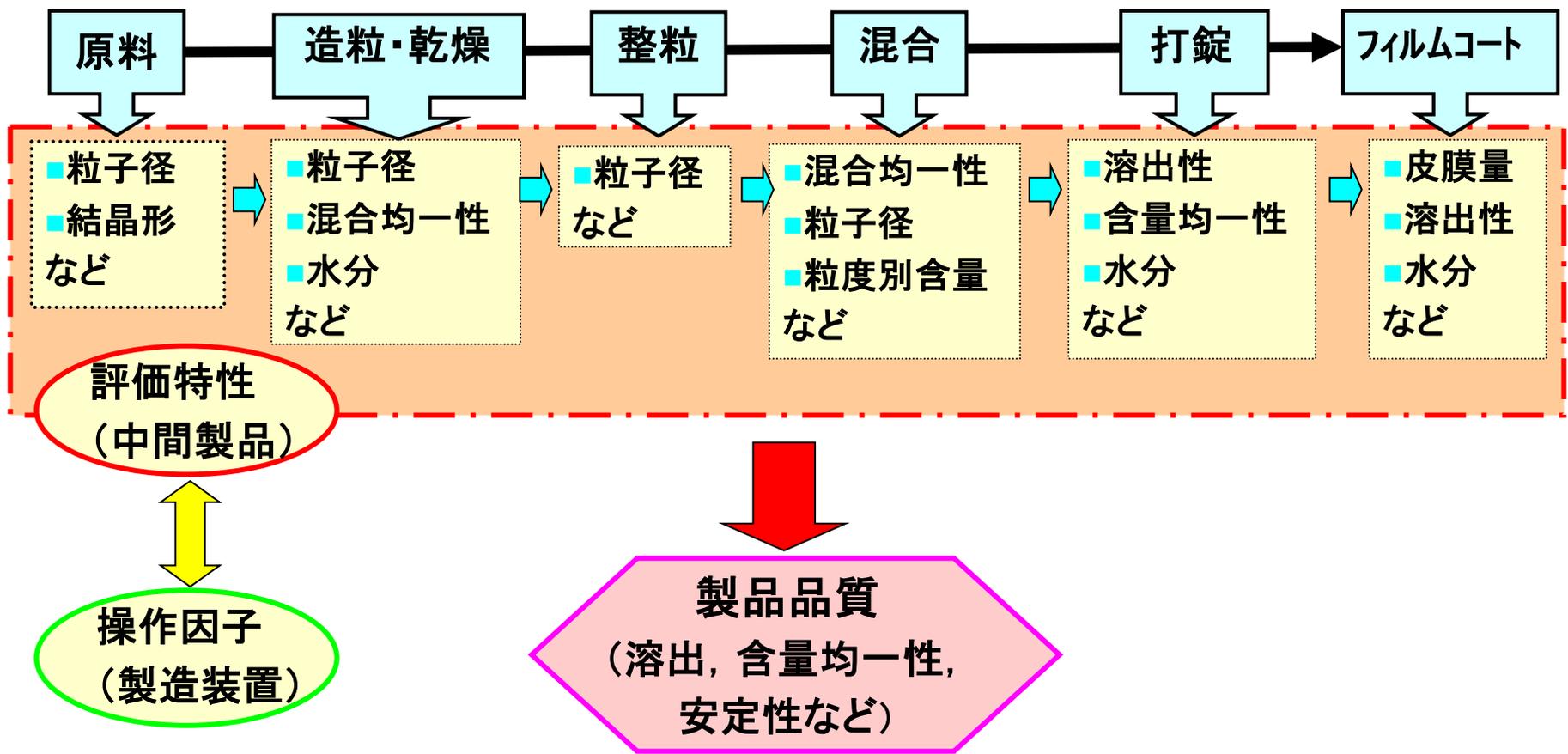


固形製剤製造工程における リアルタイムモニター手法の開発

第9回医薬品品質フォーラムシンポジウム

平成22年1月28日
(株)パウレック 技術本部
研究開発部
長門琢也

製剤工程における製品品質の変動要因



各工程の変動の積み重ねで最終製品の品質が作り上げられる



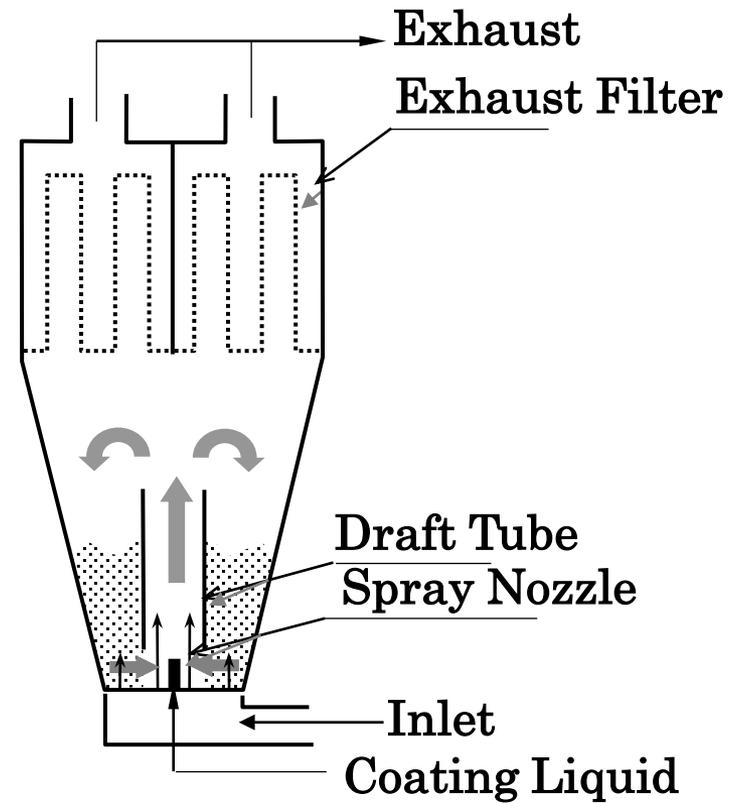
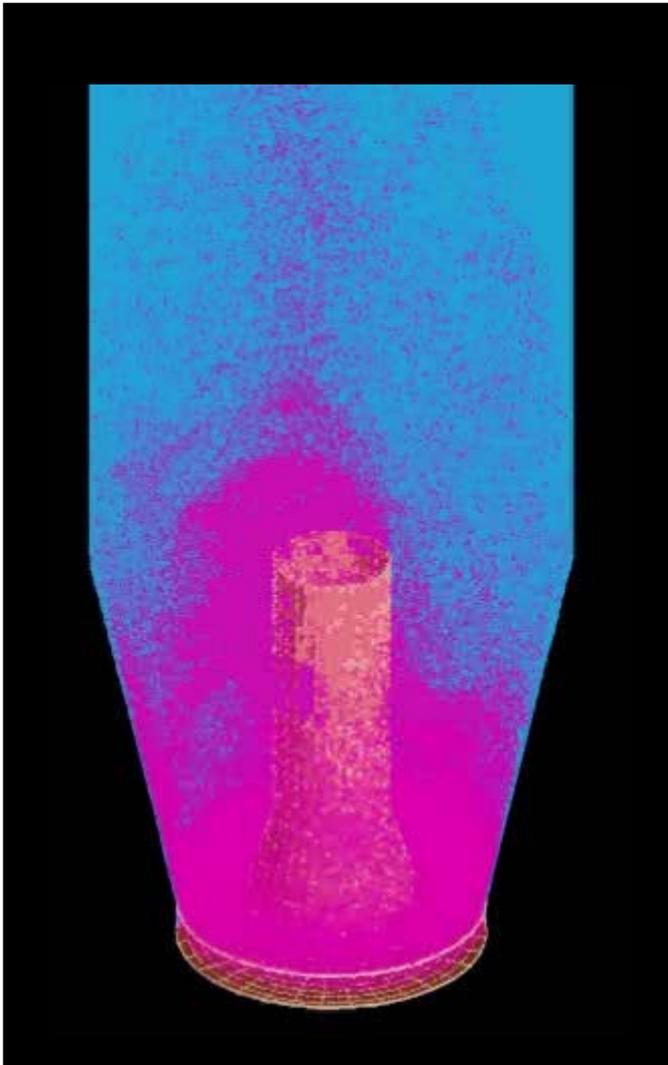
平成16年度から政策創薬総合研究事業ヒューマンサイエンス研究会において、固形製剤の単位操作工程における高度分析技術を用いた工程中の品質モニタリングの可能性について検討させていただきました。

これらの研究成果を中心に発表させていただきます。

弊社研究所設備（大阪粉体工学研究所）

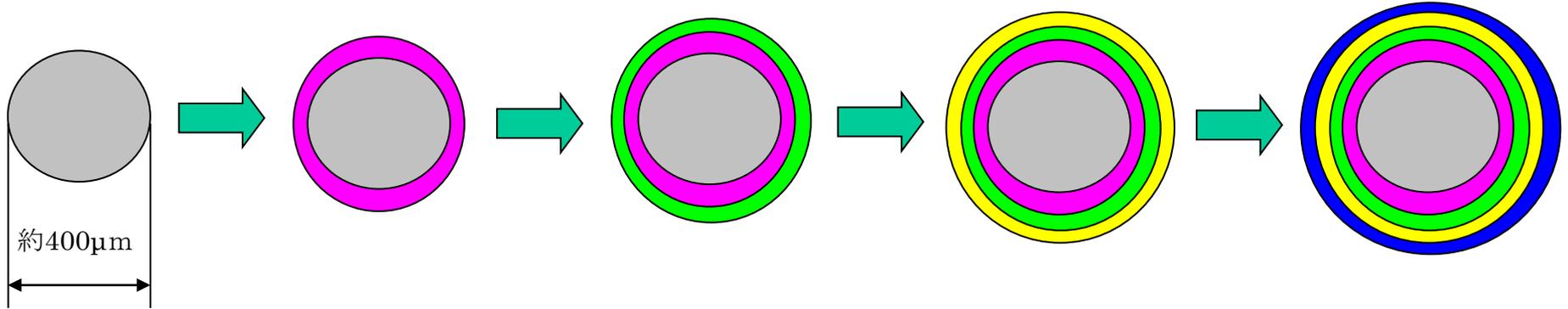


ワースタ流動層による粒子コーティング



ワースター流動層概略

レイアリング粒子の作製とSEM観察結果



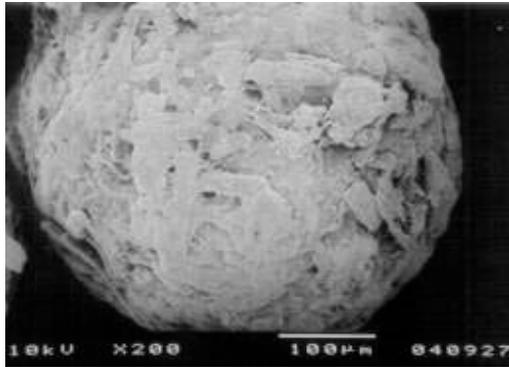
賦形剤粒子

アセトアミノフェン
8wt%

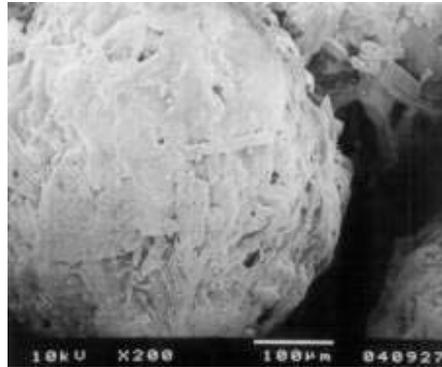
テオフィリン
8wt%

エテンザミド
8wt%

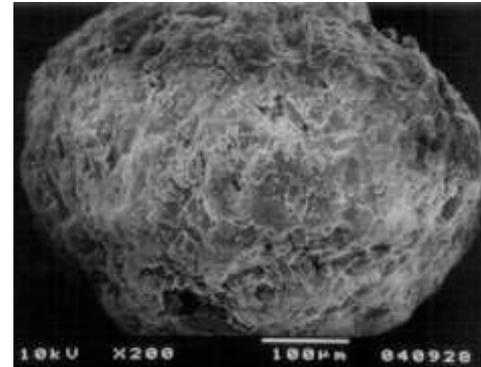
HPC-L1%
プロテクトコー
ティング



アセトアミノフェン
(8wt%)

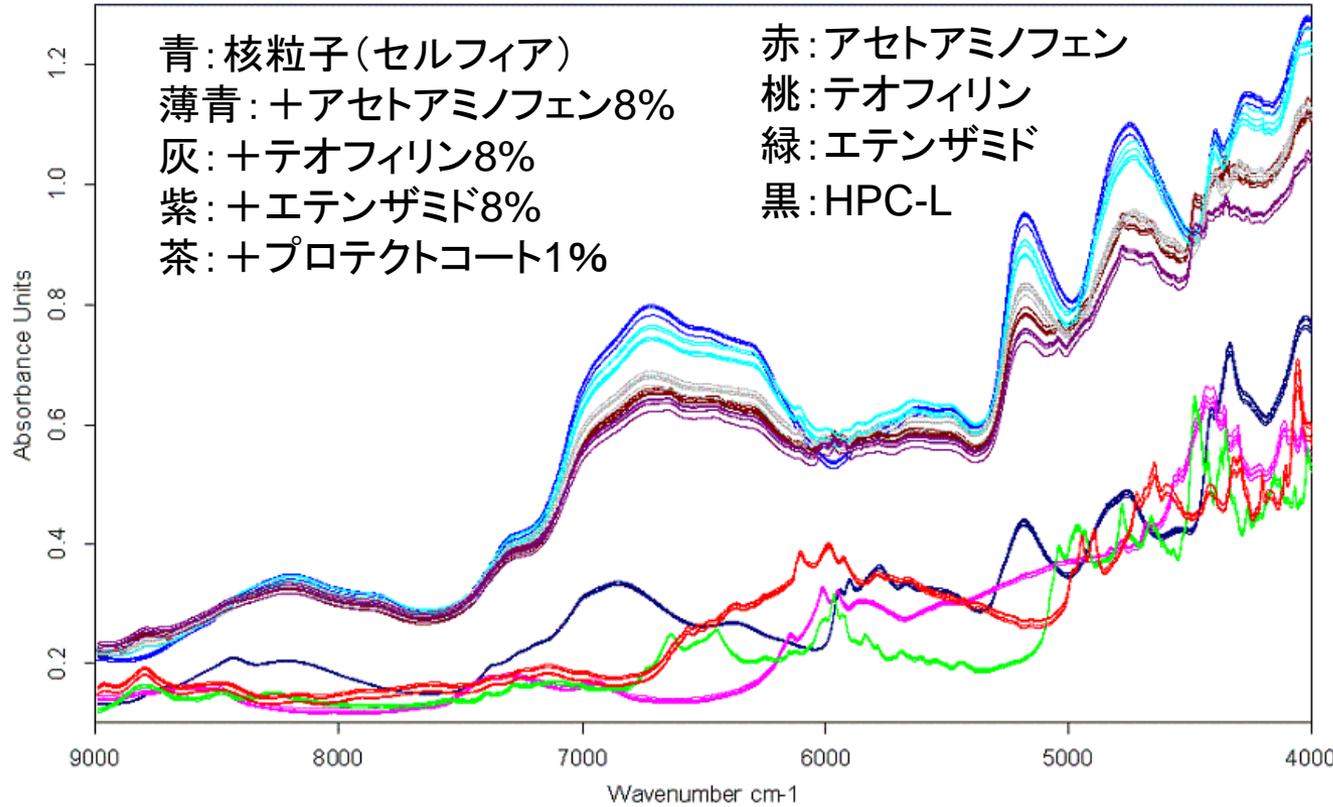


テオフィリン
(8wt%)



エテンザミド
(8wt%)

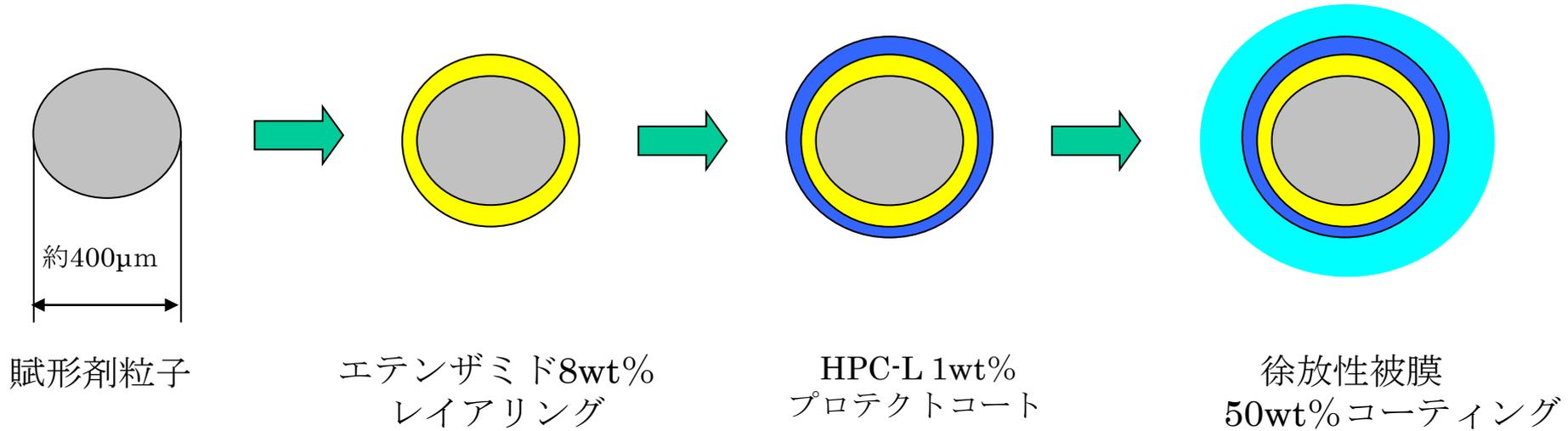
近赤外分析測定結果（レイアリング粒子）



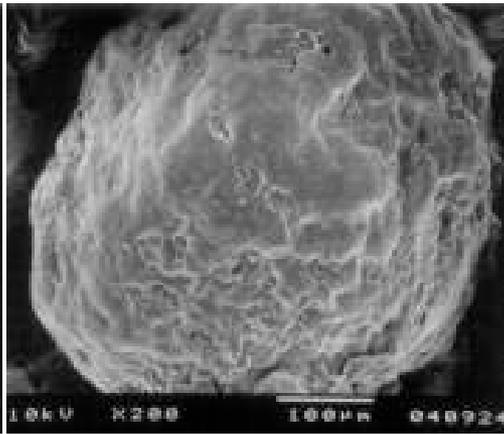
分析条件	
測定装置	Bulker Optics社製MPA
測定方式	拡散反射
分解能	4cm ⁻¹
スキャン回数	32回

いずれのレイアリング粒子についても核粒子セルフィアのスペクトル波形を示し、近赤外光は薬物層を透過していることが分かった。

コーティング粒子の作製とSEM観察結果



薬物レイヤリング
(8wt%)

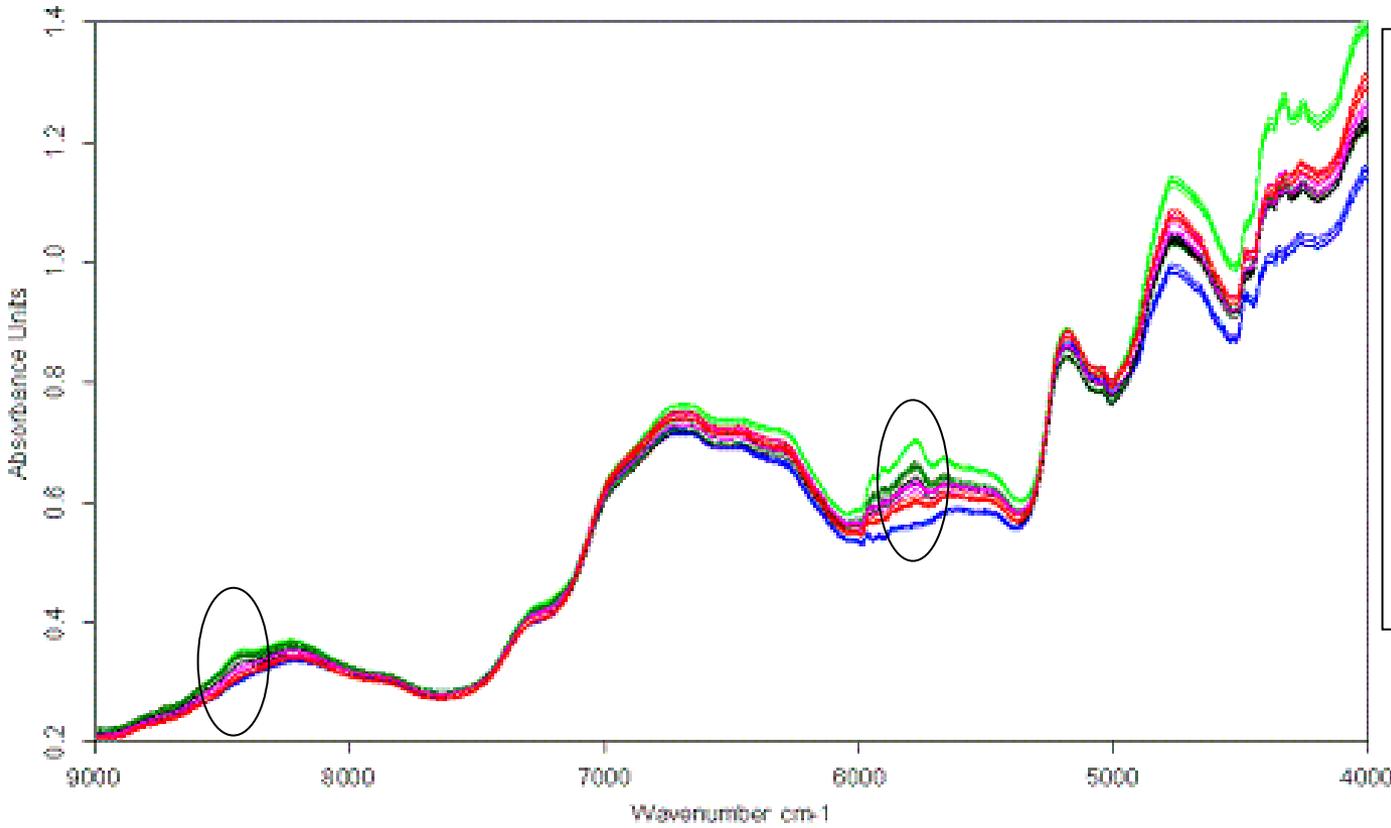


プロテクトコート
(1wt%)



徐放性コーティング
(50wt%)

近赤外分析測定結果（徐放性コーティング粒子）



分析条件	
測定装置	Bulker Optics社製MPA
測定方式	拡散反射
分解能	4cm ⁻¹
スキャン回数	32回

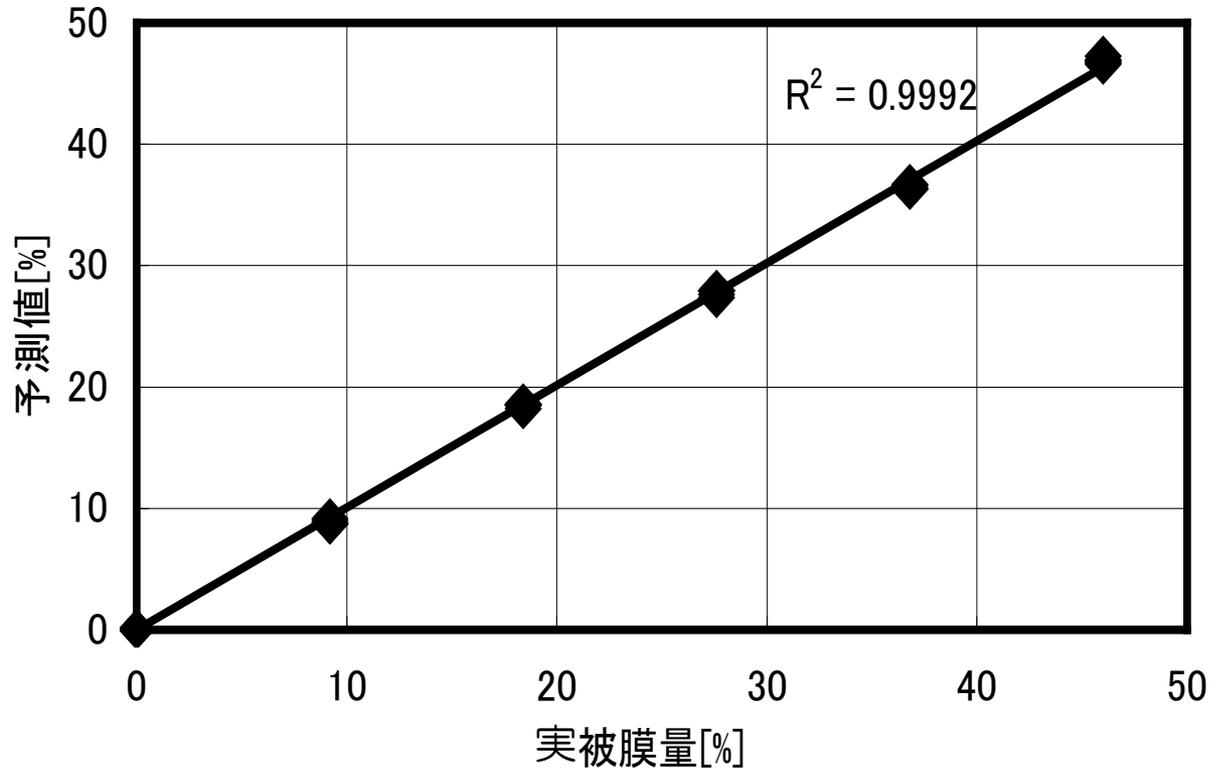
0%青 10%赤 20%桃 30%黒 40%緑 黄緑50%

8500cm⁻¹、5800cm⁻¹付近でコーティング剤増加による吸光の変化が確認できる。



多変量解析による実コーティング量との相関性

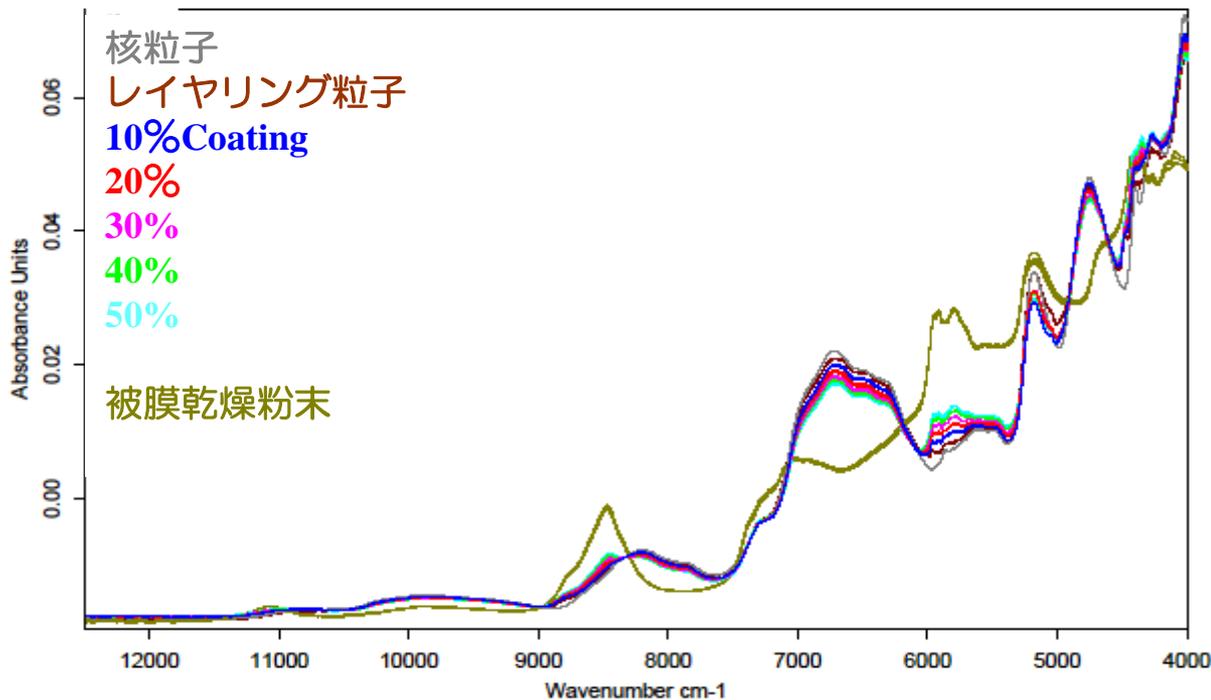
コーティング剤粉末の吸収波数域で解析



主成分数7、寄与率99.92[%]、標準誤差0.496

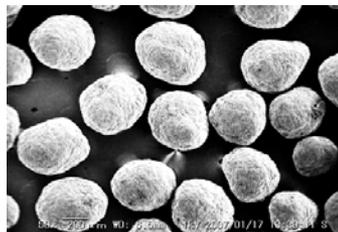
off-line測定で被膜定量の可能性を確認

近赤外分析結果（腸溶性コーティング粒子）



分析条件	
測定装置	Bulker Optics社製MPA
測定方式	拡散反射
分解能	8cm ⁻¹
スキャン回数	120回

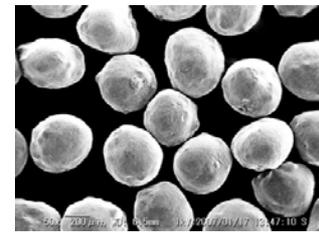
先の徐放性コーティング粒子のときよりも検量線精度はやや低い。



薬物
レイアリング

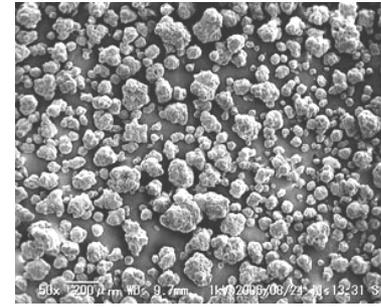
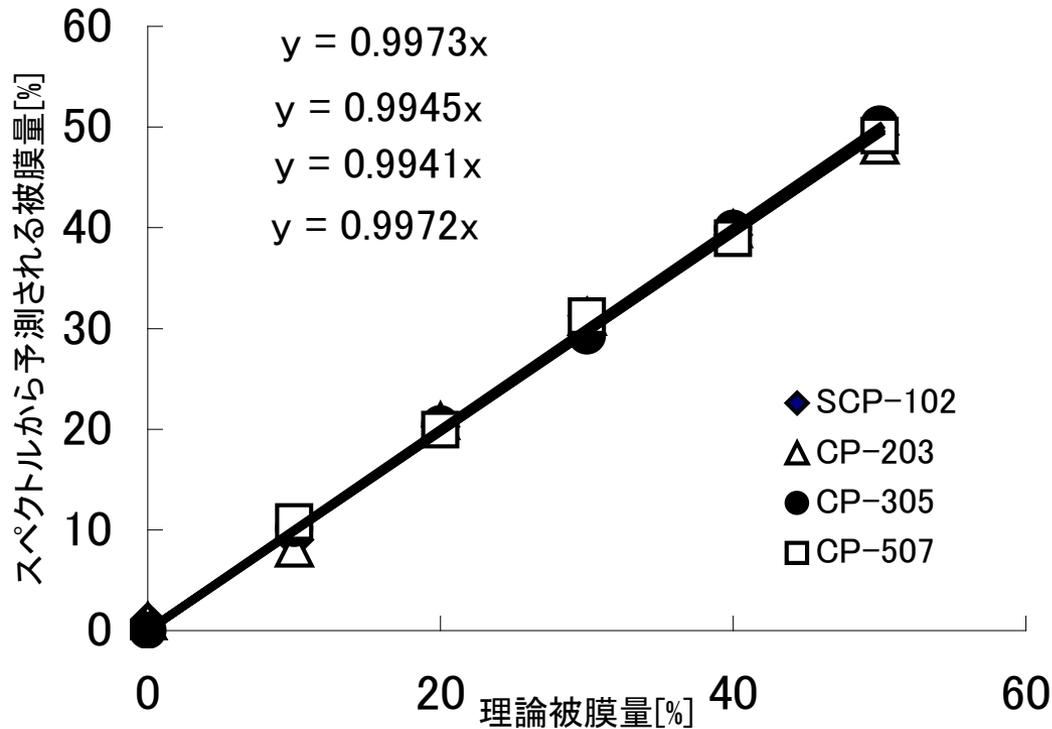


20wt%
コーティング

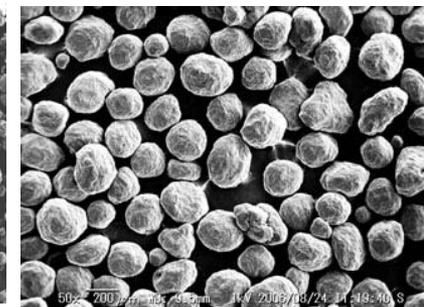


50wt%
コーティング

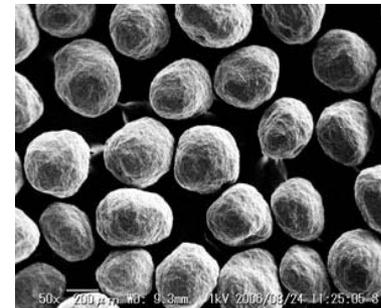
核粒子径の異なるコーティング粒子で得られる検量線



SCP-100



CP-203



CP-305

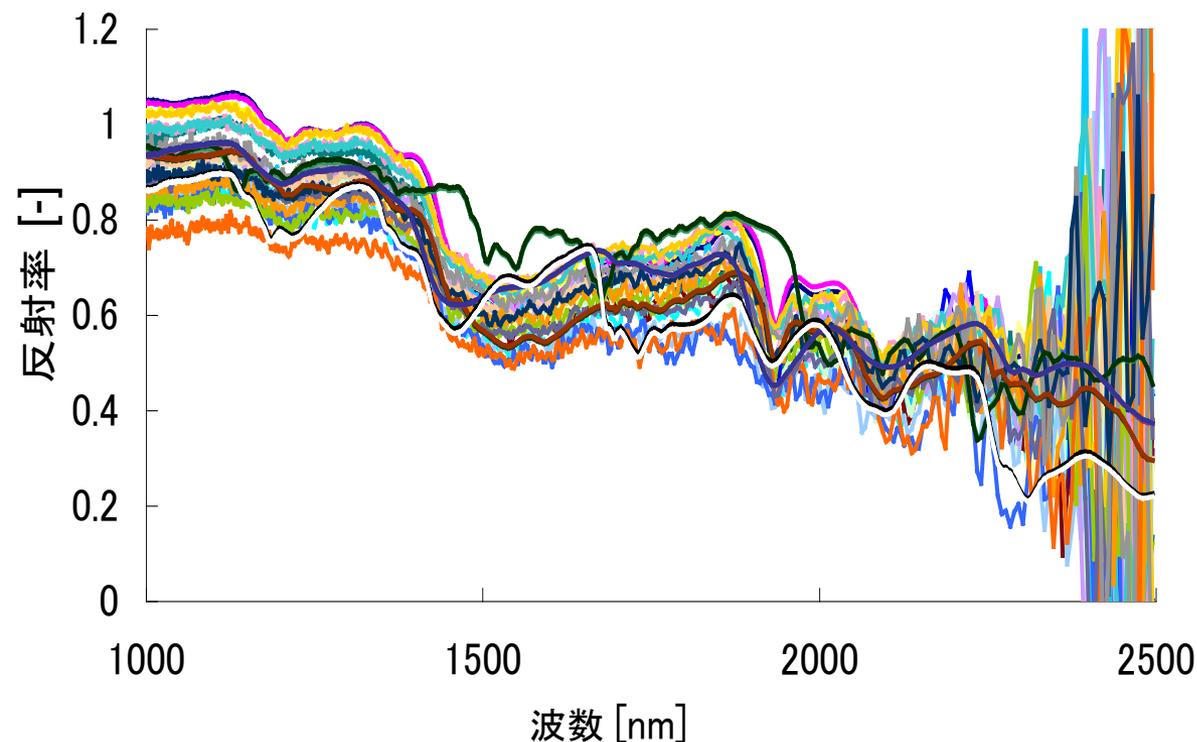


CP-507

すべてのコーティング粒子で寄与率99.4%以上の高い相関性を示す結果が得られた。

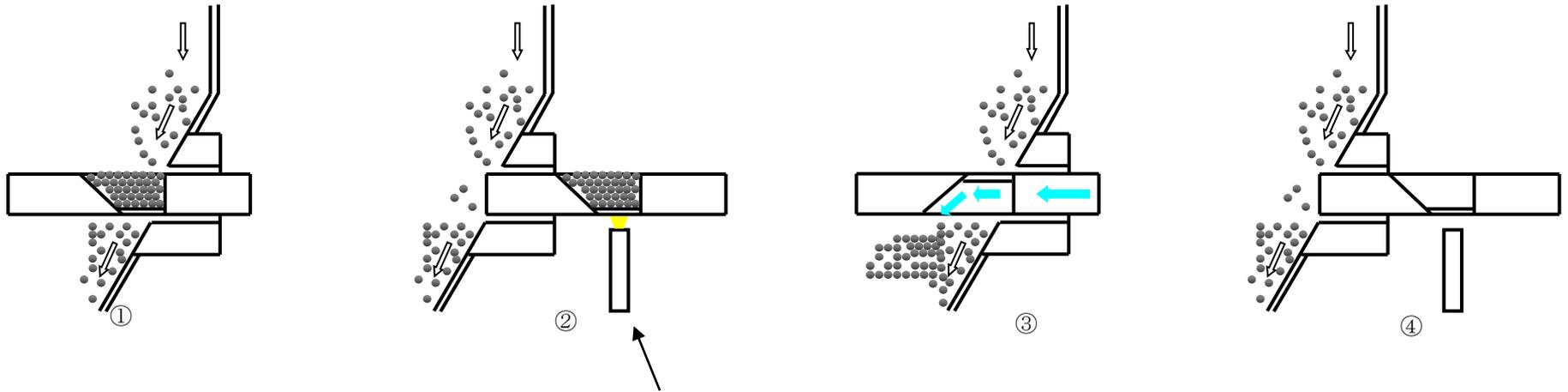
リアルタイム測定の可能性検討

NIRプローブを転動流動層内に直接挿入し、4成分粉体の混合状態をモニタリング



測定プローブ部位の粒子濃度変化、付着によって安定したスペクトルを得ることができなかった。

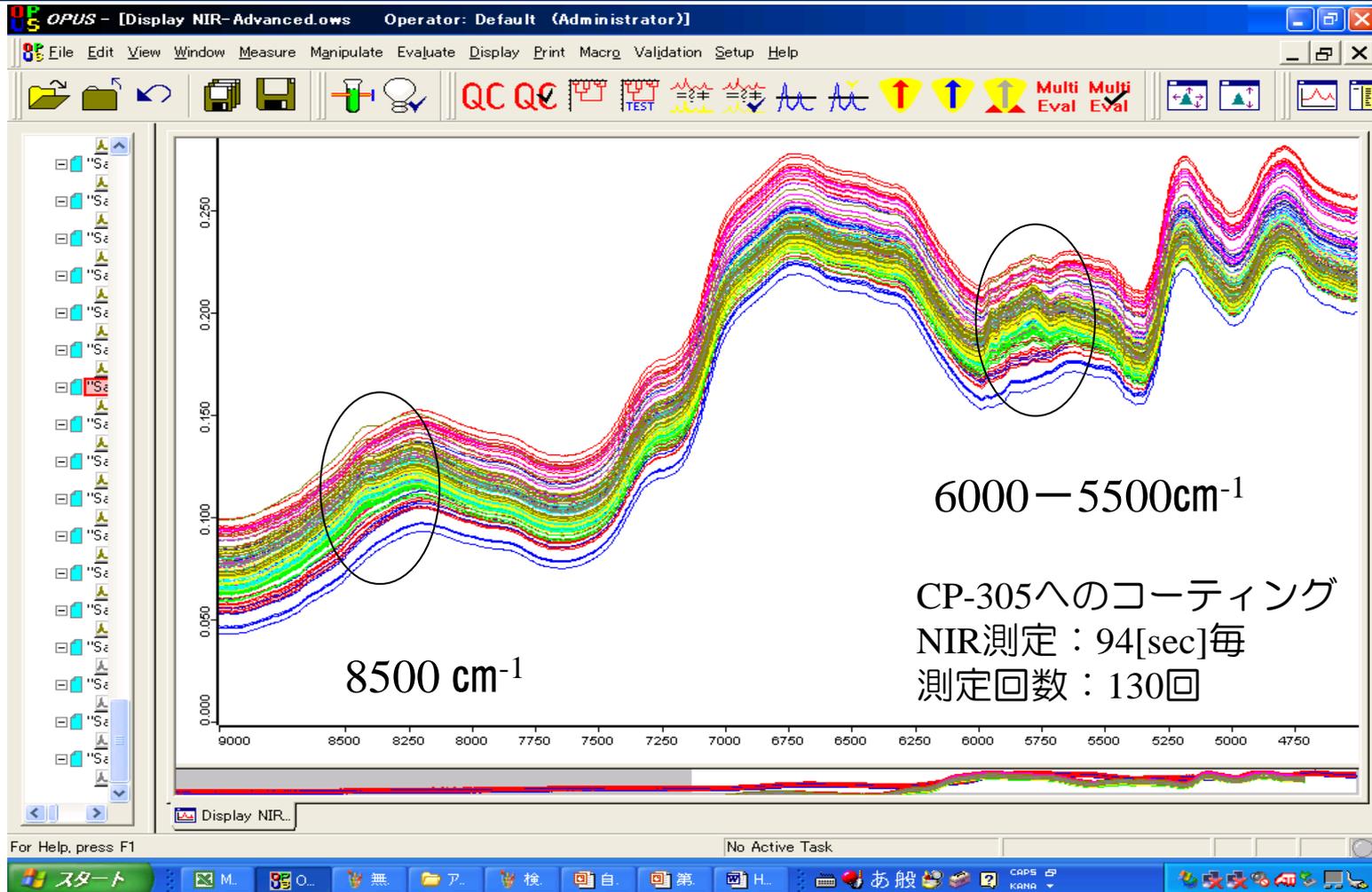
サンプリングプローブ方式の採用



近赤外測定プローブ

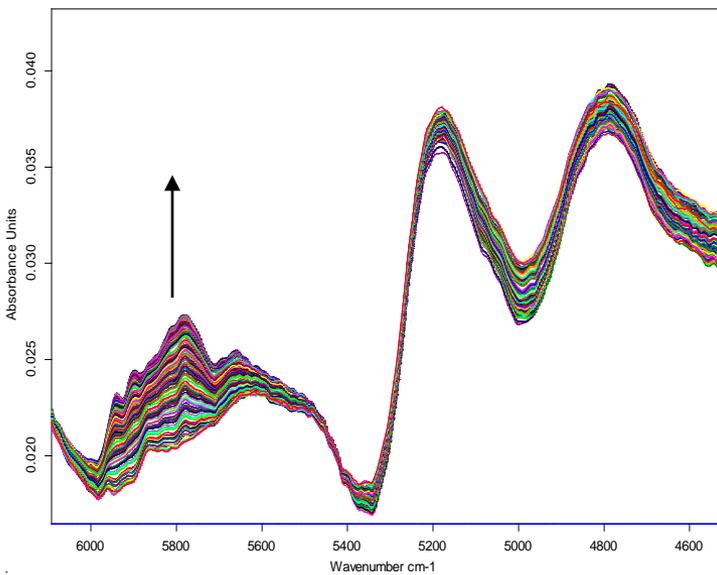


徐放性コーティング操作中のスペクトルの変化

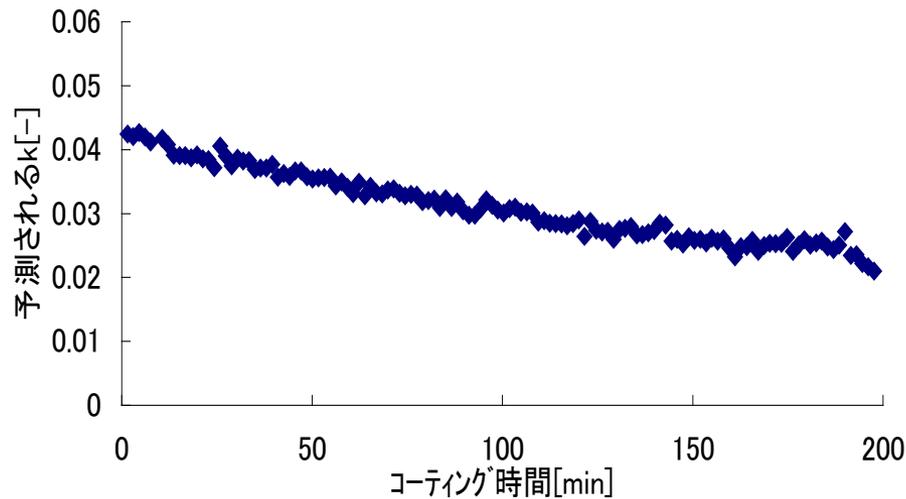
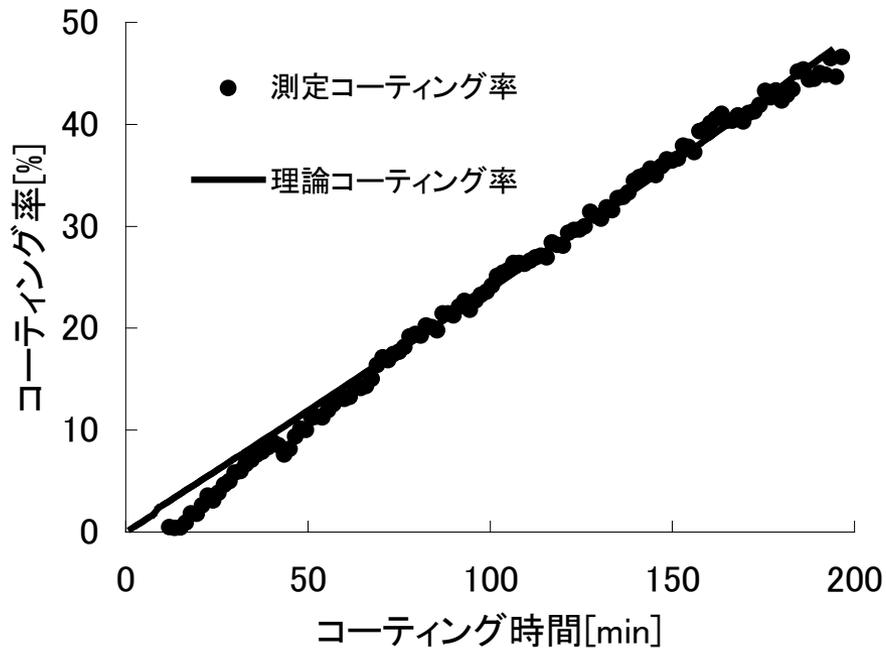


off-line測定と似た波形が得ら、コーティングの進行に伴う被膜成分による吸光の増加が確認された。

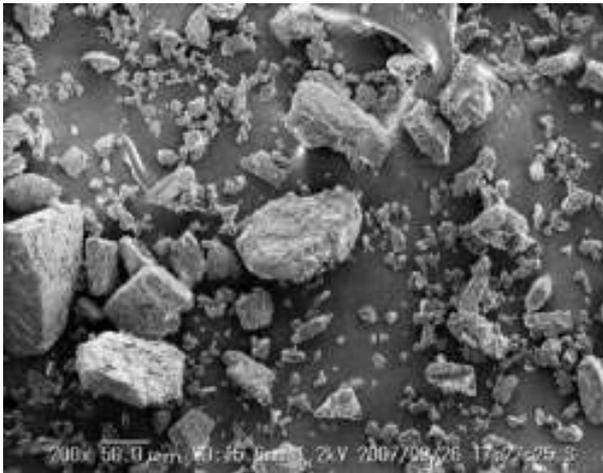
コーティング量や溶解速度定数のリアルタイム予測



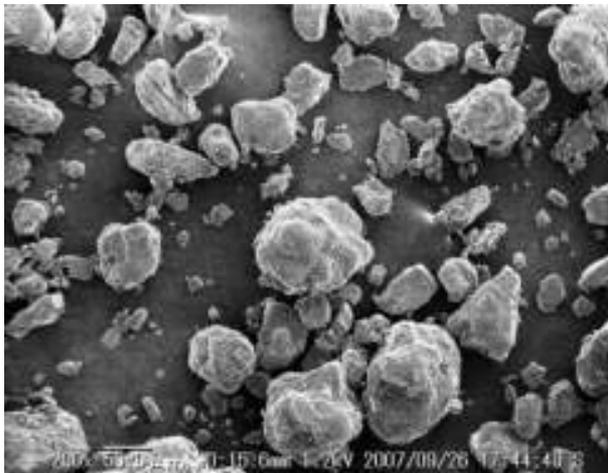
スペクトル処理後



微粒子コーティングの被膜量モニタリング



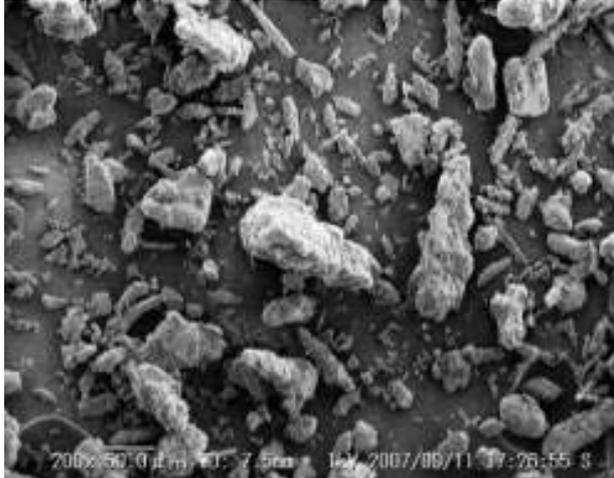
乳糖200M原末



30wt%コーティング粒子
(平均粒子径約80μm)



アセトアミノフェン原末

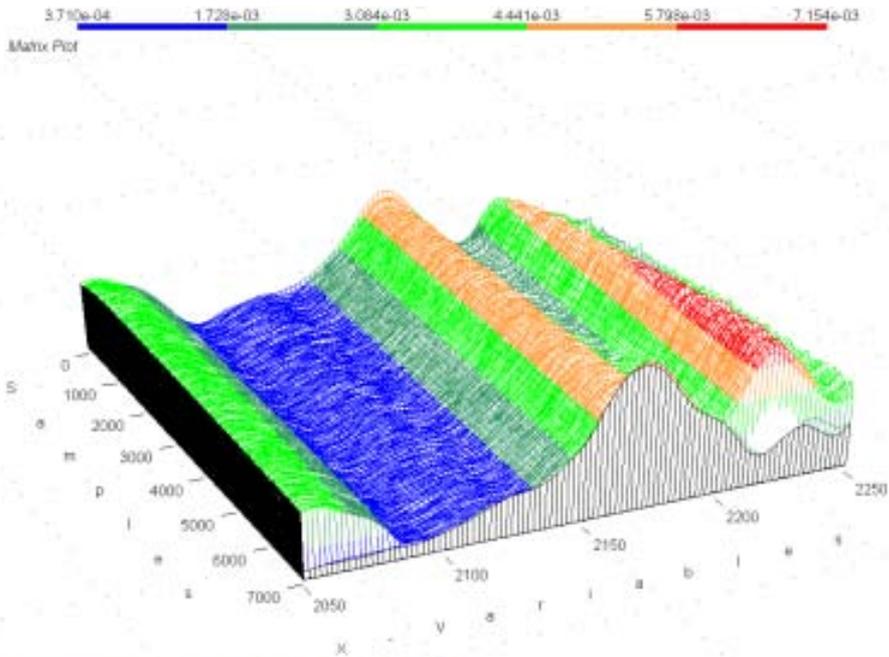


30%コーティング粒子
平均粒子径約60μm



近赤外分析結果（乳糖原末へのコーティング）

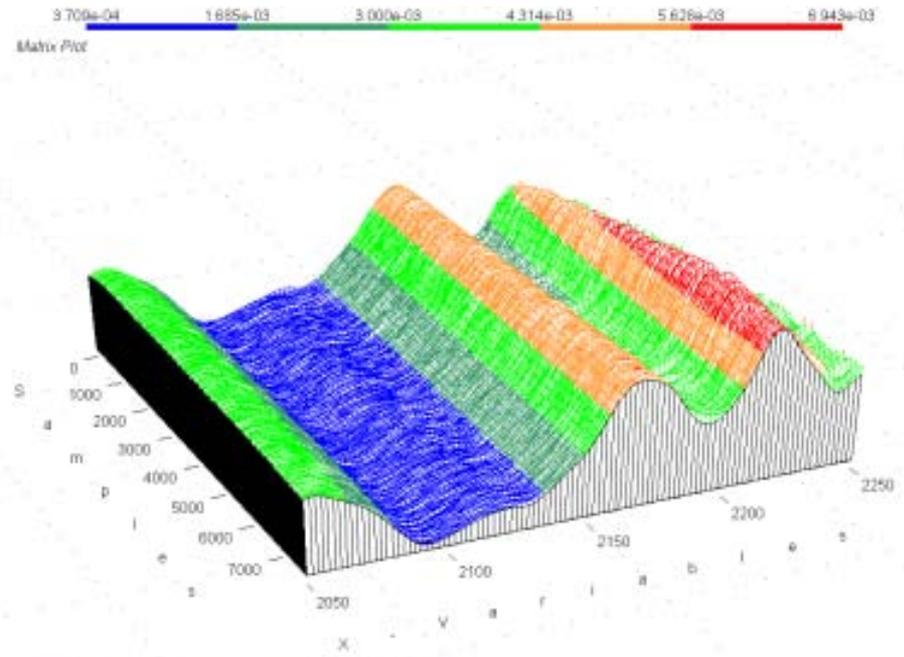
Test1



dr1_070905-2_Data, Sam Set: Selected Samples, Var Set: 2050-2250nm

相関係数：0.991

Test2



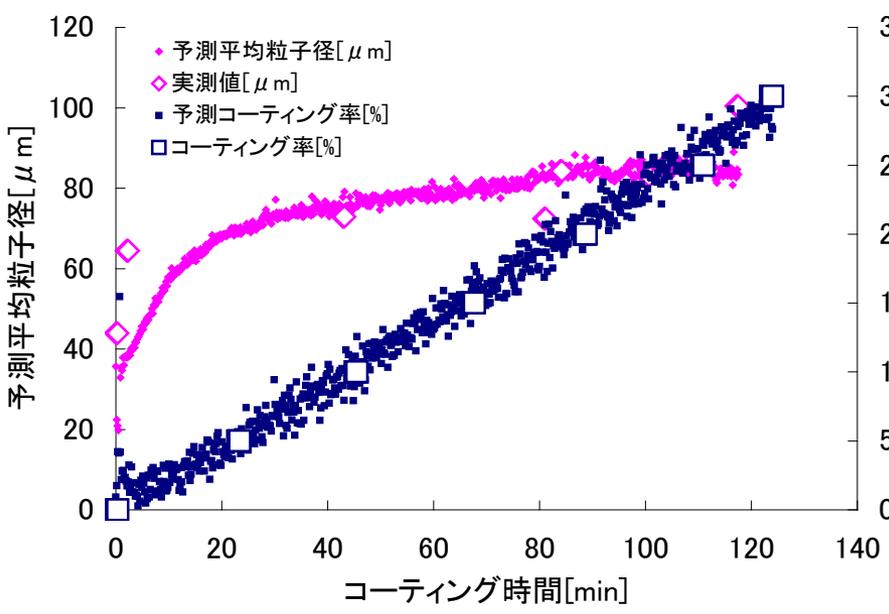
dr1_070905-3_Data, Sam Set: Selected Samples, Var Set: 2050-2250nm

相関係数：0.996

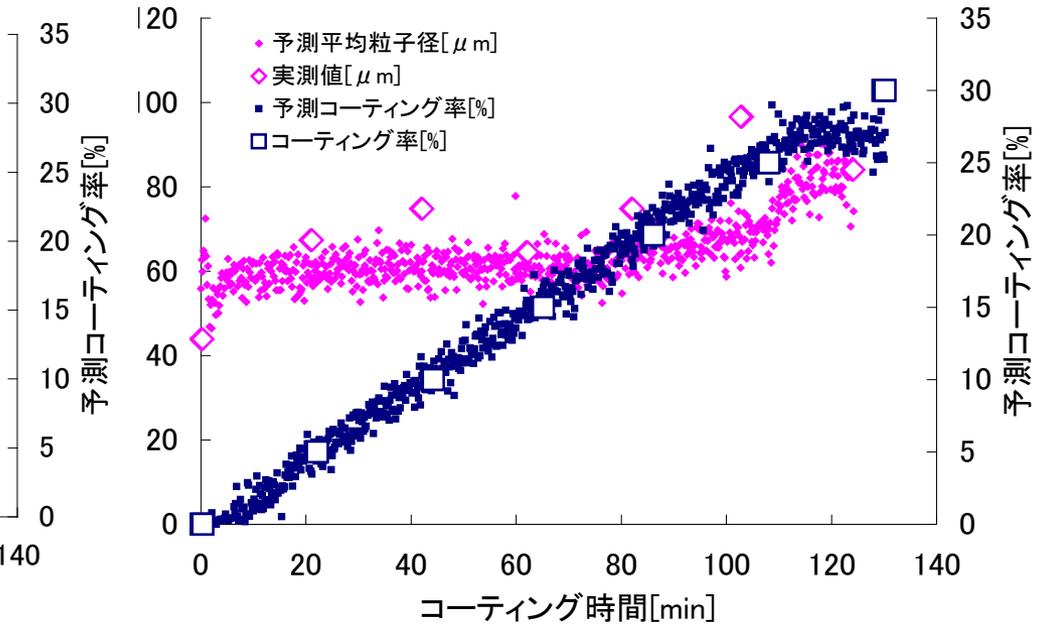
2050-2250nm波長において被膜の増加による吸収の増加が各テストにおいて確認される。本波長域はエチルセルロースの結合音域である。

平均粒子径及びコーティング量の予測（乳糖原末へのコーティング）

Test.1

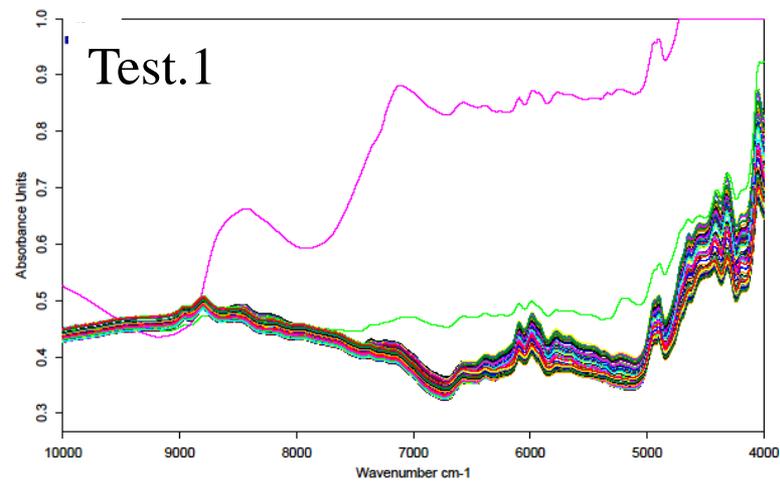


Test.2



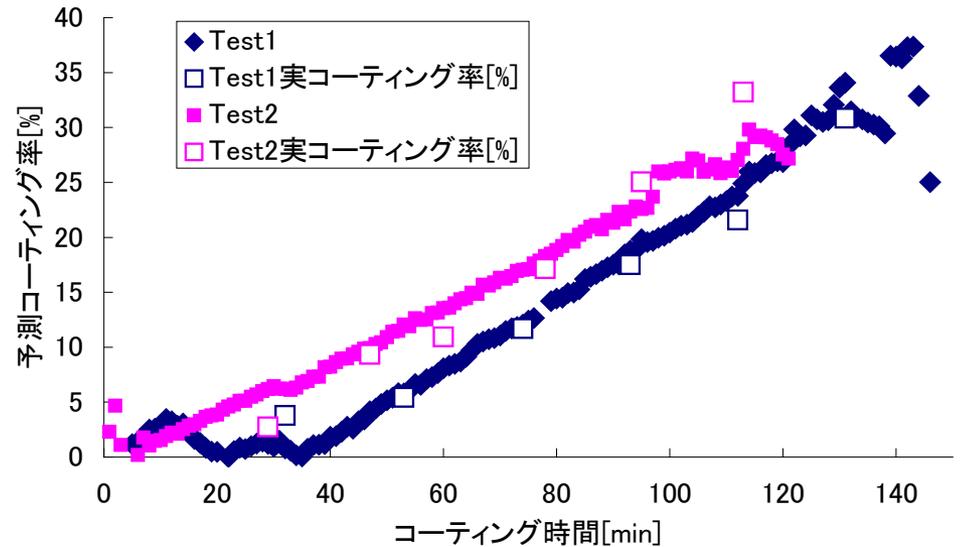
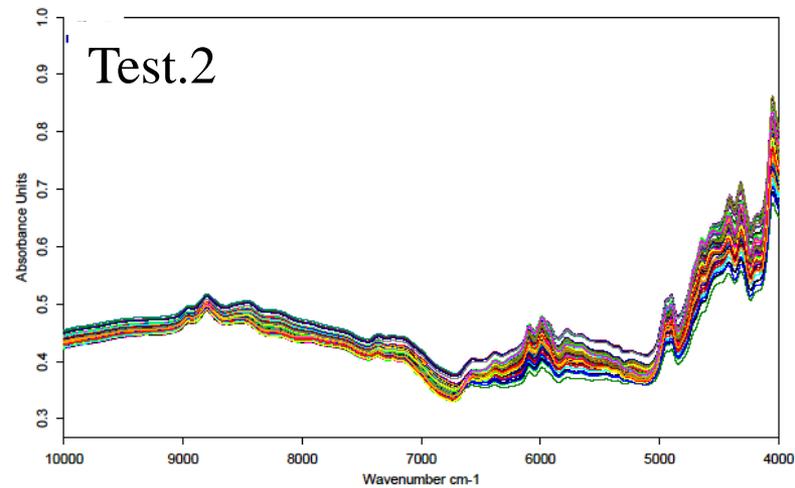
各テストからの平均粒子径及び理論コーティング率の予測値を示す。概ね良好な予測がされていることがわかる。但しTest2の粒子径は検量線の相関性の関係で予測値が少し前後していることがわかる。

近赤外分析結果（薬物原末コーティング）とリアルタイム予測

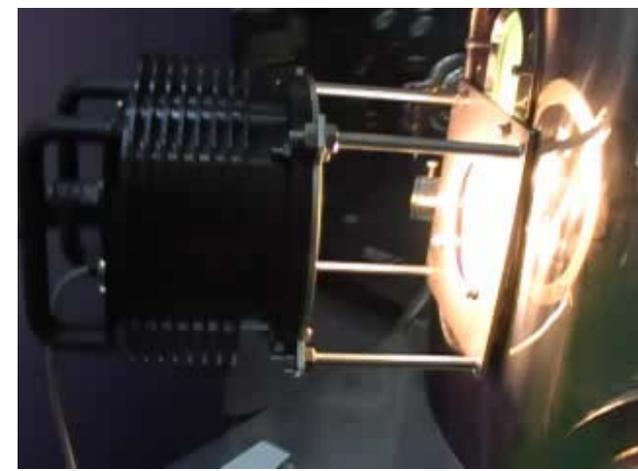
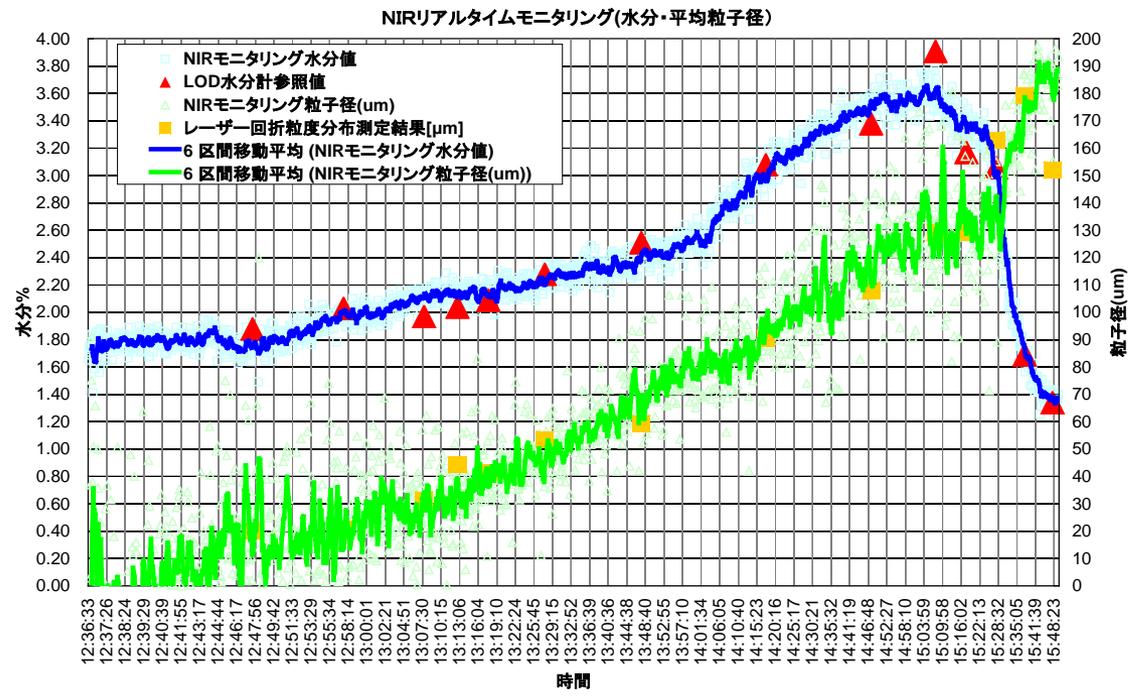


分析条件

測定間隔[sec] : 60
分解能[cm⁻¹] : 32
測定時間[sec] : 6
スキャン回数 : 32

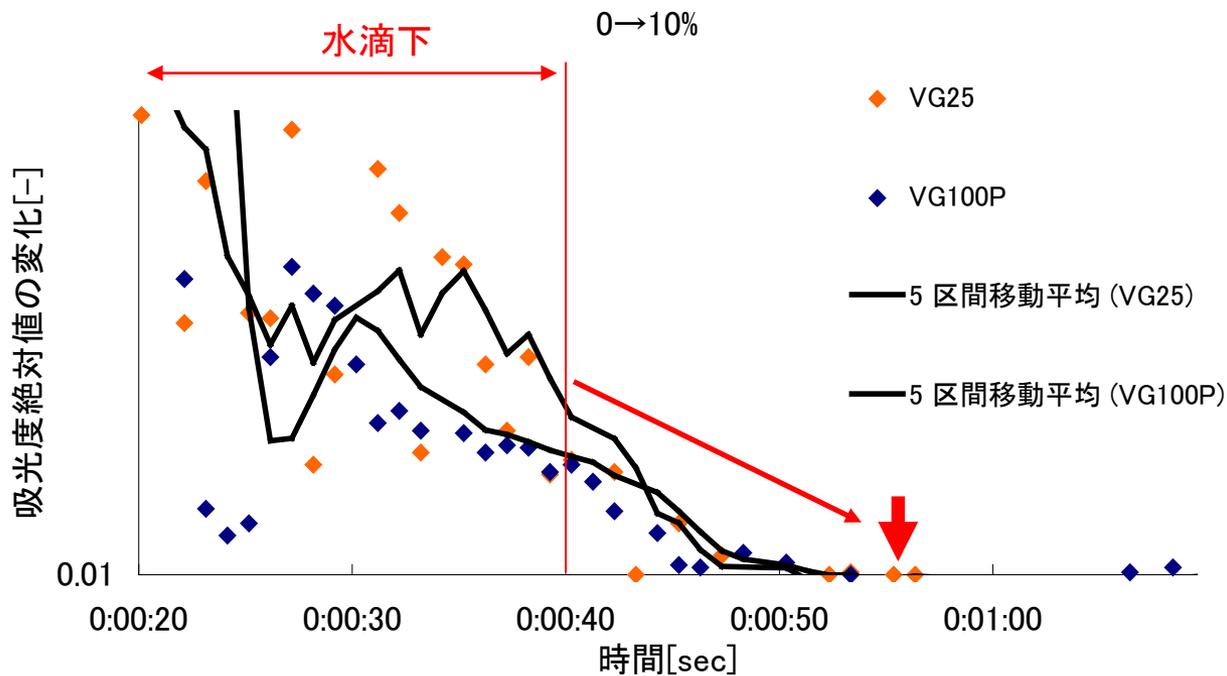


流動層造粒におけるNIR技術による水分・粒度のモニタリング



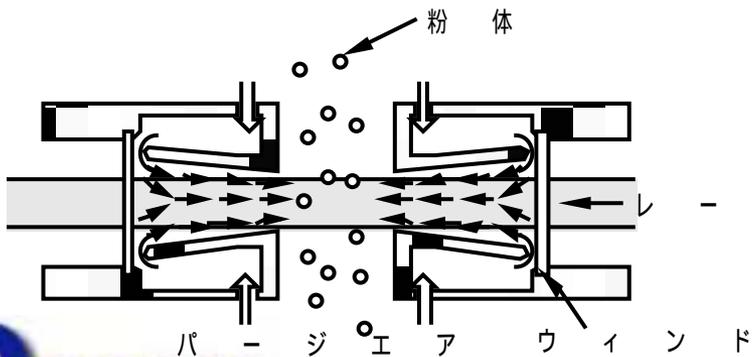
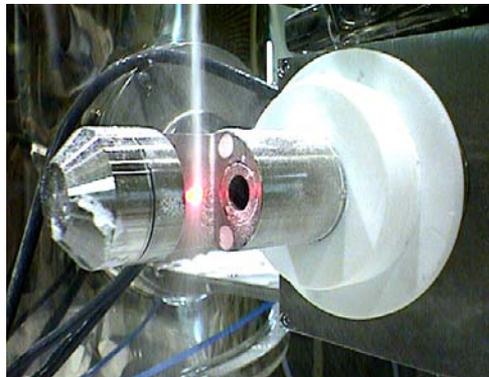
適切な焦点距離に設定する。
粉体の付着などが発生するときにはエアパーージなどを採用。

高速攪拌造粒におけるNIR技術による水分モニタリング

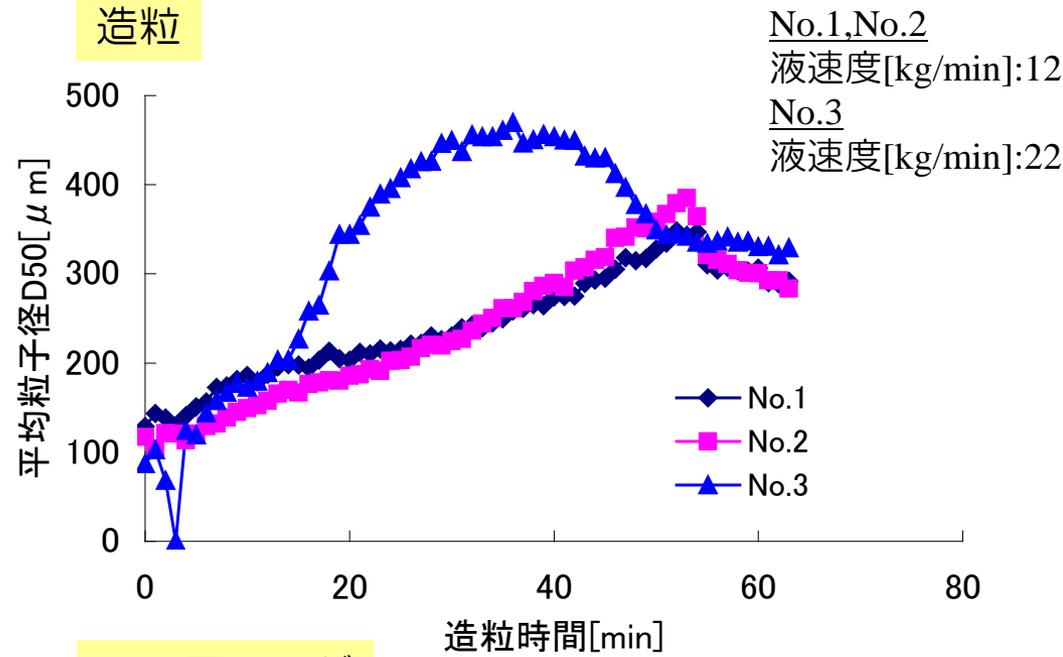


水滴下時点から混合が進行している。
終点は滴下終了後15秒程度で混合が完了している。

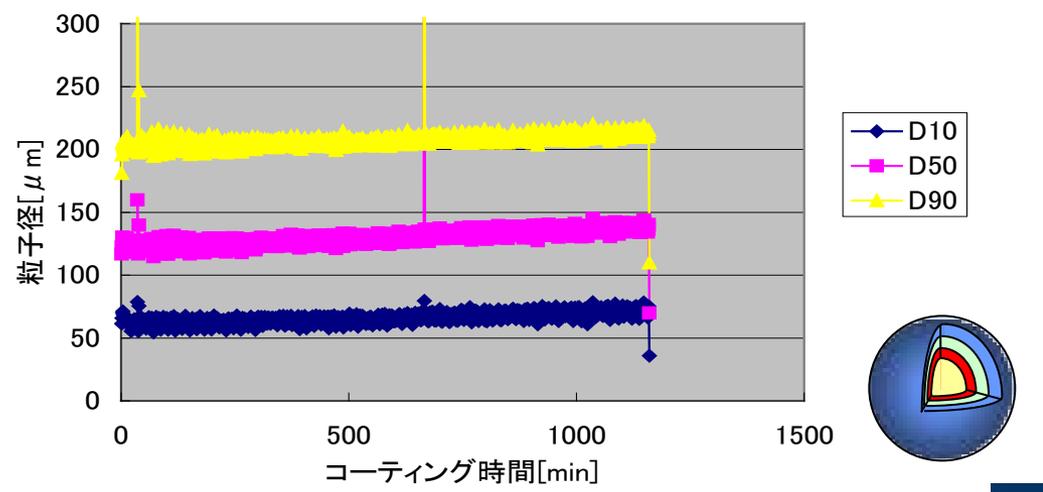
流動層造粒・コーティングにおけるレーザーによる粒子径モニタリング



造粒



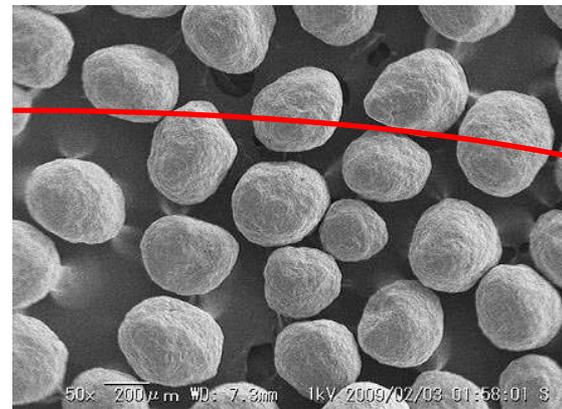
コーティング



流動層造粒・コーティングにおけるFBRMによる粒子径モニタリング

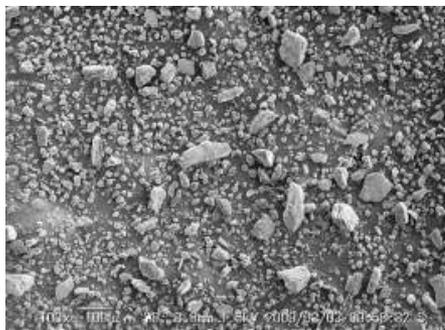
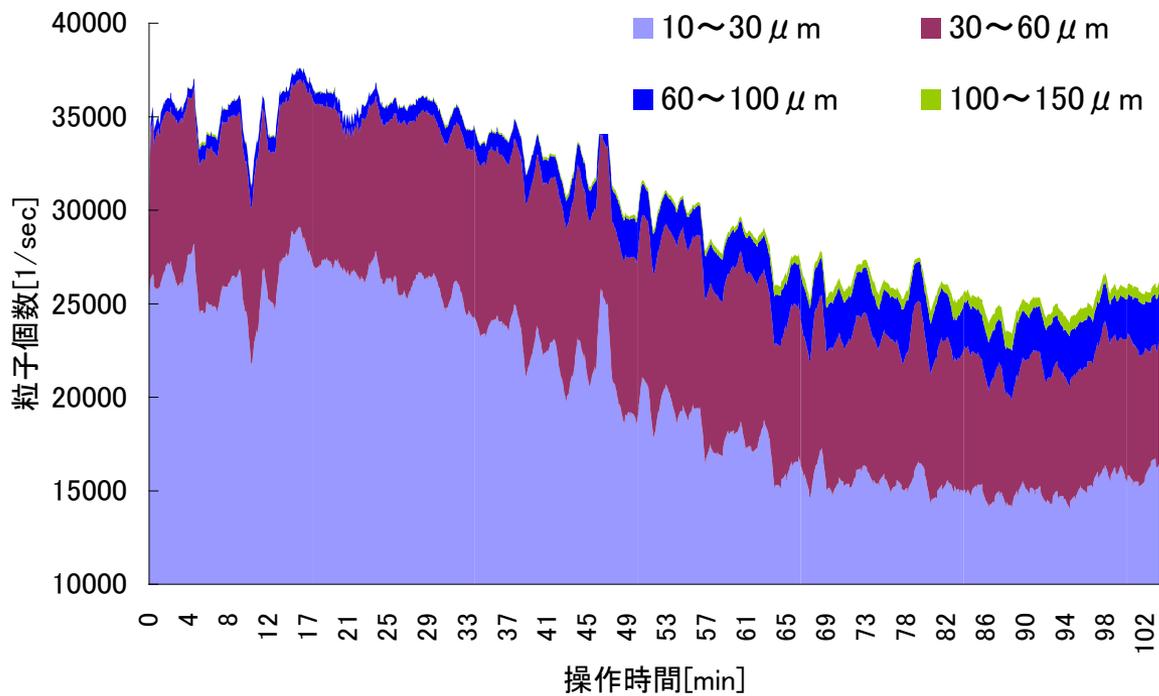


間欠エアパージ方式
粒子濃度が一定となる。

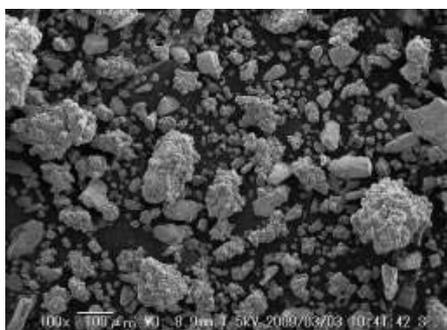


遮光長さを個数分布として測定

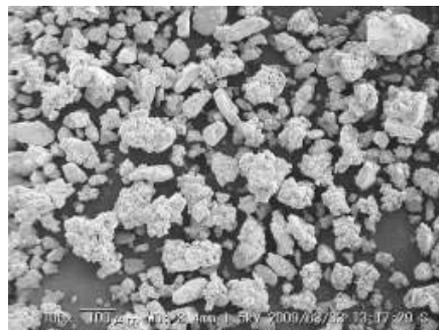
リアルタイム測定結果



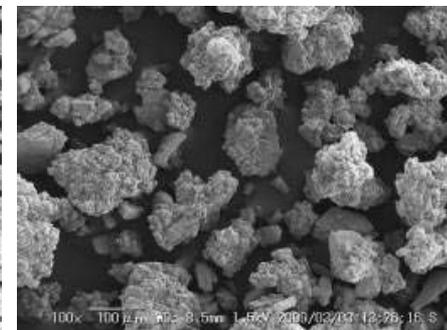
スプレー:0kg



スプレー:4kg



スプレー:8kg

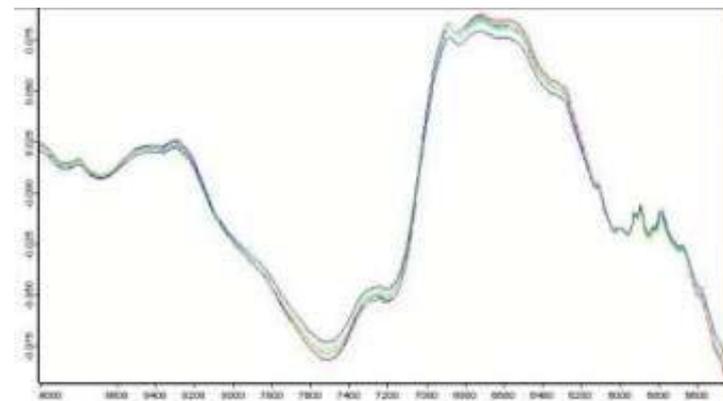


スプレー:10kg

錠剤コーティングにおけるNIR技術によるモニタリング



錠剤コーティングにおけるNIR技術によるモニタリング



検討したモニタリングツールと単位操作工程

モニタリングツール	単位操作工程	測定項目	サンプリング方法
NIR	流動層造粒 流動層粒子コーティング 微粒子コーティング 攪拌造粒 錠剤コーティング	水分 含量 粒子径 (溶出予測)	接触式 非接触式
レーザ	流動層造粒 流動層コーティング	粒子径 (体積基準)	接触式
FBRM	流動層造粒	粒子径 (個数基準)	接触式