

NIR を用いたインライン錠剤含量均一性測定装置の開発

Development of in-line tablet content uniformity measuring device using NIR

只野 広樹 Hiroki Tadano (機器開発部 測定器開発課/主任)

平 貴幸 Takayuki Hira (機器開発部 測定器開発課/係長)

要旨

本稿では、近赤外線(near infrared ray、以下 NIR)を用いた錠剤含有量検査装置について紹介する。第十八改正日本薬局方既定の含有量測定法では不適格品の判別に時間が掛かり余計なコストが発生してしまうが、本装置を用いることにより、生産ラインでの不適格品の発見が可能になり規定試験の結果を待つことなく再加工等の判断が出来るため、コストの削減にも期待できる。実際の測定では作成時の含有量と高い相関性を導くことが出来ており、モデルを変更することで他の薬剤にも対応することも可能であった。本稿で紹介する装置が錠剤製造工程での管理等の一助になれば幸いである。

Keywords: NIR、錠剤検査、錠剤含有量、インライン測定、短時間

1. はじめに

現在の含有量測定は薬局方に規定されている通り 1 バッチの作成錠剤から 30 錠取り出し、そのうちの 10 錠での含有量のばらつきを取り規定値を満たさない場合残りの 20 錠で同様の試験を行うという手法がとられている。この方法では測定の結果が出るまで錠剤を保管しておく必要があるため、保存時間や保存場所等のコストが発生し、結果が不適合であった場合作成された同一バッチの錠剤は再加工や廃棄となるため時間的、経済的なロスが大きくなってしまいう問題がある。また一般的な含有量測定法である UV 測定等の溶出試験では錠剤を溶媒に溶かし測定を行うため、測定時には錠剤のロスが必ず発生し、測定自体にも長い時間が必要となってくる。このような背景から弊社では製造のライン上で検査が行え、抜き出しの必要が無く非破壊かつインラインでの検査の行える NIR を用いた錠剤含有量検査装置の開発を行った。この装置であれば、製造中に製品の合否を判別することが可能であり、従来試験の結果を待たずとも再加工や廃棄の判断を行うことが出来るようになり、保管のコスト等も抑えることが可能になると考えられる。装置の概要としては NIR 光を錠剤に当て、反射光量を取得し錠剤含有量を測定するものとなっている。

以下に NIR 錠剤含有量検査装置の特徴と錠剤試験時のデータを記載する。

2. 測定手法

弊社の開発した NIR 錠剤含有量検査装置では光源としてハロゲン光を使用しており、搬送中に測定を行う

ため、NIR 領域の透過光と比較し含量均一性測定に必要な光量が少ない NIR 領域の反射光を取得し解析に利用している。測定の前段階として、測定を行いたい成分の含有量が異なる錠剤を用いて反射光を取得し、判定用の PLS 回帰モデルの作成を行い、作成したモデルを判定コントローラに取りこむことで錠剤含有量を予測するシステムとなっている。

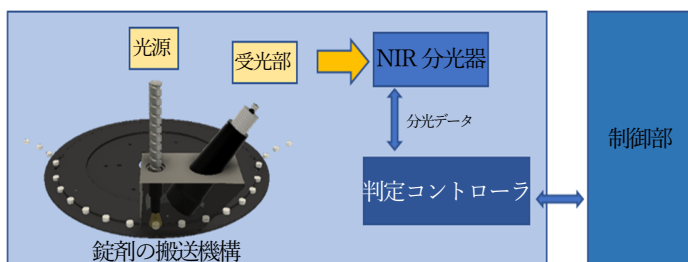


図1 ユニットのイメージ図

実際のラインでは図1のイメージ図の形で運用され、搬送される錠剤に対し光を当て反射光を取得する形となる。1錠あたりの光に当たっている時間は11m秒以下と極めて短時間であるため、ハロゲン光の熱による影響はほとんど無いと考えられる。また、錠剤の搬送の関係上1時間当たりの最大検査数は324,000錠となっている。

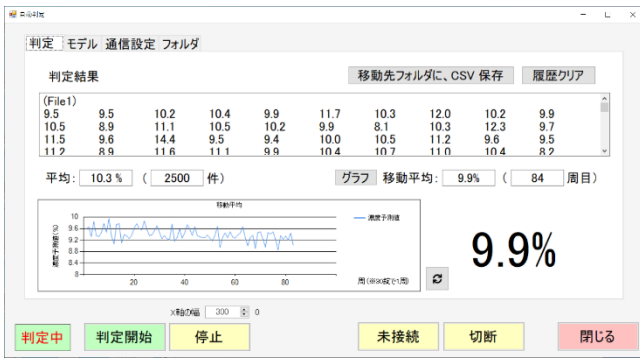


図2 測定モニターイメージ図

実際の測定の結果は図2の形で円盤1周分に相当する30錠の移動平均で表される。

3. バッチ測定テスト結果

連続式での測定の前段階としてバッチ式での含有量測定を行った。検査成分としてアセトアミノフェン(以下AAP)を用いており、それぞれ含有量10、12、14、16、20、30、40wt%に調整し、打錠した錠剤を使用した。この際の賦形剤はラクトースを使用している。各錠剤100回の測定を行い、そのデータを用いてモデルの作成を行った。作成したモデルを用いて、モデル作成時のデータを解析し判定の平均値と標準偏差、決定係数R2乗値の算出を行っている。バッチ測定では錠剤は移動させず固定した状態で測定を行った。測定1回あたりの積算時間は300msecとなっており、連続測定と比較すると長い時間が掛かっている。

表1にバッチ測定の測定結果、図3にバッチ測定時のAAP含有量と予測値の相関のグラフを示す。

表1 バッチ測定結果

AAP含有量 (wt%)	10	12	14	16	20	30	40
予測値 (wt%)	9.1	11.1	14.7	16.8	20.2	30.4	39.2
標準偏差	0.29	0.13	0.19	0.12	0.14	0.20	0.13
変動係数	0.032	0.012	0.013	0.007	0.007	0.007	0.003

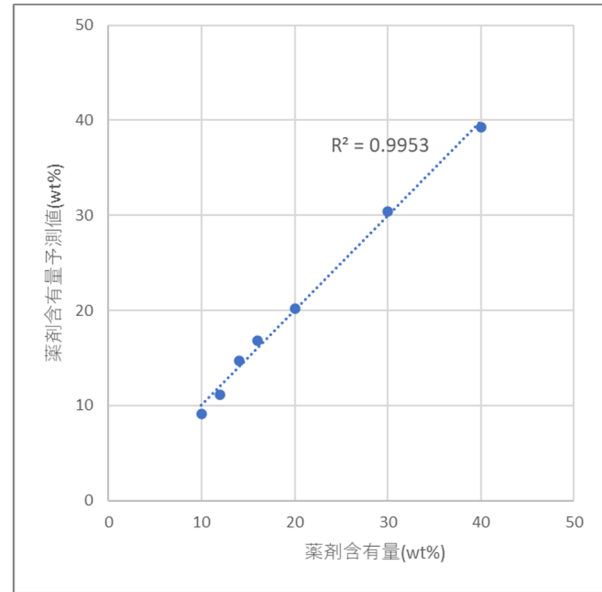


図4 バッチ測定の含有量と予測値の相関

表1より、バッチ測定での予測値は作成時の含有量に近い数値が取れていた。また図4よりR2乗値についても0.99以上の数値が取れていたことから、薬剤含有量と予測値は非常に高い相関が取れている。

4. 連続測定テスト結果

以下に連続測定での結果を示す。錠剤はバッチ測定時と同じ条件で作成したものを使用した。各錠剤2,500回分のデータを取得し、モデルの作成を行った。モデル作成時のデータを作成したモデルを用いて解析し、30錠分の予測値の移動平均と全体の標準偏差、R2乗値の算出を行っている。1錠あたりの積算時間は7msecとなっている。錠剤は円盤上に30錠並べた状態で、180rpmの速度で測定を行った。これは約333msecで1周する速度となる。

表2にAAP測定結果、図5にAAP含有量と予測値の相関のグラフを示す。

表2 AAP測定結果

AAP含有量 (wt%)	10	12	14	16	20	30	40
予測値 (wt%)	9.6	12.0	14.4	16.5	20.1	30.2	39.2
標準偏差	0.18	0.21	0.19	0.20	0.18	0.21	0.18
変動係数	0.019	0.018	0.013	0.012	0.009	0.007	0.004

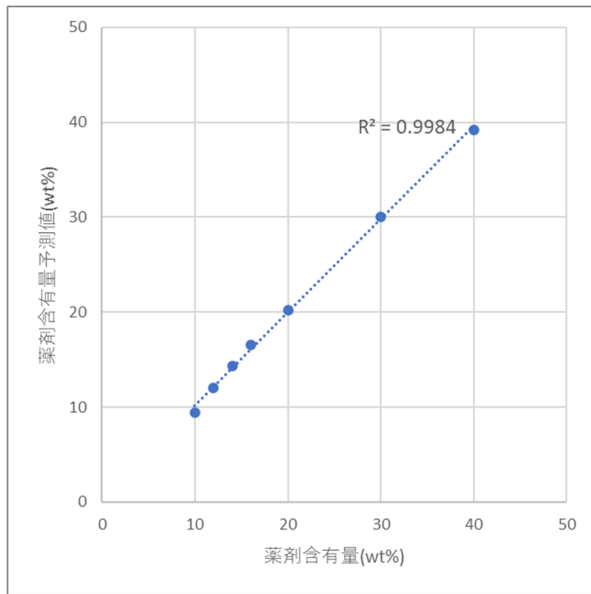


図5 AAP含有量と予測値の相関

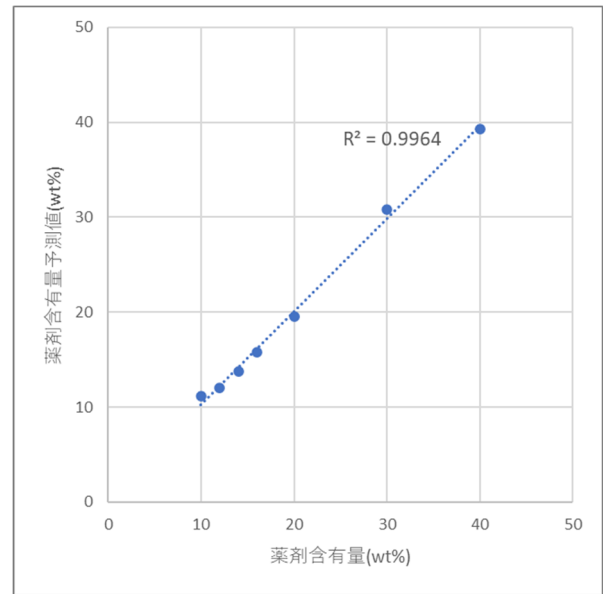


図6 IBU含有量と予測値の相関

表2より、予測値は作成時の含有量に近い数値が取得されていることが確認できた。また図5よりR2乗値は0.99を超えており、非常に高い相関が取れていることが確認できた。

30錠での移動平均の結果という違いこそあるが、バッチ測定と比較しても遜色のない結果を得ることが出来ており、連続測定でも問題なく測定が可能であった。

錠剤の種類による影響を調べるためイブプロフェン(以下IBU)に含有成分を変更し、同様の試験を行った。錠剤の作成条件や試験の条件はAAP測定時と同様の物となっている。

表3にIBU測定結果、図6にIBU含有量と予測値の相関のグラフを示す

表3 IBU測定結果

IBU含有量 (wt%)	10	12	14	16	20	30	40
予測値 (wt%)	11.2	11.7	13.6	15.9	19.4	30.8	39.4
標準偏差	0.20	0.19	0.21	0.17	0.20	0.18	0.14
変動係数	0.018	0.016	0.015	0.011	0.010	0.006	0.004

表3よりIBUの結果でもAAPの結果と同様に作成時の含有量に近い予測値を得ることが出来ていた。また、図6より相関性に関してもR2乗値は0.99以上の高い数値を得ることが出来ており、非常に高い相関を得ることが出来ていた。

表2、3及び図5、6の結果からAAP、IBU共に良い結果を得ることが出来ており、薬剤が変わっても問題なく測定が行えることが確認できた。

以上の結果から本装置ではバッチ測定と遜色のない含有量測定を行うことが出来、成分の異なる錠剤を用いても測定が可能であることが確認できた。

4. むすび

本稿ではNIR錠剤含有量判定装置について紹介した。本技術は高速かつ非破壊で多量の錠剤を検査することが出来ることに特徴がある。弊社では本技術を錠剤分野のみならず様々な粉体プロセスへの応用も検討している。今後広く品質管理技術として応用展開をしていきたい。

内容の一部あるいは全部をいかなる方法によっても無断で複写・複製することを遠慮ください。