

固形製剤における Process Analytical Technology を利用した品質保証

○本田 昌徳¹, 鈴木 倫典¹, 菊田 弘和¹, 播磨 武¹, Steve Hammond², Broad Neville², Martin Warman², Randall Schadt², 檜山 行雄³, 森川 馨³ (¹ファイザー(株), ²Pfizer Limited, PASG, ³国立医薬品食品衛生研究所)

【目的】FDA の Risk-Based Approach 提唱と共に注目され始めた PAT (Process Analytical Technology) 装置の近赤外(Near Infrared, 以下 NIR)分光法を用いて①混合均一性試験、②含量均一性試験、③NIR Microscopy Mapping を検討した。

【方法】①混合均一性試験は、混合機に設置した反射型の NIR 分光装置で主薬の芳香族に起因する 1625 nm の吸光度を一回転ごとに観測した。②含量均一試験は、At-line の透過測定で得られた NIR スペクトルから検量線式(予測式又は Model)作成して含量を決定した。③NIR Microscopy Mapping では、流動性の悪いカプセル充填用粉末や Sticking を起こした錠剤表面の構成成分分布図を作成して検討した。

【結果および考察】①混合均一性の実験は、約 20 回転(10 rpm)後に 1625 nm の吸光度が殆ど一定となり、吸光度が回転による影響を受けなくなった。この時点が混合の終点であり、8 ポイントの移動 RSD は 0.5%以下であった。②錠剤の NIR スペクトルから、HPLC 分析値と相関性の高い含量の検量線式(Calibration サンプルについて $R^2 = 0.9995$)が得られた。NIR の透過測定では錠剤の裏表、刻印、割線などが NIR 予測値に影響を及ぼさないことや HPLC 分析値と同等の含量試験結果が得られた。従って、On-line の NIR による全自動での含量測定が可能と判断できるが、ラボ実験なので製造ロットサンプルを用いた検量線式の再構築や外部バリデーションが必要である。③カプセルへの充填性が悪かった粉末を良かった粉末と構成成分の分布図で比較すると、滑沢剤の不均一な分布が観測された。また、Sticking の打錠障害が発生した錠剤では、結合剤が小さな粒子となって分布していた。これら得られた NIR 情報をもとに障害を解決することができた。

(本研究は、創薬等ヒューマンサイエンス研究事業として行ったものである。)