するサンプラーでも洗浄不足は誤った測定に直結します。密度・比重計は【測定前の自動チェック】機能を使えば測定前に空気密度を測定し、基準値内であれば充填を開始するため、装置の前を離れても洗浄不足によるキャリーオーバーがないか検出します。



# 落球式粘度計による粘度測定事例

Lovis 2000M

## 落球式粘度計の特長

- 粘度のみ測定可能なLovis 2000M、当社の密度計とドッキング可能なLovis 2000MEをラインアップ
- 低粘度における粘度測定に優位性あり、特にB型粘度計では難しい15 mPa・s未満の測定に強みを発揮
- 用途によって選択できる汎用性の高いキャピラリー（ガラス製またはPCTFE製、標準キャピラリーまたはショートキャピラリー）
- 充填方法は、手動（サンプルの回収可能）またはフロースルー（スルーポットの向上可能）を選択
- 0.1 mL～のサンプル量で測定可能、必要な洗浄溶剤も少量可
- -30℃～ +100℃と幅広く設定可能な温度範囲
- 独自の密閉構造を有するキャピラリーブロックを採用しており、空気中にて反応する物質や揮発性の高いサンプル測定に最適
- 21 CFR Part 11に準拠し、監査証跡、電子署名、高度なセキュリティといったセキュリティ強化に対応

## 製薬業界の粘度測定的重要性

一例として、粘度はタンパク質溶液の配合に重要な役割を果たします。それはタンパク質溶液の粘度がタンパク質濃度によって変化したり、タンパク質分子同士の相互作用または凝集によって変化したりします。タンパク質の粘度による影響は様々な研究がなされていますが、リゾチームおよび血清アルブミン（HSA）をサンプルとして紹介します。右の写真のように、振動式密度計DMA4500Mに粘度計Lovis 2000MEをドッキングし、密度計に1mL、粘度計に0.1 mLのサンプルを導入し測定を実施します。設定温度を4/25/37/40℃、測定モードとして標準および温度スキャンを採用します。

リゾチームやヒト血清アルブミン（HSA）を含んだダルベッコリン酸緩衝生理食塩水（DPBS）の粘度を測定します。測定した結果は表1の通りです。ここで、Variation Coefficient（変動係数）とは測定の繰返し性を判断するパラメーターとなり、品質管理の観点から重要となります。

当社の落球式粘度計によるタンパク質分析の興味深い機能として、“温度スキャン”と呼ばれる測定モードを使って、1回のサンプル充填で自動的に温度を変更しながら測定することが可能となります。グラフ1に見られるように、4℃での粘度はその保管状況を、37℃での粘度は体温に近い状況での挙動をシミュレーションする上で有効な情報となります。

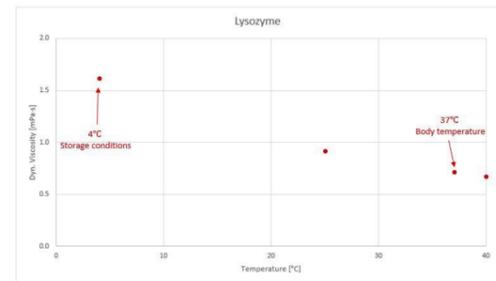
## 製薬業界で求められるニーズに対応

製薬業界では、一般的に測定に使用できるサンプル量が非常に限られます。例えば研究開発では原材料や最終製品が高価になる可能性があることや、血液や血清といった臨床診断用の体液は少量しか入手できないことが多いからです。サンプルの特性評価のためには少量でも正確に測定する必要がありますが、当社の落球式粘度計は0.1mLというサンプル量から測定ができ、使用したサンプルを測定後に回収することができるという優位性もあります。また、データの信頼性を確保するためには適切なデータ管理の徹底が必須となり、データインテグリティを含むFDA CFR Part11に準拠することは重要となります。当社の落球式粘度計はユーザー管理、監査証跡、電子署名、データインテグリティといった仕様を満たすことが可能です。



Protein	Dynamic Viscosity [mPa.s]	Variation Coefficient [%]
HSA	0.726	0.14
Lysozyme	0.718	0.23

表1 リゾチームとHSAの粘度および変動係数の測定結果  
※それぞれ3mg/mL溶液を使用



# ちょう度計によるちょう度測定事例

PNR12

## ちょう度計の特長

ちょう度計は保持具に取り付けた円すい等を試料に落下させることで進入させ、その深さを1/10mm単位で測定する機器。

当社のちょう度計の特長

- 円すいを取り付けた保持具は、稼働アームにより自動で上下移動可能※導電性試料であれば、導電センサ（オプション）にて自動表面検出可能
- 試料表面に円すい等の先端を接触させやすい、調整用ジョグホイール
- 水準器、及び水平調節ねじ機能付き
- 三局（米国薬局方、ヨーロッパ薬局方、日本薬局方）の規定に準拠した標準円すい/オプション円すい、1/2円すい、及び1/4円すい
- 1/2円すい、及び1/4円すいを用いて測定されたちょう度を、標準円すいを用いて測定した場合の数値に自動演算可能
- 円すい以外に試料ごとに最適な測定治具を使用可能
- 測定データは内部メモリに保存。USBを使ってcsv形式でエクスポート可能



## 軟膏・クリーム のちょう度測定

軟膏・クリームのちょう測定は、塗布後の皮膚への吸収されやすさや皮膚に長く留まるかどうかを判断するのに重要なパラメーターとなります。例えば、日焼け止めローションのようにクリーム中の水分が多いほどちょう度は大きく、傷口を覆う軟膏のような場合はちょう度は小さくすることが求められます。ちょう度計は測定治具の先端部を試料の表面に正確に接触させなければ測定誤差が発生しやすいため、測定者の技量によるバラツキがでる可能性があります。試料が電気を通す性質（導電性）を有している場合、当社独自の導電センサを使った自動表面検出機能を有効にすることで人によるバラツキを軽減することが可能です。

Sample	1.Test result in 0.1mm	2.Test result in 0.1mm	3.Test result in 0.1mm	Average in 0.1mm
1	110	113	114	112
2	113	115	111	113
3	111	110	112	111



導電センサ



軟膏用テストキット

## ワセリンのちょう度測定

ワセリンのちょう度測定は、EP（ヨーロッパ薬局方）2.9.9の規定（試料の前処理：25℃±0.5℃下に24時間保管、測定治具：オプション円すい、保持具：47.5g、測定カップ：φ100 mm x 65mm、）に従って測定します。



ワセリン用テストキット

## 日本薬局方に対応

ペネトロメーター（ちょう度計）は、2019年6月28日に告示された「第十七改正日本薬局方 第二追補」一般試験法「6.16 半固形製剤の流動学的測定法」の2に稠度試験法として規定されました。※ワセリンも日本薬局方 第十八改正第一追補に収載される予定です。

Sample	1.Test 0.1mm	2.Test 0.1mm	3.Test 0.1mm	Average
Vaselineum Album	244	247	242	244
Vaselineum Album	241	242	239	241
Vaselineum Flavum	226	223	226	225
Vaselineum Flavum	219	218	221	219

# 回転粘度計による軟膏の粘度測定事例

## ViscoQCシリーズ

### 回転粘度計の特長

- 単一点測定用のViscoQC 100と複数点測定用のViscoQC 300という2機種をご用意。
- ある決められた手順（例：温度/回転速度）に従って計測する場合はViscoQC 100を推奨。
- 温度、回転速度、測定時間、トルクに対する粘度変化を把握するために計測する場合、またはシアリング（非ニュートン流体の特長の一つ）や降伏点（ある一定以上の応力が加わると流れ始める点）といったレオロジー特性を確認・検証する場合はViscoQC 300を推奨。
- 測定サンプルの粘度帯によって、低粘度用（L）、中粘度用（R）、高粘度用（H）の3タイプをラインアップ。
- 専用のコーンプレートシステムを装着することで、コーンプレート型粘度計としても使用可能。
- 主なオプション機能として
  - サンプルの温調用にペルチェ温調システムを搭載可能
  - グラフ機能やDI機能を有効化するソフトウェアを搭載可能



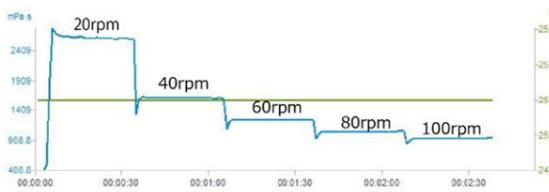
### 軟膏の粘度測定的重要性

軟膏の粘度測定は、充填、ポンピング、容器からのしぼり出し、塗布のしやすさといった特性を判断するのに重要なパラメータとなります。異なる3つの軟膏（Ointment A:ゲル状、BおよびC：保湿ローション系）の測定結果を以下に示します。ViscoQC100（ペルチェ温調システムPTD80付き）を回転速度：80rpm、温度：25°C、測定時間：30秒の条件で測定した結果は表1の通りです。

	Ointment A	Ointment B	Ointment C
Speed [rpm]	80	80	80
Torque [%]	63.8	39.8	29
Viscosity [mPa·s]	2327	1453	1059

表1 ViscoQC100-H（測定治具：CC18）による測定結果 ※トルクおよび粘度値は5回測定の実測値を採用

軟膏Aはゲル状のため最も高い粘度を示しますが、これは患部に長く留まるのに必要な特性となります。軟膏Bの粘度は軟膏Aより38%低く、また軟膏Cの粘度は軟膏Aより55%低くなっていますが、保湿ローションとしてすばやく塗布するためには必要な特性となります。品質管理のように簡単にサンプル特性を判断するのに単一点測定は有効です。



グラフ1 ViscoQC300-H（測定治具：CC18）による測定結果 ※PTD80付き、V-Curveグラフ機能付き

Sample	Shear thinning index
Ointment A	2.5547
Ointment B	3.5146
Ointment C	2.7034

表2 シアリング指数

しかし、軟膏BとCにどのような違いがあるのかを特定することはこの測定データからだけでは困難です。そこで、ViscoQC300を回転速度：20~100 rpm（※温度と測定時間は同上）に変化させながら粘度の挙動を測定した結果をグラフ1に表示します。回転速度を上げることで粘度が下がる“シアリング”の事象を確認することができます。V-Curveのグラフ機能を使うと、表2の“シアリング指数”が自動計算されます。この値が1より大きいとシアリングであることを意味し、この値が大きいほどシアリング事象が強い（回転速度を変化させたときの粘度の下がり方が大きい）ことがわかります。軟膏Bの方がCより“シアリング指数”が大きいので、患部への塗布がしやすい特性があると判断できます。

### 製薬業界で必須のデータインテグリティに完全準拠

測定した生データが紛失したり、いつ・誰が・どのような条件で測定したか不明な場合、そのデータは不完全なため、捏造・改ざんでないことを客観的に証明することができません。データの信頼性を確保するためには適切なデータ管理の徹底が必須となり、データインテグリティを含むFDA CFR Part11に準拠することは重要となります。ViscoQC300にオプションの専用ソフトウェアV-Complyを有効化することで、ユーザー管理、監査証跡、電子署名、データインテグリティといった仕様を満たすことが可能となります。

# レオメータによるゲル化・ゲル強度、流動性、レオロジー評価

## MCR evolutionシリーズ

最新のMCR evolutionシリーズは、水のような点眼液や血液の粘度特性、ハイドロゲルや培地のゲル化・ゲル強度、人工関節や軟骨、血管などの弾性率ならびに動的粘弾性特性(DMA)まで、1台の装置で全ての粘弾性特性（レオロジー特性）評価を行うことができます。

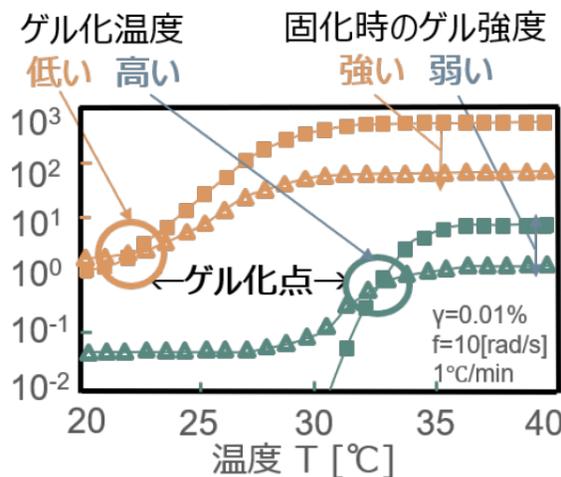
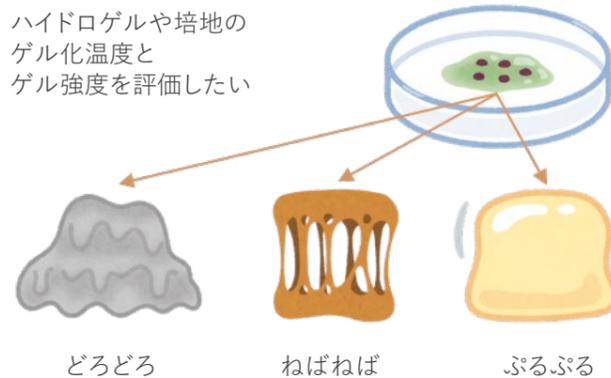
### 主な特長と応用例

- -160°C~最大1,000°Cまでの幅広い温度制御範囲
- 製剤や赤血球などの流動状態の可視化と粘性の同時評価
- 液中浸透状態での測定が可能
- 温度ならびに時間変化によるゲル化過程とゲル強度の評価
- 製剤シートの粘着・剥離特性評価



### ゲル化時間・ゲル強度の評価

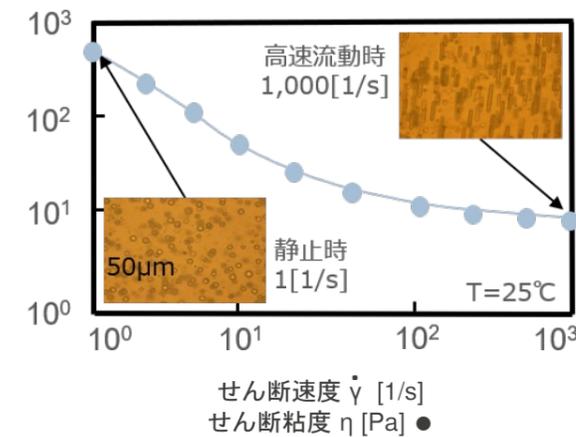
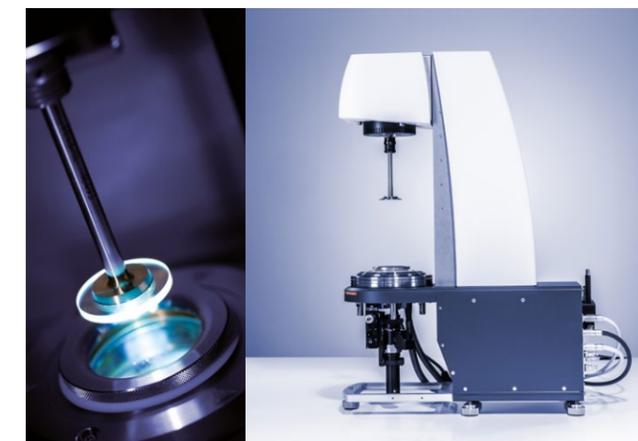
ハイドロゲルや培地のゲル化温度とゲル強度を評価したい



貯蔵弾性率G'[Pa]■, 損失弾性率G''[Pa]△ (弾性成分) (粘性成分)

### 製剤や血液の流動状態の観察

装置下部の広大な作業スペースにマイクロスコープを設置し、粘弾性測定と同時に測定中の構造変化を可視化する

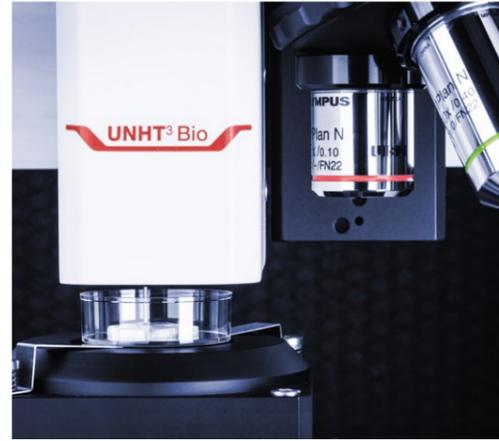
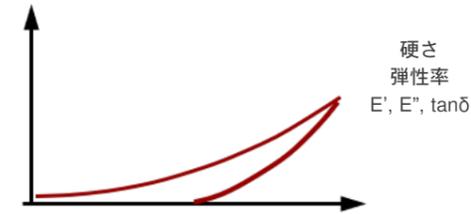


せん断速度  $\dot{\gamma}$  [1/s] せん断粘度  $\eta$  [Pa]

# バイオインデントによる生体材料機械的物性評価

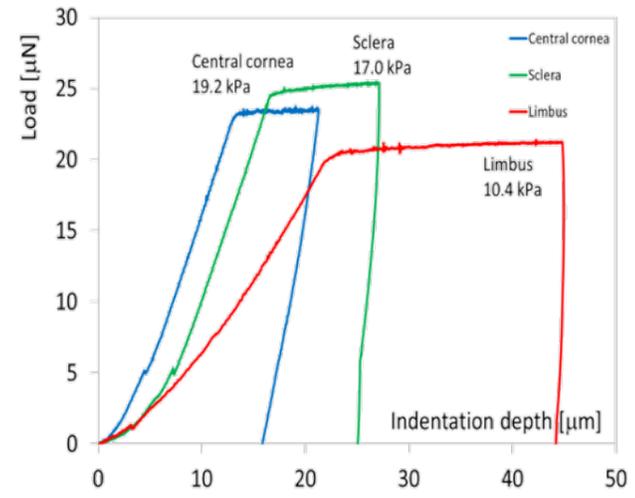
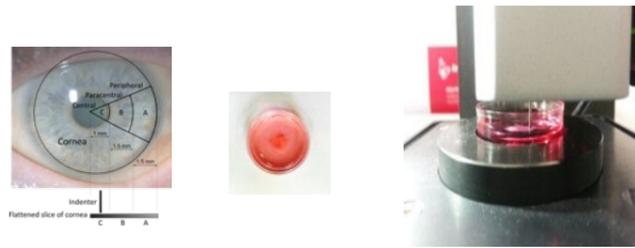
## UNHT-Bio インデント

インデント試験とは、インデント試験は、印加した荷重と押し込み深さを動的に測定し、得られた荷重-変位曲線から硬さと弾性率を算出します。また、微小な正弦波を印加することで、貯蔵弾性率、損失弾性率、 $\tan\delta$  を算出します。



### 角膜の硬さ・弾性率測定

健康な角膜の硬さを測定する事で、人工的な角膜の再生の判断指標とする事が可能  
角膜をカットしペトリ皿で固定・測定

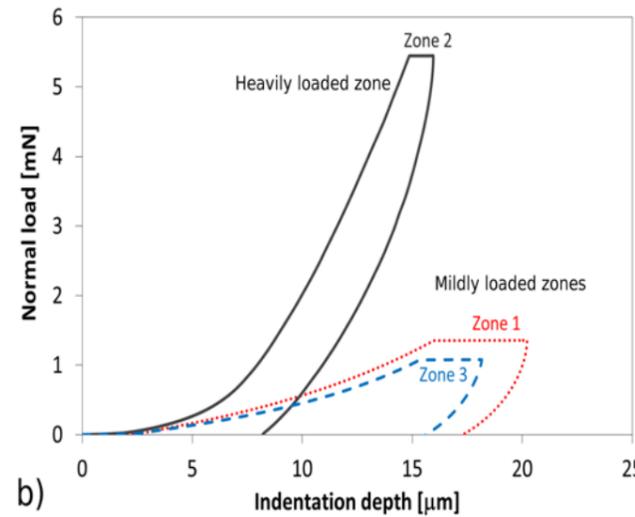
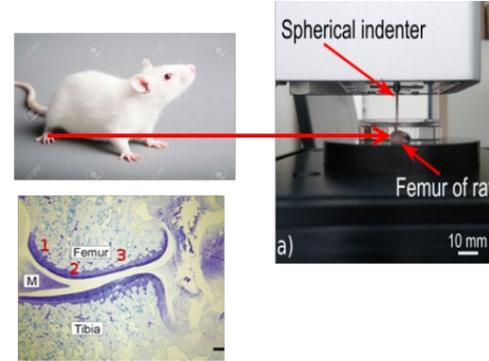


### 角膜個所別・硬さ測定比較

目の領域により硬さ・弾性率が大きな違いがあります。中央の角膜が最も硬く、約20kPaの弾性率強膜が17kPaの弾性率を持ち、辺縁部が10kPaと最も低い弾性率である事が分ります。

### ネズミの大腿骨硬さ測定

再生医療の参照としてネズミの大腿骨の個所・状態による硬さの違いを測定



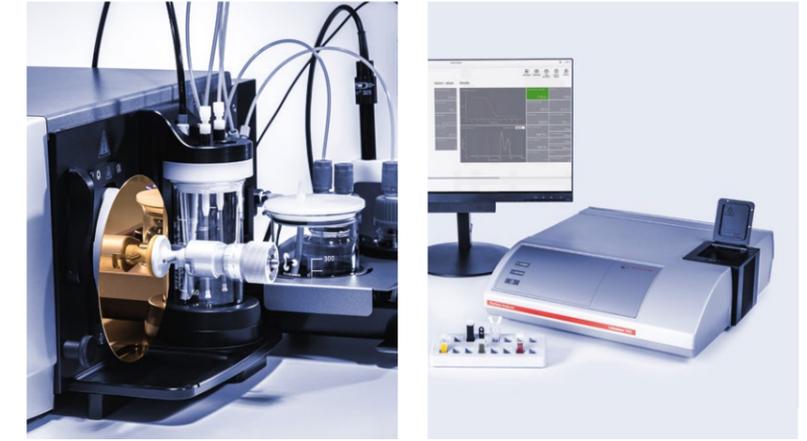
状態の異なる測定Zone1~3により硬さが異なる事が判断できます。

# 粒子径・ゼータ電位測定によるワクチン特性や容器への吸着性評価

## Litesizer500 / SurPASS 3

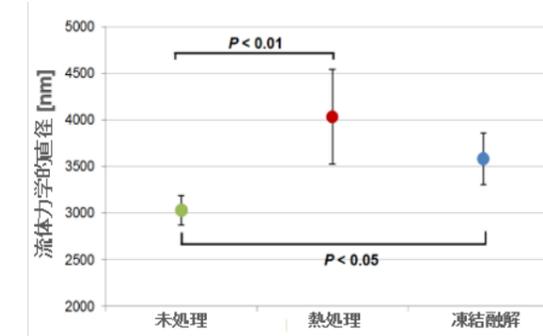
Litesizer500 は、1台で粒子径・分子量・第二ビリアル係数・ゼータ電位・透過率を評価できます。シングルナノの粒子から評価できるので、簡単にタンパク質、抗体、リポソームの溶液中の粒子径、安定性、会合状態を評価できます。

SurPASS3 は、流動電位法によりプレフィルドシリンジやバイアルの内壁、シリコンチューブや細胞培養ディッシュ・ハイドロゲルのゼータ電位を評価できます。pH調整も自動で行いハイスループットに材料表面の特性が可能です。



### TBEワクチンの粒子径・ゼータ電位評価

Litesizer500では、動的光散乱法で粒子径を、静的光散乱で分子量・第二ビリアル係数、電気泳動光散乱法でゼータ電位を評価します。第二ビリアル係数はタンパク質とバッファーを変化させた時の分散状態の評価に用いられます。活用例：熱処理や凍結融解をしたときのアジュバンドの凝集評価、ワクチンの分散安定性評価。

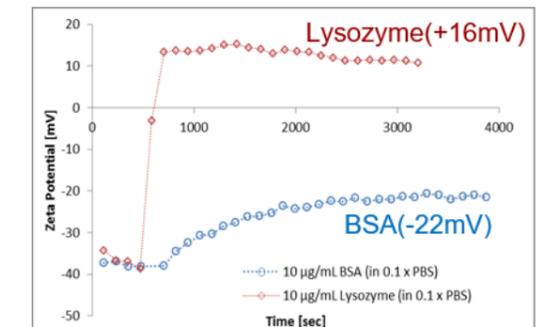
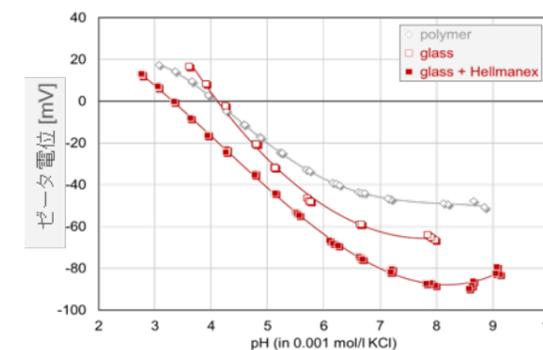


パラメータ	未処理	熱処理	凍結融解
平均ゼータ電位 [mV]	-12.2	-11.5	-12
標準偏差 [mV]	1.3	0.3	0.2
相対標準偏差 [%]	10.6	2.6	1.4

TBEワクチンの凝集はコールドチェーンの寸断に反応して凝集すると推測できる

### プレフィルドシリンジ内壁とワクチンとの相互作用の推測

ワクチンはガラスや樹脂の容器に封入されています。ガラス中のアルカリ金属が溶出し薬剤を変性させたり、ガラス表面が活性であるため薬剤中の分子が吸着し薬剤濃度が低下する、それを防止するためのシリコン層がタンパク質と相互作用し凝集を引き起こす可能性があります。活用例：シリンジ内壁の材質・表面処理の違いによる静電特性の変化、タンパク質の違いによる樹脂への吸着挙動



# レーザー回折法・動的光散乱法による 賦形剤やリポソームの品質管理 洗浄バリデーション

## PSA1190LD/Litesizer500

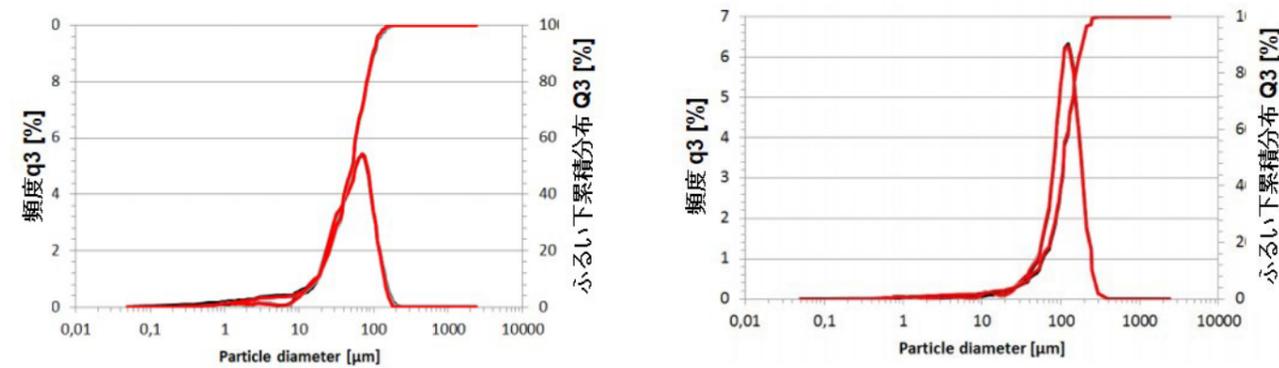
PSA1190LDは、モジュールの切替なしに、乾式と湿式の測定ができます。湿式は攪拌翼と超音波、循環ポンプを使って、乾式はベンチュリ効果と空気圧によるドライジェット分散で効果的に凝集を解砕し、安定して粒子径を測定します。

Litesizer500は、1台で粒子径・分子量・第二ビリアル係数・ゼータ電位・透過率を評価できます。シングルナノの粒子から評価できるので、簡単にタンパク質、抗体、リポソームの溶液中の粒子径、安定性、会合状態を評価できます。



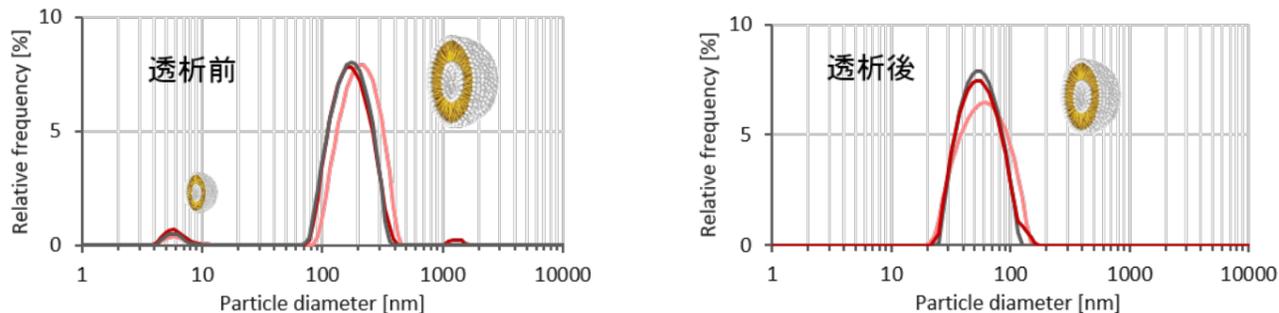
## PSAの乾式測定でのA-乳糖の測定

乳糖は製薬業界では、錠剤化用の賦形剤、カプセル用の充填剤、または吸引器用の担持粉末として使用されます。PSAのドライジェット分散は、乾式測定でも安定してデータを測定できます。  
活用例: 乾式造粒用の充填剤とカプセル充填剤用の2種類の乳糖の粒子径分布の違い



## Litesizerでのリポソームの粒子径の測定

リポソームはリン脂質二重膜に包まれた水性コアからなる小さな球状小胞で、タンパク質などの極性活性物質を内包します。界面活性剤除去法では、使用した界面活性剤とモル比に応じて、得られるリポソームが変化します。  
活用例: 界面活性剤除去法での透析前と後でのリポソームの粒子径の変化



# JP一般試験法による屈折率・旋光度測定

## Abbematシリーズ/MCPシリーズ

### 屈折計&旋光計の特長

- 【屈折計】
  - 21CFR Part11・日本薬局方準拠
  - 現場での温度校正を実現
  - ふき取りやすいサンプルウェルでコンタミ低減
  - 幅広い測定レンジ
- 【旋光計】
  - 21CFR Part11・日本薬局方準拠
  - サンプルセル自動認識
  - 高速温度調節
  - 長寿命光源



### 屈折率は温度に依存します

下表は水を例に温度による屈折率の違い（589.3nm）を示しています。屈折率によって温度はその値と不可分であることが見てとれます。

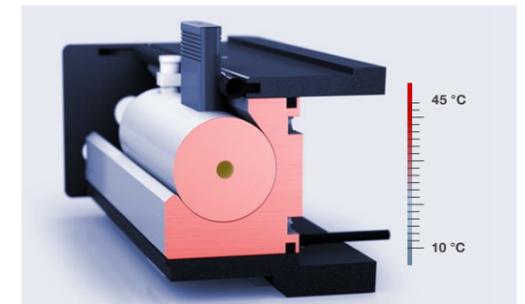
	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
20℃	1.3329877	1.3329788	1.3329690	1.3329609	1.3329520	1.3329429	1.3329339	1.3329248	1.3329156	1.3329065
25℃	1.3325026	1.3324921	1.3324816	1.3324710	1.3324604	1.3324497	1.3324391	1.3324284	1.3324176	1.3324009

### T-Check™

屈折計の温度校正は現場で行えない場合がほとんどですが、アントンパールの屈折計Abbemat350/550は認証を受けたエンジニアが温度校正用デバイス“T-Check”を用いて、設置場所から持ち出すことなく作業を行うことが可能です。

### 旋光計のセルはガラス製？

- アントンパールの旋光計MCP150/5X00シリーズのセルは金属製（SUSもしくは Hastelloy）です。一般的にはガラス製であることが多いのですが、なぜ金属製なのでしょうか？
- 熱伝導が良いため、温度調節が早く、正確。
  - チップを内蔵可能。セル長・シリアル番号や内蔵された温度などの情報を転送。
  - 頑丈で破損しやすく、分解できるので、お手入れも楽。



### あえてPC制御 Desktop Software

- PCとは1：1でペアリング（製薬モード）
- データベースに全てのデータを保存
- 保存データ上限=PC（サーバ）容量
- ウイルス対策 装置はPC経由でネットワークに参加
- 自動バックアップ リストアに利用可能(.abf)
- CFR21 Part11準拠
- 特許フォーマット(.aprd)で暗号化
- Safe Dialog機能/MD5チェックサム
- コンピュータ/人間判読 フォーマットでデータ生成・保存



# SAXSによる 生体分子のナノ構造評価

## SAXSpoint 5.0 / SAXSpace

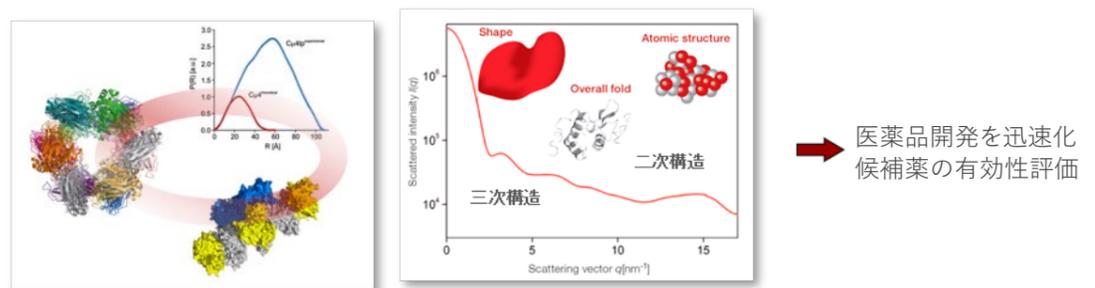
SAXSpoint 5.0は、1台で超小角～広角を測ることができる多目的X線散乱装置です。1~600 nmのナノ構造を調べることができるため、タンパク質、抗体、リポソームの溶液中の構造や凝集体の形成過程などを非破壊で分析できます。

SAXSpaceは、ラボ機最強クラスの高強度ラインビームを採用しており、ハイスループットBioSAXSに最適な小角X線散乱装置です。オートサンプラーを接続すれば、最大192検体の自動測定で効率化できます。国内外の製薬・創薬分野で多数の実績があります。



### 溶液中におけるタンパク質や抗体の構造解析

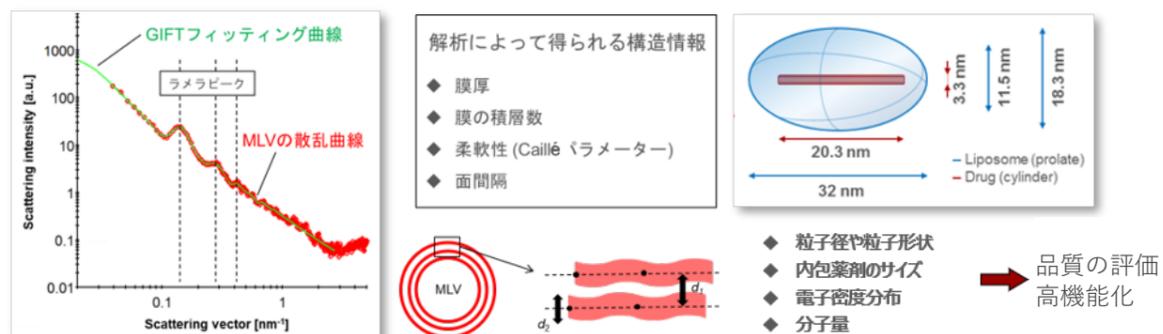
SAXS法ではタンパク質や抗体の溶液中における構造（サイズ、形状、電子密度分布、etc）を非破壊で調べられます。また、ビーズモデルによる三次元構造の推定や結晶構造から散乱データのシミュレーションなど高度な解析も可能です。活用例：温度・濃度・添加剤と溶液中構造の相関性の評価、タンパク質の天然状態/変性状態の確認、時間経過による凝集体形成の確認や安定性評価、抗体抗原反応の評価、結晶構造と溶液中構造の比較、分子量の決定



Images taken from: Müller et al., PNAS June 18, 2013 110 (25) 10183-10188

### リポソームやミセルの構造解析

溶液中に分散したベシクル粒子のサイズ、形状、凝集体の有無だけでなく、その粒子内部の局所構造や内包薬剤の構造も解析可能です。活用例：粒子サイズや形状の評価、二分子膜の厚みや積層構造の評価、内包薬剤の構造評価



# XRDによる 医薬品の結晶構造評価

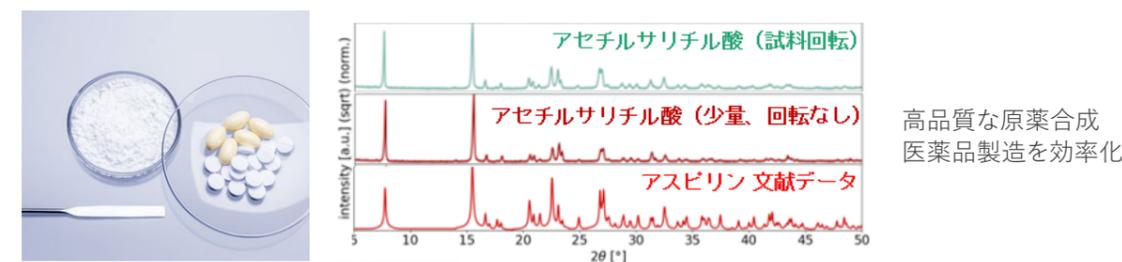
## XRDynamic 500

XRDynamic 500は、全自動アライメント機能、大半径ゴニオメーター、大容積の真空パスにより、優れたSN比のデータを素早く収集できる全自動多目的X線回折装置です。通常の反射/透過配置での測定、キャピラリーに充填した粉末試料の測定、-190°C~2300°Cの非大気下測定、専用装置なみのSAXS測定など、様々な測定ニーズにお応えします。異なる光学系への変更、各種スリット等の光学素子やX線チルト軸の調整は全自動で行われるため、初心者から熟練者まで誰もがエラーを最小限に抑えて実験に集中できます。



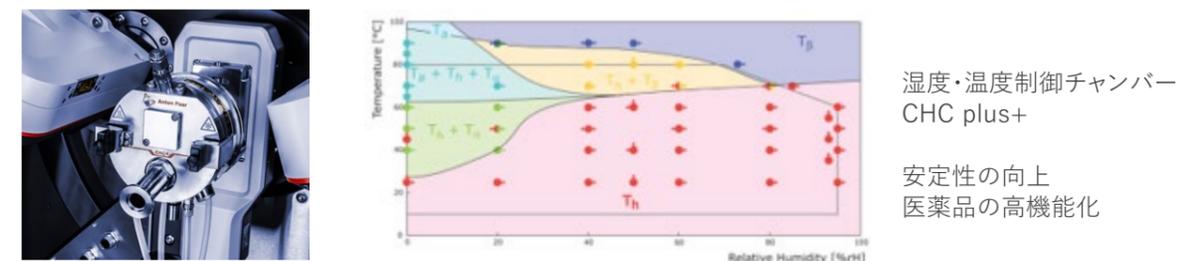
### 低分子医薬品の正確な結晶多形評価

低分子化合物からなる医薬品の多くは結晶性をもち、その原薬合成プロセスで結晶多形が見られることがあります。結晶構造が異なると溶解性や熱的安定性も異なるため、結晶多形の評価は低分子医薬品の製造において不可欠です。粉末XRD測定による定量分析では、サンプル中に含まれる微量の結晶相を高感度に検出することが求められます。XRDynamic 500は、大容積の真空パス、大型ゴニオメーターにより、短時間で優れたSN比の粉末XRDデータを収集します。直感的に操作できる専用ソフトウェアにより、結晶多形を迅速かつ正確に評価できます。



### 相対湿度制御下の結晶構造評価

結晶多形が高い頻度で存在する有機医薬品では、原薬の様々な結晶化条件、保存環境による結晶多形生成や転移について検討する必要があります。例えば、高湿度下に医薬品を長期間保管すると、錠剤の吸湿によって原材料の再結晶が起こったり、水和結晶相へと疑似多形間転移が起こる場合があります。XRDynamic 500は、温度（-190°C~2300°C）、湿度（5~95%RH@10~60°C）、雰囲気（真空、空気、不活性ガス、反応性ガス）を制御する非大気下測定に適しています。





**Anton Paar**

株式会社アントンパール・ジャパン  
〒131-0034 東京都墨田区堤通1-19-9  
リバーサイド隅田1階  
Tel: 03-4563-2500 | Fax: 03-4563-2501

〒562-0035 大阪府箕面市船場東3-4-17  
箕面千里ビル8階  
Tel: 050-4560-2100 | Fax: 050-4560-2101

info.jp@anton-paar.com  
www.anton-paar.com