

氏名（本籍）	小澤 崇浩（茨城県）
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲 第2号
学位授与年月日	平成27年3月18日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	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
論文審査委員	主査 宇野 文二 副査 永澤 秀子 副査 中村 光浩

論文内容の要旨

錠剤や顆粒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、製剤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、これまで工程分析技術（PAT）として、近赤外分光（NIR：800-2500 nm）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た。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、数多くの付加的な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、リアルタイムモニタリングの可能性を実証した。

1. 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、NIR の短波長領域（800-1100 nm）に特異的かつ強い吸収を示し、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明らかにした。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、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。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が明らか

かとなった。

2. 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
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、NIRの短波長領域（800-1100 nm）と同様、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。複数処方核顆粒に対し、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リアルタイムで評価した。その結果、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し得る水系コーティング処理時においても、NIRの単一波長の吸収を指標とし、簡便かつ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。

略号

PAT : Process Analytical Technology, 工程分析技術

NIR : Near-Infrared, 近赤外分光

論文審査の結果の要旨

経口固形製剤には、安定性の確保、苦味のマスキング、溶出制御などを目的として、単層または複層のコーティングが施される。しかし、コーティング量の変動は製剤の品質や安定性に影響するため、品質管理の観点から製剤工程で厳密にコントロールする必要がある。係る背景から、申請者は近赤外分光法を活用して、近赤外領域に特異的かつ強い吸収を示す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使用し、単一波長でも検出感度を維持した簡便なコーティング量モニタリング法を確立して、製剤工程のコーティングに関する新しい工程分析技術を開発した。そして、複数処方核顆粒に長鎖アルキル化合物をコーティングし、そのコーティング量を水の吸収の影響が少ない中波長領域で検出した。その結果、水分量が変化する水系コーティング処理時のリアルタイム評価にも、簡便かつ精度良く製剤のコーティング量をモニタリングできることを示し、開発した工程分析技術の汎用性を示した。

以上、本論文は、近赤外分光法の工程分析技術への適用において、従来必要とされてきた付加的製造実験や複雑な統計解析を行うことなく、簡便で精度よいコーティング量のリアルタイム検出法を提案したもので、本法がコーティング量の工程分析に有用であることを示しており、博士（薬科学）論文として価値あるものと認める。