

ビルマ製薬研究開発センター
プロジェクトエバリュエーション
調査団及び機材修理チーム報告書

昭和60年8月

国際協力事業団
医療協力部

医 協

J R

85 - 47

JICA LIBRARY



1016296[4]

国際協力事業団	
受入 月日 '85.12.26	104
登録No. 12270	99
	MCF

ま え が き

ビルマ政府は日本政府の無償資金協力により建設された製薬研究開発センターの施設・機材を利用して、国内で不足している必須医薬品の開発に必要な研究技術指導を求めてきた。

当事業団は昭和56年5月に実施協議調査団を派遣し、ビルマ政府との間で討議議事録を締結し、錠剤・注射剤の処方化と機器の運転技術、保守管理、醸酵、生薬などの研究開発に対し協力を実施してきた。

4年間の協力を終了するに当たり、協力内容の評価のため昭和60年3月10日から17日まで永井恒司星薬科大学教授を団長とするエバリュエーション調査団を派遣した。

本報告書は、その調査結果を取りまとめたものである。ここに調査団の各位、並びに調査団派遣にご協力を賜った関係機関の各位に対し、深甚なる謝意を表する次第である。

昭和60年8月

国際協力事業団

理事 末永昌介

目 次

I	エバリュエーション調査団派遣の経緯	1
II	調査団の編成と調査日程	2
III	関係者氏名一覧	4
IV	報 告	4
V	NOTES OF DISCUSSION	34
VI	ACHIEVEMENT OF RESEARCH & DEVELOPMENT WORKS DURING 1981~85	38
VII	COUNTERPART TRAINING UTILIZATION REPORT	51
VIII	討 議 議 事 録	74
IX	プロジェクト協力実績	88
機材修理チーム関係		
I	日 程	93
II	報 告	96
X	無償資金協力による納入機器	111

I エバリュエーション調査団派遣の経緯

ビルマ製薬研究開発センタープロジェクトは、1978年にビルマ国計画財務大臣が訪日した際、同国に「製薬研究開発センター(DOPT)」設立のための無償資金協力の要請があったことにより、この要請を受けた日本国政府が数次にわたる調査団を同国に派遣した。

その結果、交換公文の署名がなされ、DOPTの建設が着手され1982年に盛大に竣工式が行われ、活動が開始された。

一方、技術協力については、1980年に事前調査団が、1981年に実施協議調査団が派遣された事により、同年7月6日から協力が開始された。2年を経過した時点で双方が内容を見直すという事により、1983年計画打合せ調査団が派遣され、更に2年間の協力が継続された。

協力開始以来、製剤開発、品質管理、醸酵学、生薬学等の分野で専門家派遣、研修員の受入れを実施してきた。

今般、4年間の協力が終了するに当たり、プロジェクトの成果を評価するためエバリュエーション調査団が派遣されたものである。

II 調査団の編成と調査日程

1. 調査団の編成

団長(総括, 薬学)	永井恒司	星薬科大学教授
団員(醸酵)	小河原宏	明治薬科大学教授
団員(製剤, 注射剤)	前野昌也	武田薬品工業株式会社中央研究所主席研究員
団員(薬理)	三澤美和	星薬科大学助教授
団員(業務調整)	船坂浩司	国際協力事業団医療協力部

2. 調査日程

月 日	曜日	内 容
3月10日	日	17:50 TG 741 Lv. 成田 22:30 Ar. Bangkok Montien Hotel 泊
11日	月	14:50 TG 305 Lv. Bangkok Ar. Rangoon 亀井リーダー, 今井専門家, 高嶋所員, DCPT関係者出迎, 日程調整 Inya Lake Hotel 泊
12日	火	09:30 日本大使館表敬及び打合せ 新田参事官, 佐藤一等書記官, 篠浦所長 10:30 製薬工業公社(PIC)表敬及び打合せ U Ba Nyunt (Managing Director, U Saw Myint (Director), U Ban Yee (Dy. Director), Dr, Ko Ko Gyi (Director, DCPT), U Than Tin (Asst. Director, DCPT) 14:00 第一工業省表敬 U Thein Myint. (Dy. Minister), U Saw Aung(Head of Office), Dr, Ko Ko Gyi (Director, DCPT), U Than Tin (Asst. Director, DCPT), 佐藤一等書記官, 高嶋所員 15:00 製薬研究開発センター(DCPT) 19:00 Evaluation 調査団主催夕食会 於 Karawaik Restaurant

月 日	曜日	内 容
3月13日	水	<p>09:00 製薬研究開発センター視察, 協議 U Saw Myint (Director, PIC), Dr. Ko Ko Gyi (Director), U Than Tin (Asst. Director), U Kyaw Sein (Development Pharmacist)</p> <p>12:00 PIC主催昼食会 於 Kandanxi Hotel</p> <p>14:00 協議再開</p> <p>18:00 DCPTカウンタート主催夕食会 於 Myakantha Restaurant</p>
14日	木	<p>13:00 Taunggyi へ Taunggyi Hotel 泊</p>
15日	金	<p>11:30 Taunggyi から Rangoon へ DCPT スタッフと打合せ</p>
16日	土	<p>09:00 ミニッツにサイン交換 日本側 永井団長, ビルマ側 U Saw Myint, Director PIC</p> <p>13:00 新田参事官主催昼食会 於 Yan Kin Restaurant 参事官, 佐藤書記官, 篠浦所長, 高嶋所員に報告</p> <p>16:30 TG 306 Lv. Rangoon</p> <p>18:10 Ar. Bangkok Montien Hotel 泊</p>
17日	日	<p>10:30 TG 740 Lv. Bangkok Ar. 成田</p>

Ⅲ 関係者氏名一覧

第一工業省 (Ministry of Industry No.1)

U Thein Myint , Deputy Minister

U Saw Aung , Head of Office

製薬工業公社 (Pharmaceutical Industry Corporation)

U Ba Nyunt Managing Director

U Saw Myint , Director (Planning)

U Ban Yee , Deputy Director (Planning)

製薬研究開発センター (Development Centre for the Pharmaceutical Technology)

Dr. Ko Ko Gyi , Director

U Than Tin , Assistant Director

日本大使館

新 田 参 事 官

佐 藤 一 等 書 記 官

篠 浦 J I C A ラ ン グ ー ン 事 務 所 所 長

高 嶋 所 員

Ⅳ 報 告

総 括 ・ 薬 学 永 井 恒 司

ビルマ製薬研究開発センター (D.C.P.T.) プロジェクト エバリュエーション調査団は、団長永井 (星薬大) ， 団員小河原 (明治薬大) ， 前野 (武田薬工) ， 三澤 (星薬大) ， 船坂 (J I C A) の 5 名 で 構 成 し ， 現 地 で チ ー ム リ ー ダ ー 亀 井 (星 薬 大) も 加 わ り ， 現 地 で の 実 地 視 察 お よ び 関 係 者 と の 協 議 を 通 じ て ， エ バ リ ュ エ ー シ ョ ン 調 査 を 行 っ た 。

1. プロジェクトの実績

1981年5月31日より6月6日までを亘り、本プロジェクト実施調査団がラングーンにおいてビルマ側と協議の上 R/D にサインして、1981年7月6日に本プロジェクトは4年計画で実施開始された。本プロジェクトは実施部門として、製剤 (錠剤・注射剤) ， 品質管

理，醸酵，生薬，それにメンテナンス部門として機械保守が含まれた。

4年間にわたり，ビルマ側からの研修員 14 名（2名は 1985 年度）を受け入れ，日本より専門家 24 名（2名は 1985 年度）を派遣した。

1.1 予算等ビルマ側の投入実績

D.C.P.T. が実際に活動を開始したのは 1982 年 4 月であるが，それ以後ビルマ側が D.C.P.T. のために投入した人員およびその他の出費は次の通りである（ビルマ側提示資料）。

a) Manpower

Technical Staff	1982-83	1983-84	1984-85
1) Senior members	20	21	21
2) Technician (Graduate)	73	72	73
3) Technician (Non-graduate)	22	21	21
Utilities Staff			
1) Engineer	4	4	6
2) Technician	7	9	8
Planning & Finance			
1) Planning	16	15	16
2) Finance	3	6	6
Administrative & General Affairs			
1) Administration	10	12	11
2) Security & Transport	22	21	16
Total	177	181	178

b) Expenditure

	1982-83	1983-84	1984-85
		Kyats in Thousand	
Pay & Allowances	340.9	599.1	712.1
Research & Development (Chemicals, Laboratory glassware etc)	747.6	314.3	23.5
Books & Journals	26.5	19.6	40.4
Others (Depreciation, Electricity, Fuel Stationary, Insurance etc)	2,704.4	2,411.6	3,330.4
Total	3,819.0	3,344.6	4,106.4

1.2 日本から派遣された専門家

1981年より1985年まで、専門家が26名次のように派遣された。

- a) チームリーダー : 3名
- b) 機械保守関係 : 4名
- c) 製剤(錠剤・注射剤)関係 : 6名
- d) 生薬関係 : 3名
- e) 醱酵関係 : 4名
- f) 品質管理関係 : 3名
- g) 薬学 : 3名

1.3 日本で受け入れた研修員

1981年より1985年まで研修員12名を次のように受け入れた。

- a) 製剤(錠剤・注射剤)関係 : 4名
- b) 醱酵関係 : 2名
- c) 機械保守関係 : 1名
- d) 生薬関係 : 2名
- e) 品質管理関係 : 3名

1.4 わが国の技術協力援助費用

1981年から1985年に亘り、JIOAからの援助額は、機器、試薬・化学薬品類、書籍・雑誌等について約¥143,500,000.-になる。

1.5 各部門の実績概略

各部門について次のような実績があるが、D.C.P.T.の業務以外に他の諸官庁部門からの要請によって下請け的活動実績(とくに醱酵部門)があることは特記すべきことと思う。

a) 製剤部門

錠剤10種、注射剤4種、軟膏類4種、計18種がD.C.P.T.において開発され、このうち、12種は既にDrug Advisory Committeeの製造承認が得られ、他は治験中である。製造承認が得られたものが市場に供給されるまでには至っていない。

b) 醱酵部門

抗生物質産生微生物の一次スクリーニングとその保存のための技術と機器取扱いに関する技術は研究された段階である。デビドロストレプトマイシンの実験室規模での分離・精製は可能になった。醱酵技術は食品の領域にも共通するものであり、このためD.C.P.T.にある最進技術が他の諸官庁の技術部門の下請け的なことのために利用されてい

ることが目立つ、これはあながち好ましくないこととは言えない。

c) 生薬部門

Sennosides, L-Dopa, 精油類の分離技術は習得した。また生薬学的手法による植物スクリーニングと機器類取扱いに関する技術も習得した。

d) 品質管理部門

原料試験, 工程管理, 製品の安定性試験に関する方法を習得し, GMPシステムも導入された。HPLC等による新分析法, 環境汚染や無菌試験等のための微生物学的手法も習得した。薬理学的試験については開始されたところである。

e) 機械保守部門

製剤機械, 分析機器のメンテナンスおよびラミナーフローの使用技術, 水処理法など習得した。

2. プロジェクトの評価

2.1 活動計画の達成度

1981年～1985年における活動計画の達成度は製剤関係は、必須医薬品製造に関して70%程度の達成度と考えられ、以下醗酵関係60%、生薬関係65%、品質管理関係70%などの達成度と考えられるので、順位としては

1位 製剤関係

2位 品質管理関係

3位 生薬関係

4位 醗酵関係

のようになると判断される。製剤関係の達成度が70%であるのは、必ずしも技術的な問題ではなく、後記2.2のビルマ側の実施体制に問題のあることも付記する。

2.2 ビルマ側の実施体制

D.C.P.T.で開発された製品が実際に市場に供給されるには次のような段階を経る。

a) D.C.P.T.での製剤開発

b) Drug Advisory Committee への申請と治験, その後で認可

c) D.C.P.T.においてラベルデザイン, 包装設計

d) PICのTechnical Committeeで検討

e) 工業省内のTechnical Committeeで検討

f) D.C.P.T.のProduction Formulaeを付してPICに移管

g) PICは実地臨床(病院), 工業省, 商務省等の要請に応じて製造する

上記 a) から e) の終了までに約1年を要し, 既述のようにD.C.P.T.開発品18種のうち12種がこの時点まで完了している。しかし, まだ市場に供給されるようにはなっ

いない。

わが国においても、新医薬品の製造承認が得られるまでは長時間要するので、一概に上記のビルマ側の実施体制を問題視するわけにはいかないが、D.C.P.T.の実施には「技術面」のみならずこのような「体制面」に関する改善が必要と思われる。

2.3 帰国研修員の活動状況

既に帰国した9名の報告書からも、日本における研修の成果は充分評価に値するものと思われる。帰国した9名(ならびに今後帰国する予定の者も)全員、所定の職場に定着して活動していることは高く評価してよいと思われる。

本来、研修の成果を充分あげるには、ある水準以上の基礎能力が必要であるが、ビルマ全体の薬学的水準は低い(薬科大学がないことから明らかである)と言わざるを得ないので、われわれ日本側からは、このことをふまえた上で、一応成果があったと評価する。今後の発展のためには、日本より導入された最高の製薬技術を維持発展させるにふさわしい技術者の養成が必要であり、ビルマ側独自でこのような技術者を育てる努力(例えば薬科大学の設立などによる)が肝要と思われる。

2.4 日本人専門家の果たした役割

既述のように日本から26名の専門家が派遣され、その指導の成果が多岐であったことは十分に評価できる。

問題点としては、上述2.3に述べたように専門家の指導をよく理解するには、D.C.P.T.スタッフの能力面で不足と思われるところがあることである。もう1つ大きな問題は、専門家が指導に必要なものとして送った携行機材の通関に時間がかかり、多くの場合にその滞在中に間に合わなかった。そのため実物なしで指導せざるを得ないことになった。より多くの成果を期待するには、この問題が解決されることが強く要望される。これも、上記2.2で述べたように「技術面」のみならず、「体制面」での改善が必要と思われる点である。

2.5 供与機材の活用・管理状況

D.C.P.T.に搬入されたものについては保管設備等が整備されているので活用・管理についてとくに問題はない。しかし、上記2.4で触れたように通関に時間がかかるため、その間に機材(とくに試薬・化学薬品類)が変質する恐れがある。これも実施体制上の問題の1つとしてとらえざるを得ない。

2.6 ビルマ側のプロジェクト評価

D.C.P.T.がビルマの医薬品産業のみならず産業全般にもたらしたインパクトを高く評価していると思われる。現在のビルマの生産技術の中で最高のものであるという評価をしていることは、海外からVIPの来訪の際には大概ここに案内するというようなことから伺える。D.C.P.T.の建物・内部設備、研修員の指導、専門家の派遣など日本側の援助

のいずれも大変満足していると判断できる。

3. 今後の援助の問題

3.1 1985年度の残り期間の問題

- a) 醸酵関係の専門家2名を派遣することは既に決まっている。
- b) 研修員として2名受け入れる予定であるので、ビルマ側でその人選を早急に進め、4月中旬までにForm A-2/3を日本大使館に提出するよう要請し、ビルマ側も了承した。
(結果として受入れ不能となったが)
- c) 供与機材として要請書(Form A-4)を4月中旬までに日本大使館に提出するよう要請し、ビルマ側も了承した。
- d) 機材修理チームとして技術者2名が本調査団派遣の後に続いて派遣される。

3.2 プロジェクト終了後の問題

a) ビルマ側の考え

このプロジェクトは1985年7月5日をもって終了し、延長はしないことが決定したが、ビルマ側としては何らかの形で関連した援助を期待していることが確認された。それはこのエバリュエーション調査に関連した次の訪問の際に関係者から発言があった。

i) 3月12日(火)午前、PICにおいてU Ban Nyunt:(Managing Director) および U Saw Myint (Planning Director) より、D.G.P.T.を維持運営して行くために、原料や機械部品などの資材が必要であり、その面での日本の援助の可能性を問われたが、本調査団としては、本プロジェクトの延長がない限りそれは不可能であること、もし、そのような援助が行えたとしたら別の新プロジェクトによらざるを得ない旨伝えた。

ii) 3月12日(火)午後、第一工業省においてU Thein Myint(副大臣)も、本プロジェクトは終了したとしても、何らかの形で日本の援助を続けてほしいので、その方策を考える意向であることを述べた。

iii) 3月13日(水)午前のエバリュエーション調査会議にのぞんだU Saw Myint (PIC Planning Director) から、D.G.P.T.の技術を向上させるために日本の技術援助が必要である旨述べられている。特に生薬と醸酵の部門は、まだ出発点に立ったばかりという状態であるので、とくにこのことの必要性が強調された。このことは議事録にも記載されている。

b) 本調査団の意見

1984年7月1日～7月8日に永井・町田(ともに星薬大)が専門家指導のためD.G.P.T.に派遣された際に、D.G.P.T.およびPICのスタッフ、更に第一工業省の大臣のレベルまでは、本プロジェクトの延長の希望があることが確認されたが、本年になって結果的に本プロジェクトの延長という形はとり得ないことになった。このことを

ふまえ、またエバリュエーション調査の結果、本プロジェクトの成果は充分評価できるものの、これを維持発展させるためには何らかの形で援助していくのが適当と考える。

製薬技術は多くの基礎技術が統合して成り立つものであるが、ビルマにはその基礎技術がないのであるから、このまま放置してしまうと今までの日本の援助が無駄になってしまう感がある。

生 薬 学

永井 恒司・今井 俊司

本報告書は、本プロジェクト国内委員庄司順三が本調査団に参加できなかったため、現地に派遣中の今井俊司が団長永井恒司と協同でまとめたものである。

1982年以來、両国の熱意ある技術協力により、発足当初は誠に心もとないMedicinal Plantの研究スタッフだと考えられた人々も、逐次技術的に向上し、また研究における新知識の重要性や実験計画の必要性などを認識し始めるようになった。それには、1982年12月から1983年2月に派遣された2名の専門家および1985年1月から4月までに派遣された1名の専門家達による人間味あふれる指導、努力の成果と、1984年1月から6月までおよび1984年11月から1985年3月までの2回にわたり日本側へ受入れられた2名の研修員達の真面目な履習や帰国後の他のスタッフに対する指導などが大いに効果を上げたことは論を俟たないところであろう。

既に、本プロジェクトのチームリーダーとして、D.C.P.T.に1年以上派遣された歴代の専門家達による報告書に見られるように、Medicinal Plant Research Departmentにおける研究テーマは過去4年間に大した変化はなく、当初から取上げられたものが現在もなお継続されているのであるが、それらの経過を記すと下記の通りである。

1. *Mucuna utilis*の種子からL-DOPAの抽出、分離

本テーマは結晶状としてのL-DOPAを単離するまでの基礎研究は終了し、近い将来D.C.P.T.敷地内に建設を計画されている中間処理的設備を用いた工業的製法の検討が予定されている。

2. センナ葉からセンノサイド類の抽出、分離

本テーマは、既にBPIで生産されているセンナ錠の改良製剤の試製と工業化を主目的に取上げられたものである。ただ、基礎的研修としてのセンナ葉からsennoside AおよびBを遊離型又はカルシウム塩としての単離は、スタッフ達の技能にとって比較的困難なものであ

つたために、当初は容易に進行せず、たとえ進展したとしても結果として得られたこれら両成分の純度は満足できるものではなかったというような低迷が続いた。また、抽出、分離方法の効果の評価のために、薄層クロマトグラフィー (TLC) によるチェックを取上げたまではよかったが、たまたま設置されている島津クロマトスキャナー CS920 を用いた直接的定量分析は、本機が正常な作動をしないまま 4 年を経過するに至ったという不幸な理由もあって、sennoside A または B の含有または抽出されたかどうかだけを知る定性分析だけにとどまり、定量的評価はできなかった。ついで、より高性能な分析手法として、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いる評価法を採用することとなり、日本で実習したそのままの装置で、帰国後の研修員が Quality Control Department のスタッフと共に復習中であつた。しかし、これまた不運にも、記録計兼用の島津データプロセッサ SR-1A の故障からデータの正確性を期し得ないまま本年に至っていた。1 月に専門家が到着するや故障箇所を点検し、その後部品交換の機会を得て、本機は正常に作動することとなったので、最適 HPLC 条件の選択が実験され始め、先日来、原料センナ葉中 sennoside A および B の含量、抽出溶媒の種類と抽出液中 sennosides の濃度、酸性水溶液から振り混ぜ抽出された有機溶媒層中 sennosides の濃度、粗 sennosides 中の A および B 含量、カルシウム塩に誘導した後、塩中 sennoside A および B それぞれの含量など製造工程別 sennosides の分離定量を実施中である。これによって近い将来、工業化の基礎的データは得られるものと期待され、L-DOPA 同様に中間処理設備の設置による検討が望まれるところであろう。

3. Vinca rosea 葉から抗癌性アルカロイドの抽出、分離

HPLC による抽出工程のチェックが、日本で研修中に実施されたまま経過し、上記センナ葉での機器使用が一段落となった頃合を見て分析を開始し、その後必要に応じた抽出法の検討が予定されている。

4. Cinnamomum 属植物の葉から精油成分の抽出、分離

ラングーン大学の修士課程在籍者 2 名の論文用研究として採択され、一つは engenol, 他は camphor の分離であつた。これらは一応結論が出て、今後 D.C.P.T. としてのテーマにするか否かは検討中である。

5. ビルマ伝統薬物の研究

タバーチェンおよびチャーマナイ (いずれも学名未詳) その他について研究着手中。

6. ビルマ産薬用植物の蒐集と分類

数次にわたり、ラングーン近郊における薬用植物の採集行を実施し、200 種以上を集め、その中から 60 種については植物的同定を完了した。一方、文献によるビルマ産薬用植物のリストを整備し、549 種の薬効について調査した結果をリストとして纏めた。

以上、文頭に述べた通り、進展の速度は今一つと考えられはするが、ビルマ側の努力の跡は

確かに認められ、現在では一歩ずつ成果が上りつつあることを知り得た。しかし、折りに触れ、スタッフとの討議から推察するのに、彼女達 medicinal Plant Research Department の諸君らは、習得した範囲での知識、技能については能力を維持することはあり得ても、それを基礎としたより発展的、応用開発力については未だ充分とは言えない。

醸 酵 学 小 河 原 宏

国際協力事業団のビルマ国製薬研究開発センター (D.C.P.T.) プロジェクトを終了するにあたり、エバリュエーション調査団の一員として昭和 60 年 3 月 10 日 (日) に東京を出発し、3 月 17 日 (日) 帰国までの 8 日間、このプロジェクトの主として醸酵部門について調査した。以下この調査結果を中心に総括的に報告する。

ビルマ国民の疾病罹患状況をみると、消化器疾患 (特に下痢症)、マラリア、呼吸器疾患 (特に肺炎、肺結核) が三大疾患であり、この克服のためには抗生物質の導入は緊急かつ最重要課題である。しかしこのことは即抗生物質生産技術の導入に通ずるものではなく、本プロジェクトのうち特に醸酵部門は、化学工業技術のみでなく、工学、微生物学、生化学等の知識と技術の平行しての進展を伴って始めて達成されるものである。そのためには既知抗生物質生産菌株を日本などより導入することにより、これを用いて醸酵生産性技術、単離・精製技術、化学的・物理化学的技術を修得することがまず第一に重要であり、第二の段階として未知抗生物質生産菌株を土壌より単離し、これを用いて第一段階で修得された技術の更なる発展とその確立が重要であると昭和 56 年 5 月 31 日～6 月 6 日の本プロジェクト実施協議調査団報告で述べた。昭和 56 年 7 月 6 日に Record of Discussions の正式署名以後 4 年間 (2 年間 + 2 年間) にわたる D.C.P.T. プロジェクトにおいても、醸酵部門においてはこの方向に添って技術指導が行われた。

まず日本人専門家として東出栄治専門家 (武田薬品, 昭和 58 年 1 月 28 日～3 月 4 日), 小河原宏専門家 (明治薬大, 昭和 58 年 2 月 2 日～2 月 27 日), 吉田敏臣専門家 (大阪大学, 工学部, 昭和 60 年 4 月 21 日～5 月 12 日), 関達治専門家 (大阪大学工学部, 昭和 60 年 4 月 21 日～5 月 12 日) の 4 名が派遣された。東出専門家は日本より持参した *Streptomyces humidus* によるジヒドロストレプトマイシンの醸酵生産について種々の条件で 3 回行い、それに必須な測定項目、解析法も含めて指導・実施し、フラスコ培養で $2,880 \mu\text{g}/\text{ml}$, 醸酵槽で $1,500 \mu\text{g}/\text{ml}$ の力価を生産させることができた。また 3 種の検定法、変異株取得法、抗生物質スクリーニング法、土壌よりの菌の分離法、菌株保存法、放線菌分類の初歩について実施・指導すると共に、土曜、日曜をすべて返上して応用微生物学について 15 時間の講義をした。小河原専門家は上記のように培養したジヒドロストレプトマイシンのイオン交換樹脂を用

いての抽出・精製，カナマイシン，テトラサイクリン，ペニシリンを用いての予備抽出実験，ジヒドロストレプトマイシン，セファロsporin類の分離・同定法，定量法，抗生物質の抽出・精製の際に必要なpH，熱に対する安定性試験の実施・指導，テトラサイクリン，クロラムフェニコールの分光光度法による同定と定性・定量分析について土曜，日曜をすべて返上して実施・指導すると共に，抗生物質全般について2時間の講義をした。またKo Ko Gyi 所長，U Than Tin 副所長，U Han Sein 部長と約4時間にわたり醸酵部門の将来について懇談した。更に東出専門家と共にマンダレー，パガン，サガイン，イラワジ川などに於て抗生物質生産菌を採集し，D.C.P.T.に保存し将来のビルマ国における抗生物質生産への備えとした。この東出，小河原両専門家による実施・指導は供与機材不十分のなかで行われたもので，それでも短期間のうちにこれだけの教育および実験の成果が得られたのは醸酵部門の研究者の異常なまでの熱意と努力によるものと考えられる。

一方ビルマ側研修員としてDaw Saw Yu Mon(昭和58年1月24日～8月10日)とU Tin Oo(昭和59年9月27日～昭和60年3月20日)の2名がそれぞれ6ヶ月研修した。Daw Saw Yu Mon はジヒドロストレプトマイシン生産菌である *Streptomyces humidorius* とマリドマイシン生産菌である *Streptomyces hygroscopicus* を用いての抗生物質醸酵生産法，活性測定法，イオン交換樹脂などによる抽出・精製，分光光度法による定性・定量法，薄層クロマトグラフィーなどによる同定・定量法を武田薬品において研修した。また明治薬大においてはペニシリン，ジョサマイシンを用いての予備抽出のモデル実験，pH・温度に対する安定性試験，ペニシリン類のペニシリナーゼによる分解前後の変化の薄層クロマトグラフィー，バイオオートグラフィーを用いての検討と，テトラサイクリン，クロラムフェニコールのバイオオートグラフィ，分光光度法による同定・定量について研修した。またアミラーゼのタカジアスターゼからの抽出・精製，*Streptomyces caCaoi* のペニシリナーゼの抽出・精製，これら酵素の酵素活性の簡易測定法，タンパク質定量法，ゲル電気泳動によるタンパク質の純度および分子量測定，更にはペニシリナーゼの基質特異性など酵素の基本的性質を研修した。またU Tin Ooは明治薬大において *Streptomyces kanamyceticus* を用い炭素カタボライト抑制試験を種々の組成の培地を用いた培養液のpH，還元糖，細胞溶積，カナマイシン生産量の時間的経過を測定することにより検討し，*Streptomyces lavendulae*を用いてのペニシリナーゼ生産に対する窒素カタボライト抑制試験を，ペニシリナーゼ活性測定，pH，細胞溶積， NH_4^+ 濃度の時間経過の測定により検討した。又 *Streptomyces kanamyceticus* のカナマイシン生産，*Streptomyces lavendulae* のペニシリナーゼ生産に対する無機リン酸イオン濃度の影響を研修した。この炭素カタボライト抑制，窒素カタボライト抑制，無機リン酸イオン濃度による調節は，抗生物質など二次代謝産物の生産で最も重要なものである。この研修のためのタンパク質の定量法， NH_4^+ の定量法，放線菌細胞の破壊と細胞内タンパク質の分離とその

定量を実施した。更に *Streptomyces kanamyceticus* を用い紫外線照射，寒天片法による種々変異株の調製とカナマイシン非生産株などの簡易単離法を研修した。また大阪大学醸酵工学センターでは *Cunninghamella blakesleeana* を用いて醸酵工学について研修した。

以上の専門家派遣，研修員の受入れにより，a) 抗生物質生産菌の土壌よりの単離法と分類および保存法，b) 実験室規模でのジヒドロストレプトマイシンの単離・精製法，c) 醸酵技術への機器分析方法の諸技術がビルマ国側へ導入された。

現在帰国研修員は Daw Saw Yu Mon のみであるが，帰国後も D.C.P.T. の醸酵部門で *Streptomyces humidus* によるジヒドロストレプトマイシン，*Streptomyces aliofaciens* からのテトラサイクリンの醸酵，単離・精製を主として担当し，日本での研修項目を十分に生かし中心的な役割を果たしている。また醸酵原料への原地資源の利用も目的として輸入品の代替としての酵母抽出物，大豆粉の利用性について検討している。このことはこのプロジェクトが終了し供与機材が不足した際の問題を積極的に解決しようとするもので，抗生物質活性測定用濾紙片のパンチによる作製などと共に大いに評価すべき姿であると考えられる。

専門家派遣，研修員の来日により得られた知識，技術を基礎に D.C.P.T. の醸酵部門では現在以下のような研究を行っている。研究員は U Han Sein 部長以下男性 6 名（うち 2 名在フランス），女性 7 名，補助員男女各 1 名の合計 15 名からなる。

1. ジヒドロストレプトマイシン，テトラサイクリンの生産の基礎醸酵技術の研究

Streptomyces humidus を用いてのジヒドロストレプトマイシンのフラスコ，醸酵槽による醸酵生産で最高 $2,000 \mu\text{g/ml}$ の生産が達成され，培地組成，培養条件の最適化のための技術が徐々に修得されつつある。又培養液中のジヒドロストレプトマイシンの高速液体クロマトグラフィーによる定量法，変異による高生産株の取得についても検討されている。かくして得た培養液よりイオン交換クロマトグラフィーなどにより単離・精製され，力価 $760 \mu\text{g/mg}$ で赤外線吸収スペクトル， LD_{50} などの分析値が Sigma の製品と比肩できる程度の高純度の精製品が得られた。このようにジヒドロストレプトマイシンの生産については近い将来ビルマ国原料を用いての培地組成の検討，変異による高生産株の取得により，より大規模な生産が可能と考えられる。

Streptomyces aliofaciens，*Streptomyces aureofaciens* によるテトラサイクリンの生産ではその生産性が悪いため研究の進展は遅々としている。しかし別の高生産株を取得するか，上記生産株の変異により高生産株が得られればジヒドロストレプトマイシンの場合同様急速な進歩が得られるものと想像される。

2. 酵素生産技術の研究

現地で単離した *Aspergillus niger* によるアミグルコシダーゼの生産を培地組成，温度，pH などの生産条件を検討することにより研究している。この酵素は各種由来の澱粉を加水

分解するので、従来ビルマ国で行われていた硫酸による澱粉の加水分解にかわり澱粉からのこの酵素による加水分解物を用いてのエタノール生産に将来利用できるものと期待される。またグルタミン酸醱酵（中国との共同研究）で得られるグルタミン酸ナトリウムの定量のためのグルタミン酸デカルボキシラーゼの生産を Foodstuff Industries Corporation (F. I. C.) との共同で研究している。

3. 土壌からの抗生物質生産菌の分離と確認の研究

562個のビルマ国内で採取した土壌資料より511種の菌を単離し、そのうち311種について調べたところ36種の培養液は試験菌に活性を示し、そのうち2種はグラム陽性菌、グラム陰性菌、カビに強い阻止活性を示した。この生産物の同定と生産性について検討している。この生産菌の同定と生産物の同定・確認は既知抗生物質との異同を含めて抗生物質生産の主要課題の一つであり、これを速やかに行う技術は未だ十分でなく、その修得は必須である。生産菌の形態観察、培養所見、生理的性質などの菌学的性質などの菌学的性質、予備抽出、分光光度法による分析、薄層クロマトグラフィーなどによる分析などの研修項目を十分活性すればこれはある程度達成できるものと考えられる。しかし、なおより高度な技術や知識も必須要件である。

4. 工業用微生物の収集と供給

日本国、ATCC, NCIB, BPI より収集した酢酸菌、ワイン酵母などの工業用微生物約112種を保持、生残性のチェック、その他の生化学的性質を研究すると共に主として凍結乾燥菌として保存し、必要に応じてラングーン大学などの他機関に供給している。

5. ビルマ国内の資源の醱酵原料調製への応用

輸入原料の代替として用いるため、ビルマ国内で生産される穀物などをもとに脱脂などにより大豆粉、酵母抽出粉末を調製した。これらは輸入品と同程度に利用できることがわかり、将来豊富なビルマ国内の資源の醱酵原料としての供給に見通しがたったものと考えられる。

6. 国内蜂蜜からのワインの生産

アルコール収率、風味の改良のため酵母生産株の単離、培養条件、添加物、初期糖濃度を検討し、アルコール濃度15%を達成した。

醱酵部門は活動計画の約60%が達成されたとミニッツでは評価されている。これは製剤部門、生薬部門に比較して低いものであるが、その原因として抗生物質生産菌の分類の困難さ、培養条件が一様でないためその最適条件の選定の困難さなどがあげられた。これは抗生物質生産が製剤技術や生薬からの薬物の抽出と異なり極めて複雑な代謝系で支配されている二次代謝産物の生産であるためであり、これに対する当初のビルマ国側の見込・認識のあまさにも一因があったと思われる。ただしジヒドロストレプトマイシンなどの培養物の単離・精製技術はよ

り高い評価が得られた。一方工業用微生物の収集と他機関への供給、グルタミン酸デカルボキシラーゼの生産などビルマ国第一工業省の大臣からの要請に一部答える形でビルマ国内の要求を満たしていることは、D.C.P.T. がビルマ国内の醸酵生産技術の中心であるという Higher Authorities の認識の反映であり、D.C.P.T. が抗生物質という医薬のみでなくより広い意味でもビルマ国の醸酵生産に貢献しているものとする。

しかし日本側から評価すれば醸酵学、微生物学、生化学、化学、工学などに関する知識が貧弱で、その上多少ある知識も実際の実験と結びついていないためその利用の仕方が不十分であり、また試薬などの機材の不足などを考慮すると、このプロジェクトの醸酵部門の評価としてはかなりの高得点を与え得るものとする。また日本側専門家の派遣およびビルマ国研修員の受入れも当初予定された以上になされている。

ここでD.C.P.T. に対する意見を、二申し述べたい。

第一にセクショナリズムまたは個人主義的思考を是非なくしてもらいたいということである。例えば醸酵部門についていえば、この部門は大きく菌学部門、化学部門、工学部門、評価部門（動物試験）に分けられる。これらの間の連携がともすると十分でなく、そうでなければより進歩が早いと思われる、これは土壌より単離した抗生物質生産菌、生産物の同定・確認を遅くしている原因の一つでもある。また日本側から供与した書物、別刷などもすぐ個人で所有し、全体で利用することは極めて稀であるが、コピーを利用するなり全体の知識をレベルアップするよう是非努力してもらいたい。セミナー、輪読なども是非やってもらいたいことの一つである。この点は特に部門の指導的立場の研究者に望みたい。

第二に誰れでもとかく最新の機器に目を奪われがちであるが、これも是非やめてもらいたいということである。ビルマ国での研修でも日本国内の研修でもどのビルマ人に会ってもすぐ高速液体クロマトグラフィー（HPLC）という言葉がでてくる。日本に於ても HPLC が広く用いられるようになったのはせいぜいここ 10 年位であり、それ以前はほかの方法で十分間に合っていたのである。例えば培養液中の抗生物質の定量に HPLC を用いるという項目があった。確かにこの方法は迅速で正確かも知れないが場合によっては培養液中の種々の不純物のためすぐにカラムが使用不能となり、極めて高価なものになってしまう。十分研究費があれば別であるが、工夫次第では薄層クロマトグラフィーと呈色反応などでも十分にこれを匹敵する程の精度で、より安価に定量できる。HPLC はより純度の高いものにまず利用すべきであろう。

第三に種々新しい課題に挑戦するのも結構であるが一つの課題を一応完結するのも重要であるということである。例えばテトラサイクリンの各種誘導体への変換や 6-アミノペニシリン酸の各種ペニシリン類への誘導体への変換の研究は、醸酵学上の知識のみでなく、ある場合には酵素学的、化学的、合成上の知識も必要であろう。これを行う前にジヒドロストレプトマイシンの有機酸塩を含めての種々塩の調製や遊離塩基 \leftrightarrow 塩変換、再結晶法などより基礎的技術の

修得が重要である。

ビルマ北部への土壌採取旅行などを通じ、ビルマ国の資源の豊富さに改めて驚かされた。これらの醗酵生産への利用の研究は上記のように既に開始されているが、これがこのプロジェクトで獲得された技術と一体となれば、抗生物質の生産はもとよりビルマ国の醗酵生産工業の将来は明るいものと期待されるし、出来るだけ近い将来をそうなることを切に願っている。

製剤（錠剤・注射剤）及び品質管理 前野昌也

1. 緒言

ビルマ国製薬研究開発センター（以下D.C.P.T.）プロジェクト技術協力は、昭和56年7月6日にR/Dに正式署名をもって開始され、2年間の協力期間の後、更に2年間延長して合計4年間続けられ、間もなく、昭和60年7月5日をもって終了するに当たり、星薬科大学教授永井恒司博士を団長とするエバリュエーション調査団がビルマに派遣された。その一員として3月10日から3月17日までの8日間ビルマへ出張し、主として製剤（錠剤・注射剤）及び品質管理について技術協力の成果を調査したので報告する。

2. D.C.P.T.プロジェクト技術協力の目的と指導目標

D.C.P.T.プロジェクト技術協力の目的は、極度に不足しているビルマの医薬品の供給事情を改善するために、

- ① 日本から専門家を派遣して現地指導
- ② ビルマから研修員を受入れて日本で教育訓練
- ③ 日本政府から必要な機材を供与

以上の協力によってD.C.P.T.の設備の有効活用、製薬技術水準の向上並びに研究開発活動の推進を計ることにある。

これら目的を達成するために、製剤および品質管理部門においては概要下記3項目を目標に指導を実施された。

- ① D.C.P.T.の設備は、規模こそ小さいが、世界的高水準の最新型製剤設備を備えているので、先ず第1にこれらの設備を十分使いこなせるように、大部分の者が未経験者のカウンターパートを指導訓練された。

ここで少しくD.C.P.T.の設備状況について触れておきたい。

D.C.P.T.の設備は、GMPを従って、コンタミネーションを排除するための十分な配慮がなされている。

すなわち、各部屋はゾーン区分を厳格にし、人が作業場に入る時はシャワー、更衣、エアシャワーを通過して内に入り、無菌室へ入るには、更に無菌衣に着替えなければなら

ない。

製剤原料は別の搬入専用口からエアージャワーを通して搬入される。

作業室の空調は、圧力調整がなされており、無菌室は、外部から細菌が入らないよう陽圧になっており、錠剤室は外部へ粉塵が流出しないように陰圧になっている。

錠剤試製工程では、流動層造粒機を採用し、従来、練合、製粒、乾燥を別々の機械で行っていたのを、一つの機械内で密閉状態でを行い、粉末は空気輸送で送り、製錠は全密閉型のクリーンプレスを採用、コーティングは密閉自動操作の通気式自動コーティング機ハイコーターを採用されてある。

注射剤試製工程では、アンプルの洗滌、滅菌、薬液充填、熔閉の全工程を連結し、連続自動化を計り、人による汚染を排除されてある。オートクレーブは滅菌になっていて一方から未滅菌品を送り込み他方から滅菌済品を取り出す。異種製品の混入を完全に防止するためアンプル印刷及び包装を連続自動化されている。

以上の通り、世界的高水準のすばらしい機械が揃っているが、一方、ビルマの国情からメンテナンスの困難な事を考慮し、出来るだけ堅牢な機械を採用し、電子部品が組み込まれた製剤機械は避けられている。

このため、秤量工程のコンピューター化や、アンプルの自動検査機はあえて採用されていない。

見学者通路を設けて、着替えせずに外部から見学出来るようになっているので、GMP的にも心配なく政府高官等の視察を受け入れている。

- ② 第2の指導目標は、WHOがリストアップした発展途上国の必須医薬品の欠落品目の処方化検討及びビルマ国营製薬公社（BPI）の現行品の品質改良の指導である。すなわち、ビルマで必要とする約200品目の必須医薬品の内、未だ半数足らずしか、BPIで生産されておらないので、これら欠落品目の処方化の指導を行い必須医薬品の品目増加を計られた。

又、既にBPIで生産されている品目の中には、錠剤や注射剤の変色等、安定性の悪い製品や、錠剤の崩壊時間の遅い製品等、品質の改良を必要とするものがあるので、これらの改良法の指導が行われた。

- ③ 第3の指導目標は品質管理体制の確立である。D.C.P.T.に設備された分析機器は相当高いレベルのものであるので、これら機器を使いこなせる様指導が行われ、又機器のStandard Operation Procedure（SOP）の作成、更にD.C.P.T.製剤部門で処方化検討された新品目の規格及び試験法の設定等について指導が実施された。

3. 技術協力の成果の判断

技術協力の成果は、

① 期待通り人材の養成が出来たか

② 供与機材は有効に活用され、メンテナンスがよく行われているか

によって判断されるべきである。

製剤及び品質管理部門については、前項で掲げた3大指導目標がどれ位達成されたか調査し、評価した。この調査のために、次の諸資料を参考にさせて頂いた。

① 町田博士、吉村博士、亀井博士の3代にわたるチームリーダーの総括報告書

② 9名の派遣専門家（錠剤3名、注射3名、品質管理3名）の業務報告書

③ 今回の討議の際にビルマ側から提出された下記資料

a) 処方化検討品目リスト及びビルマ薬事審議会（DAC）をパスした品目リスト（添付資料参照）

b) BPI製品の改良実績（添付資料参照）

c) 試生産実績（添付資料参照）

d) 試験実績（添付資料参照）

e) メンテナンス実績

f) 研修員の帰国後の活動報告

今回ビルマへ派遣されたわれわれ5名の調査団員は、上記活動報告の検討、現場視察、及び討議等を通じて技術協力の目標達成の状況を慎重に調査検討して評価を行った。

4. 評価と今後への提言

① 総括

製剤及び品質管理部門に対する評価は、1985年3月16日に日本側代表永井恒司博士及びビルマ側代表 U Saw Myint によってサインされたミニッツに記されている通り、達成度は、

必須医薬品の製剤的開発 70%

品質管理 70%

で、D.C.P.T.の総合評価は「成功」となっている。上記の70%達成と云う表現は、ビルマ側が今後更に支援を希望する願望が込められていると解釈頂きたい。製剤は実質90%以上目標を達成している。

若し不足な点があるとするならば、それはビルマ側自身の原材料供給の不足及び日本からの派遣専門家の携行機材のビルマ国内における引き取り手続きの不手際に起因するものである。今回のプロジェクト関係者を一番悩ませたのは、派遣専門家のビルマ滞在中に、必要な携行機材の引き取りが出来ず苦勞した事である。

是非今後の改善をビルマ側に望みたい。

又、ビルマの経済状態から止むを得ないとあきらめざるを得ないかも知れないが、最新

錠の錠剤及び注射剤の試生産設備を持ちながら、錠剤試生産設備の稼働率は 25 % (錠剤の試生産能力は年間 1 億 5 千万錠) 又注射剤試生産設備の稼働率は 13 % (注射剤の試生産能力は年間 750 万本) と低いのは残念である。当初聞かされていた計画によると、ビルマ国営製薬公社 (BPI) の組織内に D.C.P.T. が入り D.C.P.T. に必要な原材料はすべて BPI から供給されるものとばかり予想していたのが、別の組織となったため、D.C.P.T. の独自予算から大量の原材料の準備は大変困難な模様である。

ビルマの国情からは、人員を減らして (D.C.P.T. の人員は多過ぎる。) 研究費に向けても効果は上らないだろうが、今後機械部品の調達も D.C.P.T. 独自で実施しなければならないので、D.C.P.T. は経営面の方策検討が必要であろう。

② 錠剤部門

流動層造粒機、通気式自動コーティング機等新しい方式の機械を設置されているが、これを十分に使いこなせるようになってきている。又必須医薬品新品目の開発も活発に行われている。添付資料の通り 10 品目の必須医薬品新品目の処方化検討を行い、その内 7 品目が D.A.C. の審査をパスしている実績を見ても通常の処方化技術はマスター出来たものと評価する。

最近では錠剤や持続性錠剤 (Sustained Release Tablets) の開発を進められており、その意欲は立派である。

又従来からの糖衣錠を、新しい通気式自動コーティング機を用いてフィルムコーティング錠に変更している。

このように、新しい技術を積極的に取り入れようとするチャレンジ精神には敬服するが、足元をしっかりと固めることも大切である。上記について下記のようなコメントをして置いた。

a) 持続性錠剤 (SR. Tabs.) については、absorption site と transit time を考えねばならない。

例えば、Vitamin C の SR Tabs について説明すると、Vitamin C の吸収部位は small intestines の上部であるが、SR Tabs にすると、全部 Vitamin C が溶出しないうちに小腸を通過し、吸収率が低下する。

このような現象は、錠剤の溶出試験の様な Physico-Chemical の試験ではつかむ事が出来ず、どうしても Bioavailability Test に頼らなければならない。

従って SR Tabs. の開発に進まれる前に、次の Step として Bioavailability Test 技術のマスターが先決問題である。

又、SR 製剤を大別すると、single unit type と multiple units type に分けられるが、今 D.C.P.T. で手掛けようとしているのは、single unit type の SR であるが Bioavailability から見ると multiple units type の方がベターである。

Bioavailability test を実施することにより、吸収排泄を考慮しながら製剤処方設計を行うので、例えば今まで 10 mg / Tab. で薬効が顕われたのを製剤面で吸収率を上げる工夫をすることにより、5 mg / Tab. で有効にする事も可能であり、主原料の有効活用も可能となる。

- b) ビルマの気候は高温多湿のため糖衣錠の安定性が悪いと云う事で糖衣錠を次々とフィルムコーティング錠に変更して行っているが、これは逆である。

砂糖の臨界湿度は 90 % RH 以上であるが、フィルム基剤であるヒドロキシプロピルメチルセルロース等は砂糖よりも臨界湿度が低いため防湿力は砂糖よりも劣る。

従って、フィルムコーティングは高温多湿のビルマには不向きである。フィルムコーティングは、味や臭のマスクングには有効であるので用途の選択を誤らないようにすべきである。

又、ビルマで糖衣錠が問題なら、使用原料の砂糖及びタルクの品質に起因するものと思われる。砂糖中の転化糖含量が問題であり、これを減らすため自家精製して使用すると良い。

③ 注射剤部門

注射剤部門も立派な水処理装置、アンプル一連洗滌滅菌充填熔閉装置、連続自動印刷包装機等最新式の高水準の設備を備えられているがこれらを十分使いこなせるようになっていく。しかし原材料供給の不足から、立派な設備の活用度が非常に低いのは甚だ残念である。

無菌設備は、休止期間が長く続くと細菌の繁殖の心配がある。休止する場合は、無菌対策に注意が必要である。現場で担当者に質問したら蒸留水は全体の試生産設備が中止の日も蒸留水を製造し、捨てていると答えがあった。もったいないようだが、教えられた通りこれを守って欲しい。数年前ビルマの P I C 総裁にお会いした時、「ビルマでは、錠剤よりも注射剤の方が好まれるので注射剤に力を入れたい。」と云っておられたので、注射設備に力を注いだのに、D. C. P. T. の現状は、注射剤部門より錠剤部門の活動の方が活発なのは残念である。

④ 品質管理部門

この部門の分析機器類は相当高いレベルのものが揃っているがこれらを十分使いこなせるようになっている。又これら分析機器の SOP もちゃんと作成出来ている。更に D. C. P. T. のメンバー独自で、新品目の試験法を設定出来るように指導され、ほぼ目的は達せられている。今後一層の研鑽を期待する。規格試験法の標準化も整備出来ている。今後も継続して整備を続けて欲しい。全般的にも云える事であるが、立派な機械類が故障のため宝の持ちぐされにならないように、メンテナンスシステムの確立が必要である。

以上②③④の項のコメントは英文にして永井団長からD. C. P. T. の Dr. Ko Ko Gyi に渡されてある。

⑤ 機械保繕

ビルマの国情では、新しく機械を設置するとその後少くとも 20 年以上は新しい機械に更新される事はないだろうとの想定から、20 年後でも恥かしくないものにして置きたいと云う方針で、GMP に従って、世界的な高水準の最新式の設備を取り入れられたが、D. C. P. T. では見事にこれらの機械を使いこなし、大切に取り扱い、保繕状況も良好である。ただスペアパーツの確保が今後の問題であろう。

⑤ 研修員

製剤及び品質管理部門からは 7 名の研修員（錠剤 2 名、注射 2 名、品質管理 3 名）が日本での研修を修了したが、いずれも真面目で、技術習得の意欲が旺盛で熱心に研修を行った。或る研修員が残した言葉は印象的であった。「われわれは、同じアジアの民族であるので、考え方も似ており、お互いに協力して仕事をするのに適していることを認識した。」と小職も 5 年間メキシコに滞在し、メキシコ人と仕事を一諸にした経験を持っているので、彼の言葉には共感を覚えた。

一般的に日本から米国へ研修のため人を派遣する場合には、次の 3 つのケースがあると思う。

- a) 大学で基礎的な研究をさせる。
- b) 特定の企業或は研究機関へ派遣して、目的の技術を習得させる。
- c) 幅広く企業或いは研究機関を視察して廻らせ見聞を広めさせる。

今回のプロジェクトでは、これらの 3 つを全部の研修員に体験させようと云う事で、

- a) J I C A での研修 1 カ月
- b) 星薬科大学で基礎研究 2 カ月
- c) 武田薬品で製品化研究及び G M P に従った生産体験 2 カ月
- d) 永井博士の御紹介で製薬関係企業及び施設の見学旅行 1 カ月

と 6 カ月の滞在期間で非常に欲張ったスケジュールであったが、皆よく頑張った。彼等に今後望みたいのは、今回修得した技術を決して一人占めにせず、後継者を育成して欲しい。

5. 結 語

D. C. P. T. プロジェクトはやがて来る 7 月 5 日をもって終了する事になるが、先ず、今日まで無事故であった事を祝福したい。今回 D. C. P. T. プロジェクトエバリュエーション調査団の一員として初めて D. C. P. T. を訪問し、関係者の方々の並々ならぬ御尽力の成果がビルマの地にすくすくと育っている事を確認した。

この成果達成のために、ご多様な中を、ご指導頂いた永井恒司博士を委員長とする国内委

員の諸先生方，気候や生活条件の悪いビルマに長期間滞在され，チームリーダーの大任を果された町田良治博士（初代リーダー），吉村吉博博士（2代目リーダー），亀井淳三博士（3代目リーダー）の先生方，大部分が未経験者であったカウンターパートを基礎から一人立ち出来るまで懇切に指導された派遣専門家の方々，プロジェクトの適切な運営に尽力されたJICAの担当者の方々等多くのプロジェクト関係者の皆様，大変永い間でご苦勞様でした。心から敬意を表します。

最後に今後のD.C.P.T.の発展と一日も早く十分な医薬品がビルマ国民に行き渡る日が来る事を祈って報告を終わる。

添 付 資 料

I. D.C.P.T. 製剤及び品質管理部門の活動実績

1. 製剤開発（錠剤，注射剤，液剤，軟膏）

1) 新品目の処方化検討

錠 剤

- ① 硫酸サルブタモール（2 mg素錠）偏頭痛
- ② パモ酸ピランテール（125 mg素錠）駆虫剤
- ③ 酒石酸エルゴタミン（2 mg糖衣錠）子宮収縮剤
- ④ フルセミド（40 mg素錠）利尿剤
- ⑤ リン酸プリマキン（15 mgフィルムコーティング錠）抗マラリア剤
- ⑥ Co-Trimoxazole（トリメトプリム 80 mg
スルファメトキサゾール 400 mg 素錠）サルファ剤
- ⑦ 塩酸プロプラノロール（40 mgフィルムコーティング錠）降圧剤
- ⑧ グリセオフルピン（250 mg素錠）水虫治療剤
- ⑨ エチニールエストラジオール（0.05 mg素錠）卵胞ホルモン剤
- ⑩ メトロニダゾール（500 mg錠錠）トリコモナス

注 射

- ① リン酸デキサメタゾンナトリウム（4 mg / 1 ml）抗炎症剤
- ② 硫酸サルブタモール（0.5 mg / 1 ml）喘息治療剤
- ③ 塩酸プロプラノロール（1 mg / 1 ml）降圧剤
- ④ フルセミド（10 mg / 1 ml）利尿剤

液剤軟膏

- ① パラセタモールエリキシル（120 mg / 5 ml）解熱剤
- ② アンチヘモロイダル軟膏 痔核予防剤

- ③ 酢酸ヒドロコルチゾン軟膏 抗炎症剤
- ④ パモ酸ピランチール懸濁液 駆虫剤

2) 薬事審議会 (D A C) をパスした新品目

錠 剤

- ① 2 mgエルゴタミン糖衣錠
- ② 15 mgプリマキンフィルムコーティング錠
- ③ 40 mgフルセミド錠
- ④ 125 mgピランテール錠
- ⑤ 2 mgサルブタモール錠
- ⑥ 40 mgプロプラノロールフィルムコーティング錠
- ⑦ Co-trimoxazole 錠

注 射

- ① デキサメタゾン注射剤
- ② サルブタモール注射剤
- ③ プロプラノロール注射剤

液剤軟膏

- ① パラセタモールエリキシル
- ② アンチヘモロイダル軟膏

2. B P I 製品の改良

- ① アミノフィリン錠 (100 mg素錠) 抗喘息剤
錠剤の変色防止検討を行い B P I へ改良処方を引き渡した。
- ② 硫酸キニーネ錠 (300 mgフィルムコーティング錠) 抗マラリア剤
糖衣錠からフィルムコーティング錠に変更し、物理的安定性及び崩壊時間を改良した。
- ③ 感冒錠 (パラセタモール, カフェイン, ビタミン C, エフェドリン, デキストロメト
ルファン, クロロフェニラミンを含有するフィルムコーティング錠)
リン酸コデインの代わりに臭化水素酸デキストロメトルファンを用い、又糖衣錠からフ
ィルムコーティング錠に変更した。このために分析方法の検討を行い、D A C へ申請中
である。
- ④ Tiovit 錠 (フィルムコーティング錠) (V₁B₁, V₁B₂, V₁B₆, V₁C 含有)
熱帯性気候に耐えさせるためフィルムコートを行い、品質評価を行っている。
- ⑤ Burplex Forte 注射剤 (V₁B₁, V₁B₂, V₁B₆, ニコチン酸アミド含有)
黄色から黒褐色に変色する。この原因は V₁B₁ 及び V₁B₂ の酸化還元反応によるものであ
る。凍結乾燥すれば変色は防止し得る事を見出した。

3. 試生産

① Bevit錠 (50 mg V ₁ B ₁ 素錠)	9,490 万錠
② Ribovit錠 (10 mg V ₁ B ₂ 素錠)	890 万錠
③ 葉酸錠	690 万錠
④ サルブタモール錠	160 万錠
⑤ 酒石酸エルゴタミン錠	7 万錠
⑥ ピランテール錠	12 万錠
⑦ Burplex Forte 注 (V _B ₁ , V ₁ B ₂ , V _B ₆ , ニコチン酸アミド)	250 万本
⑧ 塩酸クロールプロマジン注	8.8 万本
⑨ ジゴキシン注	12 万本
⑩ Ribovit 注	15 万本
⑪ 塩酸チアミン注	4 万本
⑫ リン酸デキサメサゾンナトリウム注	2 万本
錠剤合計	1億1249万錠
注射剤合計	291万8千本

4. 理化学試験

① 中間品の分析	4,500 検体
② 各種検体	282 検体
③ 他部門からの依頼検体	21 検体

5. 生物学試験及び薬理学試験

① 降圧剤試験	26 回
② 鎮咳試験	9 回
③ LD/50 の測定	3 回
④ 急性毒性試験	1 回
⑤ 毒性試験	18 回

6. 製剤専門家による実地指導の概要

総合

- ① 機械の安全運転と注油など保繕

錠剤

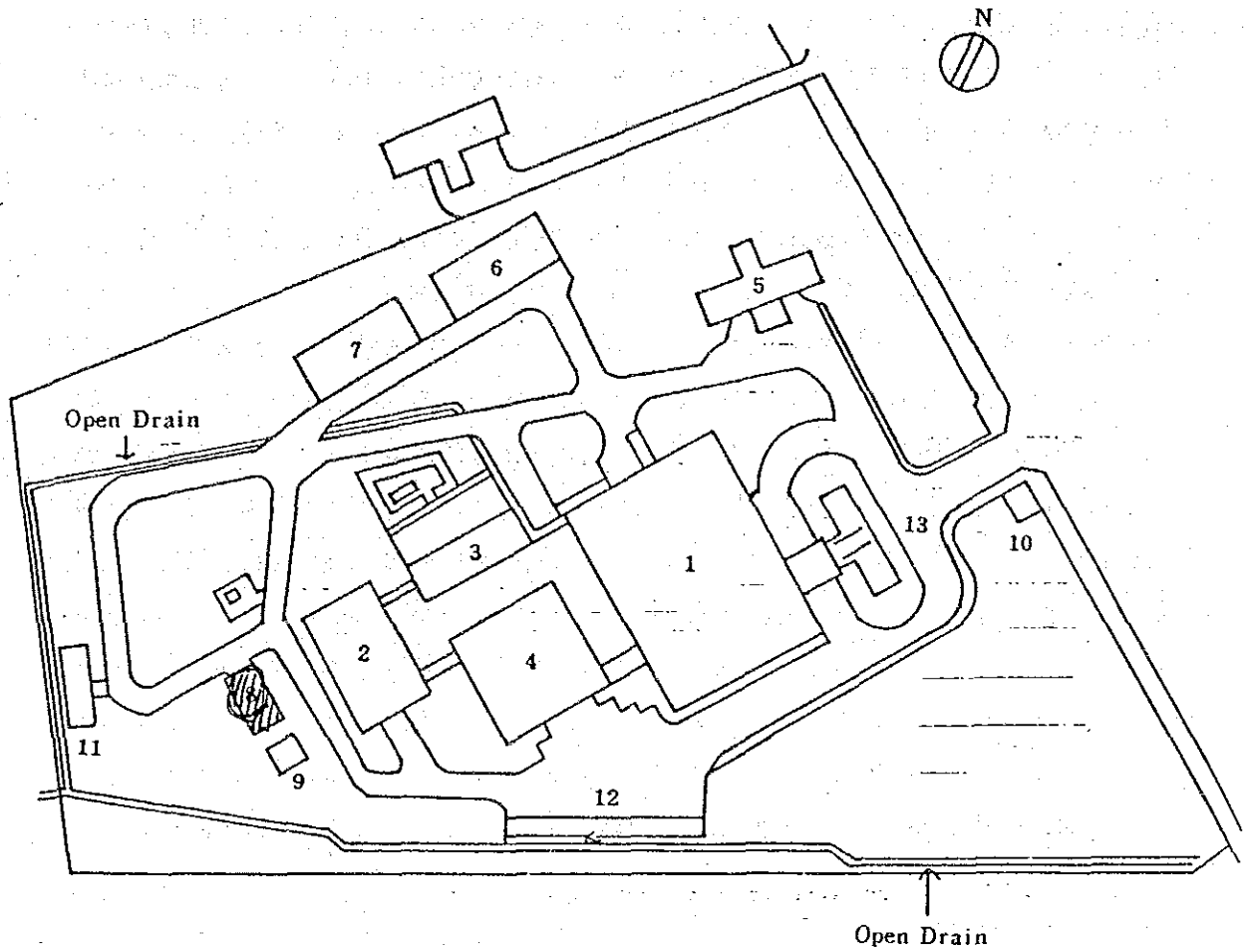
- ② 各機械の分解, 清掃, 組立, 調整, 運転法
- ③ 模倣錠の製造による標準的製造法の指導
- ④ 処方化検討技術 (エルゴタミン, フルセミド, サルブタモール, プロプラノロール, ピランテール, プリマキンの各錠剤)

- ⑤ 錠錠 (メトロニダゾール) 及び持続性錠剤 (塩化カリウム) の検討技術
- ⑥ B P I 製品 Bevit 錠 (VB₁ 50 mg) の小形化
- ⑦ コーティング手法 (糖衣, フィルムコーティング)
- ⑧ B P I 製品糖衣錠のフィルムコーティング化 (硫酸キニーネ錠)
- ⑨ 造粒法 (流動層造粒, デンプン糊液の温度)
- ⑩ 滑沢剤との混合時間
- ⑪ 製品特性に影響する要因の定期的キャリブレーションと変動対策
- ⑫ 試験生産の実戦形指導 (葉酸錠, ビタミン B₂ 錠, ビタミン B₁ 錠)
- ⑬ 生産のあり方
- ⑭ 理論処方と実際処方のあり方
- ⑮ 標準製造法の必要性和作成法
- ⑯ ロッド構成の考え方と必要性
- ⑰ 製造記録の必要性和作成方法
- ⑱ 基本的な特性値の重要性和測定法
- ⑲ 各種トラブルへの対処

注射剤

- ⑳ 注射剤製造関係機械の分解, 清掃, 組立, 調整, 給油点検
- ㉑ 各種機械類の運転操作
- ㉒ 水処理装置, 薬液調整タンク等の取り扱い
- ㉓ 主要機器の消耗部品取替と起り易いトラブルの処置
- ㉔ 製造した注射用蒸留水の生物学的, 理化学的品質試験
- ㉕ 作業場と器具の無菌化と無菌管理 (薬剤滅菌, ホルマリン消毒)
- ㉖ 注射剤の試験生産 (注射用蒸留水)
- ㉗ 処方化検討に用いる機器の取扱説明
- ㉘ 処方化検討の方法
- ㉙ 脱水症補給電解質液の処方改良
- ㉚ 洗滌機の性能テスト方法
- ㉛ 無菌室のダスト測定
- ㉜ オートクレーブ内の温度分布測定
- ㉝ 無菌作業の方法
- ㉞ 試験生産 (0.9%生理食塩水, 1 ml デキサメタゾン注, 1 ml Burplex Forte 注)
- ㉟ 処方化検討 (デキサメタゾン, プロプラノロール, サルブタモール, フルセミド)

☒ 1 D.C.P.T. LAYOUT



- | | |
|---|----------------------|
| 1. Main Building | 9. Septic Tank |
| 2. Fermentation & Medicinal Plants Building | 10. Gate House |
| 3. Utility Building | 11. General Services |
| 4. Canteen | 12. Parking Shelter |
| 5. Administration Building | 13. Pond |
| 6. Chemical Store | |
| 7. Engineering Store | |
| 8. Animal Testing Building | |

1. はじめに

古今、東西を問わず与えられた人生を意義あるべく全うするには健康なる精神と身体が要求される。日本における今日の経済・文化の著しい発展も医療の進歩に裏打ちされたこと30年間に於ける奇蹟的な平均寿命の伸びと無縁ではないと思われる。平均寿命の伸びは、世界的にみた場合、生活環境の改善、消毒法の導入、ワクチンの発明なども貢献しているが、何と云っても医薬品の貢献がきわめて大きい。画期的な薬物が出現する毎に寿命革命がなされ、平均寿命が飛躍してきた。

先進国においては近代医療の地平が相当のレベルに達しているにもかかわらず、ビルマ国では残念ながらその恩恵が行きわたっていないのが実情である。医薬品はビルマの一般国民には殆んど流通していない。国民の3%くらいしか一生の間に薬を使ったことがないという。その理由としては、医薬品の供給が極めて限られていること、医療に関する知識の普及がされていないことによると思われる。熱帯地方だけに尚更感染症が多発、蔓延しており、死因統計が正確に調査されているかどうか不明だが、マラリア、感染性下痢症、結核、寄生虫病などによる死亡が上位を占めている。先進国ではすでに30年ほど前に抗生物質などの化学療法剤によって殆んど克服されてしまっている病気である。先進国ではこれらが解決した後、新たに上位の死亡原因に浮上してきた疾患に立ち向かい成功しつつある段階にあるのとくらべると、ビルマ国における薬の必要性は先進国におけるよりもっと高いと云えるかもしれない。

ビルマ国製薬研究開発センタープロジェクトはこういった意味でまことに当を得た計画であり、ビルマ国とその国民に利するところ甚だ大である。今回、この4年間にわたるプロジェクトの成果を評価する機会を得たので、薬理部門に関してその成果ならびに評価を報告させていただく。

2. ビルマ国製薬研究開発センター(D. G. P. T.)の施設(薬理部門)

D. G. P. T.の施設図面(図1)の斜線した建造物が動物実験棟であり、ビルマ側が建設した。床面積は126 m²(38坪)であり、決して大きな建物とはいえない。

この中に動物実験室が2室と、動物飼育室が1室ある。いずれの部屋も比較的狭く、かつ殺風景である。空調設備がある。

3. 設備（薬理部門）

2に述べた動物実験棟内には、ウサギ、モルモット、マウス、ラットが同室にケージを積み重ねて雑居させられている。給餌、給水、糞尿処理はいずれも手作業による。ケージ数も各動物種合めて10ケージ程度である。

今日、Good Laboratory Practice（GLP）が要求されている先進国の動物室にくらべて何とも前時代的である。

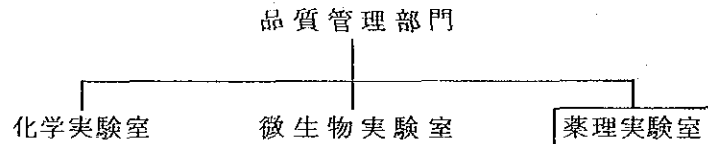
薬理試験室の機器、器具としては、キモグラフ（夏目製作所製）1台が部屋の中央にある実験台の上にポツンと置いてあり、それとそのそばにある血圧測定用マンメーター（U字管）が1台目につくだけである。キモグラフもガスが配備されていないため、煤塗りが行えず、インクペン書きになっている。一時は、煤塗りに、流動パラフィンで脱脂綿にしませて火をつけて使用したという。

他にパイロジェンテスト用温度計がある。一般器具として、生物学的試験に共通の煮沸消毒器、冷蔵庫、乾熱滅菌器、電子台はかり、自動上皿天秤がある。

ともかく第二次大戦直後の日本のように、薬理実験をするにも全く設備はゼロの状態に近い。亀井チームリーダーによるとビルマ国内の大学医学部においても薬理機器は全くないに等しいという。

4. 組織とスタッフ（薬理部門）

D. C. P. T. 内の薬理部門は次のように Quality Control（品質管理）部門に属している。



スタッフとしては、Daw Khin Than Myint（40才女性）が責任者であり、彼女の下に3～4人のスタッフがついている。これらスタッフは殆んど女性である。Daw Khin Than Myintは1984年1月から2ヶ月間ほど日本において薬理学の研修をしているが、現在、D. C. P. T. 内で微生物部門のスタッフも兼ねていて、薬理部門専任ではない。大学においては動物学を専攻した人であり、薬理学については殆んど研鑽を積んでいるとは言い難い。

1984年7月から星薬科大学薬理学教室助手である亀井淳三博士がチームリーダーとして、薬理部門の指導にもあたっている。

5. 動物

動物はウサギ、モルモット、マウス、ラットがビルマ国内で入手可能である。しかし、Daw Khin Than Myintによれば、正常の健康動物を欲しい時に入手することは手易くないようである。

6. これまでの実績と成果(薬理部門)

薬理部門の活動実績を以下に記す。

<1982年度>

- | | |
|------------|---|
| 1) フルセミド注 | ウサギ, ラットによる利尿効果 |
| 2) ヒマシ油 | マウスにより峻下効果 |
| 3) 流動パラフィン | マウスによる緩下効果 |
| 4) 発熱性物質試験 | 注射用蒸留水
注射用生理食塩水(BPIより依頼)
乳酸ナトリウム注 |

<1983年度>

- | | |
|-------------------|---------------------|
| 1) レセルピン錠 | ウサギによる降圧試験(BPIより依頼) |
| 2) グリセオフルビン | マウスによる毒性試験 |
| 3) ジヒドロストレプトマイシン | マウスによる毒性試験 |
| 4) センナ抽出物(センノサイド) | マウスによる緩下試験 |
| 5) フルセミド注 | ラットによる利尿効果試験 |

<1984年度>

- | | |
|------------------|-----------------|
| 1) グリセオフルビン錠 | マウスによる異常毒性試験 |
| 2) 塩酸プロプラノロール注 | ウサギによる降圧試験 |
| 3) ターマナイチャマナイ抽出物 | 利尿効果試験 |
| 4) ヒマシ油 | 亜急性毒性試験 |
| 5) ダベージン | LD 50 |
| 6) 山藍抽出成分 | モルモットにおける鎮咳作用検定 |

今回のミッションに対する資料としてD.C.P.T.側が用意した中に、次の生物学のおよび薬理学的試験が1982-85の間に行われたと記載されている。

- | | |
|-------------|-----|
| (a) 降圧剤試験 | 26回 |
| (b) 鎮咳試験 | 9回 |
| (c) LD 50算出 | 3回 |
| (d) 急性毒性試験 | 1回 |
| (e) 毒性試験 | 18回 |

詳しい実験報告を見る機会がなかったので、各試験の詳細な内容と試験の妥当性を評価することはできない。しかし4年間における実験回数としてははなはだ数少ないと云わなければならない。その殆どが、発熱性試験と降圧試験である。前者は体温計だけで、後者はほとんど唯一といえる器具であるキモグムフと水銀マンノメーターを使って実験が行われた。

7. 研修員の活躍（薬理部門）

日本に研修に来たビルマ研修員 12 人のうち薬理学を研修した者は前述した Daw Khin Than Myint 1 人であり、1984 年 1 月から 2 ヶ月間星薬科大学薬理学教室で学んだ。

帰国後は、微生物部門のスタッフとして、1) 無菌試験、2) 発熱性試験を行うかたわら、薬理部門スタッフとして 6. に記載した薬理試験を行っている。最近は medicinal plant 抽出物のスクリーニングにも手をつけている。部下 3～4 名に理論的および技術的指導を行っているが、日本における研修期間が非常に短かったため、彼女が身につけて帰ったものは薬理学全般のほんの断片にすぎず残念であった。

8. 薬理学の教育レベル

D. C. P. T. の薬理部門のスタッフで正式に薬理学を履修した者はいない。理科系大学（動物学など）を出たスタッフがいるが、生理学・解剖学の知識は殆んどなく、自律神経系の話をして理解できないようである。薬理の理（logic）のない状態といえ、指示した通りの実験技術をまねてやるのがせい一杯とのことである。

ビルマ国では薬科大学および薬学部がないため、薬理学を教えているのは大学の医学部だけである。医学専門教育は Rangoon 2 校、Mandaley 1 校で教育されており、毎年 450～500 名の学生が医師として巣立っている。しかし、医学部における薬理学教育はかなり遅れているようであり、動物などを用いた薬理学実習の機会はなく、単に講義や本の上の知識だけである。ビルマの医学部は即、実用的な面を指向しているようで、薬物の作用機序、体内動態などにはあまり目を向けていない。ましてや D. C. P. T. に働いている人はほとんどが化学、植物、動物学の出身者であり、薬理学はもとより薬学についての教育を受けた人は殆んどいないため、そのレベルは非常に低いのが実状である。

9. 文献（薬理部門）

1981 年の時点でビルマ国製薬工業（BPI）においては医薬品の研究に必要な欧米の雑誌 27 点が購読されている中で、薬理学関係の雑誌は Journal of Pharmacy and Pharmacology のみである。

D. C. P. T. 内の専門図書に関して云えば、狭い一室の片壁に 2～3 段陳列されてあるだけであり、数は少ない。専門書・雑誌は外国書によらざるを得ないので、これら書物を輸入するわけだが、日本で入手するより 1.5 倍近く高価であるという。ビルマ国内の諸物価とくらべると、外国書はきわめて高価といえ、D. C. P. T. 内の図書予算が乏しいこともあって図書はなかなか入手しにくい状況である。

ビルマ国内には Department of Medical Research (DMR) という医学機関があり、そこには Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, European Journal of Pharmacology, British Journal of Pharmacology などを含めて薬理学の書籍はある程度そ

ろっている。D.C.P.T.の人がこれらを利用するのははなはだ厄介であるようだ。D.C.P.T.の人にはその場の閲覧だけが認められ、コピーはさせてもらえないし、利用手続きがきわめてめんどうになっている。

10. 問題点と課題

1) D.C.P.T. 構想において、製剤技術の導入が主であり、使用薬物は外国からすでに薬効の確立している標準的なものをそのまま導入することだったため、薬理試験は二の次に考えられ、薬理部門は当初から重視されていなかった。注射剤の発熱性試験と抗生物質のヒスタミン試験程度ができればよいという計画だった。従ってすべてにおいて薬理部門は立ち遅れている。

2) 組織とスタッフの面から云えば、薬理学の専門家が欠けていることが問題である。薬理学の現在の到達点は世界的にみた時、広くかつ高い。薬効評価、安全性評価、作用機序・体内動態の追求は、その論理や方法論を習得していなければ不可能であり、その習得は一朝一夕にして出来るものではない。長期に亘る知識と技術の集積によって始めて成し得ることである。少くとも国外において薬理学で博士号学位を取得した程度の人材が指導者として要求されよう。当初、ビルマ国側は本件技術協力の中に学位取得を目的としたわが国の大学における大学院修士または博士課程のような長期に亘る教育研修を要望していた。しかしわが方が、長期留学研修の実施は極めて困難であるとした経緯がある。

ビルマ国で薬学教育機関を設立することは、薬剤師の就職問題等を含めて現在のビルマの国情からみて難しいようであるので、指導者の国外における高水準の研修が必要であろう。

D.C.P.T. プロジェクト打ち切り後も、発熱試験などは継続して行えるであろうが、それ以上の薬理部門の充実・進展は望めない。

3) 設備面からの問題点としては、現状が設備皆無に近い。機器、文献、動物飼育室の充実がない限り、人材、構想が満ちたりても着手できない。

4) ビルマ国側は国土に産する薬用植物 (Medicinal plant) 資源を有効に活用することを強く望んでいる。医薬原料物質の大部分を外国よりの輸入に依存している同国において、生産の増大は即ちこれら原料薬品の輸入の増大につながることで、自国産医薬品資源の活用に期待している。

ビルマ全土の植物は約 7,000 種とも云われ、そのうち約 1,000 種が薬用植物とされるが十分明らかではない。未知の薬用植物も数多く存在すると期待されるが、これら薬用植物の薬効や有効成分をつきとめ、更なる製剤化を行った時点でも品質管理上、その有効性と安全性を評価する上で、薬理部門の充実なくしては遂行不可能と考えられる。

D.C.P.T. 幹部は今回、「薬理部門を拡げたい。Medicinal plant のスクリーニングを行う上でも、薬理部門の必要性を十分感じている」という見解を述べた。

現在、生薬部門において、数種類の生薬成分の抽出が行われている。すなわち、1) センナ葉、葉よりセンノサイドの抽出、2) *Mucuna utilis* 種子より L-dopa の抽出、3) *Vincarosea* より vincristin, vinblastin の抽出、4) クスノキ根及び葉からのカンファーの抽出、5) セイロンケイヒなどからのオイゲノールの抽出などである。しかし、こうした場合、薬用植物の選択においては、需要度、付加価値などを考慮してビルマ国の現状に本当に必要性の高いものから対象にしていくべきであり、この意味ではこれまでの選択に問題がないとはいえない。ともあれ、ビルマの薬用植物利用は今後の大きなテーマであり、その意義も大きい、これら薬用植物の活用の場合には、特に実験薬理学に裏打ちされた薬効・安全性の確立が伴われなければならない。19世紀後半に、実験薬理学を背景とした近代薬理学が樹立されるまで、それまで古くから使用されていた薬物がいかに無意味で、時には有害なものが多かったかは歴史が教えるところである。迷信・宗教・偏見による怪しい治療から解放され、正しい治療が確保されるためには、科学的根拠に基いた客観的評価が行われなければならない。

今後の D. C. P. T. の発展およびビルマ国の製薬の将来にとって、薬理部門への強力なてこ入れが必要であることは間違いない事実であろう。

V NOTES OF DISCUSSION

NOTES OF DISCUSSION HELD BETWEEN THE EVALUATION SURVEY TEAM OF JICA AND OFFICIALS OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES CORPORATION IN RESPECT OF ASSESSING THE TECHNICAL CO-OPERATION ASSISTANCE PROGRAMME FOR THE DEVELOPMENT CENTRE FOR PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY (DCPT)

1. The Evaluation Survey Team led by Dr. Tsuneji Nagai, Professor, Institute of Pharmaceutical Sciences, Hoshi College of Pharmacy and four members, made a courtesy call on the Managing Director of the Pharmaceutical Industries Corporation at 10:30 hours on 12th March, 1985.
2. The Team accompanied by Mr. Sato, First Secretary & Mr. Takashima, JICA Embassy of Japan, Rangoon also made a courtesy call on the Deputy Minister of Ministry of Industry (1) at 14:00 hrs on 12th March 1985.
3. Discussion was held from 09:30 to 11:00 hrs. on 13th March 1985 at DCPT.

The Evaluation Survey Team for DCPT

1. Dr. Tsuneji Nagai (Leader)
Professor, Institute of Pharmaceutical Sciences Hoshi College of Pharmacy.
2. Dr. Hiroshi Ogawara
Professor, Institute of Biochemistry
Meiji College of Pharmacy
3. Dr. Masaya Maeno
Senior Research Scientist
Takeda Chemical Industry Co., Ltd.
4. Dr. Miwa Misawa
Associate Professor, Institute of Pharmaceutical Sciences, Hoshi College of Pharmacy.
5. Mr. Hiroshi Funasaka
Staff, Medical Cooperation Department
Japan International Cooperation Agency
6. Dr. Junzo Kamei
Japanese Project Leader
DCPT

The Pharmaceutical Industries Corporation

1. U Saw Myint
Director (Planning)
Pharmaceutical Industries Corporation
2. Dr. Ko Ko Gyi
Director, DCPT
3. U Than Tin
Assistant Director,
DCPT
4. U Kyaw Sein (III)
Development Pharmacist, DCPT

Future Plan of DCPT

In the opening remarks, the Director (Planning) suggested to discuss ways and means of continuation of technical activities at DCPT, so as to maintain the present momentum even after the completion of (4) years of Technical Co-operation in June 1985. He also expressed his appreciation of the efforts and contribution made by various Missions, Project Leaders, Experts and JICA for successful implementation of DCPT Project.

Both sides exchanged the opinions about the ways and means of getting continued cooperation with due consideration of the nature of future programme as follows :-

- 3.1 Continuation of technical assistance is needed to upgrade the present momentum of work in DCPT.
- 3.2 Formulation and some dosage form preparations technology have attained to a high standard.
- 3.3 Intensification of research in medicinal plants and fermentation technology to develop natural resources for pharmaceutical application is needed. Upgrading of these technologies to pilot plant scale level will be necessary.
- 3.4 Project achievements during the period 1981-85 was presented by Burmese side as shown in Appendix (A).

Evaluation

5. Both sides evaluated the achievements during the Technical Cooperation Assistance period 1981-85 and found to be 70% successful in the area of pharmaceutical development of essential drugs; 60% in the area of fermentation technology research; 65% in medicinal plants technology research and 70% in the Methods research and quality control. In order of success in achievements by department are as follows :-

- Preparation Research & Development
- Methods Research & Quality Control
- Medicinal Plants Technology Research
- Fermentation Technology Research


Both sides were of the opinion that on the whole the DCPT Project could be evaluated as successful.

6. The Evaluation Team noted the enforcement systems required to apply in introducing new essential drugs as mentioned below :

- Submission of formulated drugs to Drug Advisory Committee for approval and clinical trial
- Submission of label design together with container to the Technical Committee of Ministry of Industry (1) through Technical Committee, Pharmaceutical Industries Corporation for Selection and approval of package design
- Transfer of production formula to the Burma Pharmaceutical Industry (Factory)
- Demand for new drugs from the potential customers by PIC
- Submission of cost price to PIC to Ministry of Industry (1) to Economic Committee of Ministry of Finance
- Production and wholesale distribution to Civil Medical Stores Depot, Trade Corporation and Social Security Medical Stores by EPI
- Duration from formulation to getting of DAC approval is about 1½ to 2 years
- Duration after DAC approval to production is about 2 years

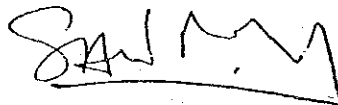
7. Both sides noted with satisfaction the contribution made by Team Leaders, Experts and the Utilization of counterparts in the implementation of DCPT Project.
8. Burmese side presented for record their evaluation of achievements in transfer of technology during the course of DCPT Project.
(Appendix - B)
9. The Leader of the Team confirmed that materials for DCPT would be supplied as required for 1985. Form A-4 should be filled and delivered in the middle of April to Embassy of Japan in time. Items requested for 1984 will also be delivered in due course. He requested the Burmese side to see that consignment are stored properly so as to avoid damage and to expedite clearance of consignments.
10. The Leader of the Team mentioned that two counterpart trainees will be made available for 1985. Form A-2/3 should be filled and delivered in the middle of April to Embassy of Japan.
11. The Leader of the Team added that two Maintenance Engineers and two Experts on Fermentation Technology will be dispatched.

The discussion terminated at 11:00 Hours.



Dr. Tsuneji Nagai
Leader, The Evaluation
Survey Team

Mar. 16. 1985.



U Saw Hyint
Director (Planning)
Pharmaceutical Indus-
tries Corporation

16th March 1985.

V ACHIEVEMENT OF RESEARCH & DEVELOPMENT WORKS
DURING 1981~85

Appendix (A)

DEVELOPMENT CENTRE FOR PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY
ACHIEVEMENT OF RESEARCH & DEVELOPMENT WORKS DURING
1981 - 85

1. Pharmaceutical Preparation Development & Research

(a) Formulation and Development of Essential Drugs

<u>Fiscal Year</u>	<u>Tablet</u>	<u>Injection</u>	<u>Liquid & Ointment</u>
1982 - 83	1. Salbutamol 2. Pyrantel 3. Ergotamine 4. Frusemide	1. Dexamethasone 2. Salbutamol	1. Paracetamol Elixir
1983 - 84	5. Primaquine 6. Co-trimoxazole 7. Propranolol	3. Propranolol	2. Antihaemorrhoidal Ointment
1984 - 85	8. Griseofulvin 9. Ethinyloestrad- diol 10. Metronidazole (Pessaries)	4. Frusemide	3. Hydrocortisone Ointment 4. Pyrantel Suspension

(b) Formulated Drugs approved by Drug Advisory Committee

The following are the new formulated essential drugs approved by Drug Advisory Committee for further production in Burma.

(1) Tablets

- (aa) Ergotamine Tablet 2 mg (Sugar Coated)
- (bb) Primaquine Tablet 15 mg (Film Coated)
- (cc) Frusemide Tablet 40 mg
- (dd) Pyrantel Tablet 125 mg
- (ee) Salbutamol Tablet 2 mg
- (ff) Propranolol Tablet 40 mg (Film Coated)
- (gg) Co-trimoxazole Tablet

(2) Injection

- (aa) Dexamethasone Injection
- (bb) Salbutamol Injection
- (cc) Propranolol Injection

(3) Liquid

(aa) Paracetamol Elixir.

(bb) Antihæmorrhoidal Ointment.

(c) Product Improvement of existing drugs

(1) Aminophylline Tablet (100 mg)

Retardation of discoloration of the tablets, Improved Formulation was delivered to BPI.

(2) Quinine Sulphate tablet (300 mg) (Film Coated)

Physical stability and disintegration time of the reformulated film coated tablets are improved.

(3) Cold Tablet (Film Coated)

Dexamethorphan hydrobromide is used in place of codeine phosphate and tablets are film coated.

Analytical development carried out for this reformulated product and is being submitted for D A C approval.

(4) Tiovit Tablet (Film Coated)

To withstand the tropical climate, the tablet cores are film coated and the quality evaluated.

(5) Burplex Forte Injection

Burplex Forte injection changes colour from yellow to dark brown on storage in ampoules. After series of experiments it was found that the oxidation reduction action of Thiamine hydrochloride and Riboflavine were the cause of dark brown colour. It was also found out that the only mean was to produce in freeze-dried form, if the change of colour is to be eliminated.

(d) Other Preparations

The following studies were carried out :-

- (1) Substitution of the foreign mineral water sugar with local refined sugar.
- (2) Preparation of soaking solution for hard contact lens with local sodium chloride.
- (3) Formulation of wetting solution for hard contact lens.
- (4) Formulation of Boric Acid Ear-drops.
- (5) Formulation of Vitamin A drops and Aluminium acetate Solution.

Experimental Production of Pharmaceuticals for BPI

Sr.No.	Items	1982 - 1983	1983 - 1984	1984- 1985	Total
1.	Bevit Tablet	27.7 million	37.7 million	29.5 million	94.9 million
2.	Ribovit Tablet	8.9 "	-	-	8.9 "
3.	Folic Acid Tablet	6.9 "	-	-	6.9 "
4.	Salbutamol Tablet	-	1.6 million	-	1.6 "
5.	Ergotamine Tartrate Tablet	-	-	0.07 million	0.07 "
6.	Pyrantel Tablet	-	-	0.12 "	0.12 "
7.	Burplex Forte Injection	1.4 million	0.8 million	0.3 "	2.5 "
8.	Chlorpromazine Hydrochloride Injection	-	0.036 "	0.052 "	0.088 "
9.	Digoxin Injection	-	0.06 "	0.06 "	0.12 "
10.	Ribovit Injection	-	0.085 "	0.065 "	0.15 "
11.	Thiamine Hydrochloride Injection	-	-	0.04 "	0.04 "
12.	Dexamethasone Sodium Phosphate Injection	-	-	0.02 "	0.02 "

FERMENTATION TECHNOLOGY RESEARCH DEPARTMENT

1. Isolation of antibiotics producing microorganisms from soil

A total of (562) soil samples, have so far been collected and used for isolation of streptomycetes having antibiotic activities. Out of (511) cultures isolated, (301) numbers have been screened resulting in about (36) cultures showing inhibitions against most of the test organisms used. Fifteen cultures are now under identification and classification. Two streptomycetes cultures showed very high activities against both gram negative and positive bacteria and some fungi. The exact identities and productivities of these two cultures are still under study.

2. Collection of Industrial Cultures

Cultures have been received from organizations in Japan, ATCC, NCIB, BFI and also collected locally totalling to about (112). Systems of collections, preservations and maintenance, checking of viability and other biochemical properties are still under way. Most of the cultures are maintained in freeze-dried form.

3. Studies on the Basic Fermentation Technology for the Production of Dihydrostreptomycin and Tetracyclines

A number of DSM fermentation either by shaker incubator or fermentor using a Streptomyces humidus has been carried out, resulting in a maximum yield of about 2000 ug/ml. Media formulations, Preparations, sterilizations and optimizations of the fermentation conditions has been acquired. A quick estimation method for DSM level in the broth by using HPLC is under development. Experiments on streptomycin fermentation by shaker incubator were also conducted. A mutation study of the KCC strain for this purpose was also attempted.

Regarding Tetracyclines fermentation. S. albofaciens and S. aureofaciens of KCC strains have been used with variations on different criterias. The yield is still low. The staff have acquainted themselves with the procedures of identification, isolation, purification and analytical methods for tetracycline recovery from the broth.

The isolation and purification of DSM from the fermented broth has been most thoroughly studied following the procedure which is essentially the same as recommended by Professor H. Ogawara with some modifications for better purity. The DSM of high purity with 760 ug/mg has been produced. The analytical data on IR spectrum, decomposition point, 50% lethal dose etc. are comparable to that of Sigma Co.

4. Studies on the Technology of Enzyme Production

(a) Starch hydrolyzing enzyme amyloglucosidase production technology

A strain of Aspergillus niger has been isolated locally. This strain produces Amyloglucosidase. The sporulation media, optimum growth and - production temperatures of the strain, together with pH and thermostability, optimum pH and reaction temperature of the crude enzyme produced have been determined. Starch of various origin were found to be hydrolysable by this enzyme.

The application of this enzyme for production of dextrose and further production of ethanol has also been studied. In cooperation with the Development Centre for Food technology application of this enzyme technology to some foodstuff industries in Burma is now being explored (e.g preparation of Liquid glucose).

(b) Enzyme for analytical use

Studies on production of Glutamic Acid Decarboxylase is now underway as it is requested by Foodstuff Industries Corporation. Screening works for microorganism producing glutamic acid decarboxylase has been carried out. A known GAD producing strain has been received from Japan.

5. Honey wine Fermentation and Processing

In this study a number of experiments have been done on yeast strain selection, fermentation conditions, the effects of initial sugar concentrations and supplements etc. on alcohol yield and flavour development of the final product. The alcohol concentration of over 15 % v/v was achieved in later batches. Some batches of wine have been under going aging in small casks for one year. The necessary processing and analytical methods, have also been developed. The organoleptic characters of the wine are also checked.

6. Studies on Preparation of Fermentation Raw Materials from Indigenous Sources

A number of experiments has been done for the preparation of soybean meal and yeast extract powder from local sources to be used as substitutes for the imported materials. Products obtained are found to be comparable to imported ones.

MEDICINAL PLANTS TECHNOLOGY RESEARCH

(1) Extraction and Isolation of Levodopa from Mucuna Seeds

The abovementioned experiment was carried out to isolate the active principle, Levodopa from locally available Mucuna seeds. The preliminary investigation was begun in 1982 and completed the assignment in the same year. The yield of the product was found to be about 1 percent and the quality complied to pharmacopoeial standard.

(2) Phytochemical Investigation of Vinca leaves

The investigation was carried out and found out that the leaves contain vinblastine. Total alkaloids fraction was collected.

(3) Extraction and Isolation of Sennoside from Senna Leaves

Active glycosides were extracted and the purified preparation of Sennoside A and B are used as working standard. As the fluid extract of Senna is rather unstable and low in potency, total Sennosides extracted are being transformed into its Calcium Salt. This development programme is undergoing with the help of the expert, Dr. S. Inai.

(4) Pharmacognostic study on *Cinnamomum camphora* T - Mees & Eberm grown in Burma.

(5) Determination of camphor content in various parts of *Cinnamomum Camphora* obtained for Taikkgi, Behtoo and Maymyo Cultivation.

(6) Laboratory scale extraction of camphor.

(7) Pharmacognostic study on different *Cinnamomum* species.

(8) Extract of Cinnamon oil and Analysis of Cinnamon oil for eugenol content by G L C.

METHODS RESEARCH AND QUALITY CONTROL

1. The number of intermediate and miscellaneous samples analysed during the period (1982 - 85) include 4500 and 282 samples respectively. 21 samples from other departments have been tested.
2. The following formulated samples from D.C.P.T have been analysed using HPLC.
 - (a) Water soluble vitamins from Burplex forte injection.
 - (b) Dexamethasone injection.
 - (c) Paracetamol and caffeine from cold tablet.
 - (d) Ethinyloestradiol from Ethinyloestradiol tablet.
 - (e) Hydrocortisone acetate and lignocaine from antihæmorrhoidal ointment.
 - (f) Hydrocortisone acetate from hydrocortisone eye ointment.
3. The convenient and safe method for determining Nicotinamide from Burplex forte injection was established in the department as the previous method based on konig reaction was hazardous for those who were handling it.
4. The method for the analysis of phenobarbitone and atropine sulphate from bellaneution tablet was also established.
5. The following Biological and Pharmacological test were carried out.

(a) Testing of Hypotensive agents	26 times
(b) Antitussive test	9 "
(c) Determination of LD/50	3 "
(d) Acute Toxicity test	1 time
(e) Toxicity test	18 times

UTILITIES DEPARTMENT

Starting from March 1982, Utilities Department have taken care of the buildings, machines and equipments and landscaping of the Development Centre for Pharmaceutical Technology.

Utilities department supply water, steam, electricity, compressed air etc.

Utilities

The operating hours of Diesel Generator from March 1982 to February 1985 = 576 hours.

The department has supplied 9,555,440 lbs, of steam, 38,552,537 gallons of water, 1,229,210 (KW) units of electricity.

Centrifugal water chiller running hours = 5191 hrs.

Breakdown and repair

Animal Testing Lab.

- 1) Filled refrigerant R - 22 up for room air conditioner unit PAC (1) (CS - 8 ADV 2, and replacement of V-Belt (A - 61) for air conditioner unit fan motor.

Tablet Department

- 2) Dehumidifier fan motor was rewinded.

Injection Department

- 3) Automatic Ampoule filling and sealing Machine (M 130 - 1) Motor was rewinded and it's Gas Flame Sensor was repaired.
- 4) Shaft of Automatic Friction Feeder (M 133 - 2) was repaired.

Fermentation Department

- 5) Compressor and expansion valve of Temperature Gradient Incubator (A - 9) was repaired and was filled with refrigerant R - 22 up.
- 6) Refrigerant R-22 was filled up in sterile room air conditioner unit PAC(1).
- 7) Replacemnt of Anti-foam Motor Ball Bearing for Fermentor (A - 55).
- 8) Filled refrigerant R-11 up in centrifugal water chiller and it's solenoid valve was repaired.
- 9) Replacement of Fan Belt (A - 56) in cooling tower.

LIBRARY AND TECHNICAL INFORMATION SERVICE

DCPT Technical Library has a collection of more than 680 books. Most of those books are granted by JICA Technical Cooperation assistance of JAPAN. Some of the books are bought through Trade Corporation. Technical information is provided through contact with libraries in the Rangoon area. Photo copying of literature is made available to staff.

SERVICES RENDERED UPON REQUEST FROM OTHER DEPARTMENT

Department of Medical Research

- 1) Preparation of Diarrhoeal treatment solution.
- 2) Preparation of Quinine Dihydrochloride Injection.
- 3) Preparation of Beberine Placebo Tablets.

Inspection Agency Corporation

- 4) Analysis of Pyrazinamide Tablets.
- 5) Analysis of Menstrogen Tablet, Polycrol Antacid Deflatulence tablet and Tears Naturals.

Foodstuff Industries Corporation

- 6) Freeze Drying Service of production strain.
- 7) Alcohol samples for purity check.

Other Departments

- 8) Vitamin B₁₂ re-evaluation.
- 9) Preparation of granules of raw egg suspension.
- 10) Magnesium Hydroxide samples determination.
- 11) Dried Ferrous Sulphate and Pyrethrum Extract Samples determination.
- 12) Refined Castor Oil evaluation.
- 13) Supply of Cultures of Acetobacter, Yeast and Aspergillus oryzae.
- 14) Gas Chromatography of Essential Oils samples from Central Research Organization.

Training of Personnel in DCPT

- 15) A pharmacist from National Health Laboratories.
- 16) Two persons from Foodstuff Industries Corporation.

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

The Record of Discussion for Technical Cooperation Assistance basically for a period of 4 years was signed between the leader of the Implementation Survey Team and the Managing Director of the Pharmaceutical Industries Corporation on 6th July 1981. The aims of this Technical Cooperation has been to improve the supply conditions of medicine in Burma through upgrading the level of technique, carrying out Research and Development Activities, with effective utilization of the facilities of DEPT, in the fields of Pharmaceutical Preparation, Quality Control, Fermentation and Medicinal Plant through dispatch of Japanese experts, acceptance of Burmese personnel for training in Japan and provision of equipment by the Government of Japan.

The Development Centre began operation on 1st April 1982.

Project Achievements for the period 1981-85

1. Provision of technical assistance

To transfer basic technology, JICA dispatched (22) Experts in different fields. They are -

- a) Three Team Leaders.
- b) Five Experts for inspection, operation and maintenance of machineries.
- c) Six Experts for preparation Research (tablet and injection)
- d) Three Experts for medicinal plant research.
- e) Two Experts for Industrial Microbiology and Fermentation Technology.
- f) Three Experts for Quality Control.

Twelve Burmese Personnel had been sent to Japan to study in different fields as mentioned below.

- a) Four for Preparations Research (tablet and injection).
- b) Two for Fermentation Technology.
- c) One for Maintenance Engineering.
- d) Two for Medicinal Plant.
- e) Three for quality control.

2. Provision of equipments, reagents and chemicals

During 1981-85 of Technical Cooperation Assistance, ¥ 83 million (approx) worth of equipments, laboratory reagents and chemicals had been received. Books and Journals were also provided.

3. Research and Development Activities

Preparations Research Department

New essential drugs consisting of seven kinds of tablet, three kinds of Injection, one elixir, and one ointment were developed and have been approved by the Drug Advisory Committee. Improvement in quality of B P I products have also been carried out. Moreover (112) million tablets, and (2.8) million injectables were experimentally produced for B P I. New technology such as film coating technology, production of vaginal tablets, stability testing of injection and tablet, technology of production of tablets and injection under G M P conditions were acquired under the Assistance Programme.

Fermentation Technology Research Department

- a) Technology for isolation of antibiotics producing microorganisms from soil and their preliminary classification and their maintenance was acquired.
- b) Technology for isolation and purification of dihydrostreptomycin in laboratory scale was achieved.
- c) Instrumental methods of analysis applicable to Fermentation Technology was also acquired.

Medicinal Plants Research Department

- a) Technology for isolation of sennosides, L-Dopa, essential oil was acquired.
- b) Procedures for pharmacognostic screening of plants was acquired.
- c) Application of instrumental analysis in pharmacognosy was achieved.

Methods Research and Quality Control

- a) Testing raw materials, in process quality control and stability studies of the formulated products were carried out. Quality Control system in compliance with Good Manufacturing practice was introduced.
- b) New analytical methods using High Pressure Liquid Chromatography was introduced.
- c) Microbiological laboratory to carry out sterility testing, environment monitoring checking sterilization efficiency was established.
- d) Pharmacological laboratory to conduct biological tests for diuretics, antitussive activity, toxicity tests, antihypertensive activity was started.

Maintenance Engineering Department

Technology for maintenance of pharmaceutical machineries, analytical instruments and use of Laminar Air Flow System, new methods of water treatment are acquired.

VI COUNTERPART TRAINING UTILIZATION REPORT

DEVELOPMENT CENTRE FOR PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Counterpart Training Utilization Report

- Name of Trainee : U Kyaw Sein
Pharmacist
- Subject of Training in Japan : Quality Control (G M P)
- Training Period : January 9 to April 9, 1982
- Work carried out on return :
- Carried out the official requirements for approval of new essential drugs.
 - Explored technical literature resources and provide the staff with relevant matters.
 - Supervised and guided formulation research; inspected experimental production and its adherence to G M P.
 - Co-ordinate in the supervision of quality control system and in managing analytical problems.

Training of local staff :

Organised training programmes and took part in educating local staff in the following technical fields :

- Good practices to be observed in the Manufacture and Quality Control of Drugs.
- Introducing chemistry of pharmaceuticals.
- Some aspects of physico - chemical principles in pharmaceutical sciences.
- Technical knowledge and experiences gained from the training in Hoshi College, Takeda's Central Research Division and Manufacturing Plants.

Difficulties :

- Lack of Spare parts.
- Lack of Pharmaceutical Literature.

DEVELOPMENT CENTRE FOR PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Counterpart Training Utilization Report

Name of Trainee : U Kyaw Sein

Subject of Training in Japan : Instrumental Analysis

Training in Instrumental Analysis at Hoshi College which include.

- 1) Quantitative analysis of Ointment and plaster containing Indometacin by spectrophotometric method.
- 2) Analysis of suppository KKI
- 3) Quantitative determination of Hydrocortisone and lidocaine in the suppository KKI by High Performance Liquid Chromatography.
- 4) Determination of fusion point with Differential Scanning Calorimeter.

Instrumental analysis regarding theoretical principles and practical training are as follows.

- 1) Guideline for HPLC.
- 2) Apparatus and operation.
- 3) Analytical Techniques.
- 4) Approach to selecting the best experimental conditions for HPLC.
- 5) Validation for the assay.
- 6) Calculation procedures.
- 7) Maintenance and Trouble shooting.
- 8) Practice.
Reversed phase chromatography.
Ion pair chromatography.

Training Period : 24th January to 9th June 1983

Work carried out on return :

The design for HPLC conditions have been studied and adopted. The following experiment have been carried out by HPLC.

- 1) Water soluble vitamins from Burplex forte injection.
- 2) Dexamethasone phosphate injection.
- 3) Paracetamol and caffeine from cold tablet.
- 4) Ethinyloestradiol from Ethinyloestradiol tablet.
- 5) Hydrocortisone acetate and lignocaine from antihemorrhoidal Ointment.
- 6) Hydrocortisone acetate from Hydrocortisone Ointment.

Training of local staff :

The principles of High Performance Liquid Chromatography, theoretically and practically have been given to the Quality Control members. Each member has been given individual attention as regards to :

- 1) The systematic manipulation of the instruments.
- 2) The function and operation of the instruments.
- 3) Proper handling and maintenance of the instruments.
- 4) The study of the conditions for the HPLC of the products already formulated in D.C.P.T.

Technical guidance with regards to HPLC has passed on to the staff members in lectures given occasionally. Some of which include.

- 1) Explanation of the instrument.
- 2) Theory involving Equilibrium distribution of the components with the stationary phase between two immiscible liquids.
- 3) Useful HPLC glossary terms.
- 4) Explanation for " Column check ".
- 5) Techniques for column packing.
- 6) Operation of the Chromatopak.

Difficulties :

Difficulties experienced at present are shortage of solvent and chart paper. As HPLC has become a popular and efficient analytical tool these days sufficient analysis time should be given in order to get the statistical data required. Progress will be achieved by the addition of another HPLC in Quality Control Department.

DEVELOPMENT CENTRE FOR PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Counterpart Training Utilization Report

Name of Trainee : U Soe Thein
Subject of Training in Japan : Maintenance Engineering
a) Plant Maintenance
b) Plant Engineering
c) Maintenance of Electric Equipments

Training Period :

From 3rd August to 5th December 1982

Work carried out on return :

- Drew Maintenance Programmes .
- Supervised preventive maintenance .
- Solved engineering problems etc.

Training of local staff :

Out of the knowledge and experiences gained from my training in Japan, the following topics of lectures were given to the staff.

- 1) Electrical Distribution Systems.
- 2) Electrical control systems of machines and equipments
- 3) Maintenance systems of machines and equipments

Difficulties :

The difficulties which we faced during the period March 1982 to February 1985 were :

- 1) Firstly we didn't have service manual for most of the machines and equipments
- 2) Secondly for most of the machines & equipments we didn't have spare parts, and
- 3) Thirdly for some machines we didn't have detail construction drawings of them
- 4) And lastly we didn't have enough tools & different kinds of meters & testers to repair the machines and equipments

DEVELOPMENT CENTRE FOR PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Counterpart Training Utilization Report

Name of Trainee : U Myint Swe

Subject of Training in Japan : Injection Formulation and Preparation

- Analysis of Pharmaceutical products from various sources.
- Operation of analytical instruments.
- Programming double blind test and taking random sampling.
- Chemical kinetic of Ascorbic acid and Thiamine Hydrochloride injection.

Training Period :

From 12th January 1984 to 17th June 1984

Work carried out on return :

- Environmental condition of the production areas were examined.
- The colour stability of diarrhoeal treatment solution applying the pH profile techniques.
- Two separate strength of Quinine Dihydrochloride injection were prepared.

Training of local staff :

- Environmental Control.
- Production of Pharmaceutical Grade Water.
- Aseptic Techniques.
- Statistical Method of Production Control.
- Inprocess Quality Control.

Difficulties :

- The spare parts of the machine and equipment are not available in time of need. Thus delay the progress of work.
- Some experiments cannot be conducted, because of shortage of raw materials.
- Reference material is the main problem. Research and Development cannot progress without reference material.

DEVELOPMENT CENTRE FOR PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Counterpart Training Utilization Report

Name of Trainee : U Myint Hla

Subject of Training in Japan : Tablet formulation and Preparation

* Bioavailability of Tablets.

- Tablet formulation and Preparation.

- Inprocess control in tablet production.

- Manufacturing of Tablets and Evaluation of Tablets.

Training Period :

From 9th January to 6th July 1982.

Work carried out on return :

1) Supervised in Tablet Formulation and Preparation.

2) Guided in - Accelerated stability test.

- Dissolution test (J P).

- Inprocess controls.

3) Carried out film and sugar coating Processes and Evaluation of Coated Tablets.

4) Improvement of existing products of B.P.I.

- Aminophylline Tablet.

- Quinine Sulphate Tablet.

- Cold Tablet (Film coated)

- Tiovit Tablet(Film coated)

Training of local staff :

Lecture and discussion on the following subjects :

1) Tablet Formulation and Preparation.

2) Accelerated Stability Test (on finished tablet)

3) Dissolution Method (J P)

4) Inprocess controls.

5) Film coating process; Sugar coating process.

6) Evaluation of Finished Tablet.

Difficulties :

Fluid Bed Granulator was found to work improperly after using it for about one year. Drying time prolonged unnecessarily.

DEVELOPMENT CENTRE FOR PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Counterpart Training Utilization Report

Name of Trainee : U Tin Shwe

Subject of Training in Japan : Injection, Formulation and Preparation.

- Theory and practical training on quantitative and qualitative determination of new drugs in Pharmaceutical Formulation.
- How to handle and operate the instruments.
- Non-equivalency of same structured drugs of Sulphamonomethoxine (SMM) Hydrate (I) and Anhydrate (II).
- The antibiotic powder filling and packing and production of large volume parenteral solutions.
- The methods and techniques of injection production according to Good Manufacturing Practice.

Training Period :

From 9th January to 6th July 1982.

Work carried out on return :

- Developed some essential parenteral products and carried out accelerated stability testing of Dexamethasone, Frusemide, Salbutamol and Propranolol Injections.

Training of local staff :

- By giving lectures and teaching them the pharmaceutical techniques individually in their respective jobs.
- Production of Injectables complying with G M P.

Difficulties :

Non-availability of raw materials and chemicals in time to meet the development programme.

DEVELOPMENT CENTRE FOR PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Counterpart Training Utilization Report

Name of Trainee : Daw Saw Yu Mon
Subject of Training in Japan : Fermentation Technology
Training Period : January to July 1983

Work carried out on return :

- Six experiments on Dihydrostreptomycin fermentation and isolation and purification.
- Experimenting with yeast extract and soy bean meal as a substitute for imported one in fermentation process.

Training of local staff :

- Fermentation technology dealing with Dihydrostreptomycin and Tetracycline with emphasis on isolation, purification, identification and quantitation was carried out.

Difficulties :

- In experiments to find the activity of Dihydrostreptomycin, difficulty in connection with paper disk was encountered. Since standard paper disk was not available, a substitute with punched filter paper disk was used. Accurate activity could not be obtained.

DEVELOPMENT CENTRE FOR PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Counterpart Training Utilization Report

Name of Trainee : Daw Khin Than Myint

Subject of Training in Japan : Quality Control of Drugs
Biological Testing

Training Period : 11.1.84 to 16.6.84

Works carried out on return :

- 1) Sterility testing methods were introduced according to G M P and B P requirements.
- 2) The Environmental Control of sterile areas and some of the preparation rooms of Injection, Tablet and liquid preparation Departments were carried out very frequently.
- 3) The efficiency of steam sterilizer and Dry heat oven were checked.
- 4) Depyrogenation of glass ware were done twice a month.
- 5) Intermediate test on water for injection was tested by using the limulus amoebocyte lysate assay kit.
- 6) Pharmacological tests on extractions of medicinal Plant were also done.

Training of local staff :

- 1) Theoretical and practical trainings were given on Microbiological testings and Biological testings to junior staff of the department.
- 2) Lectures were also given on the following topics.
 - a) Monitoring of the Environment.
 - b) Validation of Heat Sterilization.

Difficulties encountered :

- 1) It is difficulty to obtain normal healthy testing animals in time.
- 2) It takes time to train the staff to perform a systematic test.
- 3) The shortage of Dried Media for sterility tests and lack of International standards for the drug to be assayed are the greatest problem.

DEVELOPMENT CENTRE FOR PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Counterpart Training Utilization Report

Name of Trainee : Daw Mi Mi Khine
Subject of Training in Japan : Pharmacognosy
Training Period : January to June 1984

Work carried out on return :

- Extraction of Berberine Alkaloid from phellodendron cortex and compared with coptis teeta grown in Burma.
- Preparation of calcium sennoside from Senna leaf by using the method learnt in Takeda Lab.
- Collected Senna leaf and determined sennoside contents.
- Determination of purity of calcium sennoside by using U.S.P. Assay method and found it to be below standard purity.
- Extraction of Kyamadaing plant based on the method of extracting steroidal glycoside.

Training of local staff :

- The method of estimating sennosides content, contained in Senna leaf which was taken from Takeda by using HPLC.
- Demonstrated the tests for identification of crude drugs and made some practical experiments on medicinal plants.

Difficulties :

- We cannot use Thin Layer Scanner because some parts are not in good condition.

QUALITY CONTROL DEPARTMENT

D.C.I.1

Expert : Mr. Masaharu Imamura
Subject : Quality Control (Analytical)
Duration : 5th October - 4th November 1984

Lectures given

- 1) ~~Guidance~~ for physico - chemical tests.
- 2) Quality characteristics for physico - chemical tests.
- 3) General analytical process.
- 4) Stability indicating methods.
- 5) Guideline for selection of testing methods.
- 6) Design for identification test.
- 7) Plan for stability testing and evaluation.
- 8) Environmental Monitoring.

Practical training given by the expert include

- 1) Selection of testing method of vitamin C powder.
- 2) Techniques for the approach to the HPLC condition and evaluation of Ethinyloestradiol from Ethinyloestradiol tablet.
- 3) Assay of Salbutamol powder by non-aqueous titration using the automatic titrator.
- 4) Identification of paracetamol and caffeine from cold tablet by Thin Layer Chromatography.
- 5) The operation of Infrared spectrophotometer for liquid sample.
- 6) The standard operating procedure for Karl-Fischer titrator and viscosity meter.

Recommendation by expert for improvement

- 1) To design the testing method based on accuracy and precision.
- 2) To choose the suitable testing method after calculation according to statistical data.
- 3) To standardise the testing method.
- 4) To record the standard operating procedure of the testing methods and analytical instruments.
- 5) To calibrate the analytical instruments occasionally.

Expert : Mr. Mitutaka Isobe
Subject : Quality Control (Microbiology)
Duration : 3rd October - 3rd December 1984

Lectures given

- 1) Theory of Sterilization
- 2) Quality Control

Instruction given by the expert include

- (1) Essential basic operation
 - 1) Streaking manners
 - 2) Preparation of Medium
 - 3) Preparation of Plates
 - 4) Preparation of phosphate buffer
 - 5) Preparation of bacterial suspension
 - 6) Operation of Microscope
 - 7) Operation of pH meter
- (2) Explanation on Microbiological testing
- (3) Explanation on Microbial limit test
- (4) Instruction on Environmental Monitoring

Theoretical and practical training given by the expert include

- 1) Negative assurance test
- 2) Membrane filtration Method
- 3) Validation of steam sterilization by using
Biological Indicators
- 4) Recovery test
- 5) Settling Plates Method
- 6) Swabs Method
- 7) Direct transfer method
- 8) Sterilization of sterile room with formaldehyde gas

Expert : Mr. Masamichi Fujioka

Subject : Quality Control (Pharmacology)

Duration : 3rd October to 3rd November 1984

Lectures given

- 1) Biological testing.
- 2) Pyrogen test.
- 3) Maintenance the laboratory animals.
- 4) The handling of laboratory animals.
- 5) The control of animal laboratory.
- 6) The use of Microcomputer programmes.

Practical instruction given by the expert include

- 1) Depressor substance test.
- 2) Histamine test.
- 3) Limulus amoebolysate test.
- 4) Confirmation of depyrogenicity by dry heat oven.
- 5) Drawing the temperature curve of dry heat oven.

TABLET TECHNOLOGY DEPARTMENT

D.C.P.T

Expert : Mr. Yukio Araki

Mr. Tadashi Makino

Subject : Tablet Formulation and Preparation

Duration : March 1982 to July 1982.

Lectures given :

- 1) Tablet Formulation and Preparation.
- 2) Standard Formulae (Tablet).
- 3) Theory of Disintegration of Tablet.
- 4) Theory of Dissolution of Tablet.
- 5) Film Coating Process.
- 6) Sugar Coating Process.
- 7) Stability Tests on Finished Tablet.
- 8) Theory and Technique of Mixing powders; granules.
- 9) New Pharmaceutical Raw Materials.
- 10) General (on Tablet Manufacturing)
- 11) What is long time acting preparation? (by Dr. Yoshiharu Machida)
- 12) Theory and Techniques of Drying; Granulating; compression.
- 13) Characteristic of powder.
- 14) The inprocess Control of Granules & Tablet.
- 15) Evaluation of Finished Tablets.

Experimental Production

Development works before Experimental Productions:

- 1) Salbutamol Tablet 2 mg
- 2) Primaquine Tablet 15 mg (Film coated)
- 3) Ergotamine Tablet 2 mg (Sugar coated)
- 4) Pyrantel Tablet 125 mg
- 5) Propranolol Tablet 40 mg (Film coated)
- 6) Frusemide Tablet 40 mg

Expert : Mr. Tadashi Makino

Subject : Tablet Formulation and Preparation

Duration : One month (December 1984)

Lectures given :

- 1) Sustained Release Dosage Form.
- 2) Stability of Pharmaceutical Preparation (Tablet).
- 3) Aqueous Film Coating.
- 4) Bioavailability Test.
- 5) Vaginal Pessaries.

Experimental works

- 1) Potassium chloride sustained release tablet.
Different Fundamental Formulations and Dissolution Test.
- 2) Pessaries
Different Formulations and Disintegration Tests of Dummy; Metronidazole
500 mg; Nystatin 100,000 units, Tetracycline 100 mg.

INJECTION DEPARTMENT

D.C.P.T

Expert : Mr. Seiji Izuhara
Mr. Hiroshi Kanki

Subject : Practical Training on Injection Formulation and
Preparation

Duration : March 1982 to July 1982

Lectures given

- 1) History of injection
- 2) Fundamental aspects of formulation
- 3) Isotonicity
- 4) Buffers
- 5) Sterilisation
- 6) Body Electrolytes
- 7) Containers and closures
- 8) Vehicles for injection formulation
- 9) Water treatment system
- 10) Aseptic Techniques
- 11) Injection production Machineries
- 12) Production control and Management

Expert : Mr. Seiji Izuhara

Subject : Practical Training on injection formulation and preparation

Duration : One month (December 1984) Revisit.

Lectures given

- 1) Statistical quality control
- 2) Accelerated stability study
- 3) Formulation of Parenteral Dosage Form
- 4) pH profile studies in parenteral dosage formulation

Practical training given by the two experts

- 1) Use of instruments and calibration of injection preparation tanks.
- 2) Testing of the efficiency of the HEPA filter by using dust counter.
- 3) Methods of sterilisation of rooms and water treatment system .
- 4) Operation of the production machineries, such as ampoules washing and sterilisation, folling and sealing, outer surface washing, printing and packaging.
- 5) Operation at normal condition and fault finding in case of machine breakdown and checking of the efficiency of the machines.

Recommendation by experts for improvement

Regular maintenance of machineries and instruments.

FERMENTATION TECHNOLOGY DEPARTMENT

D.C.T.

Expert : Dr. Eiji Higashide
Subject : Microbiology and Fermentation Technology
Duration : 24 January - 5 March 1983

Lectures given

- 1) Culture media
- 2) Sterilization
- 3) Pure Culture
- 4) Some methods for preservation of strains
- 5) Classification of actinomycetes
- 6) Fermentation of antibiotics

Practical Training and Demonstration given by the expert include

- 1) Conventional isolation method of actinomycetes from soil.
- 2) Streak testing method of antibacterial activity in actinomycetes with standard test strains
- 3) Slant culture and Liquid Drying methods for strain preservation
- 4) Strain improvement methods, with U.V rays, induction of drug resistant strain (DSM and Tetracycline resistant strain)
- 5) Media formulation and preparation for Dihydrostreptomycin production study
- 6) DSM fermentation in both shaker incubator and fermenter
- 7) Monitoring methods for progress of DSM fermentation by
 - a) Agar well diffusion method of microbiological assay for DSM
 - b) pH determination of the broth
 - c) Pack cell volume measurement
 - d) Microscopic check of purity

Expert : Prof. Hiroshi Ogawara
Subject : Process Biochemistry of antibiotics
Duration : 3rd February - 26 February 1983

Lectures given

- 1) Classification of antibiotics
- 2) Mechanism of actions of antibiotics

Practical training and Demonstration given by the expert include

- 1) Paper discs method of microbiological assay for antibiotics
(DSM & Tetracycline)
- 2) Isolation and purification of Dihydrostreptomycin
from fermented broth by Ion Exchange column Chromatographic method
- 3) Basic stability testing methods of DSM and Tetracycline
- 4) Thin layer Chromatographic separation and identification methods of
antibiotics (DSM & Tetracycline)
- 5) Solvent Extraction Methods of antibiotics (Tetracycline)

UTILITY DEPARTMENT

D.C.F.T

Expert : Mr. Shoji Sugarwara
 Mr. Hitsumasa Takeda
 Mr. Osamee Yomamoto
 Mr. Shoichi Uemura

Department: Utilities

Duration : 1982

Lectures given :

General maintenance procedures.

Inspection given by the expert include

Thorough inspection of all machines installed at various departments.

Expert : Mr. Hitsumasa Takeda

Subject : Maintenance Engineering

Duration : 5th October to 2nd November 1984

Lectures given :

General maintenance procedures.

Inspection given by the expert include

- Inspection fall machines.
- Instruction given for installation of water chiller.

PROVISION OF MACHINERY, EQUIPMENT, SPARE PARTS, CHEMICAL REAGENTS AND BOOKS FROM JICA

Sr. No.	Particulars	1981-82		1982-83		1983-84		1984-85	
		Amount F.O.B ¥	Amount F.O.B *	Amount F.O.B *	Amount	Amount	Amount	Amount	
1.	Capital	2,204,000	3,812,430	-	-	33,875,070			
2.	Lab. Equipment	5,046,480	12,400,140	548,500	5,740,100				
3.	Chemical Reagents	-	9,593,752	-	3,343,810				
4.	Books	-	162,100	-	1,675,163				
		7,250,480	25,968,422	548,500	44,614,073				

D.O.P.O.T EMPLOYER

<u>Technical Staff</u>	<u>1982 - 83</u>	<u>1983 - 84</u>	<u>1984 - 85</u>
1) Senior members	20	21	21
2) Technician (Graduate)	73	72	73
3) Technician (Non-graduate)	22	21	21
<u>Utilities Staff</u>			
1) Engineer	4	4	6
2) Technician	7	9	8
<u>Planning & Finance</u>			
1) Planning	16	15	16
2) Finance	3	6	6
<u>Administrative & General Affairs</u>			
1) Administration	10	12	11
2) Security & Transport	22	21	16
Total :	177	181	178

Khant/*9385.

Expenditure of D.C.P.T

(Kyats in Thousand)

S. No.	Particulars	1982 - 83	1983 - 84	1984 - 85 (Up to February)
1.	Pay & Allowances	340.9	599.1	712.1
2.	Research & Development (Chemicals, Laboratory Glassware etc)	747.6	314.3	23.5
3.	Books & Journals	26.5	19.6	40.4
4.	Others (Depreciation, Electricity, Fuel Stationary, Insurance etc)	2704.0	2411.6	3330.4
	Total	3619.0	3344.6	4106.4