

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07167

研究課題名（和文）個別製剤化を可能にする口腔内崩壊フィルムの連続生産システムの開発

研究課題名（英文）Development of a continuous manufacturing system for orodispersible films:
Towards personalized formulations

研究代表者

井上 元基（Inoue, Motoki）

明治薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：90722950

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：口腔内崩壊フィルムは、錠剤の経口投与が困難な患者に対して有望な経口剤形である。本剤型の連続製造を可能にするためには、最終製品に含まれる有効成分のモニタリングが不可欠である。本研究では、連続的に製造される口腔内崩壊性フィルムに含まれる医薬品有効成分のラマンモニタリング評価は、実際の濃度と検量線による予測含有量を比較することで行った。この結果、乾燥工程後にフィルム中の原薬の含有量をモニタリングが可能であり、個別投与に対応できることを確認した。本結果よりラマン分光法が、連続製造されるフィルム製剤中の有効成分含有量を定量化できることを示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回取り組んだラマン分光により非破壊・非接触で口腔内崩壊フィルム中の薬物のインラインモニタリングできることが明らかとなった。本技術は連続的にフィルム製剤中薬物含量を保証できる極めて有用な技術であり、連続生産製剤のモニタリングだけでなく、個別製剤化の今後の進展に貢献できるものと期待できる。長さを調節するだけで有効薬物量を変更できるフィルム製剤のオンデマンド製造が可能になり、高齢者だけでなく小児等の用量調節が必要な患者に対する新たな院内製剤調製プラットフォームとして役立つことが期待できる。

研究成果の概要（英文）：Orodispersible films are promising oral dosage forms for special populations. To enable continuous manufacturing of orodispersible films, monitoring of the active pharmaceutical ingredient contained in the final product is essential. This study has proved the feasibility of Raman monitoring of active pharmaceutical ingredients within continuously manufactured orodispersible films for individual dosing. To evaluate the quantitative ability of this method, the root means-square error of cross-validation was determined by comparing the actual concentration and predicted content by a calibration curve. In this study, the API content in the film can be monitored even for conveys faster than the actual conveying speed during the drying procedure. The results indicate that Raman spectroscopy can quantify the content of active pharmaceutical ingredients in continuously produced orodispersible films.

研究分野：物理薬剤学・製剤学

キーワード：個別製剤化 口腔内崩壊製剤 インラインモニタリング オンデマンド製造

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

固形剤を用量調整の特性すなわち個別化の観点から分類すると、分割型と追加型に大別できる。用量調整しやすい剤型として、小児で多用されるシロップや懸濁といった液剤が挙げられるが、秤量誤差や保存性の観点から欧米を中心に固形剤へシフトが進んでいる。散剤や顆粒は理想的な追加型製剤であるが、海外ではほとんど服用習慣がないため、新たな固形剤型が必要である。錠剤の割線による分割は分割型に分別できるが、市販されている割線錠の約 40% において分割による偏差が 10% を超えると報告もある。フィルム製剤は、その長さで正確な用量調整できるため、個別化に有用な剤型である。なかでも口腔内崩壊フィルム(ODF)は容量調節が容易かつユーザーアクセプタビリティが高いため、個別化を必要とする幅広い患者層への使用が期待できる。ODF 製造工程は少なく小型の装置でも原薬(API)の均一化できるため、院内製剤として使用も有望である。一方、ODF をオンデマンド製造には、製造だけでなく製剤の品質保証も必要とされる。現状の品質保証法として抜き出し試験による含量均一性試験が挙げられるが、HPLC を使用し、多大な時間を要することに加え、モニタリングが困難である。非破壊分析として近赤外分光を利用した手法があるものの、インラインの分析は達成されていない。ODF を個別製剤として応用するには様々なハードルが存在するが、そのなかでも中心的課題である API の定量は本研究の核心をなす学術的「問い」として存在する。

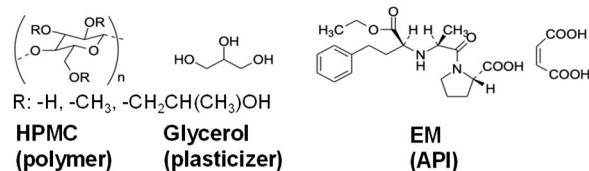
2. 研究の目的

本研究は医療現場での ODF の連続生産を目指し、連続生産可能な ODF の組成ならびに ODF の形状の最適化、ラマン分光法をベースにモニタリングを可能にすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1)ODF の調製

ODF のベース高分子には水溶性で医薬品添加剤として汎用されるヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)およびポリビニルアルコール(PVA)、可塑剤にはグリセリンをそれぞれ用いた。モデル薬物には高血圧の治療薬であり有効治療域と副作用量の範囲の狭かつ同時に処方されることの多いエナラプリルマレイン酸塩(EM)を用いた。図 1 は本研究で使用した化合物の化学構造を示す。HPMC、



HPMC, Hypromellose; EM, enalapril maleate

図 1 本研究で使用した化合物の化学構造

薬物、可塑剤を適当な割合で混合後、溶媒に溶解させた。引き続き、得られた溶液をポリエチレンテレフタレート(PET)製支持フィルム上に展開し、ヒーター上で移動させることで溶媒を留去し、ODF を調製した。なお、ODF の混合組成の最適化には実験計画法(DoE)を用いて、フィルム厚さの均一性、崩壊時間および操作性から評価した。

(2)ラマンスペクトルの取得

ラマンスペクトルは Spectra-Physics 社製 532 nm または 785 nm の励起レーザー、Andor 社製 CCD カメラ、Kaiser Optical Systems 社製 HoloSpec f/1.8i spectrograph およびミラー・レンズ等を最適に配置することで取得した(図 2)。なお、得られたスペクトルは規格化を行った後、専用ソフトウェアを用い、主成分解析(PCA)ならびに部分最小二乗法(PLS)を行い、成分量をモニタリングした。

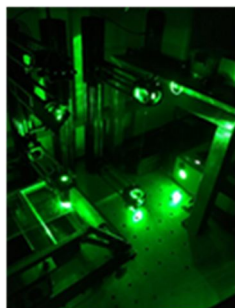


図 2 自作したラマン分光器での ODF のモニタリング

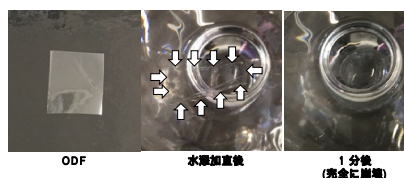


図 3 ODF (プラセボ) の水中における崩壊の様子

矢印は ODF の存在を示す

4. 研究成果

(1) 調製した ODF の製剤特性

得られた EM を含有する単層 ODF の水中における崩壊の様子を図 3 に示す。ODF はいずれの組成においても水浸漬 1 分後以内に崩壊することが明らかとなった。組成によっては乾燥時にフィルム表面からの溶媒の蒸発量が違ってしまい均一なフィルムとならないことがわかった。本研究では、HPMC の 50% エタノール溶液では、フィルム全体に占める HPMC は $71 \pm 10\%$ 、可塑剤は $14\% \pm 5$ かつ溶液の粘度が $1-6 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ 、60 および 80°C で乾燥させた場合、表面に凹凸のない ODF を調製できることがわかった。なお、薬物 EM を含有した場合もプラセボとほぼ同様に ODF の調製が可能であることを明らかにした。

(2) 原料のラマンスペクトル

通常、ラマン散乱光強度は波長の 4 乗に反比例するため、短波長の励起光ほど強度は強くなるが、蛍光を発生しやすくなる。励起波長の最適化を行うために、波長の異なるレーザーを用いて反射ラマンスペクトルの比較を行った。図 4 は励起波長を 785 nm と 532 nm と変えた場合の EM のラマンスペクトルである。ラマン強度は 532 nm の方が 785 nm と比較して強かった。なお、セルロース系添加剤は蛍光を発生しやすいことが知られている。HPMC についても同様の比較を行ったが、蛍光の影響をほとんど受けることなくスペクトルの取得が可能であった。したがって、本研究におけるモニタリングには 532 nm の励起レーザーがふさわしいと考えられた。図 5 は ODF を構成する化合物のラマンスペクトルを示す。いずれの化合物も特徴的なピークを有することが明らかとなった。特に、EM では 1000 cm^{-1} 付近に芳香族に由来した鋭いピークが確認された。EM の濃度の異なる ODF についてこのピークの強度を使って、濃度とピーク高さの関係をプロットしたが、他の成分もピーク高さに影響を与えるため、濃度範囲が広がると相関性が低くなることがわかった。したがって、成分の定量には単変量解析ではなく、多変量解析を用いることが望ましいと考えられた。ODF 調製可能な組成においてそれを構成する 3 成分 HPMC/Glycerol/EM の割合を変えて ODF を調製し、ラマンスペクトルを取得した (図 6)。いずれも ODF の組成に応じたスペクトル変化が確認された。例えば、EM の割合は 5, 15, 25% の 3 水準で、それぞれサンプル 1-3, 4-6, 7-9 である。EM に特徴的な 1000 cm^{-1} のピークは濃度の増加に伴い増加が確認された。また、同じ EM 濃度において番号の小さいものほど HPMC 割合が多くなるため、 1365 および 1450 cm^{-1} のピーク強度の増大も確認された。

(3) ODF のラマンスペクトル

9 種類の組成からなる ODF の異なる 10 箇所から得たスペクトルをもとに行なった PCA 解析の結果を図 7 に示す。図 7(a) のローディングが示すように、スペクトルの 96% 以上は PC1 であ

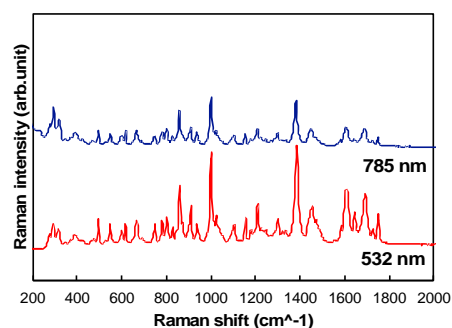


図 4 異なる励起波長における EM のラマンスペクトル

出力 200 mW、露光時間 1 s

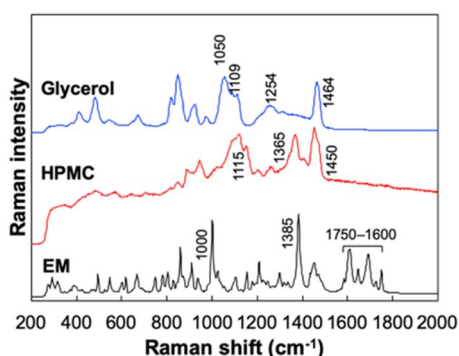


図 5 ODF を構成する化合物のラマンスペクトル

出力 2 W、露光時間 1 s

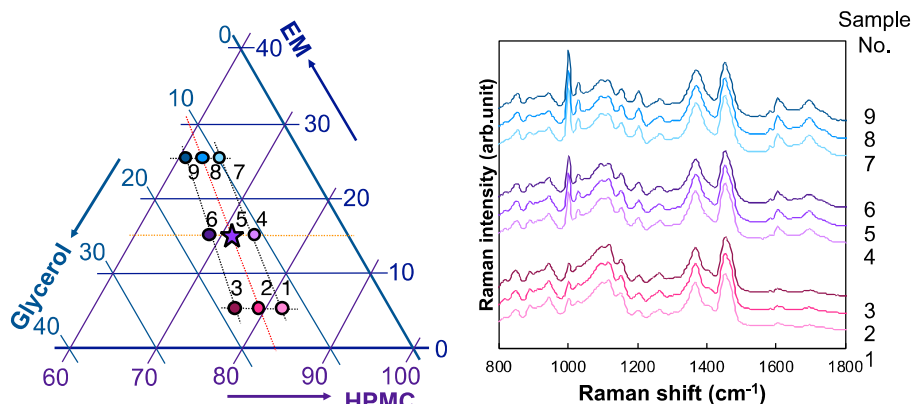


図 6 HPMC/Glycerol/EM の 3 成分組成を変えた ODF の 9 組成とそれらのラマンスペクトル

出力および露光時間は 2 W および 1 s

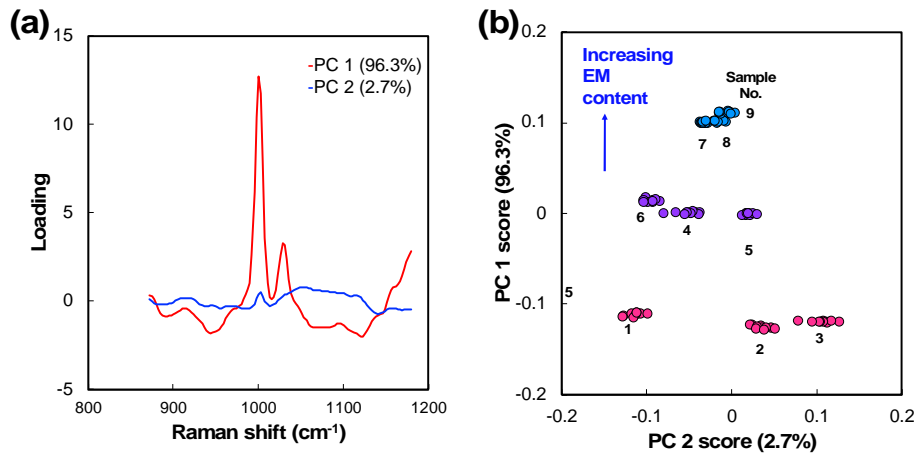


図7 異なる10箇所から得られたスペクトルをもとに行なったPCA解析

(a) PC1およびPC2のローディング, (b) PC1とPC2との関係

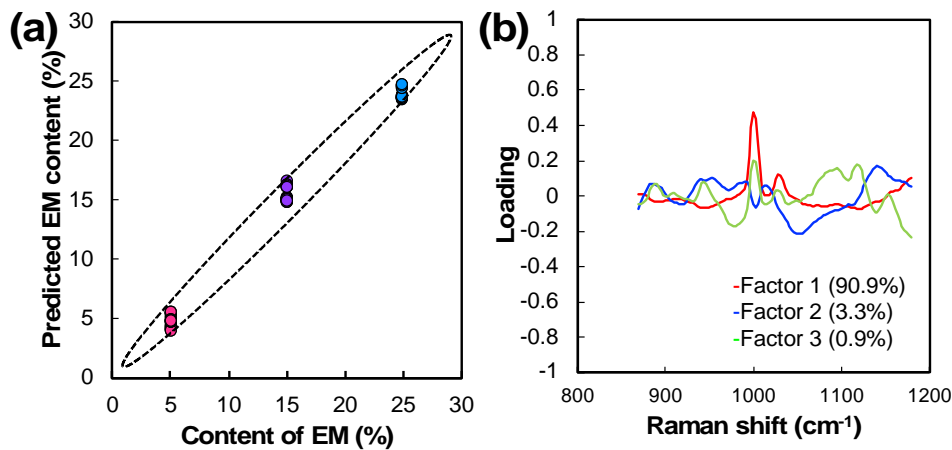


図8 異なる10箇所から得られたスペクトルをもとに行なったPLS解析

(a) Factor 1のローディング値をEM予測濃度とし、EMの仕込み濃度との関係のプロット、
(b) Factor 1-3のローディング なお(a)中、点線の楕円は95%信頼区間を示す

り、その形状はEMのスペクトルに類似していた。本結果はEMのスペクトル強度が最も強く、サンプルによってその含有量を大きく変化させたためと考えられる。一方、わずかな寄与率のPC2の形状は、HPMCとグリセリンのスペクトルを足し合わせたような形状を示した。PC1およびPC2のスコアをそれぞれプロットすると図7(b)のようになった。いずれの組成もクラスター状に分布していることおよび寄与率の高いPC1の値はEMの濃度の相関しており、スコアの高いものほどEMが高濃度であることが明らかとなった。したがって、スペクトルを多変量解析することで成分の定量ができることが推察された。同じスペクトルについて、各成分の仕込み濃度を入力し、部分最小二乗解析(PLS)を行なった(図8)。

Factor1最も寄与率が高く、90%を超えた。ローディングの形状はEMのスペクトルと類似していたためFactor1の予測濃度とし、仕込み濃度との関係を図8(a)にプロットした。いずれのプロットも95%信頼区間のなかに入ることがわかり、実際のEM濃度と予測値は直線性を示し相関係数は0.99であった。また、クロスバリデーションを行い、その二乗平均平方根誤差(RMSECV)を算出すると0.73と低く、高精度な分析を行えることが示された。

(4)ODFのラマンモニタリング

これまでに得られた結果から、臨床での使用が想定されるサンプル5(EM15%, HPMC71%, Glycerol14%)ODF中のEMのモニタリングが可能であることがわかった。実際に連続生産時に

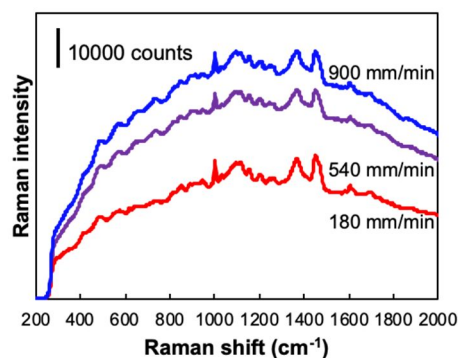


図9 フィルム移動速度の異なる連続測定時のスペクトル

移動する ODF 中の薬物濃度をモニタリングできるか、フィルムの移動速度を変えて検討を行った。図 9 は移動速度を 180-900 mm/min と変えた際のスペクトルを示す。いずれの速度においても ODF の原料に由来したピークが確認できるが、移動速度の増加に伴いシグナル/ノイズ比 (S/N 比) が増加することと、蛍光が増加することがわかった。したがって、モニタリングにおける ODF の移動速度は 180 mm/min とした。サンプル 1-9 のうち、5 をバリデーション、そのほかを検量専用サンプルとし、モニタリングを行なった (図 10)。図 10(a) は PLS により求めた予測値と仕込み割合から求めた検量線であり、いずれも 95% 信頼区間内にプロットされることが示された。EM の仕込み割合と予測値との相関係数は 0.97 と高く、RMSECV は 1.27 であった。この検量線を用い、バリデーションサンプル中の EM のモニタリングを行った。なお、ODF 中の EM の含量は HPLC で求め、その値を 100% とした。その結果、図 10(b) に示すようにいずれも 95-105% の範囲であることが明らかとなった。これは、1 秒間に 180 mm 移動する ODF のうち 30 mm の ODF 中 API 割合をモニタリングしたことになる。以上より、本法を利用することで、単層 ODF 中 API 含量を連続生産時にモニタリングできることがわかった。

連続生産はこれまでのバッチ生産とは異なり、原料を投入すると最終製品として組み上げることのできる新しい技術である。そのため、本技術は製薬企業での製造だけでなく、病院や薬局で行われる院内製剤にも利用が期待できる。口腔内崩壊フィルムは連続生産が容易、長さを調節するだけで有効薬物量を変更できる、高齢者だけでなく小児患者のアクセプタビリティが高いことから個別化製剤として利用価値があると考えた。今回取り組んだ口腔内崩壊フィルム中の薬物のインラインモニタリングは、製剤を連続生産する上で欠かすことのできない連続的に薬物含量を保証できる極めて有用な技術であり、連続生産製剤のモニタリングをだけでなく、個別化製剤の開発に貢献できるものと考えている。

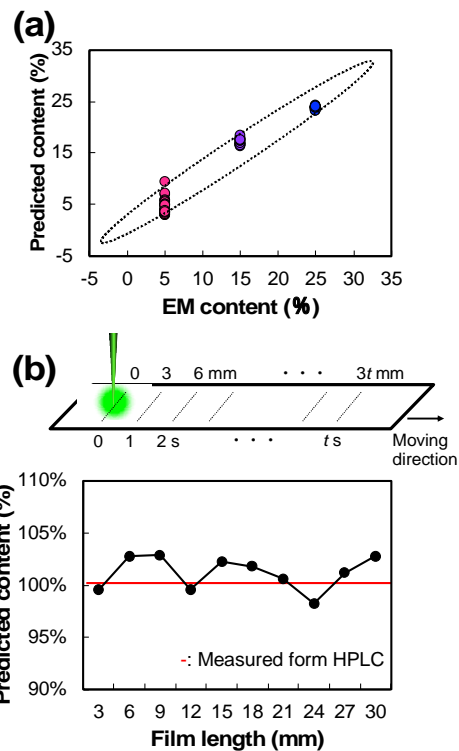


図 10 連続生産を想定した移動する ODF 中の EM の (a) 検量線と (b) サンプル中の EM 含量の変化

出力および露光時間は 2 W および 1 s

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Motoki Inoue, Olga Kiefer, Bjoern Fischer, Joerg Breitreutz	4. 巻 61
2. 論文標題 Raman monitoring of semi-continuously manufactured orodispersible films for individualized dosing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Drug Delivery Science and Technology	6. 最初と最後の頁 102224
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jddst.2020.102224	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Motoki Inoue, Hiroshi Hisada, Kazuhiko Takatori, Tatsuo Koide, Toshiro Fukami, Anjan Roy, James Carriere	4. 巻 93
2. 論文標題 Solid-State Analysis of Alpha-Cyclodextrin Inclusion Complexes Using Low-Frequency Raman Spectroscopy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 704-708
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.analchem.0c03854	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Inoue Motoki, Osada Takumi, Hisada Hiroshi, Koide Tatsuo, Fukami Toshiro, Roy Anjan, Carriere James	4. 巻 112
2. 論文標題 Quantitative Monitoring of Cocrystal Polymorphisms in Model Tablets Using Transmission Low-Frequency Raman Spectroscopy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 225 ~ 229
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.xphs.2022.09.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 井上 元基、キエファー オルガ、フィッシャー ビョルン、ブライトクロイツ ヨーク
2. 発表標題 ラマン分析による口腔内崩壊フィルム中エナラプリルマレイン酸塩の定量
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小達萌未、井上元基、深水啓朗
2. 発表標題 用量調節可能なデキサメタゾン口腔内崩壊フィルムの組成の最適化と製剤特性
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒島怜穂、小達萌未、井上元基、深水啓朗
2. 発表標題 ダントロレンナトリウム新規小児製剤としてのフィルム製剤の検討
3. 学会等名 第66回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大瀬一晴、小達萌未、井上元基、深水啓朗
2. 発表標題 パクロフェンを主薬とした口腔内崩壊フィルムの調製とその製剤特性
3. 学会等名 第66回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小達萌未、井上元基、深水啓朗
2. 発表標題 エナラプリルマレイン酸塩を用いた口腔内崩壊フィルムの調製
3. 学会等名 第66回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上元基
2. 発表標題 口腔内崩壊フィルム化によるユーザービリティの向上～半錠分割が困難なデキサメタゾン錠を例に～
3. 学会等名 第16回PLCM研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井上 元基、キエファー オルガ、フィッシャー ビョルン、ブライトクロイツ ヨーク
2. 発表標題 個別製剤化に向けた口腔内崩壊フィルム中有効成分のラマンモニタリング
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井上 元基、キエファー オルガ、フィッシャー ビョルン、ブライトクロイツ ヨーク
2. 発表標題 エナラプリルマレイン酸塩含有口腔内崩壊フィルムのラマンモニタリング
3. 学会等名 日本薬剤学会第38年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 執筆者：63名、技術情報協会	4. 発行年 2022年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 405
3. 書名 ラマン分光スペクトルデータ解析事例集	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 フィルム製剤の製造方法及びフィルム製剤の製造システム	発明者 井上元基	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2022-88731	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

https://www.my-pharm.ac.jp/education/kdb/kyoin/kyoin_136.html
<https://www.my-pharm.ac.jp/news/2020/11/expo-1.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
ドイツ	Heinrich-Heine-University, Duesseldorf			
米国	Coherent Inc.			