

長鎖アルキル化合物をトレーサーとした
近赤外分光法による
コーティング量モニタリングに関する研究

小澤 崇浩

2015年

目 次

緒論	1
第 1 章 長鎖アルキル化合物をトレーサーとしたコーティング量モニタリング手法の 確立	5
1.1 緒言	5
1.2 実験方法	6
1.2.1 試料	6
1.2.2 コーティング検体の製造	6
1.2.3 NIR 分析	7
1.2.4 NIR 光がサンプルに浸透する深さの評価	7
1.2.5 ガスクロマトグラフィーによるコーティング量の評価	8
1.2.6 洗浄法によるコーティング量の評価	9
1.3 結果と考察	9
1.3.1 長鎖アルキル化合物の NIR スペクトル	9
1.3.2 医薬品添加剤の NIR スペクトル	14
1.3.3 NIR 光がサンプルに浸透する深さの評価	16
1.3.4 コーティング検体 1 の測定	19
1.3.5 コーティング検体 2 の測定	21
1.4 小括	24
第 2 章 長鎖アルキル化合物をトレーサーとしたコーティング量モニタリング手法の 実用化	25
2.1 緒言	25
2.2 実験方法	27
2.2.1 試料	27
2.2.2 水の NIR 吸収が長鎖アルキル化合物の NIR 吸収に与える影響	27

2.2.3	水分量とコーティング量を変動させた場合の NIR スペクトルの変化.....	27
2.2.4	コーティング検体の製造（オフライン NIR 分析用）	28
2.2.5	オフラインでの NIR 分析.....	29
2.2.6	コーティング検体の製造とコーティング量のリアルタイム分析	29
2.3	結果と考察	31
2.3.1	水の NIR 吸収が長鎖アルキル化合物の NIR 吸収に与える影響.....	31
2.3.2	水分量とコーティング量を変動させた場合の NIR スペクトルの変化.....	33
2.3.3	長鎖アルキル化合物の NIR スペクトル	35
2.3.4	医薬品添加剤の NIR スペクトル	37
2.3.5	オフラインでのコーティング量測定	38
2.3.6	リアルタイムでのコーティング量測定	43
2.4	小括	51
第 3 章	総括	53
略語表	55
謝辞	56
引用文献	57

緒論

顆粒剤や錠剤のような経口固形製剤に対し、安定性の確保、苦味マスキング、溶出性のコントロール及びドラッグデリバリー等を目的とし、単層もしくは複層のコーティングが施される (Bechard et al., 1992; Gazzaniga et al., 1994; Li-Fang et al., 2009; List and Kassis, 1982; Roy and Shahiwala, 2009; Sohi et al., 2004; Tang et al., 2000)。コーティングにより主薬の安定性を確保している製剤ではコーティング量の変動が主薬の分解につながり、コーティング中の除放性基材により主薬の溶出性をコントロールしている製剤ではその量が薬物の溶出速度に顕著に影響し得る。すなわち、コーティングはその用途により医薬品の有効性・安全性に直接影響を及ぼし得るため、品質管理の観点から、ターゲットのコーティング量に対し製造工程で厳密なコントロールを行っていく必要がある。

錠剤におけるコーティング量に関しては、コーティング工程中もしくは工程後に、一定数量の錠剤に対して、平均質量増加量を算出することによって求めることが可能である (Kirsch and Drennen, 1996; Müller et al., 2012)。しかしながら、顆粒剤に関しては、一粒一粒の大きさ及び質量が小さく、またそのばらつきが大きいため、平均質量増加量からコーティング量を直接的に求めることができない。そのため、コーティング量を簡便かつ迅速に求めることのできる手段の確立が望まれてきた。

アメリカ食品医薬品局 (FDA ; Food and Drug Administration) は 2004 年に工程分析技術 (PAT ; Process Analytical Technology) に関するガイダンスとして「Guidance for Industry, PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance」を発行した (FDA, 2004)。PAT とは原料、中間製品の重要品質、工程の性能特性を (製造中などに) タイムリーに測定することにより、製造を設計、分析、管理するためのシステムであり、最終的にはそのプロセスにより最終製品の品質を保証することである。近赤外分光 (NIR ; near-infrared, 800–2500 nm) は、検体の非破壊測定や分析結果の迅速 (もしくはリアルタイム) なフィードバックが可能であるなどの特性から、

PAT への応用が進められてきている (Luypaert et al., 2007; Reich, 2005)。

NIR の中長波長領域 (以下, 1100–1800 nm と定義する) および長波長領域 (以下, 1800–2500 nm と定義する) には, 主に C–H, N–H, O–H 分子振動の結合音, 第 1 倍音及び第 2 倍音が観測される。通常, 医薬品は有効成分及び種々の添加剤から構成されるため, この NIR 波長領域においては, 医薬品中の複数成分の吸収が重なり合う。そのため, 本波長領域の NIR スペクトルは特異性が低く, スペクトルの解釈及び微量成分の定量解析は困難となる (MacDonald and Prebble, 1993)。それゆえ, NIR を用いた医薬品中の特定成分の評価には, これまでケモメトリクス (計量化学) といった複雑な統計解析が必要とされてきた (Rajalahti and Kvalheim, 2011; Roggo et al., 2007)。しかし, 医薬品業界は法規制が厳格であるがゆえ, ケモメトリクスを用いた PAT のための検量モデルの構築及び検証には多くの労力が必要となる。

近年の製剤コーティングプロセスに関する論文を精査すると, 製造プロセス中での経口の固形製剤のコーティング量のモニタリングに対し, NIR を用いた研究も散見される (Andersson et al., 1999, 2000; Gendre et al., 2011a, 2011b; Lee et al., 2010, 2011; Moes et al., 2008; Möltgen et al., 2012; Tabasi et al., 2008)。しかしながら, 商業生産レベルでのコーティング量に対する検量モデルの構築のためには, 頑健性確保のために製造条件等を変化させた複数検体を製造し, コーティング量算出のため NIR 分析と付随する従来法での分析 (液体クロマトグラフィーや質量測定など) を行った上で, ケモメトリクスといった複雑な統計解析により検量線を作成, 加えてそのモデル検証のための製造といった非常に多くの付加的実験が, パイロットプラントスケールもしくは実生産スケールで必要である。さらには, 検量モデルの定期的なメンテナンスも必要となる。この一連の作業は PAT を用いない現行の医薬品開発では不要であるため, 実生産レベルでの PAT の更なる普及に対する大きな阻害要因となっている。このような現状において, PAT の導入の障害となっている複雑な統計解析や付加的な実験な手法を回避できる技術の確立が, PAT を活用した製剤プロセスの実施とそれを通じた医薬品の更なる品質向上のために極めて重要と考えら

れる。

本研究の目的は、PAT の導入の障害となっている複雑な統計解析や付加的实验を回避できる技術を、コーティング工程に対して確立することである。本研究では、長鎖アルキルを有する化合物（例：セタノール）が、NIR 領域に特異的かつ強い吸収を示すという特性を見出し、その基本特性を評価した。さらに、その長鎖アルキル化合物をコーティング量算出のトレーサーとして活用することで、NIR 分析における吸光特異性及び検出感度を確保し、ケモメトリクス等の複雑な統計解析を行うことなく、単一波長での NIR 強度のみを指標とし、コーティング工程中にリアルタイムでかつ簡便にコーティング量をモニタリング可能か検討した。

以降、第 1 章「長鎖アルキル化合物をトレーサーとしたコーティング量モニタリング手法の確立」及び第 2 章「長鎖アルキル化合物をトレーサーとしたコーティング量モニタリング手法の活用」に分け、上記の研究の経緯及び結果について詳述する。

なお、本論文の一部は下記の論文として公表した。また、一部は下記特許として公開されている。

- 1) A novel approach to monitor coating amount by short-wavelength near-infrared spectroscopy using a tracer with a long-chainhydrocarbyl group.

Takahiro Ozawa, Makoto Yokoyama, Tetsuya Hosono, Takuya Nagato, Kohei Tahara, Hirofumi Takeuchi

International Journal of Pharmaceutics, **458**, 9-14, 2013

- 2) コーティング剤の量の測定方法

小澤 崇浩, 横山 誠, 長門 琢也, 細野 哲矢

特願 2014-087235

なお、本研究成果における学会発表は以下のとおりである。

- 1) 第 28 回製剤と粒子設計シンポジウム, 長鎖アルキル化合物をトレーサーとした NIR コーティング量モニタリングシステムの開発 (2011 年, 大阪)
- 2) 日本薬学会第 134 年会, 長鎖アルキル化合物をトレーサーとした NIR コーティング量モニタリングの検討 (2014 年, 熊本)
- 3) 2014 AAPS Annual Meeting and Exposition, A Novel Approach to Monitor Coating Amount using Tracer with Long-Chain Hydrocarbyl Group by Near Infrared Spectroscopy (2014 年, San Diego)

第1章 長鎖アルキル化合物をトレーサーとしたコーティング量 モニタリング手法の確立

1.1 緒言

NIR の短波長領域 (800–1100 nm) は、吸収が弱いため、通常医薬品中成分の定量分析には用いられない。しかし、PAT への適用に対し、短波長領域の NIR には 2 つの利点がある。まず、本領域では主に分子振動の第 3 倍音が観測されるため、原理的に他の成分に基づく吸収ピークとのオーバーラップが少なくなる傾向がある。これは、基準振動領域では複数のピークがごくわずかな吸収波長の差で重なっていたとしても、第 1 倍音及び第 2 倍音を経てそのごくわずかな吸収波長の差が順次広がっていき、その結果、第 3 倍音領域ではピークが分離する可能性が高まるからである。次に、短波長領域の近赤光は検体への吸収が弱いがために、医薬品検体に深く浸透する特徴がある (Fu *et al.*, 2012; Sasic and Ozaki, 2001; Sato *et al.*, 2000)。そのため、得られた吸収スペクトルは医薬品検体の表面近傍だけでなく、検体によってはその内部や反対側の情報を含むことができる。

そこで本章では、NIR の短波長領域の課題である吸収の弱さの克服のため、トレーサーを用いた NIR によるコーティング量測定手法の確立を目指し、まず、飽和炭化水素を有する長鎖アルキル化合物が NIR 短波長領域において特異的かつ強い吸収を示しかつ他の医薬品成分に基づく NIR 吸収による妨害を受けにくい特性を明らかにした。その上で、上記特性を有する長鎖アルキル化合物 (セタノール) をトレーサーとして含有するコーティング液を用いて、核顆粒に対するモデルコーティング実験を実施し、NIR によるコーティング量の定量性を評価した。

1.2 実験方法

1.2.1 試料

オクタノール, 1-デカノール, 1-ドデカノール, 1-テトラデカノール, 1-オクタデカノール, 1-エイコサノール及びヘキサデカンは和光純薬工業株式会社より購入した。セタノールは花王株式会社より提供された。7-エチル-2-メチル-4-ウンデカノールは東京化成工業株式会社より購入した。アセトアミノフェン及びエテンザミドは岩城製薬株式会社より購入した。結晶セルロース顆粒（セルフィア CP-102, 粒子径 106–212 μm 及びセルフィア CP-305, 粒子径 300–500 μm ）は旭化成ケミカルズ株式会社より入手し、核顆粒として用いた。アクアコート ECD（固形分として約 10%のセタノールを含有）は FMC Biopolymer (USA) より購入し、コーティング溶液として用いた。他の試薬や試液は全て特級もしくは分析グレードを用いた。

1.2.2 コーティング検体の製造

結晶セルロース（セルフィア CP-102 及び CP-305）を核顆粒とした 2 つのコーティング検体（コーティング検体 1 及びコーティング検体 2）を製造した。コーティング検体 1 は、セタノールの NIR 短波長領域におけるトレーサーとしての能力を確認するために製造した。コーティング検体 2 は、セタノールをトレーサーとしたコーティング量の定量モデルの検証及びコーティング液仕込み量に対し付着効率が低いコーティング不良を明らかにする目的で選択した。

1.2.2.1 コーティング検体 1

核顆粒としてセルフィア CP-102 を用い、コーティング液にアクアコート ECD を用いて、核顆粒に対して 20 wt%（理論値）までコーティングを行った。コーティングにはパウレット株式会社の転動流動コーティング装置 MP-01 を用いた。分析評価のため、コーティング中、等間隔で 4 度サンプルの抜き取りを行った。コーティングは、給気温度 75°C、給気風量 20–44 m^3/h 、スプレー速度 7–12 g/min 及び排気温度 32–40°C の条件で行った。

1.2.2.2 コーティング検体 2

核顆粒としてセルフィア CP-305 を用い、コーティング液にアクアコート ECD を用いて、核顆粒に対して 30 wt% (理論値) までコーティングを行った。コーティングにはパウレック株式会社の転動流動コーティング装置 MP-01 を用いた。分析評価のため、コーティング中、等間隔で 3 度サンプルの抜き取りを行った。コーティングは、給気温度 75°C、給気風量 30–50 m³/h、スプレー速度 10 g/min 及び排気温度 45°C の条件で行った。

1.2.3 NIR 分析

NIR スペクトルは、XDS NIR system + Vision software (FOSS NIR Systems, Laurel, MD, USA) を用いて、400 nm から 2500 nm の範囲の 32 回スキャンの条件で取得した。長鎖アルキル化合物は、Interactance immersion module (4 mm path length tip) を取り付けた Smart Probe Analyzer (FOSS NIR Systems, USA) を用いて、70°C の溶液状態で測定した。また、各溶液の 3 mL の質量を測定することで、その密度を求めた。920–940 nm 領域における二次微分スペクトルの最大強度を、密度で割ることで、4 mm path length tip を通じて測定された液量を標準化した。汎用的医薬品成分及びすべてのコーティングサンプルは Interactance reflectance module を取り付けた Smart Probe Analyzer を用いて、室温で固体状態にて測定した。コーティングサンプルについては、各検体につき繰り返し 3 回測定した。

1.2.4 NIR 光がサンプルに浸透する深さの評価

XDS NIR system (FOSS NIR Systems, Laurel, MD, USA) の付属品である Interactance Immersion Module (Liquid Tip) 用の金属性 spacer (直径 8 mm) を用い、10 mm の厚さで結晶セルロース顆粒 (セルフィア CP305) を満たしたときの質量を測定した。同様に金属性 spacer (直径 8 mm) を用い、厚さ 12.0 mm のセタノールの上を、0.5 mm, 1.0 mm, 1.5 mm, 2.0 mm, 2.5 mm, 3.0 mm, 4.0 mm, 5.0 mm, 6.0 mm, 12.0 mm の厚さに

相当する質量のセルフィア CP305 で覆った。その状態で、セルフィア CP305 側より、XDS NIR system + Vision software (FOSS NIR Systems, Laurel, MD, USA) を用いて、400 nm から 2500 nm の範囲の 32 回スキャンの条件で NIR スペクトルを取得した (Fig. 1-1)。どの深さまで NIR の光がセルフィア CP305 を浸透し、その結果セタノールのスペクトル情報が含まれるかをより正確に解析するため、セルフィア CP305 を Reference スペクトルとして差し引いた。またその状態でのセルフィア CP305 及びセタノールの NIR スペクトルも取得した。

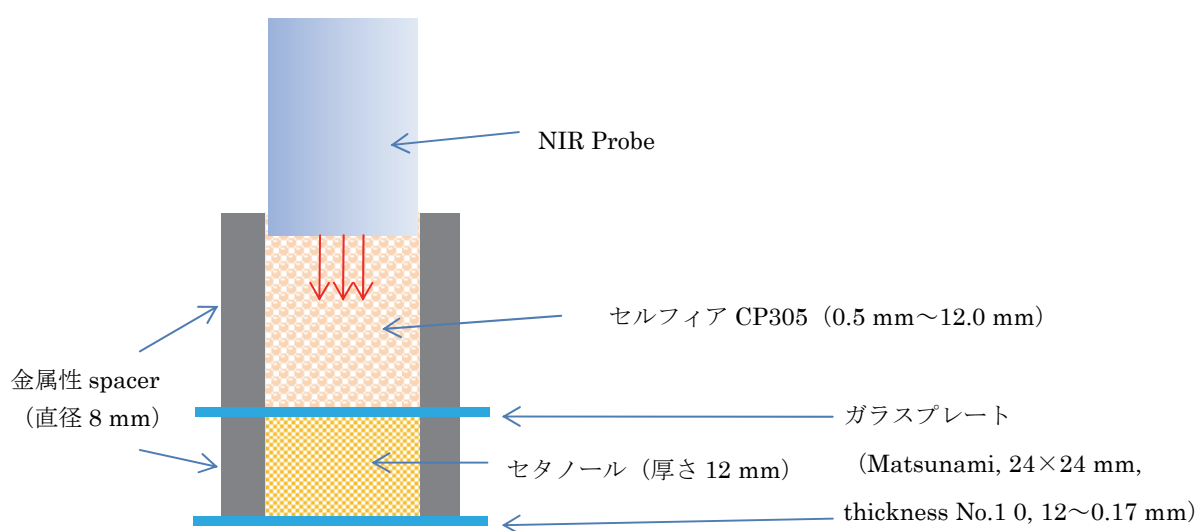


Fig. 1-1 NIR 光の浸透する深さの評価方法

1.2.5 ガスクロマトグラフィーによるコーティング量の評価

コーティング検体に含まれるセタノールの量を求めるために、ガスクロマトグラフィー (GC) による分析を実施した。各コーティング検体 1 g をとり、40 mL のトルエン/エタノール混液 (4:1, v/v) 中で抽出し、遠心分離後 (3000 rpm, 1 分間)、上澄み液を試料溶液とした。別途、トルエン/エタノール混液 (4:1, v/v) を用いて調製した約 1 mg/mL のセタノール溶液を標準溶液とした。調製した各液を、水素炎イオン化型検出器を有する

Agilent (HP) 6980 Series GC system (Agilent Technologies, USA) を用いて分析した。分析カラムは、Agilent J&W DB-1 GC column (30 m × 0.320 mm × 1.00 μm film thickness, Agilent Technologies, USA) を用いた。分析時間は 40 分、キャリアガス (ヘリウム) の流速は 0.5 mL/min とした。カラム温度は、初期温度を 150°C とし、毎分 5°C の昇温プログラムにて 250°C まで上昇させた後、20 分間その温度を保持した。インジェクションポートは 250°C に設定した。

1.2.6 洗浄法によるコーティング量の評価

有機溶媒中での洗浄前後でのコーティング検体の質量差により、施されたコーティング量を求めた。約 1.5 g のコーティング検体を過剰量のエタノールで約 5 時間洗浄し、その後 200-mesh の篩にかけた。篩後の検体を再度エタノールで洗い流し、80°C で 15 分乾燥した後、その質量を測定した。

1.3 結果と考察

1.3.1 長鎖アルキル化合物の NIR スペクトル

長さの異なるメチレン基 ($-\text{CH}_2-$) を有する化合物の短波長領域 (800-1100nm) での NIR スペクトルを取得し、その吸収特性を考察した。1-オクタノール, 1-デカノール, 1-ドデカノール, 1-テトラデカノール, 1-オクタデカノール, 1-エイコサノール, ヘキサデカン (以上, 直鎖アルキル化合物) 及び 7-エチル-2-メチル-4-ウンデカノール (分岐アルキル化合物) の構造式を Fig. 1-2 に、短波長領域の NIR スペクトル (二次微分) を Fig. 1-3 に示す。

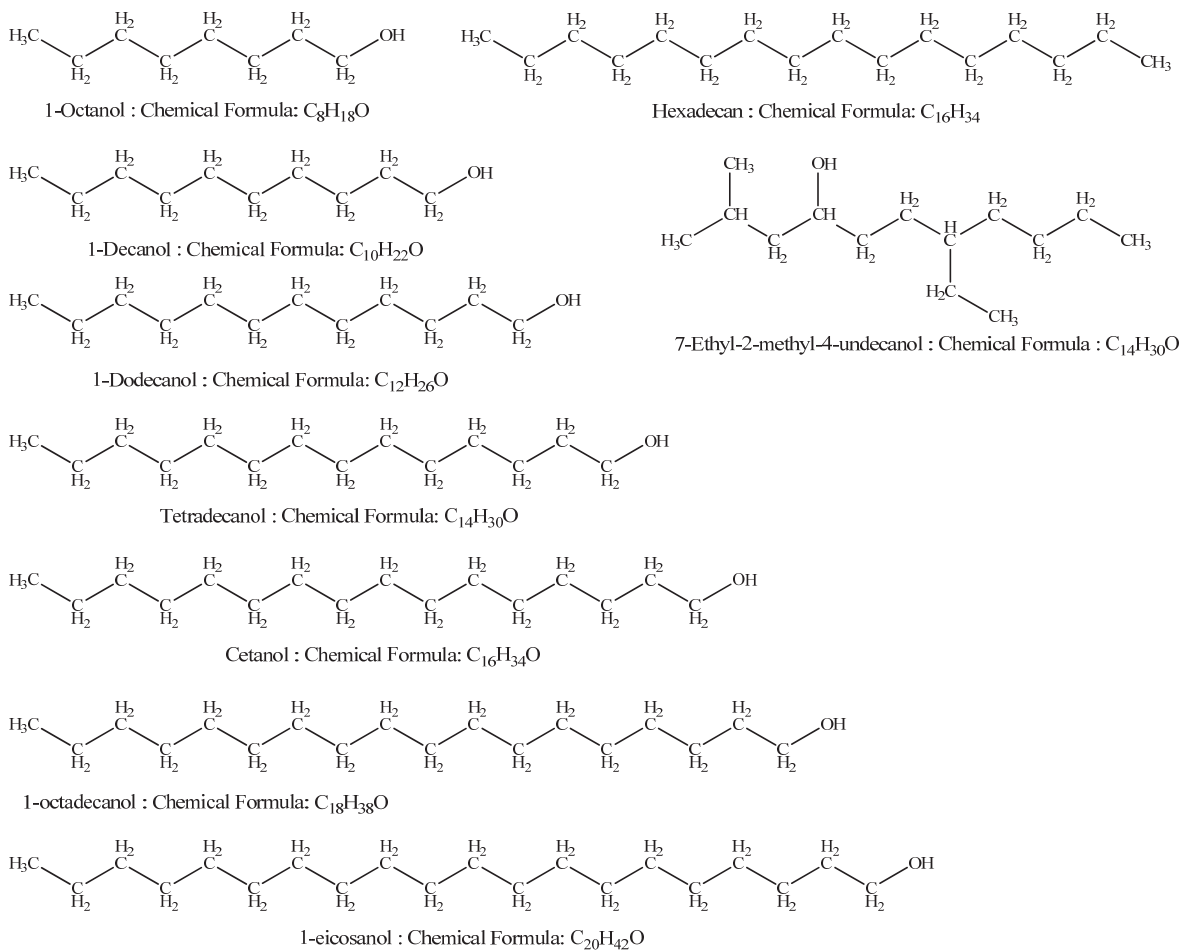


Fig. 1-2 長さの異なるメチレン基を有する化合物の構造式

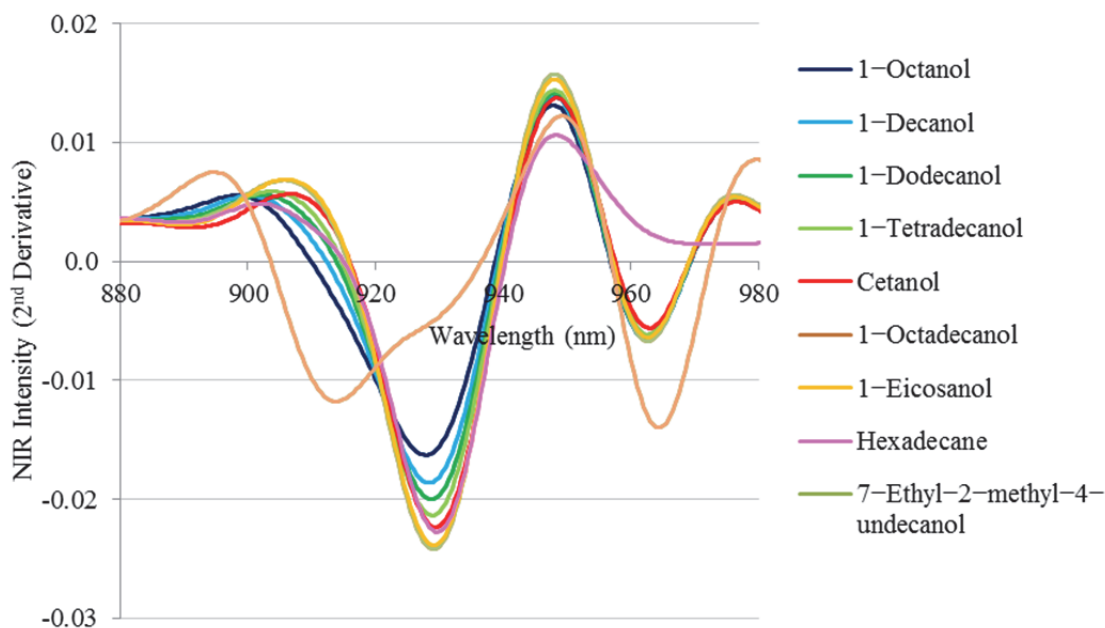


Fig. 1-3 長さの異なるメチレン基を有する化合物の短波長領域での NIR スペクトル (二次微分)

920–940 nm 領域に観測される強い吸収は CH_2 伸縮振動の第 3 倍音に由来すると考えられる。測定した化合物と、その二次微分 NIR 強度の関係を Table 1-1 に示す。17 のメチレンの繰り返し構造を有する 1-オクタデカノールまでは、分子内のメチレン繰り返し数の増加に伴い、920–940 nm 領域に観測される二次微分スペクトルのピーク強度も増加した。しかし、19 のメチレン繰り返し構造を有する 1-エイコサノールでは、1-オクタデカノールとほぼ同様の二次微分スペクトルのピーク強度であった。これらの結果より、17 のメチレンの繰り返し構造までは、その繰り返し数の増加に伴い二次微分スペクトルのピーク強度も増加するが、19 の繰り返し付近でそのピーク強度は飽和する可能性が示唆された。

Table 1-1 長鎖アルキル化合物の 920-940 nm 領域における NIR 強度（二次微分）と分子内メチレン繰り返し数との相関

Compound	Formula	Density (70°C)	NIR Intensity ^{*1} ($\times 10^{-2}$)	R ^{*2}
1-Octanol	CH ₃ (CH ₂) ₇ OH	0.798	-1.627	-0.9763
1-Decanol	CH ₃ (CH ₂) ₉ OH	0.805	-1.860	
1-Dodecanol	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ OH	0.822	-2.001	
1-Tetradecanol	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ OH	0.819	-2.134	
Cetanol	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ OH	0.796	-2.235	
1-Octadecanol	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ OH	0.784	-2.419	
1-Eicosanol	CH ₃ (CH ₂) ₁₉ OH	0.814	-2.387	
Hexadecane	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CH ₃	0.796	-2.273	
7-Ethyl-2-methyl-4-undecanol	C ₁₄ H ₃₀ O ^{*3}	0.793	-0.882	

^{*1}Maximum intensity of second derivative spectra at 920–940 nm, corrected by the density.

^{*2}Correlation coefficient between the number of repetitive methylene groups in the molecule and the NIR intensity for primary alcohols with straight hydrocarbyl chains. Hexadecane and 7-ethyl-2-methyl-4-undecanol were excluded from the calculation because they have different molecular structures (*i.e.*, not a primary alcohol with a straight hydrocarbyl chain).

^{*3}See Fig. 1-2 for the detailed structure.

長鎖アルキル化合物における末端水酸基の NIR 強度への影響を確認するために、15 のメチレンの繰り返し構造を有する第一級アルコールのセタノールと、14 のメチレンの繰り返し構造を有する炭化水素のヘキサデカンにつき、その NIR スペクトルを比較した。両化合物は、920–940 nm 領域にほぼ同様の二次微分スペクトルのピーク強度を示した (Table 1-1)。本結果より、末端水酸基は隣接するメチレン基にのみに影響し、短波長領域の NIR 吸収強度に影響を及ぼすメチレンの繰り返し構造の効果をわずかに弱めていると考えられた (Fig. 1-4)。

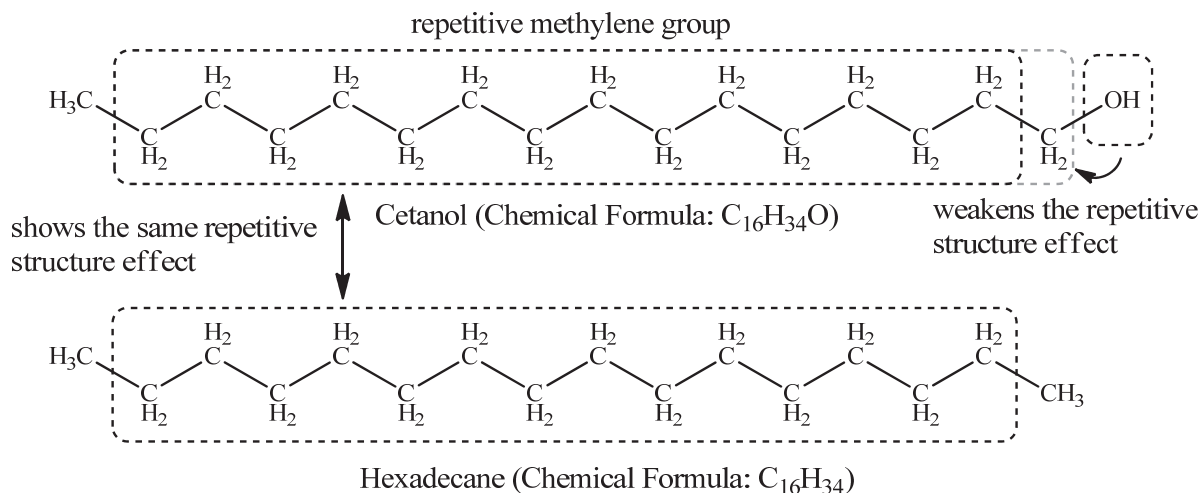


Fig. 1-4 長鎖アルキル化合物における末端水酸基の NIR 強度への影響

次に、アルキル化合物の長鎖及び分岐構造が NIR 強度に与える影響を確認するために、分子内に同数 (7) のメチレン基を有するが、アルキル鎖の分岐構造が異なる 1-オクタノール (直鎖アルキル化合物) と 7-エチル-2-メチル-4-ウンデカノール (分岐アルキル化合物) の NIR スペクトルを比較した。1-オクタノールに対し、7-エチル-2-メチル-4-ウンデカノールは 920–940 nm 領域におよそ半分の NIR ピーク強度しか示さなかった。この結果は、分子内のメチレン基の繰り返し構造から説明できる。オクタノールは 7 の繰り返しメチレン構造を有するが、末端水酸基の影響により 6 の繰り返しメチレン構造に対応する NIR 強度を示していると示唆される。一方、7-エチル-2-メチル-4-ウンデカノールはその分岐構造から分子内に 3 の繰り返しメチレン構造しか有しておらず、そのため 1-オクタノールの半分の NIR 強度しか示さないと考えられる (Fig. 1-5)。

以上の結果より、短波長 NIR 領域における長鎖アルキル化合物の特異的な吸収は、分子内のメチレン基の繰り返し構造に由来し、分子内のメチレン基の繰り返し数とその NIR 吸収強度に影響を与えていると考えられる。実験に用いた長鎖アルキル化合物のうち、コーティング量の最適なトレーサーとしてセタノールを選択した。その理由は、セタノールは短波長 NIR 領域に特異的かつ強い吸収を示し、さらに USP, EP, JP などの薬局方に収載さ

れ、かつ医薬品添加物として可塑剤の用途で汎用されているためである。

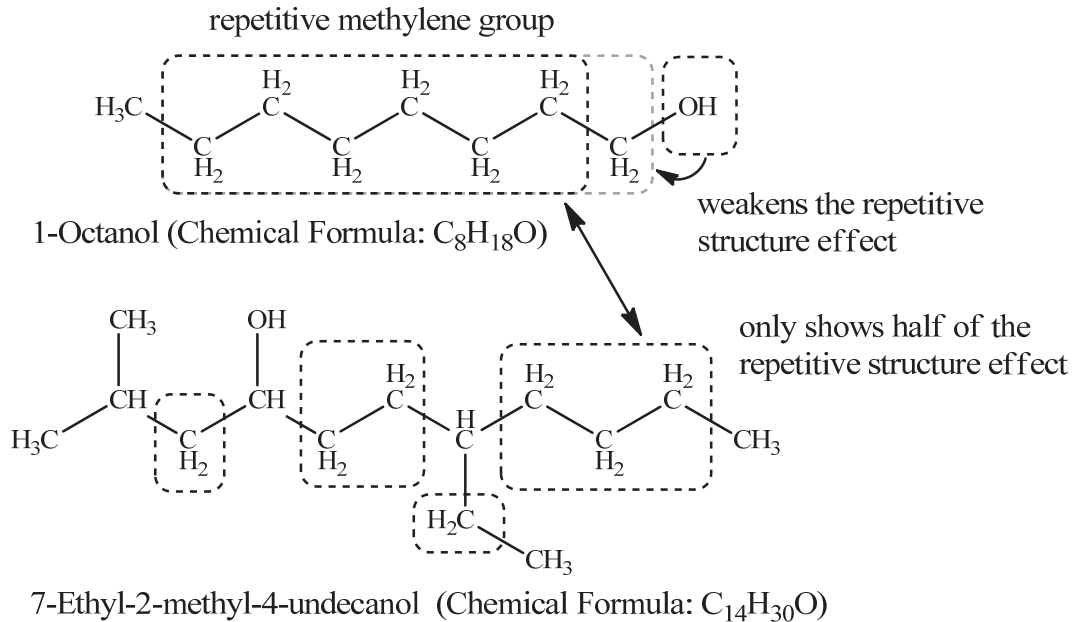


Fig. 1-5 アルキル化合物の長鎖及び分岐構造が NIR 強度に与える影響

1.3.2 医薬品添加剤の NIR スペクトル

長鎖アルキル化合物であるセタノールと他の汎用的医薬品成分の短波長領域 (800–1100 nm) での NIR スペクトルを取得し、その吸収特性を考察した。セタノール、アセトアミノフェン、エテンザミド、乳糖、結晶セルロース、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L)、エチルセルロース、タルク、クロスポビドン、ポビドン、カルメロースカルシウム (CMC-Ca) 及びポリビニルアルコール (PVA) の短波長領域の NIR スペクトル (二次微分) を Fig. 1-6 に示す。長鎖アルキル化合物であるセタノールのみ、本 NIR 領域に特異的かつ強い吸収を示した。

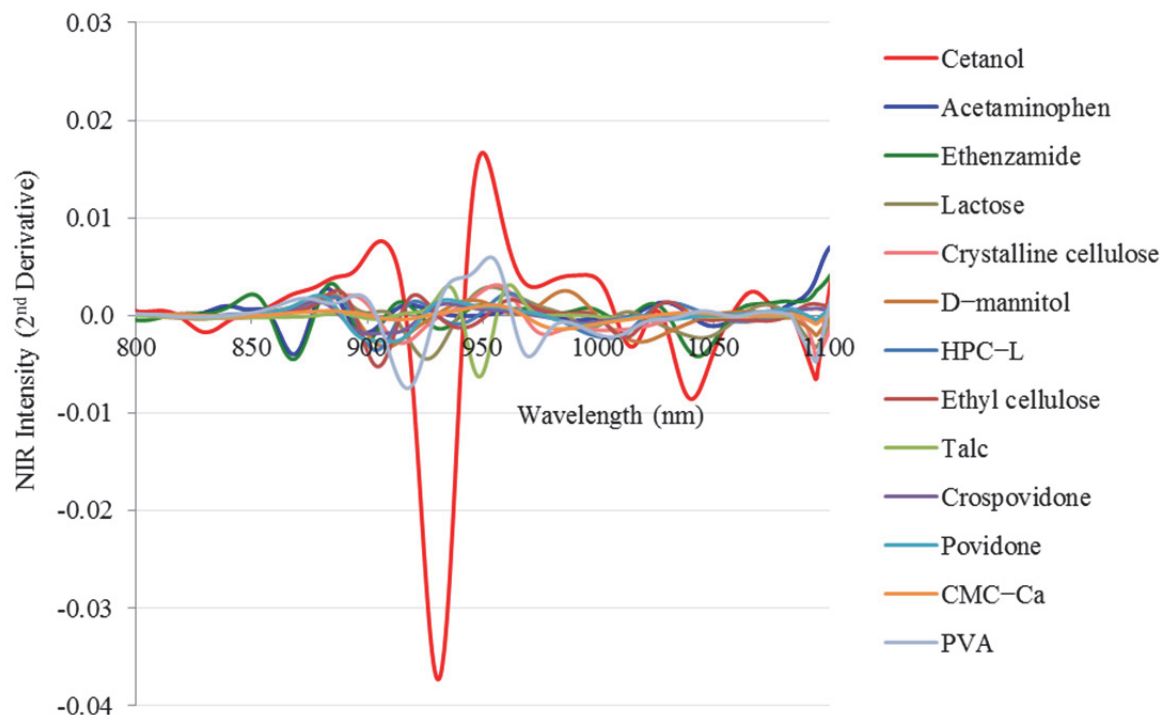


Fig. 1-6 長鎖アルキル化合物であるセタノールと他の汎用的医薬品成分の短波長領域での NIR スペクトル (二次微分)

PVA は高分子化合物であり、水酸機及びアセチル基が導入されている炭素骨格構造内に多数のメチレン基 ($-\text{CH}_2-$) が存在する (Fig. 1-7)。しかし、PVA は、セタノールで観測されるような特異的かつ強い NIR 吸収を示さなかった。加えて、他の化合物も分子内にメチレン基を有しているが、同様に特異的かつ強い NIR 吸収を示さなかった。これらの結果も、短波長 NIR 領域における長鎖アルキ化合物の特異的な吸収は分子内のメチレン基の繰り返し構造に由来することを裏付けるものである。

以上より、セタノールのような短波長領域に特異的かつ強い NIR 吸収を示す長鎖アルキル化合物をトレーサーとすることで、製剤中の他の成分に基づく NIR 吸収による妨害を受けにくく、精度良いコーティング量の算出が可能になると考えられた。



Fig. 1-7 ポリビニルアルコール (PVA) の構造式

1.3.3 NIR 光がサンプルに浸透する深さの評価

セタノールの上を、0.5～12.0 mm の結晶セルロース顆粒 (セルフィア CP305) で覆い、どの深さまで NIR の光が浸透するかを評価した。セタノールが特異的で強い吸収を示す短波長領域の 934 nm 付近及び中長波長領域の 1730 nm 付近の NIR スペクトル(二次微分)を Fig. 1-8 及び Fig. 1-9 にそれぞれ示す。いずれの波長域でもセタノールを覆った結晶セルロース顆粒の厚みが増すのに伴い、セタノール由来と考えられる吸収は弱まることが確認された。短波長領域の 934 nm 付近では 4.0～5.0 mm の厚さの結晶セルロース顆粒を介した場合でも、セタノール由来の吸収の情報がスペクトルに含まれており、本吸収領域においては、少なくとも 4.0～5.0 mm 程度は光がサンプルに浸透し、その厚みの範囲内に存在する検体の NIR 吸収の情報が得られていることが示唆された。一方、中長波長領域の 1730 nm 付近では約 1.0～1.5 mm の厚さの結晶セルロース顆粒まではセタノール由来の吸収の情報がスペクトルに含まれているが、2.0 mm 以上の厚さのセルフィア CP305 を介した場合、セタノール由来の吸収はほとんど認められなくなった。

本結果は、NIR 領域のうち短波長領域 (800～1100 nm) の光は、吸収が弱いがために検体に深く浸透するという特徴に起因するものと考えられる。本特徴から、PAT での測定において、検体の表面近傍だけでなく、検体によっては内部さらには反対側の情報を含むことができ、それによりコーティング量算出の精度を高める利点があると考えられる。

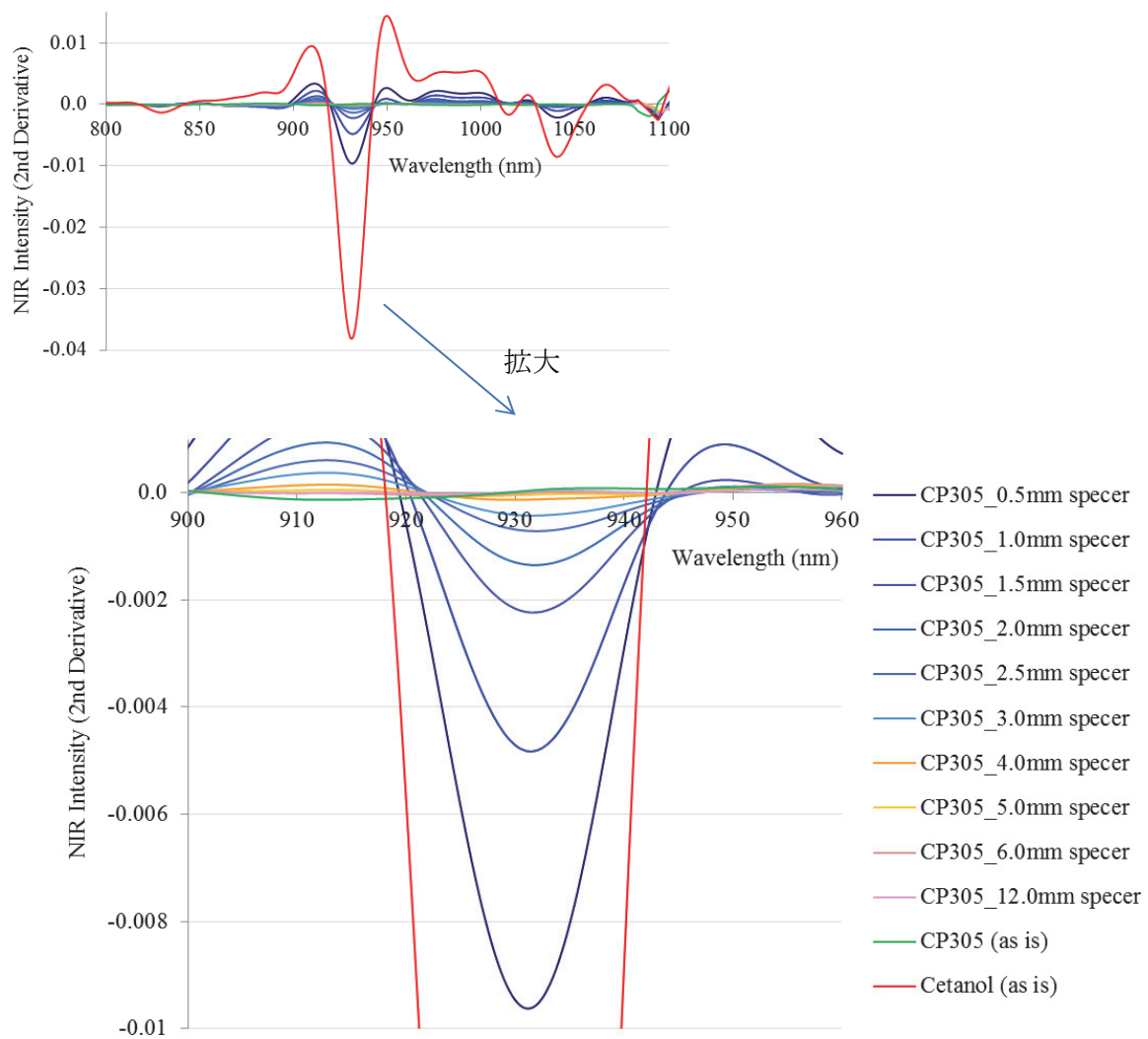


Fig. 1-8 NIR 光がサンプルに浸透する深さの評価（短波長領域；934 nm 付近）

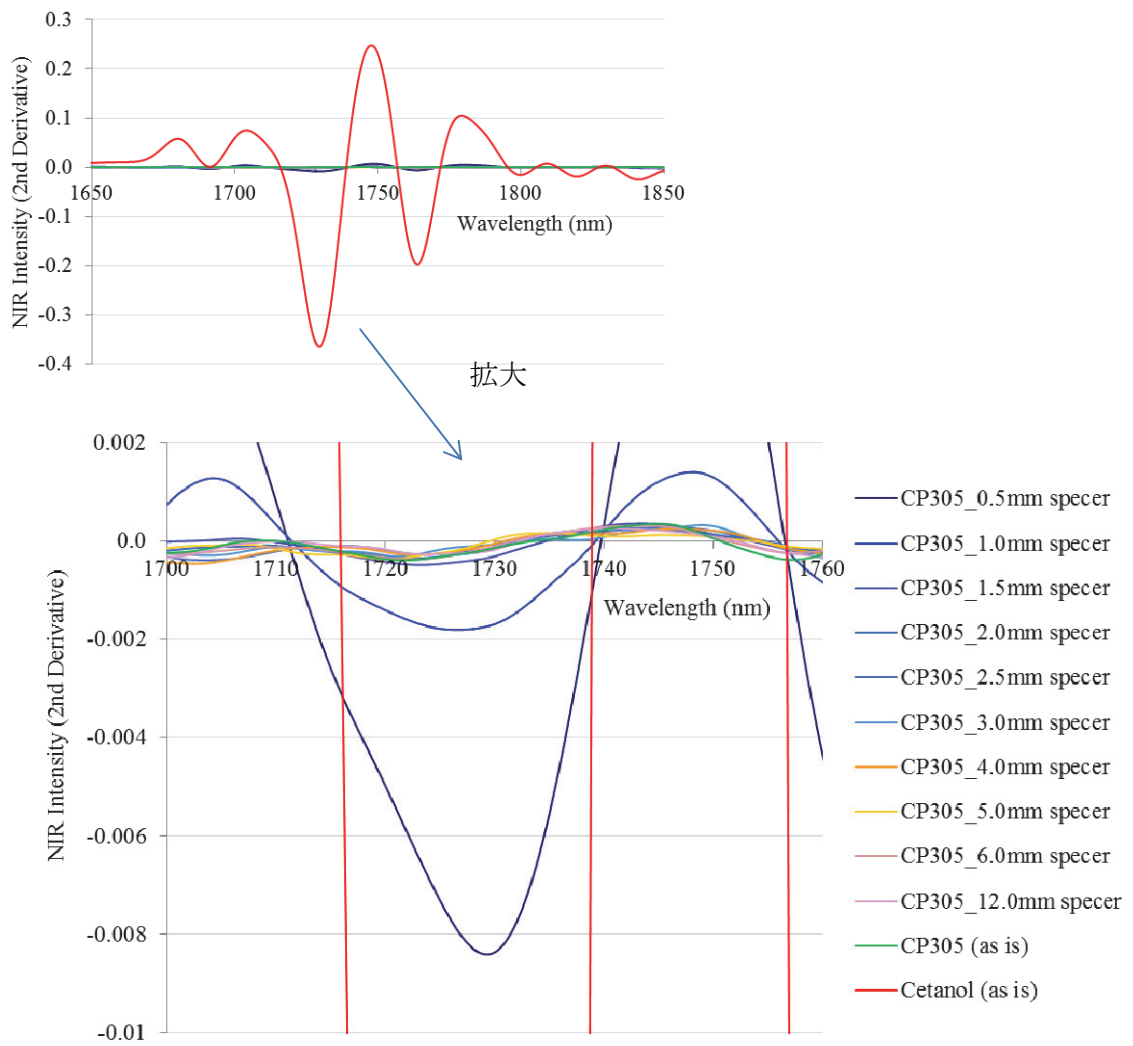


Fig. 1-9 NIR 光がサンプルに浸透する深さの評価（中長波長領域；1730 nm 付近）

1.3.4 コーティング検体 1 の測定

セタノールをトレーサーとしたコーティング量の定量性を確認するために、コーティング検体 1（コーティングプロセス中、一定間隔でサンプリングした 4 検体）をガスクロマトグラフィー（GC）及び NIR を用いて分析した。GC 分析により求めたコーティング量は核顆粒に対して 4.1 wt%, 7.0 wt%, 9.0 wt%及び 11.4 wt%であった。コーティング検体 1 の NIR スペクトル（二次微分）を Fig. 1-10 に示す。コーティングの進行に伴い、934 nm 付近の吸収強度が増大した。1.3.1 及び 1.3.2 で示されたとおり、この吸収はコーティング成分中のセタノールに由来する。GC から求めたコーティング量と 934 nm の NIR 吸収強度の関係を Fig. 1-11 に示す。両者は、良好な相関を示した（ $R = 0.9872$ ）。なお、コーティング検体から得られた NIR 吸収強度は、核顆粒（0 wt%）から得られた値を減ずることにより標準化した。一般に短波長近赤外領域は、その吸収強度の弱さから製剤分野における定量分析には用いられない。しかし、今回得られた結果は、セタノールをコーティング量のトレーサーとして用いることにより、ケモメトリクス等の複雑な統計処理を行うことなく、NIR スペクトル（二次微分）の 934 nm の吸収強度を用いた直線回帰のみで、コーティング量を算出可能であることを示すものである。

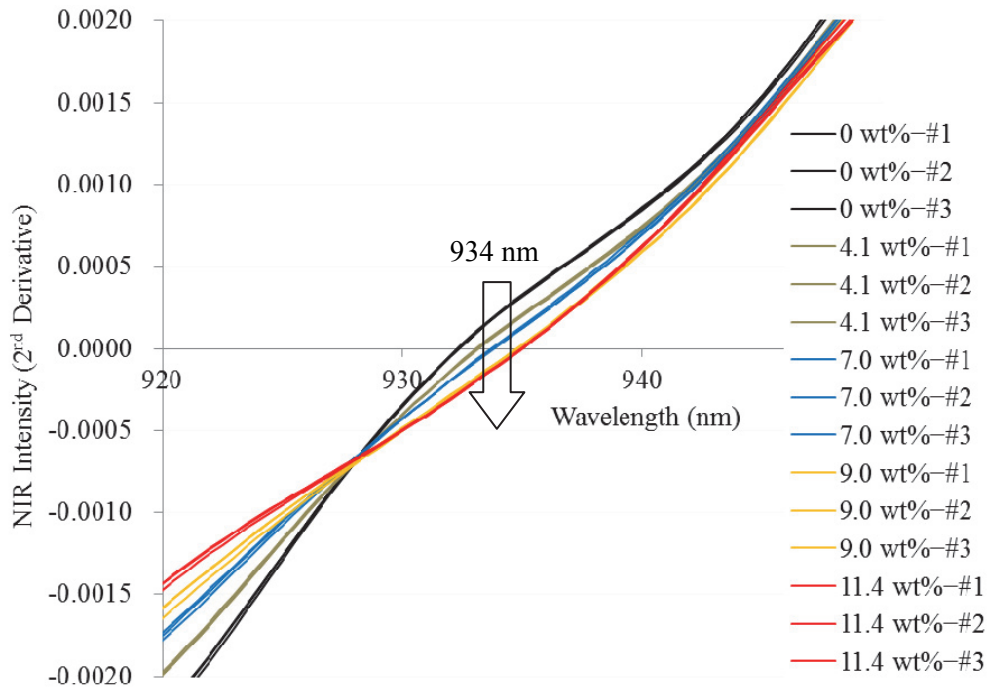


Fig. 1-10 コーティング検体 1 (コーティング量 ; 0 wt%, 4.1 wt%, 7.0 wt%, 9.0 wt%及び 11.4 wt%) の NIR スペクトル (二次微分)

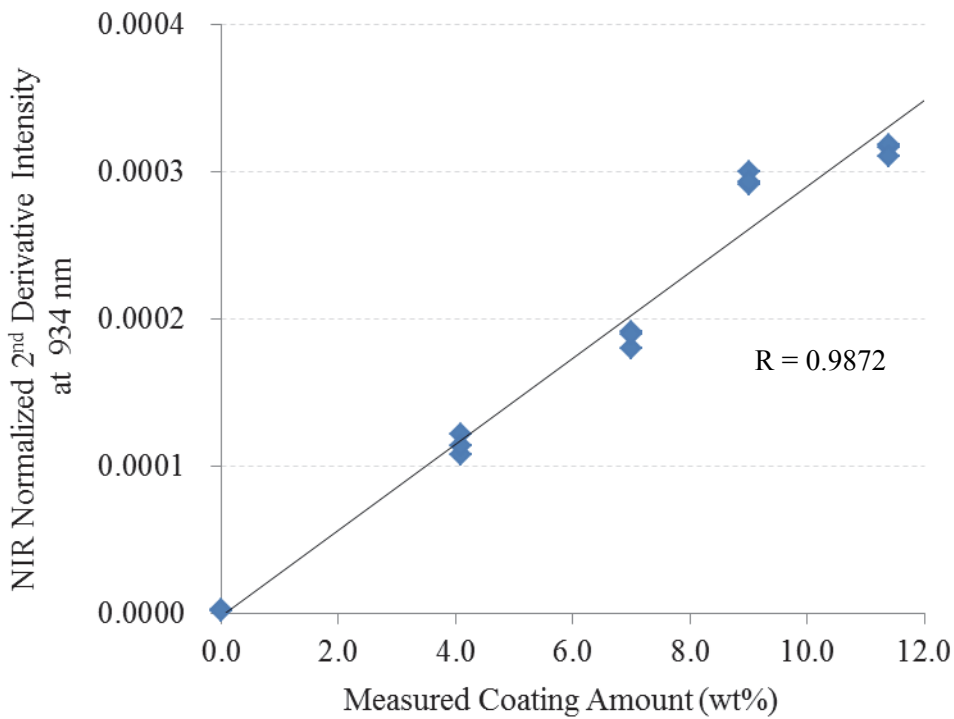


Fig. 1-11 GC から求めたコーティング量と 934 nm の NIR 吸収強度の関係

1.3.5 コーティング検体 2 の測定

転動流動コーティング装置を用いたコーティング検体 2 のコーティングプロセスにおいて、バグフィルターへの多量のコーティング試薬の付着が認められ、コーティングが適切に進行していない可能性が示唆された。そこで、コーティング検体（コーティングプロセス中、一定間隔でサンプリングした 3 検体）につき、エタノール中での洗浄前後での質量差によりコーティング量を算出した（洗浄法）。核顆粒である結晶セルロースは、エタノールに不溶であるため、本洗浄法により、サンプルに施されたコーティング量を正確に求めることが可能である。今回の仕込み量からの理論コーティング量は、核顆粒に対し 10 wt%、20 wt%及び 30 wt%であるが、洗浄法より求めたコーティング量は、核顆粒に対しそれぞれ 4.5 wt%、7.7 wt%及び 9.0 wt%であった。また、併せてコーティング検体 2 を GC 及び NIR を用いて分析した。GC 分析により求めたコーティング量は核顆粒に対して 4.3 wt%、7.0 wt%及び 7.6 wt%であった。GC から求めたコーティング量と 934 nm の NIR 吸収強度の関係を Fig. 1-12 に示す。両者は、良好な相関を示した ($R = 0.9923$)。なお、コーティング検体から得られた NIR 吸収強度は、核顆粒 (0 wt%) から得られた値を減ずることにより標準化した。

NIR、GC 及び洗浄法から求めたコーティング量の結果を Fig. 1-13 にまとめた。各分析方法より算出したコーティング量はほぼ同様の値を示した。コーティング工程における目視観察からコーティングが適切に進行していない可能性が示唆されたが、実際に各分析から得られたコーティング量も理論仕込み量の 2 分の 1 から 3 分の 1 程度であり、目視観察による推察を裏付けるものであった。なお、NIR 及び GC 分析においては、コーティング試薬中のセタノール量をトレーサーとすることによりコーティング量を算出している。一方、洗浄法においては、コーティング前後の質量差からコーティング量を直接的に算出している。もしセタノールがコーティング液中に均一に分散していなかった場合、洗浄法の結果と NIR 及び GC 分析から得られた結果は一致しないと考えられる。今回得られた結果より、セタノールはコーティング液中に均一に分散していることも確認された。

コーティング検体 1 と同様，コーティング検体 2 の結果もセタノールをコーティング量のトレーサーとして用いることにより，短波長領域における NIR スペクトル（二次微分）の単一波長の吸収強度を用いた直線回帰のみから，コーティング量を算出できることを示すものである。さらに，本手法により，もしコーティングが適切に進行していなかった場合でも，短波長 NIR 領域の単一波長の吸収強度のみから，容易に検出できることを実証した。

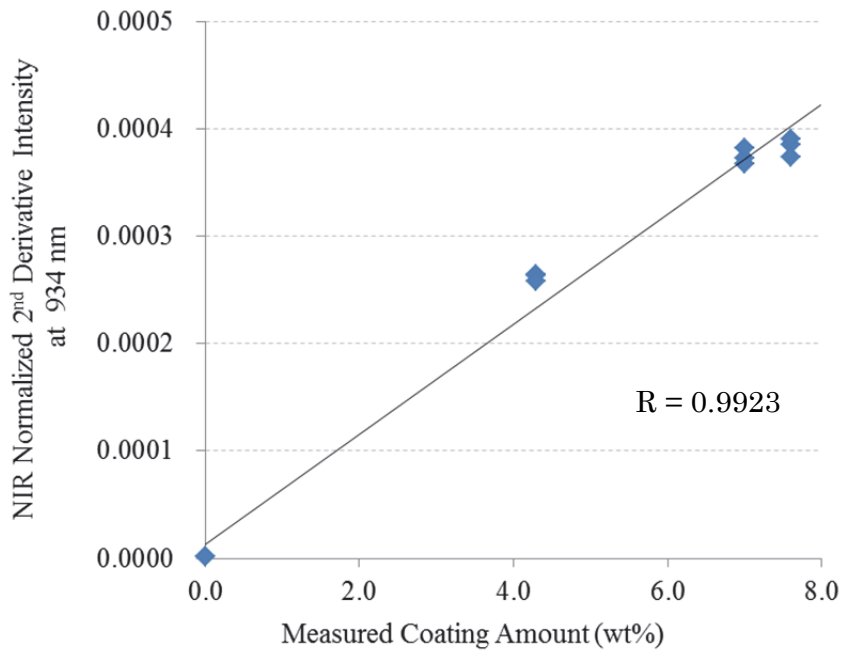


Fig. 1-12 GC から求めたコーティング量と 934 nm の NIR 吸収強度の関係

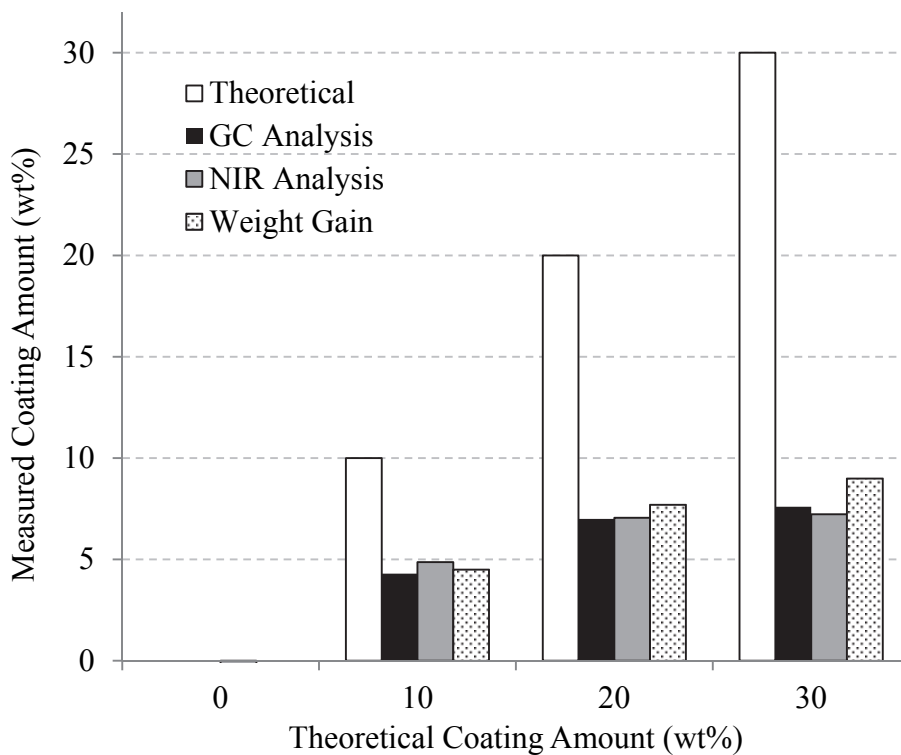


Fig. 1-13 NIR, GC 及び洗浄法から求めたコーティング量のまとめ

1.4 小括

飽和炭化水素を有する長鎖アルキル化合物をトレーサーとした NIR によるコーティング量モニタリング手法を確立することを企図し、その基本特性を評価した。その結果、長鎖アルキル化合物は、NIR の短波長領域（800–1100 nm）に特異的かつ強い吸収を示しかつ他の医薬品成分に基づく NIR 吸収による妨害を受けにくいこと、また、その特異的な吸収は分子内のメチレン基（—CH₂—）の繰り返し構造に由来し、分子内のメチレン基の繰り返し数が NIR 吸収強度に寄与していることを明らかにした。加えて、本 NIR 領域の光は 4.0~5.0 mm 程度の深さでサンプルに浸透し、コーティング量算出の精度を高める利点があることを示した。そこで、上記の特性を持つ長鎖アルキル化合物をコーティング量算出のトレーサーとして用いることで NIR 分析での検出感度と定量精度を向上し、簡便なコーティング量の定量手法の確立を試みた。検討した長鎖アルキル化合物のうち、コーティング量のトレーサーとして、分子内に 15 の繰り返しメチレン構造を持つセタノールを選択した。その理由は、セタノールは NIR 短波長領域に特異的かつ強い吸収を示し、さらに USP, EP, JP などの薬局方に収載され、医薬品添加物として汎用されているためである。

2 種の結晶セルロース顆粒をモデルとし、トレーサーとしてセタノールを含有するコーティング液を用いたコーティングを実施した後、NIR, GC 及び洗浄法により検体のコーティング量の算出を行った。NIR の短波長領域におけるトレーサー由来の単一波長の吸収強度（二次微分）から求めたコーティング量は、GC 分析及び洗浄法から直接的に求めたコーティング量とほぼ同様の値を示した。

本結果から、長鎖アルキル化合物をコーティング量のトレーサーとして用いることにより、従来必要とされてきたケモメトリクス等の複雑な統計処理を行うことなく、短波長領域における NIR スペクトルの単一波長の吸収強度のみを指標とすることで、簡便にコーティング量を定量する手法を示した。さらに、コーティングが適切に進行していなかった場合でも、短波長 NIR 領域の単一波長の吸収強度から、容易に検出できることも確認した。

第2章 長鎖アルキル化合物をトレーサーとしたコーティング量 モニタリング手法の実用化

2.1 緒言

第1章において、セタノールを例とする長鎖アルキル化合物をコーティング量のトレーサーとして用いることにより、従来必要とされてきたケモメトリクス等の複雑な統計処理を行うことなく、NIRの短波長領域(800–1100 nm)における二次微分スペクトルの単一波長の吸収強度のみを指標とすることで、簡便にコーティング量をモニタリングできる手法を示すことができた。

ところで、患者様の安全のために医薬品中の残留溶媒の許容量を勧告することを目的とし、ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)により医薬品の残留溶媒に関するガイドラインが定められている(医薬審第307, 1998)。また、製造コスト・環境汚染の観点からも、可能な限りコーティング剤の溶媒には有機溶媒よりも水を用いるのが望ましいと考えられる。しかし、水は短波長領域の近赤外光を吸収する。このため、水をコーティング剤の溶媒として用いた場合に、上述の800–1100 nmの波長域の近赤外光を用いたコーティング剤の量の測定を行うと、水による当該波長域の近赤外光の吸収が邪魔をし、コーティング剤の量を高い精度で測定することが難しくなることが想定される。特に、固形製剤が含有する水分量が刻々と変化し得るようなコーティング条件におけるリアルタイムモニタリングでは、高い精度でコーティング剤の量を測定することは難しくなると考えられる。この課題を解決するため、スペクトルの前処理や微分処理を経て、1100–2100 nmの波長域の全域のスペクトルを用いた部分的最小二乗法により、コーティング剤の量を評価することが提案されている(Andersson et al., 2000)。しかし、この方法では、精度を向上させるために非常に多くの付加的な製造実験とケモメトリクスのような複雑な数値解析を行うことが求められ、実生産レベルで実用化するのは容易ではない。

そこで本章では、第 1 章で確立したコーティング量モニタリング手法の汎用性の確保を目的として、中長波長領域（1600–1800 nm）の活用を試みた。まず検体中の長鎖アルキル化合物（セタノール）及び水の含有量を変動させ、近赤外領域（800–2500 nm）における両者の NIR 吸収特性を確認した。その上で、短波長領域（800–1100 nm）と比較し、水の吸収の影響が少ないと考えられた中長波長領域において、種々の長鎖アルキル化合物の吸収特性を確認した。これら検討を経て、中長波長領域においても、トレーサーとしての長鎖アルキル化合物に由来する NIR スペクトル（二次微分）の単一波長の吸収強度のみを指標とすることでコーティング量の算出が可能かどうか、種々の処方核顆粒に対するコーティング検体についてオフラインで確認した。

さらに、実際の生産工程への適用を想定し、製剤が含有する水分量が刻々と変化しうる水系コーティング処理時のリアルタイムモニタリングの状況下でも、中長波長領域における長鎖アルキル化合物由来の単一波長の NIR 吸収強度のみを指標とし、精度良くコーティング量のモニタリングが可能かを評価した。

2.2 実験方法

2.2.1 試料

200M 乳糖核粒子は DFE Pharma (Germany) より購入した。アセトアミノフェン核粒子 (平均粒子径 20 μm) は岩城製薬株式会社より購入した。ヒドロキシプロピルセルロース (L グレード) は日本曹達より購入した。メタクリル酸コポリマー (EUDRGIT RL30D) はエボニックより購入した。トリアセチンは大八化学工業より購入した。タルクはキハラ化成より購入した。アエロジルは日本アエロジルより購入した。それ以外は、第 1 章と同じ試料を用いた。

2.2.2 水の NIR 吸収が長鎖アルキル化合物の NIR 吸収に与える影響

2 個のビーカーに結晶セルロース顆粒 (セルフィア CP-305) を入れ、一方には何も加えず、もう一方には結晶セルロース顆粒が完全に浸されるまで水を入れた。また、固体状態のセタノールを別のビーカーに入れた。これらのサンプルについて、オフラインでの NIR 分析を行った (繰り返し 1 回測定)。

2.2.3 水分量とコーティング量を変動させた場合の NIR スペクトルの変化

水分量を変動させた結晶セルロース顆粒 (セルフィア CP-305) を調製するため、25°C/22%RH, 25°C/53%RH, 25°C/75%RH, 25°C/93%RH の条件のデシケーター及びシリカゲルにて乾燥したデシケーターに、結晶セルロース顆粒を 90 時間保存した。サンプリング後、オフラインでの NIR 分析を行った (繰り返し 1 回測定)。また各検体の含水率を、赤外線水分計 FD-240 (株式会社ケット科学研究所) を用いて、105°C の測定条件で求めた。

また、コーティング量を変動した検体を模擬し、結晶セルロース顆粒 (セルフィア CP-102) と固形分として約 10% のセタノールを含有するコーティング液であるアクアコート ECD の乾固粉碎品を、セタノール含量が約 0.9 w%, 1.7 w%, 2.4 w% 及び 3.1 w% となるように

混合し、オフラインでの NIR 分析を行った（繰り返し 3 回測定）。また、アクアコート ECD の乾固品中のセタノール含量をガスクロマトグラフィー（GC）にて測定し、各検体中のセタノール含量を求めた。GC 測定は第 1 章と同一の条件で行った。

2.2.4 コーティング検体の製造（オフライン NIR 分析用）

2.2.4.1 濡れ気味の条件でのコーティング検体の製造

核顆粒として結晶セルロース粒子（セルフィア CP-305）を用い、コーティング液にアクアコート ECD を用いて、核顆粒に対して約 38 wt%（理論値）までコーティングを行った。コーティングにはパウレック株式会社の転動流動コーティング装置 MP-01 を用いた。分析評価のため、コーティング中、核顆粒に対しセタノールとして約 1.0 w%、1.5 w%、2.0 w%、2.5 w%、3.0 w%、3.5 w% 及び 3.8 w% コーティングされたと考えられた時点で抜き取りによるサンプリングを行った。コーティングは、給気温度 50°C、給気風量 28-37 m³/h、スプレー速度 10 g/min 及び排気温度 22-30°C の条件で行った。各コーティング試料につき、オフラインでの NIR 分析を行った（繰り返し 3 回測定）。

2.2.4.2 核顆粒の組成が異なるコーティング検体の製造

核顆粒である結晶セルロース粒子（セルフィア CP-102、旭化成ケミカルズ）950 g に対し、転動流動コーティング装置（MP-01、パウレック）を使用して、10%のアセトアミノフェン及び 2%のヒドロキシプロピルセルロースを含有する水溶液 500 g を噴霧し、アセトアミノフェン顆粒を製造した。さらに、核顆粒と薬物の組み合わせを、結晶セルロース-エテンザミド、乳糖-アセトアミノフェン及び乳糖-エテンザミドとし、同様の方法で薬物顆粒を製造した。別途、Table 2-1 に示した処方により、均一なコーティング液を調製した。なお、本コーティング液中の全固形分に対するセタノールの割合は 17.5 wt%である。転動流動コーティング装置（MP-01、パウレック）を使用し、本コーティング液を各薬物顆粒に対して噴霧した。各薬物顆粒について、顆粒の平均重量に対するコーティング剤の

量が、約 2.85 wt%、5.7 wt%、8.55 wt%、11.4 wt%、14.25 wt%及び 17.1 wt%となるまでコーティングを施した（セタノール量として、0.5 wt%、1.0 wt%、1.5 wt%、2.0 wt%、2.5 wt%及び 3.0 wt%）。コーティングは、給気温度 50°C、給気風量 28–37 m³/h、スプレー速度 10 g/min 及び排気温度 22–30°C の条件で行った。各コーティング試料につき、オフラインでの NIR 分析を行った（繰り返し 3 回測定）。

Table 2-1 コーティング液の組成

成分名	濃度 (wt%)
メタクリル酸コポリマー	12
クエン酸トリエチル	2.4
タルク	9.1
セタノール	5
水	71.5

2.2.5 オフラインでの NIR 分析

XDS NIR system + Interactance reflectance module を取り付けた Smart Probe Analyzer + Vision software (FOSS NIR Systems, USA)を用いて、400 nm から 2500 nm の 32 回スキャンの条件で取得した。検体は、室温で固体状態にて測定した。

2.2.6 コーティング検体の製造とコーティング量のリアルタイム分析

2.2.6.1 乳糖を核顆粒としたコーティング検体の製造と NIR リアルタイム分析

核顆粒として 200M 乳糖を用い、コーティング液にアクアコート ECD を用いて、微粒子コーティング装置（スーパーファインプロセッサ SFP-10、パウレック）を使用しコーティングした。コーティング装置の窓を通して、10 秒ごとにリアルタイムで NIR の吸収スペクトルを取得した。装置の概要を Fig. 2-1 に示す。核顆粒に対しコーティング量が約 30 wt%（セタノールとして約 3.0 wt%）となった時点で、NIR 分析を終了した。コーティ

ングは、給気温度 55–75°C, 給気風量 4–7 m³/h, 給液速度 53–99 g/min, アトマイズ空気量 150 NI/min の条件で行った。NIR スペクトルは Luminar 5030 (Brimrose, USA) を用いて、1100 nm から 2300 nm の 50 回スキャンの条件で取得した。

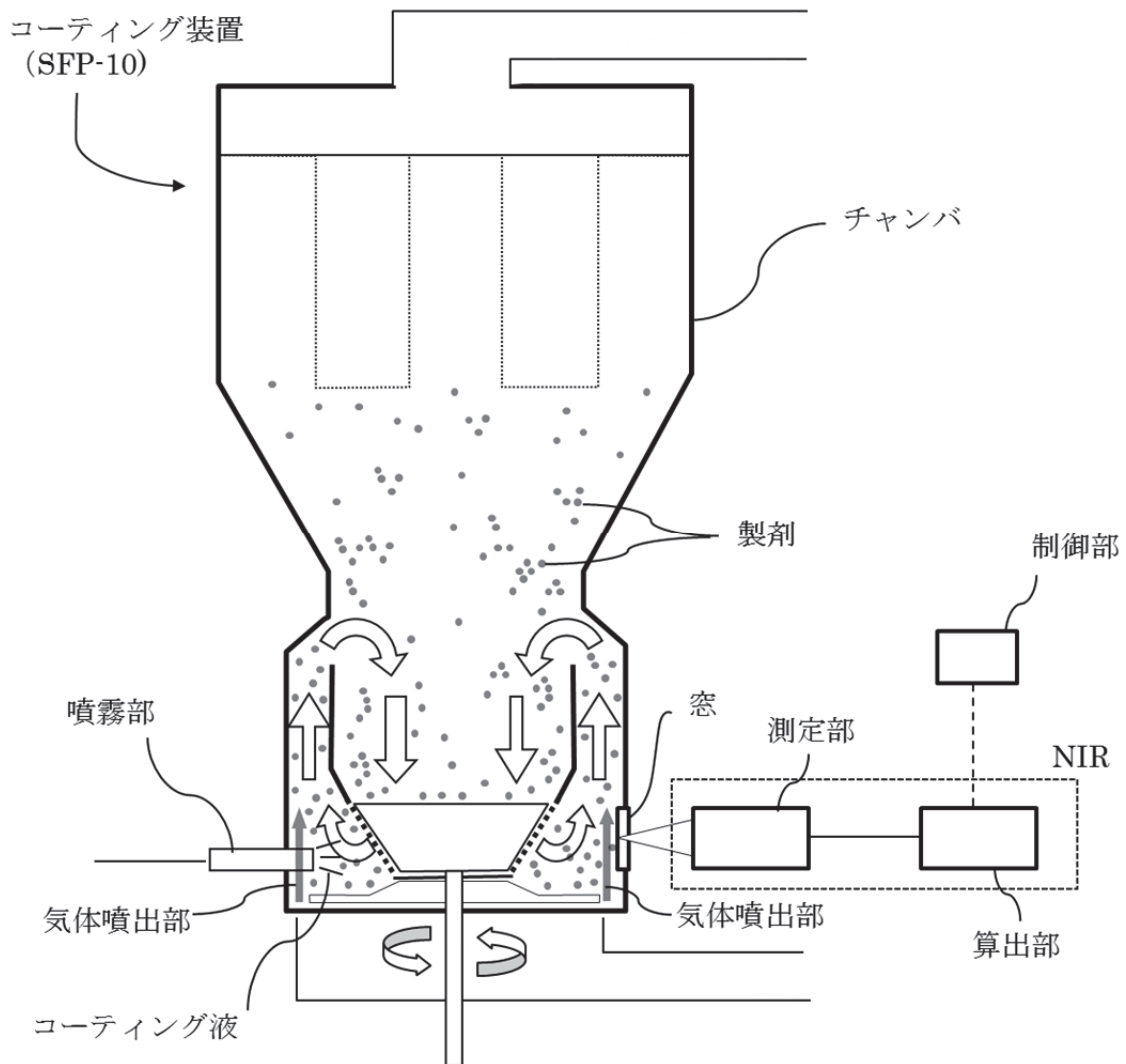


Fig. 2-1 コーティング及び NIR 分析装置の概要

2.2.6.2 アセトアミノフェンを核顆粒としたコーティング検体の製造と NIR リアルタイム分析

核顆粒としてアセトアミノフェンを用い、流動化剤として核顆粒に対して 1.0 wt% のアエロジルを添加し、コーティング液にアクアコート ECD を用いて、微粒子コーティング

装置（スーパーファインプロセッサ SFP-10, パウレック）を使用しコーティングした。コーティング装置の窓を通して、60 秒ごとにリアルタイムで NIR の吸収スペクトルを取得した。核顆粒に対しコーティング量が約 30 wt%（セタノールとして約 3.0 wt%）となった時点で、NIR 測定を終了した。コーティングは、給気温度 55-75°C, 給気風量 4-7 m³/h, 給液速度 33-134 g/min, アトマイズ空気量 150 Nl/min の条件で行った。NIR スペクトルは Matrix-FE (Bruker Optics, USA) を用いて、1000 nm から 2500 nm の 32 回スキャンの条件で取得した。

また、コーティング操作中に測定部上部に設置されたサンプリングポートより抜き取りサンプリングを実施し、サンプリングした顆粒重量（水分補正）と高速液体クロマトグラフィー（HPLC）より求めたアセトアミノフェン重量の差分よりコーティング量を算出した。

2.3 結果と考察

2.3.1 水の NIR 吸収が長鎖アルキル化合物の NIR 吸収に与える影響

結晶セルロース顆粒（CP-305, 水に浸さないものと水に浸したもの）及び長鎖アルキル化合物のうち第 1 章での検討に用いたセタノールの NIR スペクトル(二次微分)を Fig. 2-2 に示す。NIR の短波長領域（800-1100 nm）において、セタノールが特異的に吸収を示す 910-970 nm の波長域では、水に浸した結晶セルロース顆粒と水に浸さない結晶セルロース顆粒で NIR の吸収量に大きな差を認めた。一方、中長波長領域（1600-1800 nm）でセタノールが特異的に吸収を示す 1700-1760 nm の波長域では、両者間でほとんど差を認めなかった。したがって、セタノールをトレーサーとしてコーティングサンプルの吸光度を測定する場合、中長波長領域の波長域を使用すると、水の影響をほとんど無視できる可能性が示唆された。

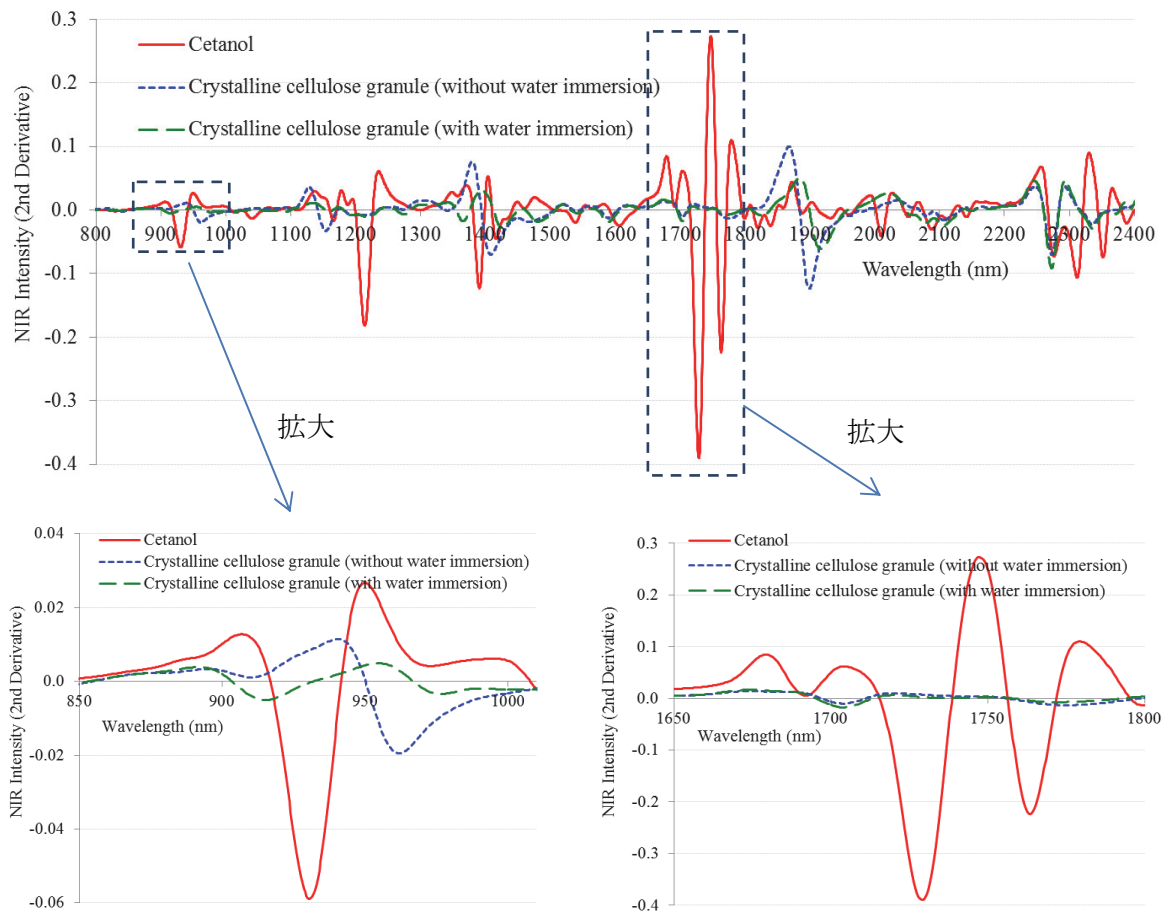
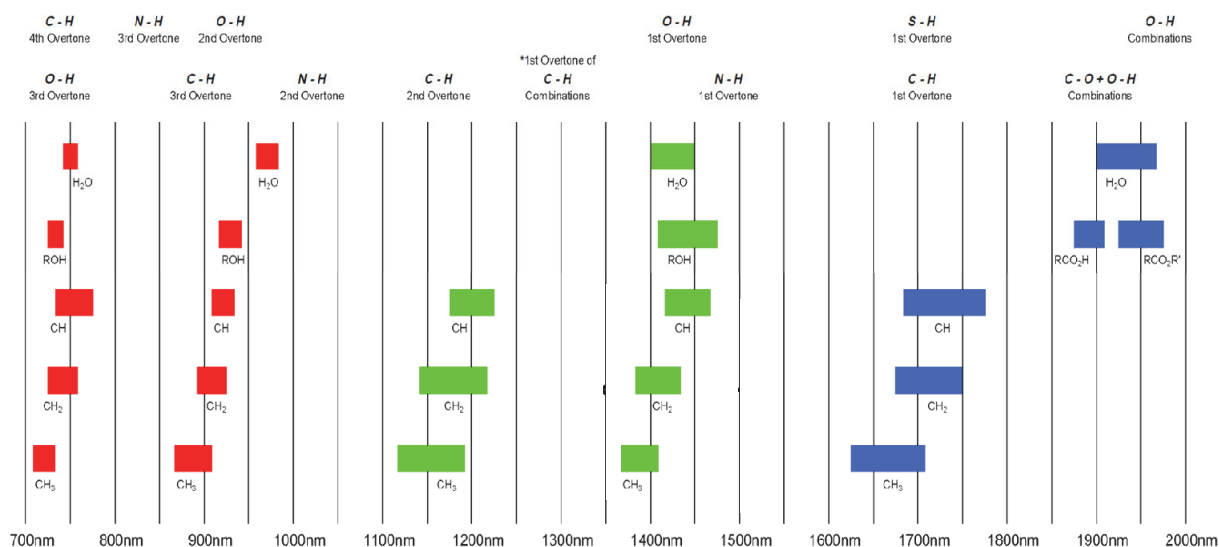


Fig. 2-2 結晶セルロース顆粒（CP-305, 水に浸さないものと水に浸したもの）及セタノールの NIR スペクトル（二次微分）

この結果を、NIR のバンド帰属から考察する。代表的な官能基に対する NIR のバンド帰属表を Fig. 2-3 に示す。短波長領域（800–1100 nm）において 930 nm 付近に観測されるセタノールの特異的な吸収は、 $-\text{CH}_2$ 伸縮振動の第 3 倍音に由来すると考えられる。しかし、近接して H_2O の第 2 倍音に由来する吸収が 980 nm 付近に存在する。そのため、セタノールの吸収が観測される 930 nm 付近の波長域では、検体の含水量によって、その NIR スペクトルが変動する可能性が考えられる。Fig. 2-2 及び Fig. 2-3 より、中長波長領域（1600–1800 nm）においてもセタノールは 1730 nm 付近の領域にも第 1 倍音に由来する特異的な吸収を示すことがわかる。一方、1600–1800 nm の領域では、 H_2O は NIR 吸収を持たないことがみてとれる。そのため、セタノールのような長鎖アルキル化合物をトレー

サーとしてコーティング量を算出する場合、中長波長領域（1600–1800 nm）を使用すると、水の影響をほとんど無視できると考えられた。



Adapted from NEAR-INFRARED ABSORPTIONS, FOSS NIR system

Fig. 2-3 代表的な官能基に対する NIR のバンド帰属表

2.3.2 水分量とコーティング量を変動させた場合の NIR スペクトルの変化

結晶セルロース顆粒（セルフィア CP-305）を、シリカゲルにて乾燥したデシケーター並びに 25°C/22%RH, 25°C/53%RH, 25°C/75%RH 及び 25°C/93%RH のデシケーターに 90 時間保存した検体の含水率は、それぞれ 0.96%, 2.83%, 5.35%, 7.69%及び 10.77%であった。また、GC より求めたアクアコート ECD 中のセタノール含量は 10.37 wt%であった。

結晶セルロース顆粒（セルフィア CP-102）とアクアコート ECD の比率を変え混合した検体のセタノール含量をその混合重量比より算出した結果は、0%(未混合品), 1.03%, 1.73%, 2.42%及び 3.11%であった。

上記の水分量及びコーティング量を変動させた各検体につき、NIR の中長波長領域（1600–1800 nm）において、セタノールが強い吸収を示す 1730 nm 付近の二次微分スペ

クトルを Fig. 2-4 に示す。水分量が約 10%変動したときの NIR 強度の変動量は 0.00082 であった。一方、セタノール含量が 3.11% (コーティング量として対核粒子 31 wt%相当) 変動した場合の NIR 強度の変動量は 0.02275 であり、これは水分が 10%変動した場合の約 28 倍の変動量に相当する。このことから、NIR の中長波長領域においてはコーティング工程において検体の水分量が刻々と変動したとしても、リアルタイムでのモニタリングにおいてもセタノールの NIR 吸収を指標としたコーティング量算出への影響は少ないと考えられる。

次に、短波長領域 (800–1100 nm) でセタノールが強い NIR 吸収を示す 934 nm 付近での、水分量及びコーティング量を変動させた各検体の二次微分スペクトルを Fig. 2-5 に示す。水分量が約 10%変動したときの NIR 強度の変動量は 0.00085 であった。一方、セタノール含量が 3.11% (コーティング量として対核粒子 31 wt%相当) 変動した場合の NIR 強度の変動量は 0.00086 であり、これは水分が 10%変動した場合の変動量にほぼ等しい。このことから、短波長領域においては、水分量が大きく変動するようなコーティング条件の場合、セタノールの NIR 吸収を指標としたコーティング量算出において誤差が大きくなる可能性が示唆される。

以上より、コーティング工程中に検体の水分量の変動が想定される条件下では、水の吸収の影響をほとんど受けない中長波長領域 (1600–1800 nm) の NIR 領域を活用し、セタノールをはじめとする長鎖アルキル化合物をトレーサーとしてコーティング量をモニタリングすることで、その量を精度良く求めることができると考えられる。本結果は 2.3.1 の考察を裏付けるものである。

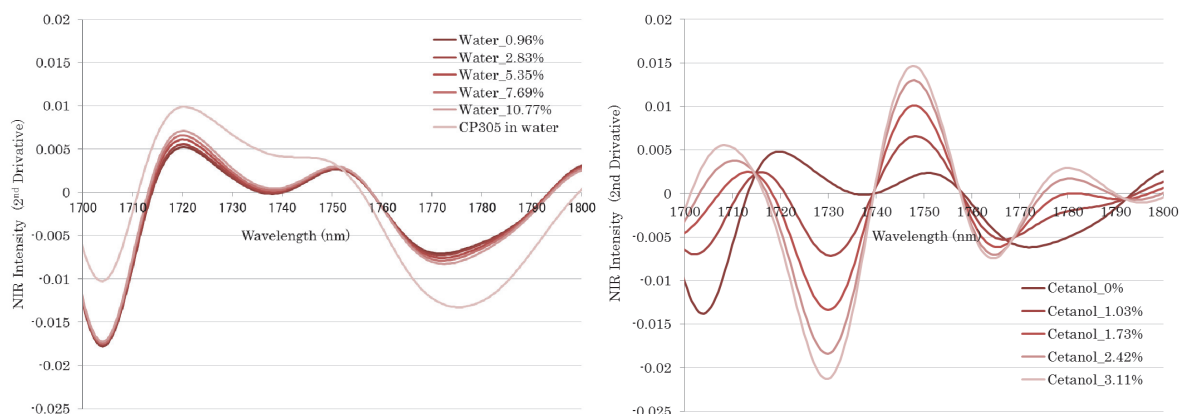


Fig. 2-4 水分量 (左) 及びコーティング量 (右) を変動させた各検体の二次微分 NIR スペクトル (中長波長領域 ; 1730 nm 付近)

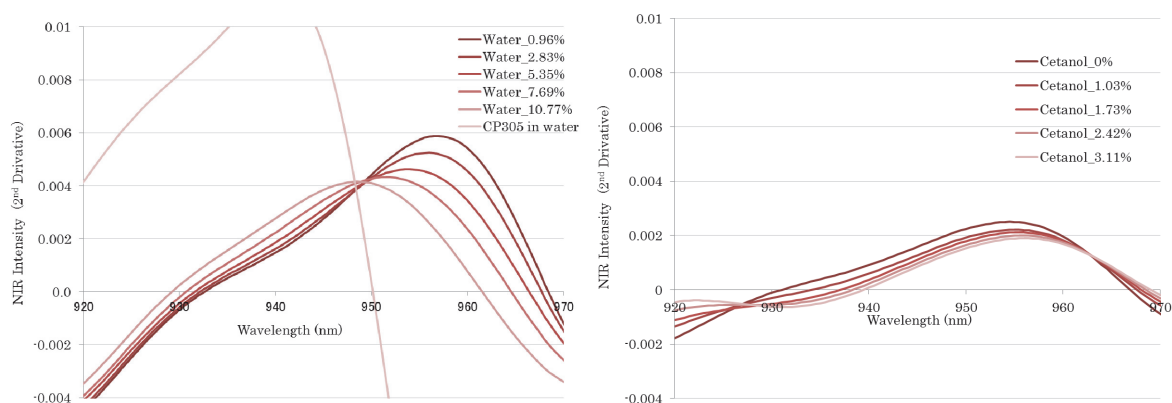


Fig. 2-5 水分量 (左) 及びコーティング量 (右) を変動させた各検体の二次微分 NIR スペクトル (短波長領域 ; 934 nm 付近)

2.3.3 長鎖アルキル化合物の NIR スペクトル

1-オクタノール, 1-デカノール, 1-ドデカノール, 1-テトラデカノール, 1-オクタデカノール, 1-エイコサノール, ヘキサデカン (以上, 直鎖アルキル化合物) 及び 7-エチル-2-メチル-4-ウンデカノール (分岐アルキル化合物) の中長波長領域 (1600–1800 nm) 領域の NIR スペクトル (二次微分) を Fig. 2-6 に示す。1700–1760 nm 領域に観測される吸収は $-\text{CH}_2$ 伸縮振動の第 1 倍音に由来すると考えられる。各化合物の 1700–1760 nm 領域における NIR 強度 (二次微分) を Table 2-2 に示す。

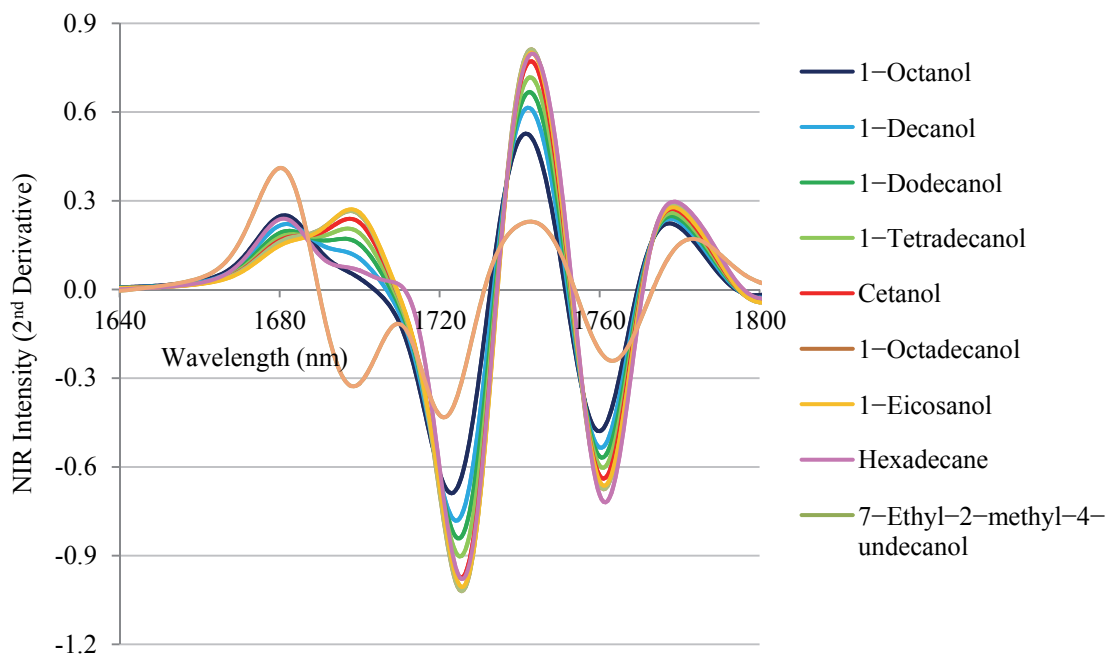


Fig. 2-6 長さの異なるメチレン基を有する化合物の中長波長領域での NIR スペクトル (二次微分)

Table 2-2 長鎖アルキル化合物の 1700-1760 nm 領域における NIR 強度 (二次微分) と分子内メチレン繰り返し数との相関

Compound	Formula	Density (70°C)	NIR Intensity ^{*1}	R ^{*2}
1-Octanol	CH ₃ (CH ₂) ₇ OH	0.798	-0.689	-0.9718
1-Decanol	CH ₃ (CH ₂) ₉ OH	0.805	-0.782	
1-Dodecanol	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ OH	0.822	-0.842	
1-Tetradecanol	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ OH	0.819	-0.903	
Cetanol	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ OH	0.796	-0.975	
1-Octadecanol	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ OH	0.784	-1.020	
1-Eicosanol	CH ₃ (CH ₂) ₁₉ OH	0.814	-1.007	
Hexadecane	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CH ₃	0.796	-0.979	
7-Ethyl-2-methyl-4-undecanol	C ₁₄ H ₃₀ O ^{*3}	0.793	-0.432	

^{*1}Maximum intensity of second derivative spectra at 1700–1760 nm, corrected by the density.

^{*2}Correlation coefficient between the number of repetitive methylene groups in the molecule and the NIR intensity for primary alcohols with straight hydrocarbyl chains. Hexadecane and 7-ethyl-2-methyl-4-undecanol were excluded from the calculation because they have different molecular structures (*i.e.*, not a primary alcohol with a straight hydrocarbyl chain).

^{*3}See Fig. 1-2 for the detailed structure.

1.3.1 に示した短波長領域（800–1100 nm）での結果と同様，分子内のメチレン基の繰り返し構造数の異なる化合物間の NIR スペクトルの比較並びに分子内に同数（7）のメチレン基を有するが，アルキル鎖の分岐構造が異なる 1-オクタノール（直鎖アルキル化合物）と 7-エチル-2-メチル-4-ウンデカノール（分岐アルキル化合物）の NIR スペクトルの比較から，1700–1760 nm 領域における長鎖アルキル化合物の特異的な吸収も，分子内のメチレン基の繰り返し構造に由来し，分子内のメチレン基の繰り返し数とその NIR ピーク強度に影響を与えていると考えられる。

NIR の中長波長領域（1600–1800 nm）を用いる場合のコーティング量のトレーサーとして，実験に用いた長鎖アルキル化合物のうち，USP, EP, JP などの薬局方に収載され，かつ医薬品添加物として汎用されているセタノールを選択した。

2.3.4 医薬品添加剤の NIR スペクトル

セタノール，アセトアミノフェン，エテンザミド，乳糖，結晶セルロース，D-マンニトール，ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L），エチルセルロース，タルク，クロスポビドン，ポビドン，カルメロースカルシウム（CMC-Ca）及びポリビニルアルコール（PVA）の中長波長領域（1600–1800 nm）の NIR スペクトル（二次微分）を Fig. 2-7 に示す。1.3.1 に示した短波長領域（800–1100nm）での結果と同様，長鎖アルキル化合物であるセタノールのみ，中長波長領域でも特異的かつ強い吸収を示した。

以上より，中長波長領域においても，セタノールのように特異的かつ強い NIR 吸収を示す長鎖アルキル化合物をトレーサーとすることで，製剤中の他の成分に基づく NIR 吸収による妨害を受けにくく，そのため精度良いコーティング量の算出が可能になると考えられた。

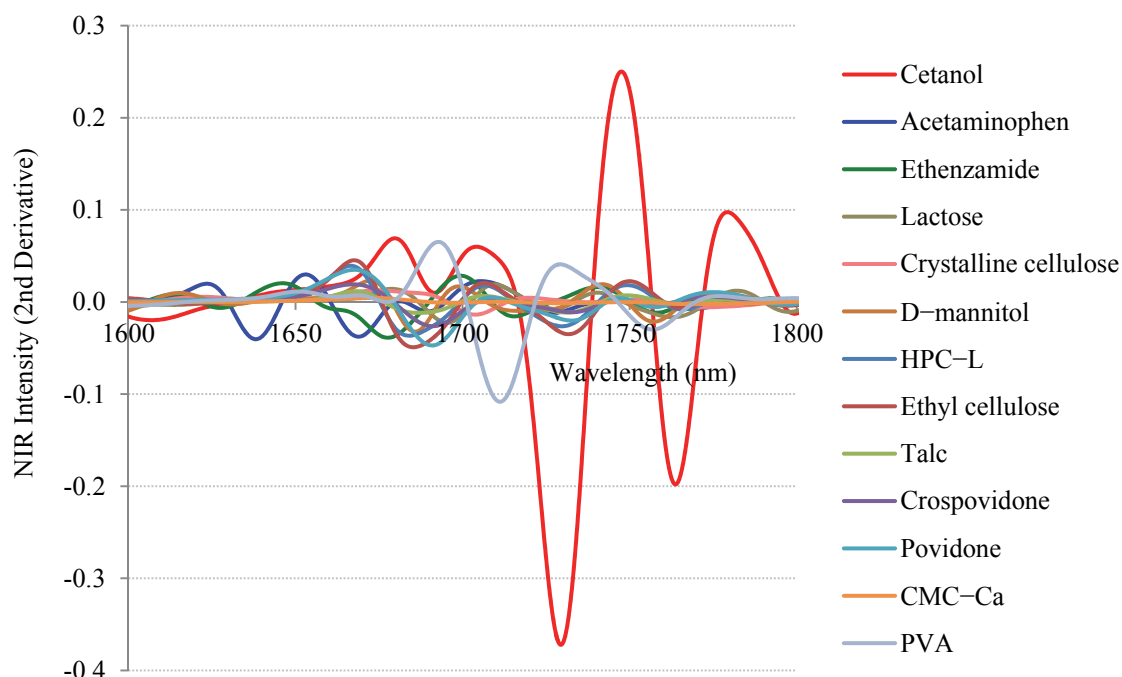


Fig. 2-7 長鎖アルキル化合物であるセタノールと他の汎用的医薬品成分の中長波長領域での NIR スペクトル (二次微分)

2.3.5 オフラインでのコーティング量測定

2.3.5.1 濡れ気味の条件で製造したコーティング検体

2.2.4.1 の濡れ気味のコーティング条件でコーティングを行った検体について、オフラインでの NIR 分析を行った際の、コーティング量と中長波長領域 (1600–1800 nm) 及び短波長領域 (800–1100 nm) での NIR 吸収強度 (二次微分) の関係を Fig. 2-8 及び Fig. 2-9 にそれぞれ示す。なお、コーティング量は質量の増加量により算出し、NIR 吸収強度は核顆粒 (0 wt%) から得られた値を減ずることにより標準化した。中長波長領域 (1600–1800 nm) においては、コーティング量と NIR 吸収強度 (二次微分) に良好な相関 ($R = 0.9911$) を認めたが、短波長領域 (800–1100 nm) では両者に相関は認められない結果 ($R = -0.0820$) となった。

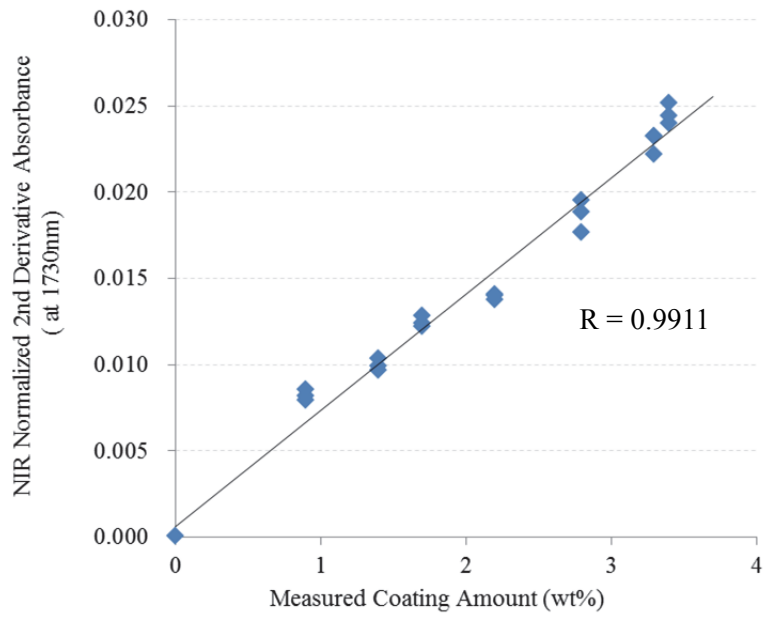


Fig. 2-8 コーティング量と中長波長領域（1600–1800 nm）の NIR 吸収強度（二次微分）の関係

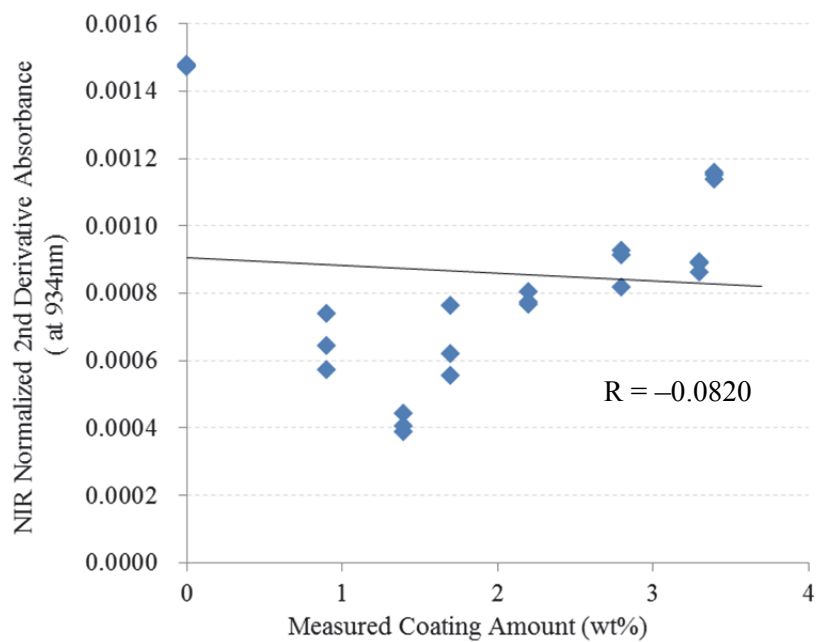


Fig. 2-9 コーティング量と短波長領域（800–1100 nm）の NIR 吸収強度（二次微分）の関係

1.2.2 で製造したコーティング検体では、短波長領域（800–1100 nm）でもコーティング量と NIR 吸収強度は良好な相関（コーティング検体 1 及びコーティング検体 2; $R = 0.9872$ 及び $R = 0.9823$ ）を認めているため、今回のコーティング検体で相関を認めなかった理由を考察する。2.2.4 で製造したコーティング検体は 1.2.2 で製造したコーティング検体と比較し、吸気温度及び排気温度が低く濡れ気味のコーティング条件となっている。2.3.3 及び 2.3.4 で述べたとおり、セタノールが特異的に吸収を示す領域のうち、中長波長領域（1600–1800 nm）では水の影響をほとんど無視できるが、短波長領域（800–1100 nm）では、コーティング量のトレーサーであるセタノールの吸収が水の吸収の影響を受ける可能性がある。そのため、濡れ気味のコーティング条件で製造された検体では、コーティング中の検体の水分量の変動により、適切にコーティング量を求められなかった可能性が示唆される。なお、原料の結晶セルロース顆粒の水分値は 3.78%であったが、コーティング終了後の水分値は 15.68%であり、このことからコーティング中の検体の水分量は高く、検体の水分の変動がセタノールの NIR 吸収によるコーティング量算出に何らかの影響を与えてしまったと考えられる。

以上より、短波長領域（800–1100 nm）では、濡れ気味のコーティング条件を用いた場合などでコーティング中検体の含水量が変動しやすい条件下ではセタノールをトレーサーとして適切にコーティング量を求められない可能性があるが、中長波長領域（1600–1800 nm）ではそのような条件下でも安定して精度良くコーティング量を算出可能であることが示された。

なお、Fig. 2-2 に示すとおり、セタノールはメチレン基の第 2 倍音由来と考えられる 1214 nm 付近、結合音由来と考えられる 2310 nm 付近にも吸収を持つ。そこで、セタノールが強い吸収を示す波長域（934 nm, 1214 nm, 1730 nm 及び 2310 nm 付近）での吸収特性の理解を目的とし、濡れ気味の条件でコーティングを行った試料及び 1.2.2.1 で製造したコーティング検体につき、コーティング量と各波長における NIR 吸収強度（二次微分）の相関を Table 2-3 にまとめた。セタノールがメチレン基由来の特異的な吸収を示す波長域のな

かで、中長波長領域（1600–1800 nm）の 1730 nm において、いずれの検体でもコーティング量と NIR 吸収強度（二次微分）に最も良い相関を認めた。

Table 2-3 コーティング条件が異なる検体のコーティング量と各波長における NIR 吸収強度（二次微分）

検体／処方	製造条件	コーティング量と各波長における NIR 吸収強度（二次微分）の相関：R			
		934 nm	1214 nm	1730 nm	2310 nm
濡れ気味の条件でコーティングを行った試料 (2.2.4.1) 結晶セルロース核粒子 (セルフィア CP-305) + アクアコート ECD	給気温度 50°C, 給気風量 28-37 m ³ /h, スプレー速度 10 g/min, 排気温度 22-30°C	-0.0820	0.2372	0.9911	0.9453
1.2.2.1 で製造したコーティング試料 結晶セルロース核粒子 (セルフィア CP-102) + アクアコート ECD	給気温度 75°C, 給気風量 20-44 m ³ /h, スプレー速度 7-12 g/min, 排気温度 32-40°C	0.9872	0.9848	0.9951	0.9797

なお、第 1 章 (1.3.3) において、結晶セルロース顆粒に対し、短波長領域の 934 nm 付近の光は少なくとも 4.0~5.0 mm 程度はサンプルに浸透するが、中長波長領域の 1730 nm 付近の光は約 1.0~1.5 mm までの浸透であることを示した。その特性から、短波長領域の 934 nm 付近の光を用いて測定を行うことで、検体の表面近傍だけでなく、検体によっては内部さらには反対側の情報を含むことができ、コーティング量算出の精度を高められる可能性を述べた。しかし、Table 2-3 の 1.2.2.1 で製造したコーティング試料に対し 934 nm と 1730 nm における波長での結果を比較すると、コーティング量と各波長における NIR 吸収強度の相関に大きな差は認められていない。この理由としては、今回コーティングに用いた結晶セルロース顆粒(セルフィア CP102)の粒度は約 100–200 μm であることから、1.0~1.5 mm まで浸透する 1730 nm 付近の光においても、コーティング量を算出に必要な

精度を確保するだけの十分な量の顆粒が測定できていたためと考えられる。

なお、今回はモデル剤形として PAT でコーティング量を簡便かつ迅速に求める手法の確立が望まれている顆粒製剤を選択したが、錠剤のコーティングにおいても通常その膜厚は数十 μm である。検討結果より中長波長領域においても約 1.0~1.5 mm の深さで光が浸透することが確認され、その深さは錠剤のコーティング膜厚に対して十分な深度を有していることから、長鎖アルキル化合物をトレーサーとしその中長波長領域の NIR 吸収からコーティング量を求める手法は、錠剤のコーティングに対しても十分適用可能と考えられる。

2.3.5.2 核顆粒の組成が異なるコーティング検体

2.2.4.2 に示す条件で製造した結晶セルロース-アセトアミノフェン、結晶セルロース-エテンザミド、乳糖-アセトアミノフェン及び乳糖-エテンザミド核顆の各コーティング検体につき、オフラインでの NIR 分析を行った。その結果、セタノールによる吸収は、1214 nm 付近（第 2 倍音由来）、1730 nm 付近（第 1 倍音由来）及び 2310 nm 付近（結合音由来）に観測されたが、セタノールのメチレン基による 934 nm 付近（第 3 倍音由来）の吸収は、明確には観測されなかった。これらの波長域において、各コーティング検体のコーティング量と NIR 吸収強度（二次微分）の関係を Table 2-4 に示す。なお、コーティング量はコーティング時間より算出した。いずれの各顆粒を用いたコーティング検体においても、2.3.5.1 の結果と同様、中長波長領域の 1730 nm 付近を解析に用いた場合に最も良い相関を示した。一方、セタノールのメチレン基による 934 nm 付近（第 3 倍音由来）では、正確な解析を行うことができなかった。これはタルク（化学式： $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ ）の水酸基による 944 nm 付近の近赤外光の吸収により、メチレン基による 934 nm 付近の吸収が埋もれてしまった影響と考えられた。

以上より、中長波長領域（1600–1800 nm）において、セタノールを例とする長鎖アルキル化合物をトレーサーとすることで、核顆粒の処方によらず、またタルクのような水酸基を高濃度で有するコーティング液を用いた場合でも、最も精度良くコーティング量を算

出できることが示された。

Table 2-4 各コーティング検体のコーティング量と NIR 吸収強度（二次微分）の関係

核顆粒	コーティング量と各波長における NIR 吸収強度（二次微分）の相関：R			
	934 nm	1214 nm	1730 nm	2310 nm
結晶セルロース-アセトアミノフェン	<0	0.9805	0.9989	0.9865
結晶セルロース-エテンザミド	<0	0.7918	0.9958	0.9876
乳糖-アセトアミノフェン	<0	0.9501	0.9907	0.9384
乳糖-エテンザミド	<0	0.7494	0.9883	0.9754

2.3.6 リアルタイムでのコーティング量測定

2.3.6.1 乳糖を核顆粒としたコーティング検体

核顆粒に 200M 乳糖，コーティング液にアクアコート ECD を用いたコーティング工程に対して，リアルタイムで NIR 分析を行った結果，コーティング量のトレーサーであるセタノール由来の吸収は，1214 nm 付近（第 2 倍音由来）及び 1730 nm 付近（第 1 倍音由来）に観測された（Fig. 2-10）。コーティング量と各波長域での NIR 吸収強度（二次微分）の相関関係を Table 2-5 に示す。なお，コーティング量はコーティング時間から算出した。その結果，1730 nm 付近の波長において良好な相関（R = 0.9815）が認められた。コーティング量（時間）と 1730 nm における NIR 吸収強度（二次微分）をプロットした図を Fig. 2-11 に示す。

以上の結果より，中長波長領域（1600–1800 nm）において，セタノールを例とする長鎖アルキル化合物をトレーサーとすることで，水系のコーティング剤を用いてコーティング処理を行う場合でも，コーティングされた量をリアルタイムで経時的に精度良く測定できることを実証した。

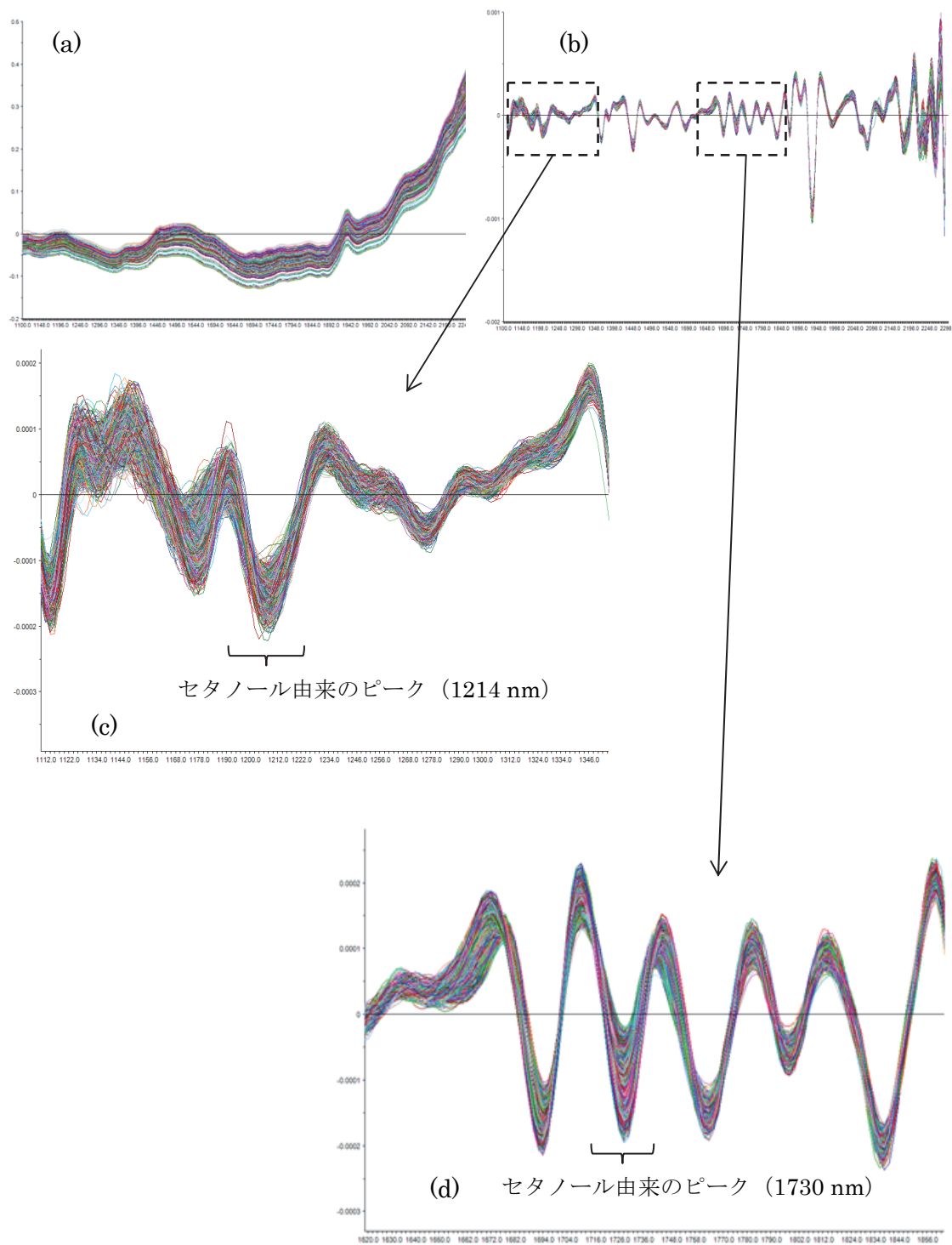


Fig. 2-10 コーティング時リアルタイムで測定した NIR スペクトル；
 (a) 生スペクトル（1100–2300 nm），(b) 二次微分スペクトル（1100–2300 nm），(c) 二次微分スペクトル（1214 nm 付近を拡大），(d) 二次微分スペクトル（1730 nm 付近を拡大）

Table 2-5 コーティング量とセタノール吸収波長域での NIR 吸収強度（二次微分）の
相関

測定波長 (nm)	1214	1730
相関係数 (R)	0.6024	0.9815

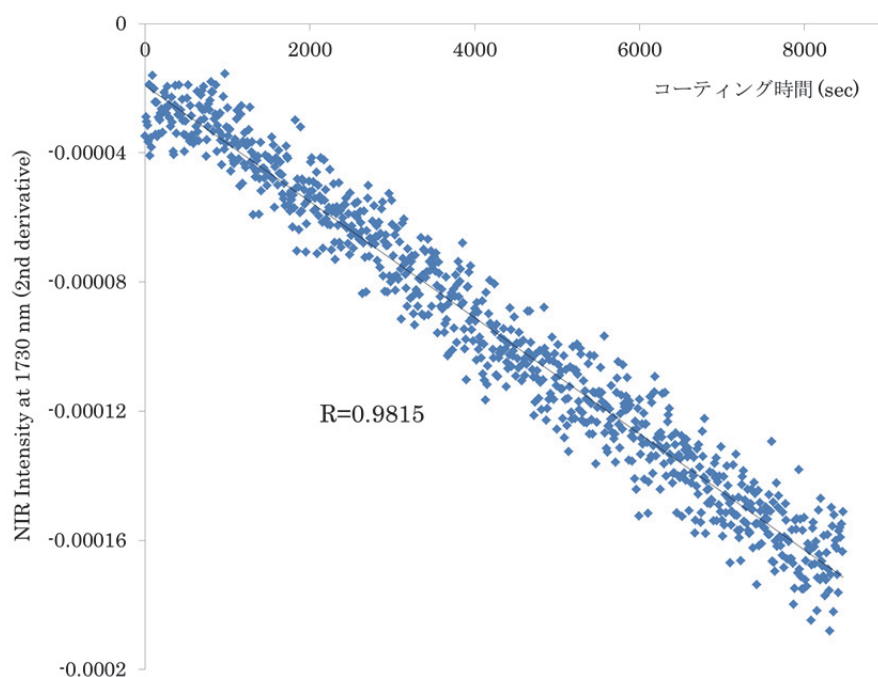


Fig. 2-11 リアルタイムモニタリングでのコーティング量（時間）と 1730 nm における NIR 吸収強度（二次微分）の関係

NIR スペクトルのベースラインの変動を拭うため、これまでの解析では二次微分処理を行っているが、別の方法として、微分処理を行わずにベースラインを補正する方法を検討した。まず、Fig. 2-12 及び Fig. 2-13 に示すように吸光スペクトルの 1600–1800 nm の波長域の中から波長 (b) 1730 nm のピーク吸光度（光の吸収強度） $A_{1730\text{ nm}}$ を選択した。次に、当該ピーク吸光度 $A_{1730\text{ nm}}$ の前後の 2 つの波長 (a) 1714 nm, (c) 1740 nm の吸光度 $A_{1714\text{ nm}}$, $A_{1740\text{ nm}}$ を選択した。この吸光度 $A_{1714\text{ nm}}$, $A_{1740\text{ nm}}$ は、ピーク吸光度 $A_{1730\text{ nm}}$ の影響を受けないもの、例えば、ピーク吸光度 $A_{1730\text{ nm}}$ から波長が 10 nm～50 nm 程度離れたものとして選択した。2 つの吸光度 $A_{1714\text{ nm}}$, $A_{1740\text{ nm}}$ を結んだ直線を新たなベースライン

Lとし、そのベースラインLに対する補正ピーク吸光度 $A'_{1730\text{ nm}}$ （ピーク吸光度 $A_{1730\text{ nm}}$ とベースラインLとの差）を次式（1）でより求めた。

$$A'_{1730\text{ nm}} = A_{1730\text{ nm}\cdot\text{max}} - \{A_{1740\text{ nm}} - (1740 - 1730) / (1740 - 1714) \times (A_{1740\text{ nm}} - A_{1714\text{ nm}})\} \dots (1)$$

コーティング量と $A'_{1730\text{ nm}}$ をプロットした図を Fig. 2-14 に示す。コーティング剤の量は、コーティング時間から算出した。その結果、相関係数は $R = 0.9845$ であり、吸光スペクトルの二次微分処理を行った場合（Fig. 2-11）と同様に、良好な相関関係を示した。なお、この補正を行わなかった場合の相関係数は、 $R = 0.8121$ であった。

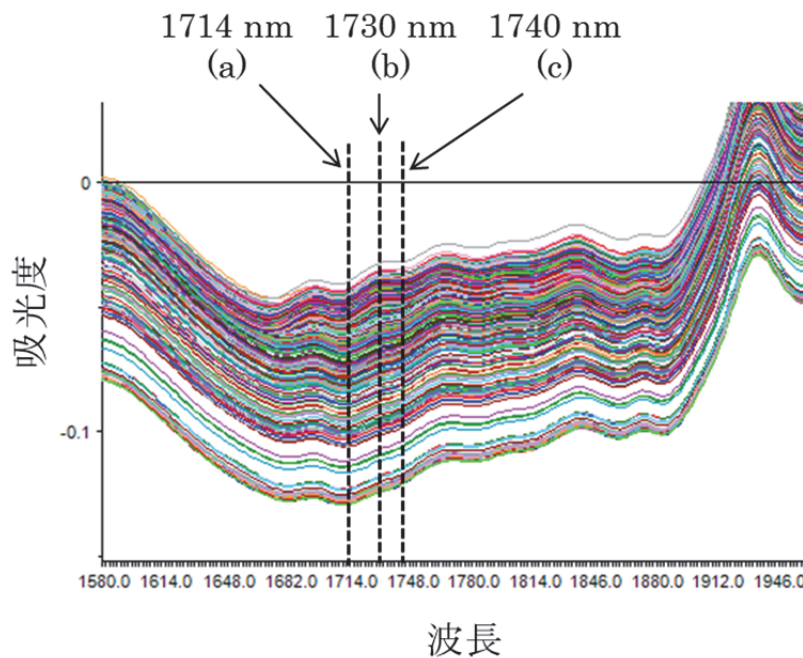


Fig. 2-12 コーティング検体の NIR スペクトルと解析波長の選択

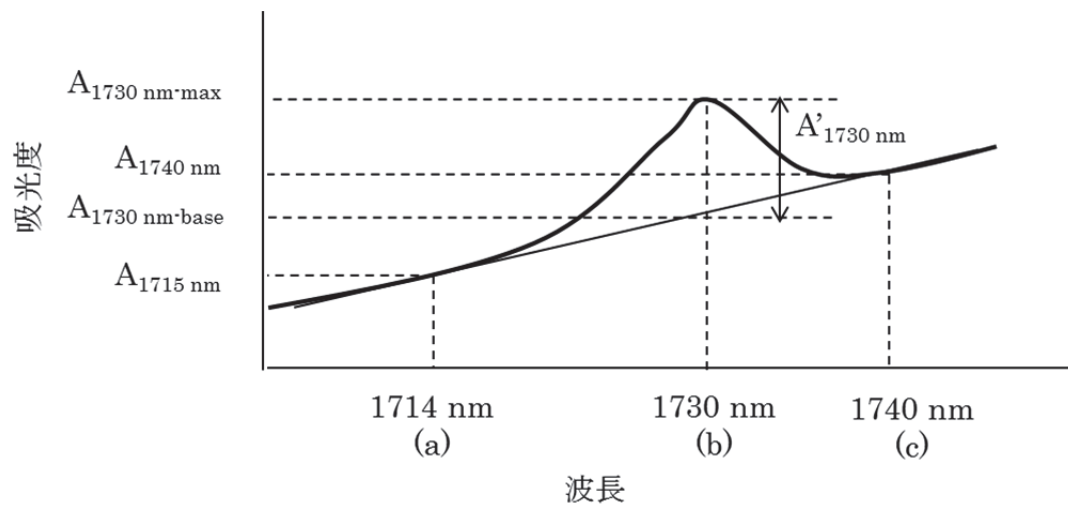


Fig. 2-13 補正ピーク吸光度 $A'_{1730 \text{ nm}}$ (ピーク吸光度 $A_{1730 \text{ nm}}$ とベースラインLとの差)

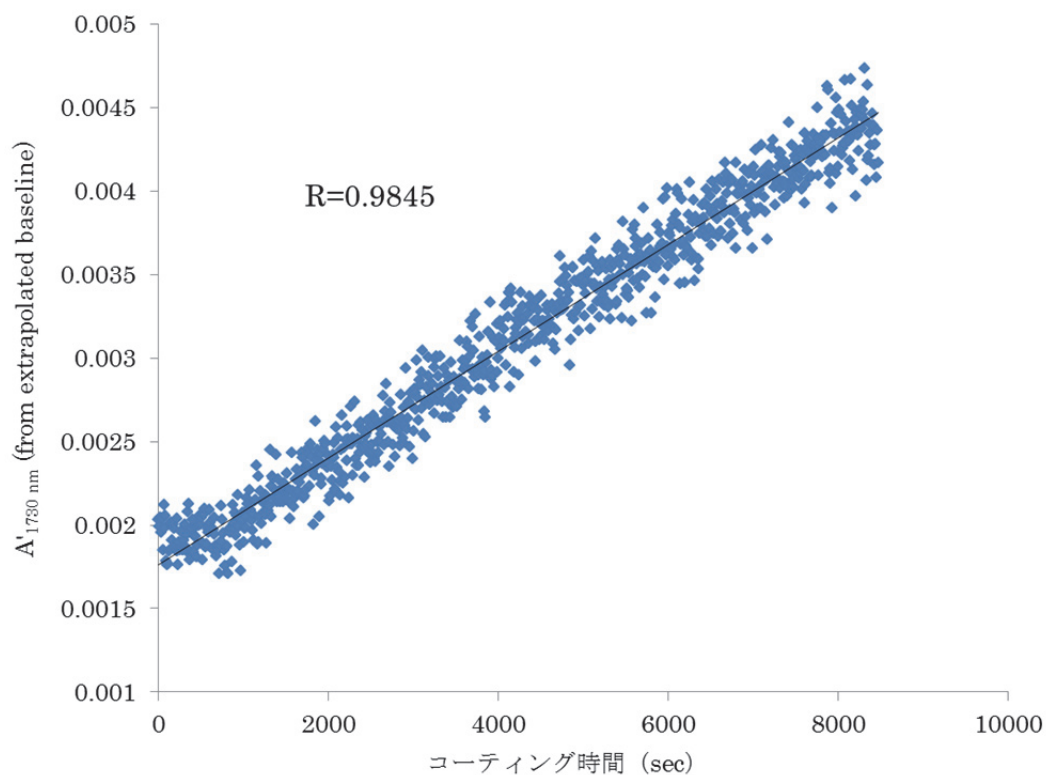


Fig. 2-14 コーティング量 (時間) と補正ピーク吸光度 $A'_{1730 \text{ nm}}$ の相関

以上の例では、2つの吸光度 $A_{1714\text{ nm}}$ 及び $A_{1740\text{ nm}}$ を用いてベースラインLを補正していたが、ピーク吸光度の前後の複数の波長の吸光度を用いてベースラインを補正することも可能である。本方法ではケモメトリクスといった複雑な統計解析を必要としないため、NIR 機器及び解析ソフトの負担を軽減し、装置コストを低減することが期待される。

2.3.6.2 アセトアミノフェンを核顆粒としたコーティング検体

核顆粒としてアセトアミノフェンを用い、コーティング液にアクアコート ECD を用いてコーティングを行い、リアルタイムで NIR 分析を行った結果、コーティング時間と中長波各波長域 (1730 nm) での NIR 吸収強度 (二次微分) には良好な相関 ($R = 1.0000$) が認められた (Fig. 2-15)。また、抜き取りサンプリングした検体のコーティング量 (顆粒重量と HPLC より算出) と中長波各波長域 (1730 nm) での NIR 吸収強度 (二次微分) には良好な相関 ($R = 0.9900$) が認められた (Fig. 2-16)。これらの結果から、コーティング時間に対し、施されるコーティング量は直線的な相関を有し、その関係は式 (2) のとおりと考えられた。

$$\text{コーティング量 (wt\%, 対核粒子)} = \text{定数 } 0.27 \times \text{コーティング時間 (min)} \cdots (2)$$

以上の結果より、中長波長領域 (1600–1800 nm) において、セタノールを例とする長鎖アルキル化合物をトレーサーとすることで、アセトアミノフェン核顆粒に対し水系のコーティング剤を用いてコーティング処理を行う場合でも、コーティングされた量をリアルタイムで経時的に精度良く測定できることが示された。

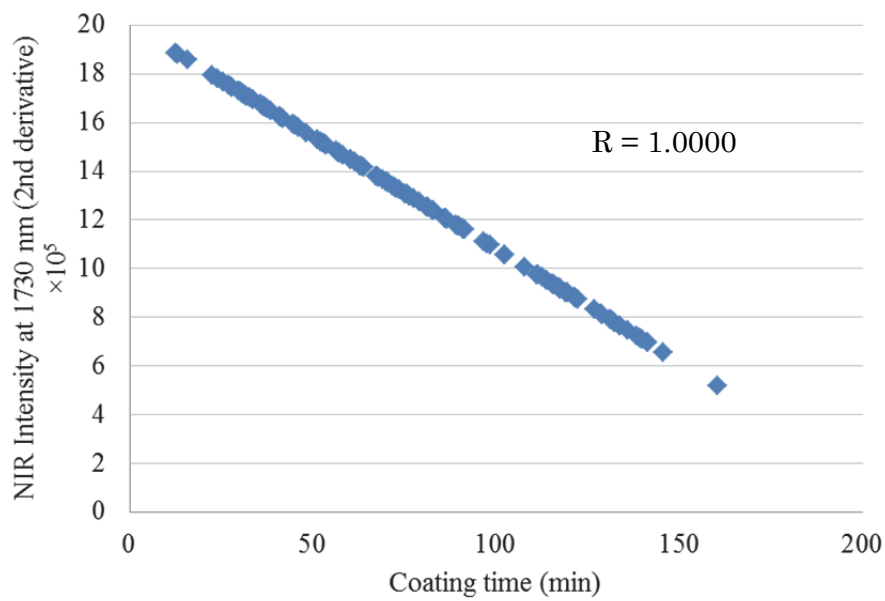


Fig. 2-15 リアルタイムモニタリングでのコーティング時間と 1730 nm における NIR 吸収強度（二次微分）の相関

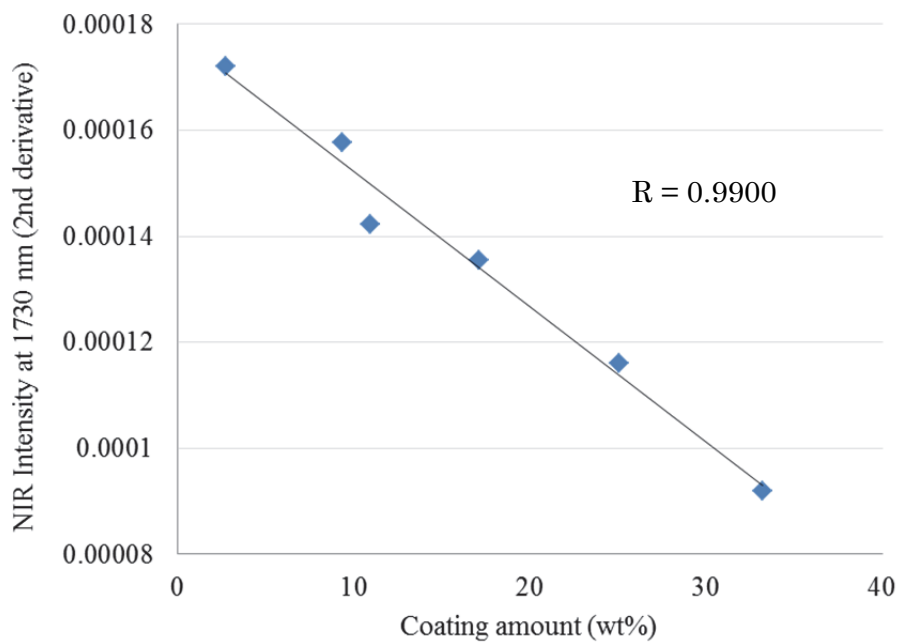


Fig. 2-16 抜き取りサンプリングした検体のコーティング量と 1730 nm における NIR 吸収強度（二次微分）の相関

短波長 NIR 領域の単一波長の吸収強度のみからコーティング量を算出できる利点を、応用の観点から考えてみる。単一波長の吸収強度のみを計算に用いることから、ケモメトリクスを用いた複雑な統計処理を行った場合と比較し、コーティング量に対する検量線の作成及びその後のメンテナンスが大幅に簡便化される。また、NIR の指定波長のみを用いることから、従来コーティング量の算出には適応ができなかった安価なフィルター分光型の近赤外分光器を用いることも原理的に可能となる。従来の回折格子型の分光器を用いる場合でも、より安価で、高性能、小型の分析装置を適用できる可能性がある。さらに、トレーサーとして用いる長鎖アルキルの特異性の高さから、核粒子処方の組成に影響されず、共通のトレーサーを含有するプレミックス品のコーティング液を用いることで種々の処方の製剤に対し、コーティング量算出の検量線を共通化できる可能性がある。これらの利点から、コーティングプロセスに対するフィードバックシステムの構築も容易になることが期待される。

2.4 小括

本章では、第1章で確立したコーティング量モニタリング手法の汎用性の確保を目的として、中長波長領域（1600-1800 nm）の活用を試みた。飽和炭化水素を有する長鎖アルキル化合物は、NIRの短波長領域（800-1100 nm）と同様、中長波長領域（1600-1800 nm）でも、特異的かつ強い吸収を示すことを確認した。また、結晶セルロース顆粒を用いて、水に浸さない検体と水に浸した検体並びにセタノール及び水分の含有量を変動させた検体を製造し、そのNIR吸収を比較することにより、中長波長領域における長鎖アルキル化合物（セタノール）のNIR吸収は水のNIR吸収の影響をほとんど受けないことを確認した。さらに、短波長領域（800-1100 nm）と同様、中長波長NIR領域（1600-1800 nm）においても、長鎖アルキル化合物の吸収は他の医薬品成分に対し、十分な特異性を確保可能であることを示した。本領域における長鎖アルキル化合物の特異的な吸収も、分子内のメチレン基（ $-\text{CH}_2-$ ）の繰り返し構造に由来し、その繰り返し数がNIR吸収強度に寄与していることを明らかにした。

検討した長鎖アルキル化合物のうち、実際にコーティング量をモニタリングするためのトレーサーとして、第1章同様、各薬局方に収載されかつ医薬品添加物として汎用されているセタノールを選択した。上記の特性をもつ中長波長領域（1600-1800 nm）においても、トレーサーとしてのセタノールに由来するNIRスペクトル（二次微分）の単一波長の吸収強度のみを指標とすることで、コーティング量のモニタリングが可能かどうか、種々の処方核顆粒のコーティング検体に対してオフラインで検討した。さらに、実際の生産工程への汎用的な適用を想定し、固形製剤に付着した水分量が刻々と変化しうる水系コーティング処理時のリアルタイムモニタリングにおいても、同様にコーティング量を算出可能かどうか、乳糖及び結晶セルロース顆粒へのコーティングをモデルとし、検討を行った。その結果、短波長領域（800-1100 nm）では、濡れ気味のコーティング条件を用いた場合などでコーティング中検体の含水量が変動しやすい条件では長鎖アルキル化合物をトレー

サーとして適切にコーティング量を求められない可能性が示唆されたが、水の吸収の影響が少ない中長波長領域（1600–1800 nm）を用いることにより、水分量が刻々と変化しうる水系コーティング処理時においても、トレーサー由来の単一波長の NIR 吸収強度のみを指標とし、コーティング量のリアルタイムモニタリングが可能であることを実証した。また、二次微分処理を行わず、長鎖アルキル化合物由来の NIR ピーク吸光度の前後の複数の波長の吸光度を用いてベースラインを補正することによりコーティング量を算出した場合でも、同様の結果が得られることを示した。

なお、コーティング量をモニタリングするためのトレーサーとして本研究ではセタノールを選択したが、その特異的な NIR 吸収はメチレン基の繰り返し構造に由来することから、分子内におよそ 6 以上のメチレン基の繰り返し構造を有する化合物であれば原理的にトレーサーとして活用可能と考えられる。具体的には、2.3.3 で検討した 1-オクタノール、1-デカノール、1-ドデカノール、1-テトラデカノール、1-オクタデカノール、1-エイコサノール、ヘキサデカンや、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウムなどが考えられる。またこれらの化合物の 2 種以上をコーティング液に含有させることで（例えばセタノールとラウリル硫酸ナトリウム）、トレーサー由来の吸収特異性が顕著になり、検出感度及び精度の増大が期待できる。

第3章 総括

医薬品に対し、安定性の確保、苦味マスキング、溶出性のコントロール等を目的とし、単層もしくは複層のコーティングが施される。そのコーティング量の変動は、医薬品の品質や安定性等の特性に影響を及ぼし得るため、品質管理の観点からターゲットのコーティング量に対し製造工程で厳密なコントロールを行っていく必要がある。そのような背景から、これまで PAT として、NIR を活用したコーティング量の評価が多く取り組まれてきている。しかしながら、元来 NIR は特異性が低く、各種添加剤など複数成分を有する医薬品ではさらにそのスペクトルは複雑となる。そのため、商業生産レベルでのコーティング量に対する PAT 検量モデルの構築のためには、多くの付加的製造実験や複雑な統計解析が必要とされてきた。

本研究では、これらの課題を解決するため、NIR 領域に特異的かつ強い吸収を示す長鎖アルキル化合物（例：セタノール）をコーティング量算出のトレーサーとして活用することで、NIR 分析における吸光特異性及び検出感度を確保し、単一波長での NIR 強度のみから、簡便にコーティング量をモニタリングする手法を確立した。以下に本研究において得られた知見を総括する。

第1章 長鎖アルキル化合物をトレーサーとしたコーティング量モニタリング手法の確立

飽和炭化水素を有する長鎖アルキル化合物をトレーサーとした NIR による測定手法を確立することを企図し、基本特性を評価した。その結果、長鎖アルキル化合物は、分子内のメチレン基（ $-\text{CH}_2-$ ）の繰り返し構造により、NIR の短波長領域（800–1100 nm）に特異的かつ強い吸収を示し、また他の医薬品成分に基づく NIR 吸収による妨害を受けにくいこと、また、本 NIR 領域の光は 4.0～5.0 mm 程度の深さでサンプルに浸透し、コーティング量算出の精度を高める利点があることを示した。結晶セルロース顆粒に対し、トレーサーとして長鎖アルキル化合物（セタノール）を含有するコーティング液を用いてコーティング実験を実施し、NIR によるコーティング量の定量性を評価した。その結果、短波長

領域におけるトレーサー由来の NIR の単一波長の吸収強度のみを指標とすることで、コーティング量のモニタリングが可能であることを明らかにした。

第2章 長鎖アルキル化合物をトレーサーとしたコーティング量モニタリング手法の活用

確立した手法の汎用性を示すことを目的として、中長波長領域（1600-1800 nm）の活用を試みた。その結果、長鎖アルキル化合物は、中長波長領域（1600-1800 nm）でも、NIR の短波長領域（800-1100 nm）同様、他の医薬品成分とは異なる特異的かつ強い吸収を示し、さらに本領域では NIR 吸収は水の NIR 吸収の影響をほとんど受けないことを明らかにした。確立した手法の汎用性を示すことを目的とし、複数処方 of 顆粒に対し、トレーサーとして長鎖アルキル化合物（セタノール）を含有するコーティング液を用いてコーティングを実施し、そのコーティング量を NIR によりオフライン及びオンラインで評価した。その結果から、水の吸収の影響が少ない中長波長領域を用いることにより、水分量が刻々と変化する水系コーティング処理時においても、NIR の単一波長の吸収強度のみから、精度良くコーティング量のリアルタイムモニタリングが可能であることを実証した。

以上、PAT の導入の課題となっている多くの付加的製造実験や複雑な統計解析を回避できる新しい手法を確立し、医薬品のコーティング工程に対して適用できることを実証した。本技術により、PAT を活用した製剤プロセスの実施とそれを通じた医薬品の更なる品質向上が期待される。

略語表

CMC-Ca	carmellose calcium, カルメロースカルシウム (カルボキシメチルセルロースカルシウム)
EP	European pharmacopoeia, ヨーロッパ薬局方
FDA	food and drug administration, アメリカ食品医薬品局
GC	gas chromatography, ガスクロマトグラフィー
HPC-L	hydroxypropyl cellulose, ヒドロキシプロピルセルロース (グレード L)
HPLC	high performance liquid chromatography, 高速液体クロマトグラフィー
ICH	The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JP	Japanese pharmacopoeia, 日本薬局方
NIR	near-infrared, 近赤外分光
PAT	process analytical technology, 工程分析技術
PVA	polyvinyl alcohol, ポリビニルアルコール
USP	United States pharmacopeia, 米国薬局方

謝辞

終わりに臨み、本研究に際して終始ご懇篤なるご指導，ご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学 薬物送達学大講座 製剤学研究室 竹内 洋文教授に深甚なる謝意を表します。

論文作成にあたり終始ご指導，ご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学 薬物送達学大講座 製剤学研究室 田原 耕平講師に深く感謝いたします。研究活動にあたり便宜をおはかり戴いた、小野寺 理沙子助教を初めとする製剤学研究室の関係者の方々に感謝いたします。

本研究の機会を与えてくださり，また本研究に際して多くの助言を賜りましたエーザイ株式会社 横山 誠氏に深く感謝いたします。

本研究の共同実験者である株式会社パウレックの長門 琢也氏ならびに細野 哲也氏に深く感謝いたします。

また、社会人博士課程の研究活動に関してご理解を頂いたエーザイ・プロダクトクリエイション・システムズ ファーマシューティカル・サイエンス&テクノロジー機能ユニット 製剤研究部の加藤 晃良部長，瀬能 敬司部長，加藤 隆氏，長田 勝信氏をはじめ，皆様に深く感謝致します。

最後に，学生生活及び研究活動を力強く支えて頂きました妻及び家族に心より感謝致します。

引用文献

Andersson, M., Josefson, M., Langkilde, F.W., Wahlund, K.G., 1999. Monitoring of a film coating process for tablets using near infrared reflectance spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 20, 27–37.

Andersson, M., Folestad, S., Gottfries, J., Johansson, M.O., Josefson, M., Wahlund, K.G., 2000. Quantitative analysis of film coating in a fluidized bed process by in-line NIR spectrometry and multivariate batch calibration. *Anal. Chem.* 72, 2099–2108.

Bechard, S.R., Quraishi, O., Kwong, E., 1992. Film coating: effect of titanium dioxide concentration and film thickness on the photostability of nifedipine. *Int. J. Pharm.* 87, 133–139.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry, 2004. PAT–A Framework For Innovative Pharmaceutical, Development, Manufacturing and Quality Assurance.

Fu, Q., Wang, J., Lin, G., Suo, H., Zhao, C., 2012. Short-Wave Near-Infrared Spectrometer for Alcohol Determination and Temperature Correction. *J. Anal. Methods. Chem.* 2012, Article ID 728128.

Gazzaniga, A., Iamartino, P., Maffione, G., Sangalli, M.E., 1994. Oral delayed-release system for colonic specific delivery. *Int. J. Pharm.* 108, 77–83.

Gendre, C., Boiret, M., Genty, M., Chaminade, P., Pean, J.M., 2011a. Real-time predictions of drug release and end point detection of a coating operation by in-line near infrared measurements. *Int. J. Pharm.* 421, 237–243.

Gendre, C., Genty, M., Boiret, M., Julien, M., Meunier, L., Lecoq, O., Baron, M., Chaminade, P., Pean, J.M., 2011b. Development of a process analytical technology (PAT) for in-line monitoring of film thickness and mass of coating materials during a pan coating operation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 43, 244–250.

Kirsch, J.D., Drennen, J.K., 1996. Near-infrared spectroscopic monitoring of the film coating process. *Pharm. Res.* 13, 234–237.

Lee, M.J., Park, C.R., Kim, A.Y., Kwon, B.S., Bang, K.H., Cho, Y.S., Jeong, M.Y., Choi, G.J., 2010. Dynamic calibration for the in-line NIR monitoring of film thickness of

pharmaceutical tablets processed in a fluid-bed coater. *J. Pharm. Sci.* 99, 325–335.

Lee, M.J., Seo, D.Y., Lee, H.E., Wang, I.C., Kim, W.S., Jeong, M.Y., Choi, G.J., 2011. In line NIR quantification of film thickness on pharmaceutical pellets during a fluid bed coating process. *Int. J. Pharm.* 403, 66–72.

Li-Fang, F., Wei, H., Yong-Zhen, C., Bai, X., Qing, D., Feng, W., Min, Q., De-Ying, C., 2009. Studies of chitosan/Kollocoat SR 30D film-coated tablets for colonic drug delivery. *Int. J. Pharm.* 375, 8–15.

List, P.H., Kassis, G., 1982. On the permeability of various tablet coatings to water vapour and oxygen. *Acta. Pharm. Technol.* 28, 21–33.

Luybaert, J., Massart, D.L., Vander Heyden, Y., 2007. Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis. *Talanta* 72, 865–883.

MacDonald, B.F., Prebble, K.A., 1993. Some applications of near-infrared reflectance analysis in the pharmaceutical industry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 11, 1077-1085.

Moes, J.J., Ruijken, M.M., Gout, E., Frijlink, H.W., Ugwoke, M.I., 2008. Application of process analytical technology in tablet process development using NIR spectroscopy: Blend uniformity, content uniformity and coating thickness measurements. *Int. J. Pharm.* 357, 108–118.

Möltgen, C.V., Puchert, T., Menezes, J.C., Lochmann, D., Reich, G., 2012. A novel in-line NIR spectroscopy application for the monitoring of tablet film coating in an industrial scale process. *Talanta* 92, 26–37.

Müller, J., Brock, D., Knop, K., Axel Zeitler, J., Kleinebudde, P., 2012. Prediction of dissolution time and coating thickness of sustained release formulations using Raman spectroscopy and terahertz pulsed imaging. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 80, 690–697.

Rajalahti, T., Kvalheim, O.M., 2011. Multivariate data analysis in pharmaceuticals: a tutorial review. *Int. J. Pharm.* 417, 280–290.

Reich, G., 2005. Near infrared spectroscopy and imaging: basic principles and pharmaceutical application. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57, 1109–1143.

Roggo, Y., Chalus, P., Maurer, L., Lema-Martinez, C., Edmond, A., Jent, N., 2007. A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. *J.*

Pharm. Biomed. Anal. 44, 683–700.

Roy, P., Shahiwala, A., 2009. Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: current perspectives. *J. Control. Release.* 134, 74–80.

Sasic, S., Ozaki, Y., 2001. Short-wave near-infrared spectroscopy of biological fluids. 1. Quantitative analysis of fat, protein, and lactose in raw milk by partial least-squares regression and band assignment. *Anal. Chem.* 73, 64–71.

Sato, H., Wada, S., Ling, M., Tashiro H., 2000. Noninvasive measurement of oxygenation of hemoglobin by direct transmission of near-infrared energy (700–1000 nm) from an electronically tuned Ti:sapphire laser driven by a dual radio-frequency driving method. *Appl. Spectrosc.* 54, 1163–1167.

Sohi, H., Sultana, Y., Khar, R.K., 2004. Taste masking technologies in oral pharmaceuticals: recent developments and approaches. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 30, 429–448.

Tabasi, S.H., Fahmy, R., Bensley, D., O'Brien, C., Hoag, S.W., 2008. Quality by design, part II: application of NIR spectroscopy to monitor the coating process for a pharmaceutical sustained release product. *J. Pharm. Sci.* 97, 4052–4066.

Tang, L., Schwartz, J.B., Porter, S.C., Schnaare, R.L., Wigent, R.J., 2000. Drug release from film-coated chlorpheniramine maleate nonpareil beads: effect of water-soluble polymer, coating level, and soluble core material. *Pharm. Dev. Technol.* 5, 383–390.

医薬審第 307 号, 1998, 医薬品の残留溶媒ガイドラインについて (平成 10 年 3 月 30 日)