

近赤外分光法と攪拌消費電力を用いた高速攪拌造粒法における造粒機構の解析

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-05-14 キーワード: 作成者: 小柳, 敬太 メールアドレス: 所属: |
| URL | https://mu.repo.nii.ac.jp/records/1554 |

博士學位論文

内容の要旨及び論文審査結果の要旨

第 58 号

2021年3月

武蔵野大学大学院

は し が き

本号は、学位規則（昭和28年4月1日文部省令第9号）第8条による公表を目的として、
2021年3月16日に本学において博士の学位を授与した者の論文内容の要旨及び論文審査の
結果の要旨を収録したものである。

目 次

| 氏 名 | 学位記番号 | 学位の種類 | 論 文 題 目 | (頁) |
|-------|---------|----------|-------------------------------------|-----|
| 小柳 敬太 | 博士甲第58号 | 博士 (薬科学) | 近赤外分光法と攪拌消費電力を用いた高速攪拌造粒法における造粒機構の解析 | … 1 |

| | |
|---------|-------------------------------------|
| 氏名 | 小柳敬太 |
| 学位の種類 | 博士（薬科学） |
| 学位記番号 | 甲第58号 |
| 学位授与の日付 | 2021年3月16日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 |
| 学位論文題目 | 近赤外分光法と攪拌消費電力を用いた高速攪拌造粒法における造粒機構の解析 |
| 論文審査委員 | 主査 武蔵野大学 教授 穴田仁洋 |
| | 副査 武蔵野大学 教授 大塚誠 |
| | 副査 武蔵野大学 教授 川原正博 |

論文内容の要旨

【緒言】

造粒工程は、医薬品の製造工程においてプレ混合、乾燥、整粒等と並んで最も重要な工程の1つである。特に、高速攪拌造粒法（HSWG）は良好な流動性および打錠性をもつ顆粒を効率的かつ迅速に得ることができ、高速打錠に適している。高速攪拌造粒法ではアジテータ回転数、チョッパ回転数、バインダー添加量、バインダー添加時間等の多くのプロセスパラメータが製品特性に影響を与える。HSWGに添加する水分量を制御することの重要性は、以前の多くの研究からよく知られているが、製剤の医薬特性を最適化するための造粒プロセスの水分分布の分子メカニズムはまだ明らかにされていない。これは、製剤の配合が複雑すぎて、攪拌造粒における粉末粒子と結合液との間の分子メカニズムを分析できないためである。

従って、本研究では、HSWGプロセスに対してインライン近赤外分光法（NIRS）と攪拌消費電力（APC）を同時に測定した。更に、賦形剤（乳糖・コーンスターチ）の、水による溶解と膨張の影響を排除する為に、造粒試料を粒子径の小さいガラスビーズとした。HSWGプロセスにおけ

る結合液の分子レベルの役割を詳細に明らかにするために、粉末粒子と混練液の間の分子間相互作用について、NIRS と消費電力の両データに基づいて多変量回帰分析による分析を行った。

【試験方法】

Fig. 1 に、NIRS と消費電力モニタリングシステムを搭載した攪拌造粒機を示した。攪拌造粒機は、ハイスピードミキサ (FS2, Earthtechnica Co., Ltd.) を用いた。NIR スペクトルの測定には、近赤外分光光度計とプローブを使用した。攪拌消費電力の測定は、データロガーを使用した。得られた NIR スペクトルは解析ソフトによって主成分分析 (PCA) および PLSR 回帰分析を行った。

実験条件を Table 1 に示した。ガラスビーズのみを造粒する実験は処方 1、ガラスビーズとヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L) 粉末を造粒する実験は処方 2 とした。バインダーは精製水を使用した。処方 1 では、ガラスビーズを缶体内に入れ、アジテータを 600 min^{-1} 、チョッパを 2000 min^{-1} の一定速度で回転させた。精製水は攪拌開始時から 10 mL/min の速度で滴下し、36 min 間で合計 360 mL 滴下した。精製水の滴下終了後、攪拌のみを 4 min 行い、装置を停止した。処方 2 では、ガラスビーズと HPC-L 粉末を缶体内に入れ、処方 1 と同じ速度で回転させた。更に、精製水滴下前に試料混合のために 5 min 予備攪拌をした。精製水は予備攪拌終了から 10 mL/min の速度で滴下し、36 min 間で合計 360 mL 滴下した。滴下終了後、攪拌のみを 4 min 行い、装置を停止した。

NIR スペクトルの測定は、10 s ごとに測定した。消費電力は毎秒 1 データずつ記録し、10s ごとの平均値とした。どちらも攪拌開始から終了までを測定し続けた。造粒中の変化を解明する為に、測定した NIR スペクトルに対して主成分分析 (PCA) を行った。2 次微分およびスムージングによって NIR スペクトルを補正した後、主成分分析を実行した。分析によって得られたスコア、ローディングを評価した。

造粒中の含水率および APC を予測する検量モデルを作成するために、NIR スペクトル、消費電力、含水率をセットとし、処方 1 で合計 720 のデータセットを得た。その後、全データの 20% をバリデーション用データとした。含水率は試料の含水率を 0 wt% として、滴下した精製水の量から求められる計算値とした。スムージングによって NIR スペクトルを補正した後、目的変数を含水率、APC、説明変数を NIR スペクトルとして SEV を最小にする検量モデルを部分最小二乗回帰分析 (PLSR) によって作成し、検量モデルを評価した。処方 2 でも、同様に 810 のデー

タセットを得て評価した。

【結果・考察】

NIR スペクトルを 2 次微分及びスムージングで変換後、多変量解析による PCA を行った。Fig. 3(a)、(b)に、処方 1 の HSWG プロセスで得られた成分 1、2 のスコアとローディングを示した。成分 1 及び成分 2 のスコアの増減、ローディングのピークから、成分 1 は粒子周囲に存在する自由水、成分 2 は粒子同士の粒子間結合に使用される結合水であると言える。自由水は含水率の増加とともに増大を続けるが、600~900 s 間では造粒が進行することで成分 2 の結合水が増えて、自由水は増加しなくなる。含水率が 20 wt%を超えると、スラリーになり結合水は減少して、自由水は増加する。この結果は成分 1、2 ともに含水率の変化との間に密接な関係があることを示した。Fig. 3(c)、(d)に、処方 2 の HSWG プロセスで、PCA で得られたスコアとローディングを示した。Fig. 3(a)、(b)と同様に見ると、成分 1 は結合水、成分 2 は自由水および結晶水であると言える。

Fig. 4(a)に、処方 1 のアジテータ、チョップ攪拌消費電力の時間プロファイルを示した。APC は、含水率の増加によって増加と減少を繰り返した。Fig. 3 (a)と比較すると、300~1200 s 間で APC と成分 2 のスコアが同様のパターンを示した。更に、1350 s で APC は大きく減少し、成分 1 のスコアが増加した。含水率の増大による NIR スペクトルと APC の変化には相関性があるといえる。更に、造粒に影響する結合水からスラリーを構成する自由水への水分子の遷移を、NIR スペクトルと APC から評価できる。Fig. 4 (b)に、処方 2 の時間プロファイルを示した。Fig. 3 (c)と比較することで、処方 2 でも、含水率の増大による NIR スペクトルと APC の変化に相関性があるといえる。

PLSR によって作成された検量モデルから、処方 1 の HSWG プロセスについて、含水率と APC の実測値と予測値との間に十分な線形関係があった。Fig. 6(a)に、この検量モデルの回帰ベクトル (RV) を示した。含水率の検量モデルの RV は、7374、5392、5230 cm^{-1} で正のピーク、6757、5291、4944 cm^{-1} で負のピークを示した。水の滴下によって総水分量が増えるため、水に起因する 7374、5392、5230 cm^{-1} の正のピークが増加した。また、水の添加によって主にスラリー化が進行したため、結合水に起因する 5291 cm^{-1} の負のピークの値はほぼ 0 であった。更に、結晶水に関する 5168 cm^{-1} のピークは、処方 1 では確認されなかった。従って、含水率の検量モデルは主に自由水の増減によって説明されていると言える。また、結晶水に関するピークが処方 1 の

HSWG プロセスでは確認されず、水による賦形剤の溶解と膨張の影響を排除することが達成された。

APC の検量モデルの RV は、7073、5299 cm^{-1} で正のピーク、6618、4852 cm^{-1} で負のピークを示した。結合水に起因する 7073、5299 cm^{-1} のピークは、水の添加によって造粒が進行するにつれて粒子間に液架橋が形成されたため、APC の影響を受けた。4852 cm^{-1} のピークは自由水に起因し、自由水が増加することで APC が減少するため、そのピークは減少した。これらから、APC の検量モデルが粒子間の液架橋に使用される結合水の増減によって説明されていることを示した。粒子間の水の表面張力はよく知られており、これは湿式造粒における粒子の結合力として顆粒を作るのに利用される。HSWG プロセス中の APC の変化は、粉末粒子間の表面張力による粒子凝集に関連していることを示した。

【結言】

水を用いた攪拌造粒中の粒子間の分子機構を明らかにするために、科学的に不活性なガラスビーズの湿式造粒プロセスの NIR スペクトルと攪拌消費電力を測定し、PCA および PLSR によって解析した。NIR スペクトルを説明変数、造粒中の含水率と攪拌消費電力を目的変数として PLSR 回帰分析により検量モデルを作成した。作成した PLS 検量モデルは、良好な直線性を示した。含水率の PLS モデルの RV は粒子周囲に存在する自由な水分子を示した。消費電力の PLS モデルの RV は、表面張力に関係する粒子同士の結合に使われる水分子を示した。

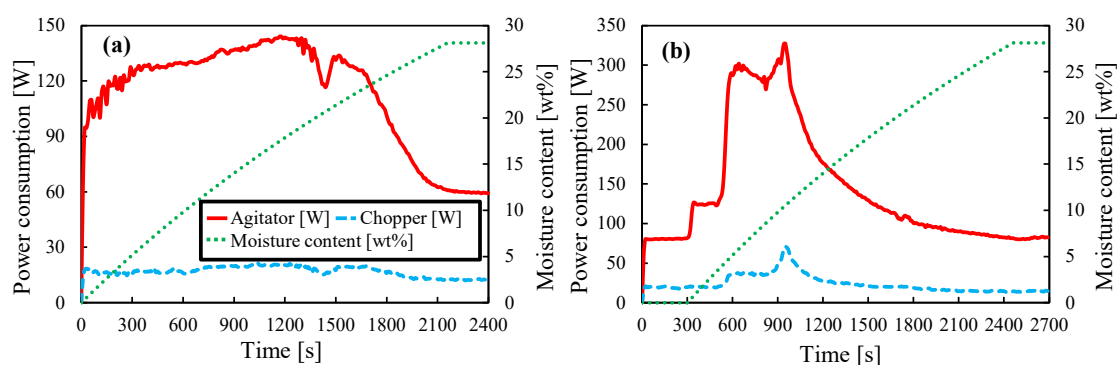


Fig. 4 Blade power consumption (glass beads only (a), glass beads + HPC-L (b))

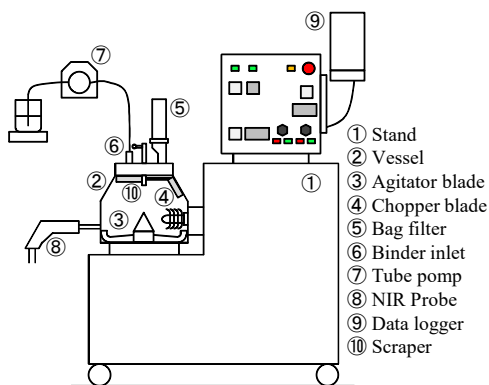


Fig. 1 Outline of experimental apparatus

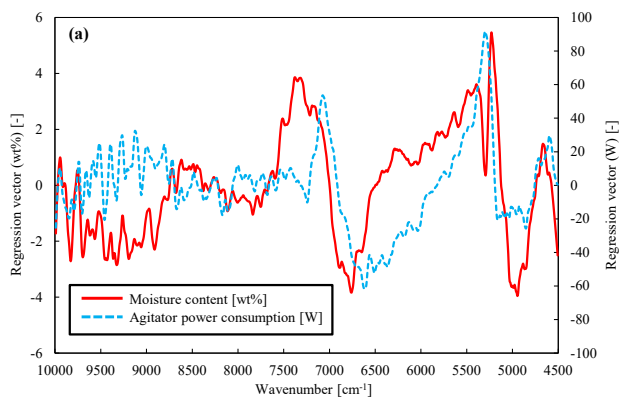


Fig. 6 Regression vectors of PLSR calibration model (glass beads only)

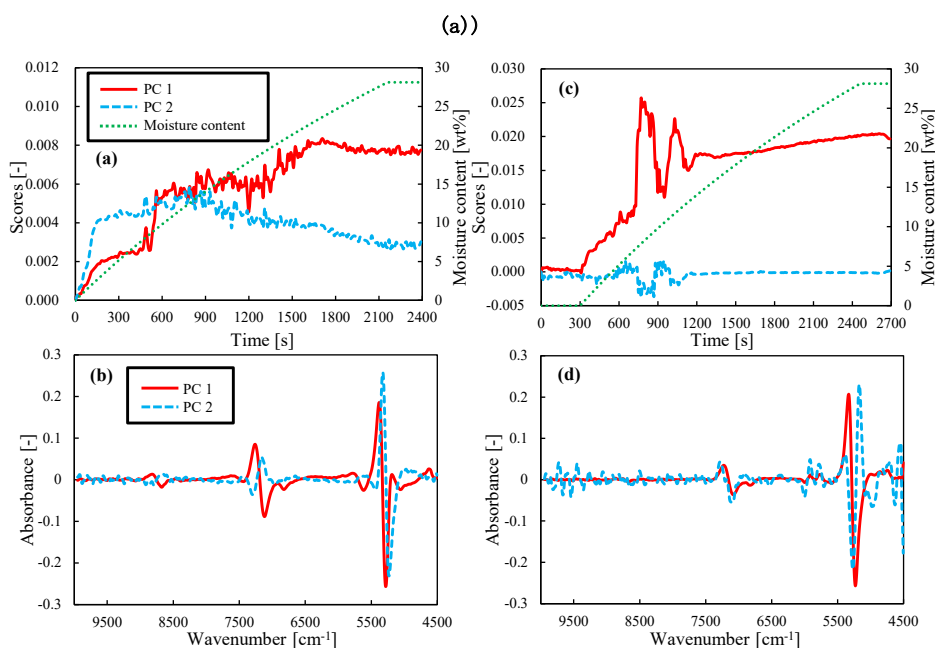


Fig. 3 PCA scores and loadings (glass beads only (a, b), glass beads + HPC-L (c, d))

Table 1 Experimental conditions (formulation 1 and 2)

| Material | Glass beads (AS ONE) + HPC-L (Nippon Soda) | | |
|---|--|---|---|
| Glass beads particle size | $d_{50} = 46 \mu\text{m}$ | Pre-mixing time (formulation 2 only) | 5 min |
| HPC-L particle size | $d_{50} = 130 \mu\text{m}$ | Granulation time | 40 min |
| Weight of glass beads for formulation 1 | 920 g | Measurement equipment (Power consumption) | PicoLog data logger |
| Weight of glass beads for formulation 2 | 883.2 g | Measurement equipment (NIR) | Multi Purpose FT-NIR Analyzer |
| Weight of HPC-L for formulation 2 | 36.8 g | Sample from | Solid Probe |
| Total weight | 920 g | Resolution | 8 cm^{-1} |
| Binder | Purified water | Sample scan time | 20 |
| Binder dropping rate | 10 mL/min | Save data from | 10000 cm^{-1} to 4500 cm^{-1} |
| Binder dropping amount | 360 mL | Delay between measurement | 10 s |
| Agitator rotation speed | 600 min^{-1} | Result spectrum | Absorbance |
| Chopper rotation speed | 2000 min^{-1} | | |

論文審査結果の要旨

造粒工程は、医薬品の製造工程においてプレ混合、乾燥、整粒等と並んで最も重要な工程の1つである。特に高速攪拌造粒法は、高速打錠法に要求される良好な流動性および打錠性をもつ顆粒を効率的かつ迅速に得ることができる。高速攪拌造粒法で高品質な顆粒を得るためには添加する水分量の制御が重要である。これまで行われてきた造粒品を都度採取して物性を評価すること品質管理法に代わり、インライン近赤外分光スペクトルや攪拌消費電力の経時変化解析によるリアルタイムモニタリング法が注目を集めている。今回申請者は、同手法を用いた造粒過程における結合液の本質的な役割の解明を目指し、粉末粒子—結合液間の相互作用のメカニズム解析を行った。

申請者は賦形剤の水による溶解と膨張の影響を排除するため、粒子径の小さいガラスビーズまたはガラスビーズとヒドロキシプロピルセルロース混合粉末を造粒試料のモデルとして一定速度で攪拌しながら精製水を滴下する造粒プロセスについて、近赤外分光スペクトルおよび消費電力の変化を測定し、得られた近赤外分光スペクトル、消費電力、含水率をセットとして検量モデルを作成し主成分分析および部分最小二乗回帰分析によって解析した。また近赤外分光スペクトル解析により粉末粒子間の結合に関与する結合水と粒子間の結合には関与しない自由水または結晶水に基づく吸収波数を特定し、それらの強度の変化に基づく造粒プロセスの進行における結晶水および自由水の成分変化の追跡を行っている。申請者は、含水率と攪拌消費電力の実測値と予測値との間に十分な線形関係があることを示した。粒子間の水の表面張力はよく知られており、これは湿式造粒における粒子の結合力として顆粒を作るのに利用される。高速攪拌造粒プロセス中の攪拌消費電力の変化は、粉末粒子間の表面張力による粒子凝集と密接に関連していることを示すことができた。

本研究は、近赤外分光スペクトルおよび攪拌消費電力測定による造粒プロセスの経時変化のリアルタイム測定が、薬剤の連続生産におけるインラインでの工程評価や品質管理などに利用できることを示したものであり、高品質な医薬品の安定供給への貢献が期待される。これらの結果は英文査読付き論文に掲載されるとともに、学会における発表も行っていることから、本論文は学位論文（博士、薬科学）に値し、申請者は博士（薬科学）に相応しい学識を持つと評価した。