

近赤外分光法による固形製剤分析評価に関する研究

笹倉大督

【諸言】近年の医薬品の製造、特に複雑系である粉体を原材料として用いる固形製剤の製造工程には、科学的理解に基づいた開発と品質管理手法の構築が規制当局によって推奨されている。これは粉体における各種操作は、複雑系であるため技術的に制御が難しくなる可能性があるためである。特に生産量の50%前後を占める錠剤に関しては、粉碎や篩過、造粒、分級、圧縮などの粉体製造に関わる各種単位操作で構成された製錠工程で製造されるため、最適な構築や品質制御において多くの部分をいまだに製造技術者の経験や勘に頼るところが多い。従来工程における品質評価は、あくまでも生産挙動を生産工程によって得られた最終製品を分析することで過去の工程挙動を「予測」するアプローチであったため、「完全な工程制御」は原理的に困難であった。この課題を解決するためには、実生産の工程挙動を直接的に、可能であればリアルタイムで把握することが必要である。これを目的として、当局より新しいフレームワークとして推奨されているのが、プロセス解析工学 (Process Analytical Technology; PAT) である。この PAT を実現する可能性のある種々ある分析手法の中から、特に有望であるとして近年注目を集めているのが、近赤外分光法 (Near Infrared Spectroscopy: NIRS) である。本論に述べたように、NIRS は、非破壊迅速測定であり、混合物を非破壊測定可能で、リアルタイムモニタリングへの適用性もあるという利点から、固形製剤の工程分析法として有望視されている分析技術である。そこで、本研究では、製錠工程における工程分析への NIRS の適用に関する検討を行った。

【第 I 章】 打錠後の錠剤の有効成分含量の 1 錠毎の濃度ばらつきを監視が考えられるが、現状においては工程内で迅速分析する手法がなく、サンプリングされた試料を製造後に分析をする。このため、錠剤の含量を製造と同時系列で監視することは困難である。この課題を解決するため、透過型近赤外分光法 (Transmission NIRS; TNIRS) を用いた含量分析は有望である。この TNIRS はケモメトリクスによる定量モデリングを用いて、定量分析法の適切な構築をすることで、従来の分析法と比較して工程内での迅速な錠剤中の含量分析が期待できる。しかしながら、この TNIRS による定量分析法を構築するためには労力や時間を要するといった課題があるため、定量分析法の効率的な設計と構築に関する検討を行った。具体的な実験系としては、テオフィリンをモデル主薬とし、製造時における圧密度、圧縮時の応力などを TNIR データに含めるため、実生産機を用いた定量モデルの構築を計画した。この場合、問題になるのは、錠剤を構成する各成分濃度間での共線性に関する問題と、濃度水準数に伴う定量モデル作成用試料に伴う製造バッチ数である。そこで、本研究では、共線性が生じないような濃度をあらかじめ設計することによる、製造バッチ数の削減を計画した。結果、試料作製に使用する製造工程のバッチ数を 6 分の 1 に減らしても主薬のテオフィリンに対して化学的特異性をもち、予測性能が同等な定量モデルを構築できる可能性を示唆できた。これは、TNIRS が主薬のみに対して適用できる可能性を単純に示しただけではなく、その他の項目の分析に対しても同様のアプローチを用いた検討が期待される。

【第 II 章】 リアルタイム NIRS を用いて、錠剤原料中のステアリン酸マグネシウム (StMg) を打錠直前のフィーダーチューブにおいて監視し、その濃度変化を高い時間分解能で計測した。模式図を Fig. 1 に示した。本検討における目標は、製錠工程内で打錠直前の粉体供給フィーダーにて粉体のハンドリングに依存して、成分の偏析などによる濃度変化が起きる潜在リスクがあることを考え、これを基軸に課題を

整理し、実験を計画した。具体的には、光ファイバータイプの NIRS による StMg を定量するためのモデルを部分最小二乗法定量モデル (A partial least square regression: PLSR modeling) で作成し、その定量モデルをフィーダー内で動く粉体の計測に用いても、一定の性能を持つことを確認した。そののち、恣意的に粉体に StMg を加え、濃度変化を数秒単位の高い時間分解能で計測することが可能であることを Fig. 2 に示した。

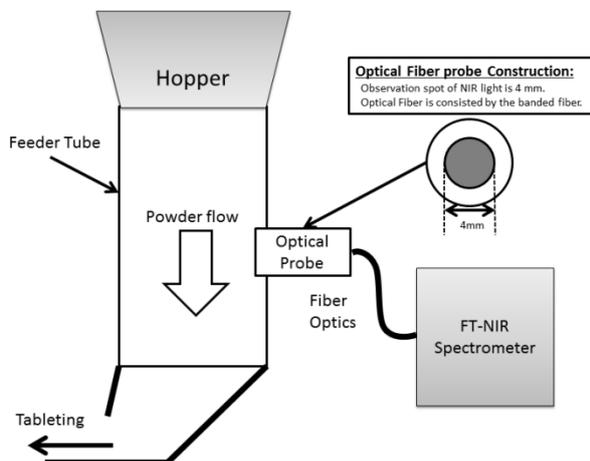


Fig. 1 Schematic diagram of the real-time monitoring system for StMg in the feeder tube.

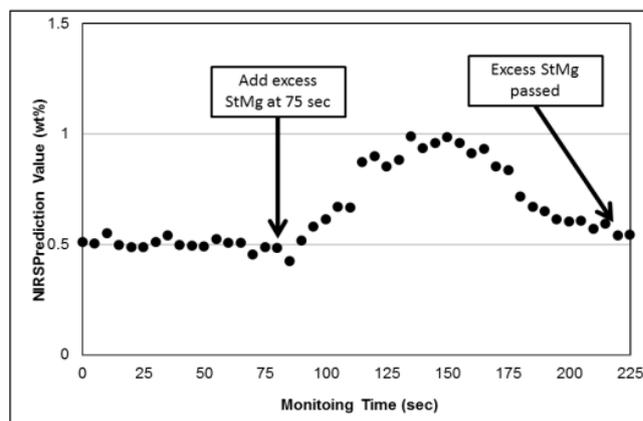


Fig. 2 Trial of error detection in terms of a change in the concentration of StMg detected by real-time NIRS.

この結果は、ただ、NIRS により StMg を計測できたという事実のみではなく、工程内でもし、粉体を用いる工程があり、何らかの項目が粉体のハンドリングに伴って潜在的に変動する可能性がある場合、その潜在的なリスクに対して、適切な定量的リアルタイム監視法を NIRS で構築できることを意味し、その他の項目の分析に対しても同様のアプローチの検討が期待される

【結論】 本研究では、NIRS の固形製剤の工程分析への適用例として、製錠工程に着目して検討し、成果を得ることができた。ここで得られた知見は、単純に製錠工程における NIRS の応用というのみではなく、NIRS を工程分析法として適切に用いることで、粉体を主な原料に用いる各種の固形製剤工程、例えば顆粒化などといった工程に対しても、効率的な工程構築や制御が可能であることを意味する。特に固形製剤の工程分析に用いる NIRS は、医薬品分析の分野では比較的新規の手法であることから、適用法に関してはいまだ発展途上にある。したがって、本研究での成果は NIRS を広く工程分析へ適用するための有益な知見の一つであり、将来的に工程改善や効率化へ大きく貢献するものと期待できる。

本研究の誌上発表

Sasakura, D., Nakayama, K., Sakamoto, T., & Chikuma, T. (2015). Strategic development of a multivariate calibration model for the uniformity testing of tablets by transmission NIR analysis. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(5), 289-295.

Sasakura, D., Nakayama, T., Chikuma, T. (2015). Application of the Quantitative Detection of a Change in Concentration of Magnesium Stearate in a Feeder Tube of Tableting Manufacture by Real-time Near-infrared Spectroscopy. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(10), 636-639.