

研究課題発表

# 光計測による錠剤用徐放膜管理システム開発

(経済産業省) 戦略的基盤技術高度化支援事業  
研究期間：平成28年度～平成30年度

【共同研究機関】

株式会社ティーワイテクノ  
山形県工業技術センター

【アドバイザー】

山形大学大学院  
星薬科大学  
製薬メーカー  
分析機器商社

【事業管理機関】

株式会社インテリジェント・コスモス研究機構

# ＜発表の内容＞

1. 研究背景
2. OCTについて
3. 研究内容
4. 研究結果
5. まとめ

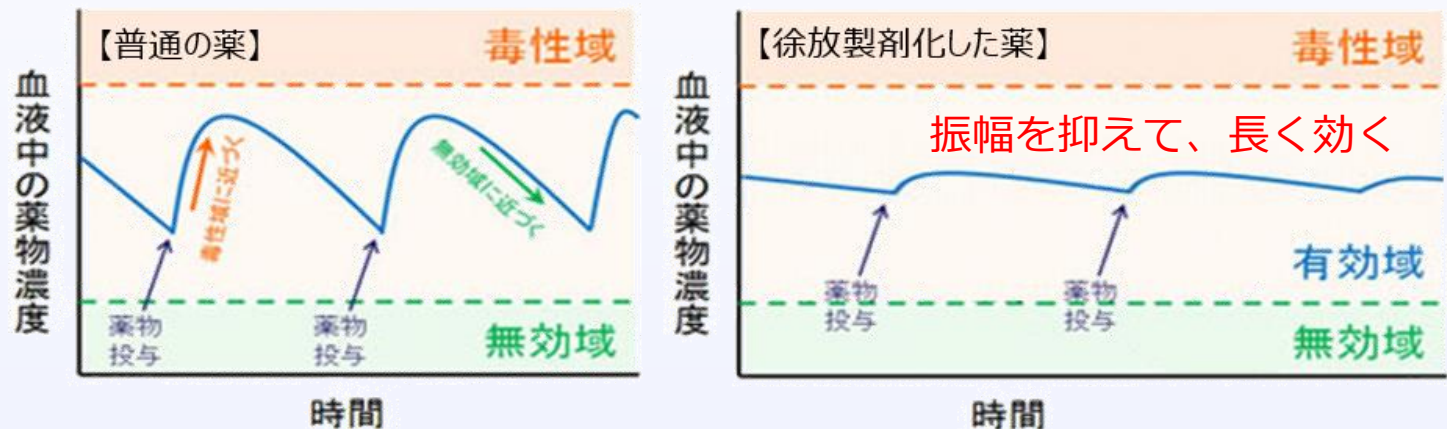
# 1. 研究背景

# 1-1 徐放製剤について

薬の高機能化・・・**DDS** (Drug Delivery System) が注目されている  
 体内の薬物量分布を空間的・時間的に制御する薬物輸送システム  
 ⇒ **徐放製剤**は薬剤放出制御機能を付与した錠剤

徐放製剤とは、錠剤表面に膜を形成することで薬剤の放出を制御する機能を持つ製剤である

- 溶出時間のコントロールにより、血中の薬物濃度の安定化、服用回数の削減などの効果が得られる
- 今後、徐放製剤には大きな需要が見込まれる



徐放膜のコーティングには非常に時間がかかり、そのコーティング状態の評価にも時間がかかる

徐放膜の評価は数時間かけて【溶出試験】を実施する必要があり、行程管理に非常に大きなコストがかかる

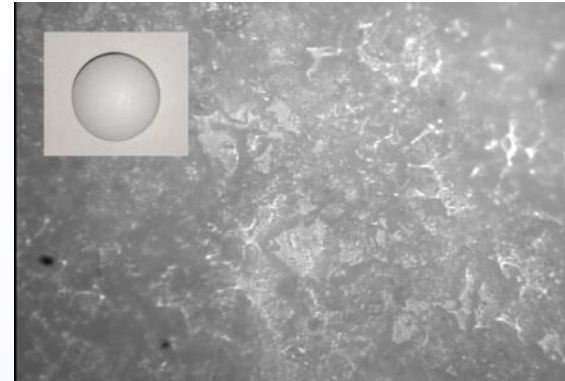
※. 特に、小児用や強い薬の場合、毒性域が下がるため潜在需要が非常に大きい

# 1-2 徐放膜の成膜と対象徐放膜の評価

○約 6 ~ 8 時間かけて噴霧コーティングにより徐放膜を成膜

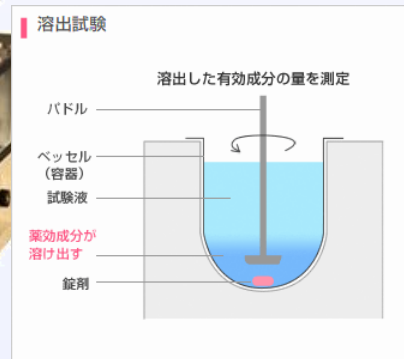


噴霧式パン型コーティング装置の例

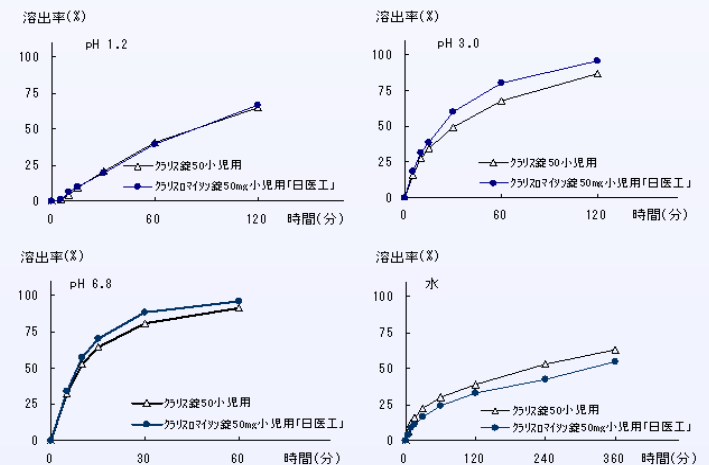


コーティング後の錠剤表面

○厚生労働省が**日本薬局方**に定める**溶出試験法**により**6時間**かけて評価



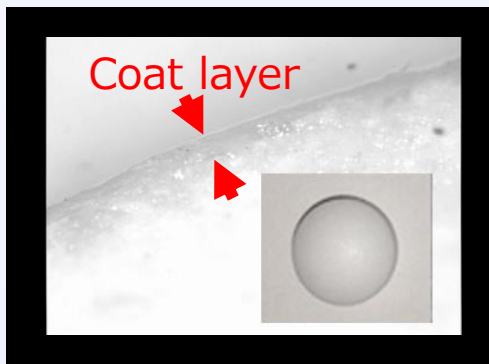
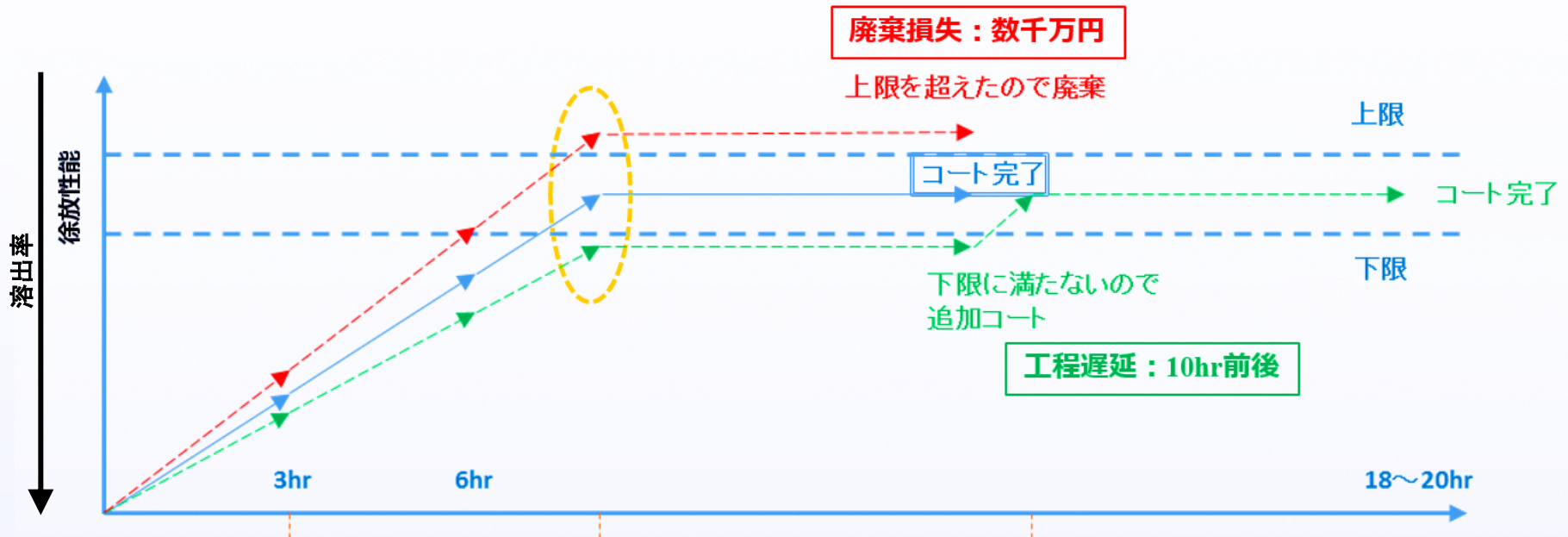
溶出試験装置の例



溶出試験結果の例

# 1-3 徐放膜成膜工程での課題

ex. 徐放膜成膜: (50~100万錠/Lot, 約10Lot/月)…… 数百万錠/月



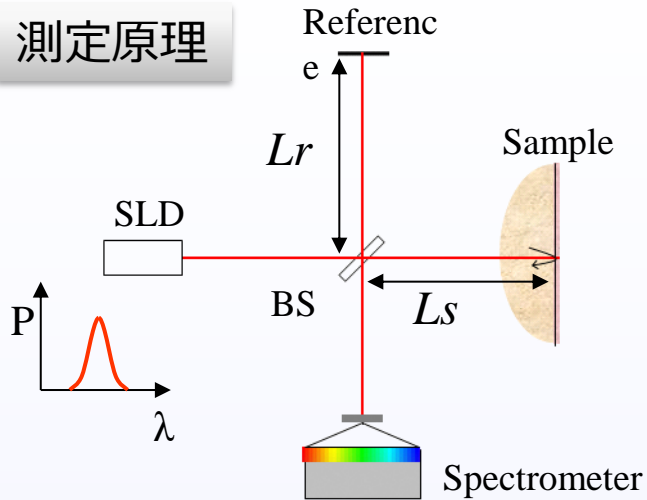
- ・溶出試験には非常に時間がかかる
  - ・錠剤切断による断面観察は非常に難しい
  - ・これまで効率的な代替計測方法がなかった
- ⇒ OCTによる溶出率推定に着手

## 2. OCTについて

# 2-1 スペクトルドメイン型OCT (SD-OCT)

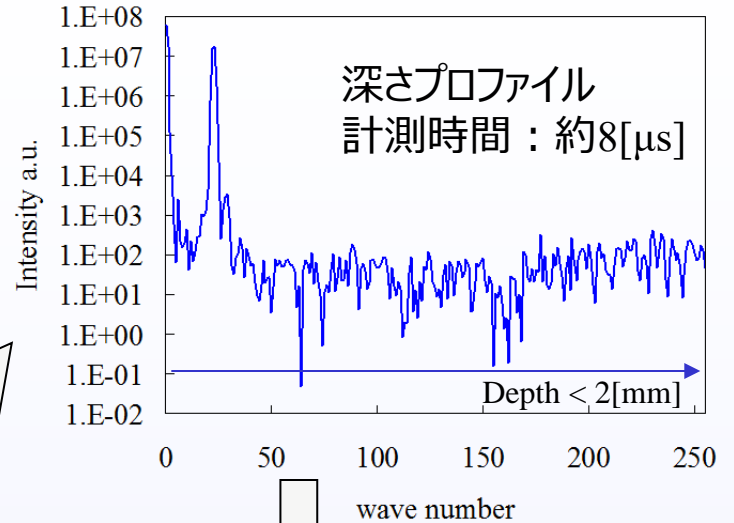
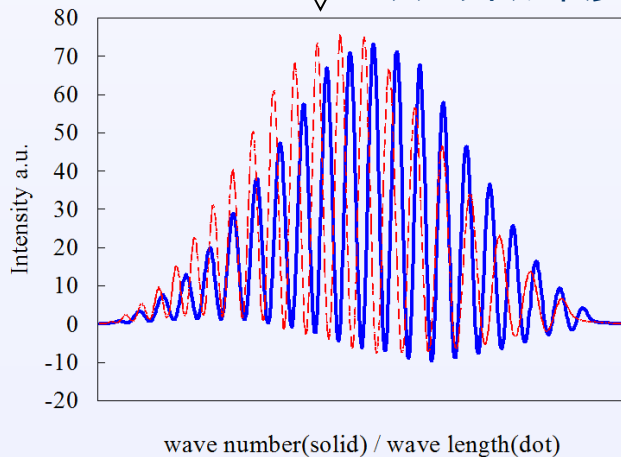
OCT : Optical Coherence Tomography 光断層画像化法  
 光 可干渉性 断層計測

測定原理

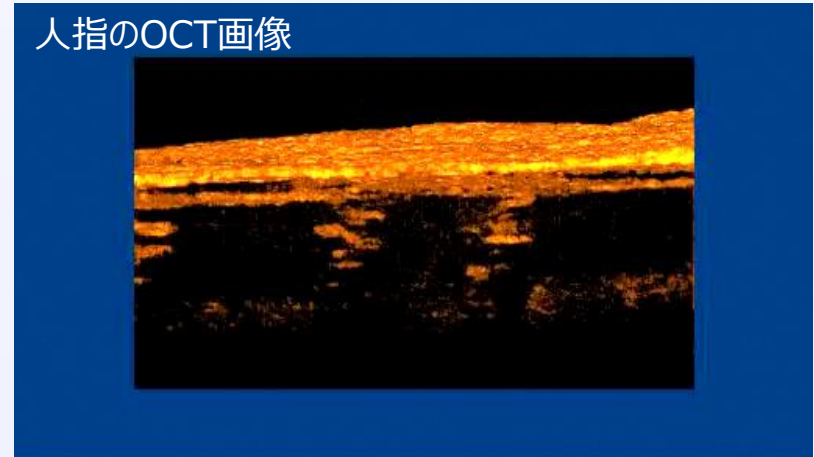


原理的に、  
 $|Lr - Ls| \propto$  干渉縞の数

スペクトル干渉縞を波数解析



エリア走査で3D化  
 計測時間：約2[s]



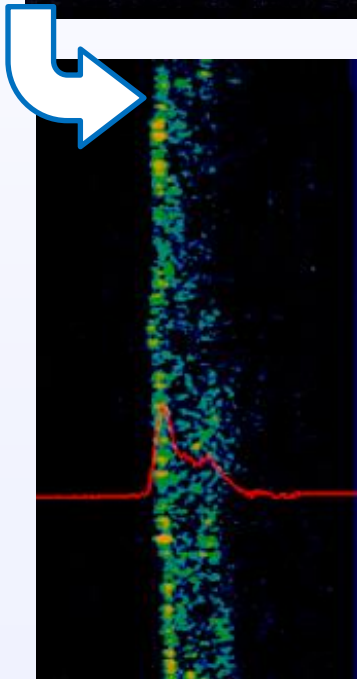
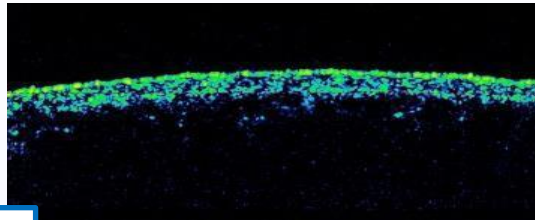
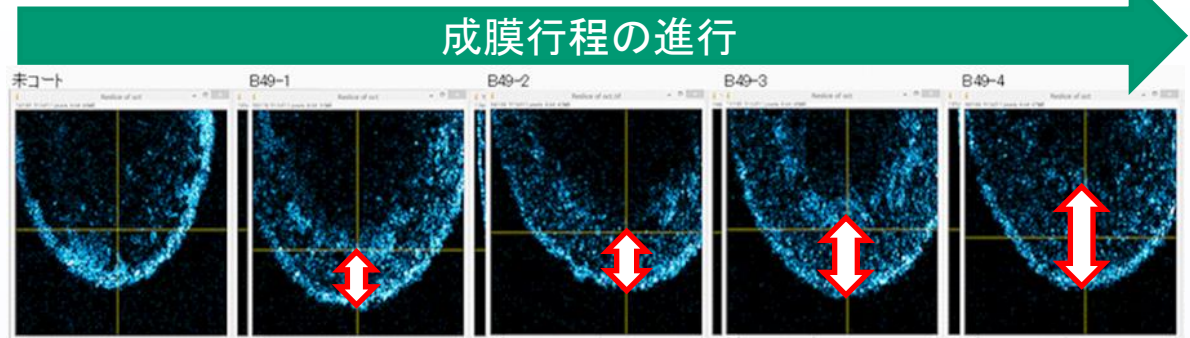
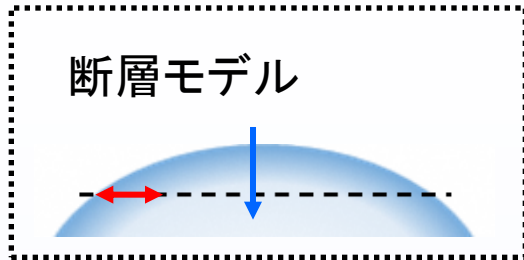


## 2-2 計測法の比較

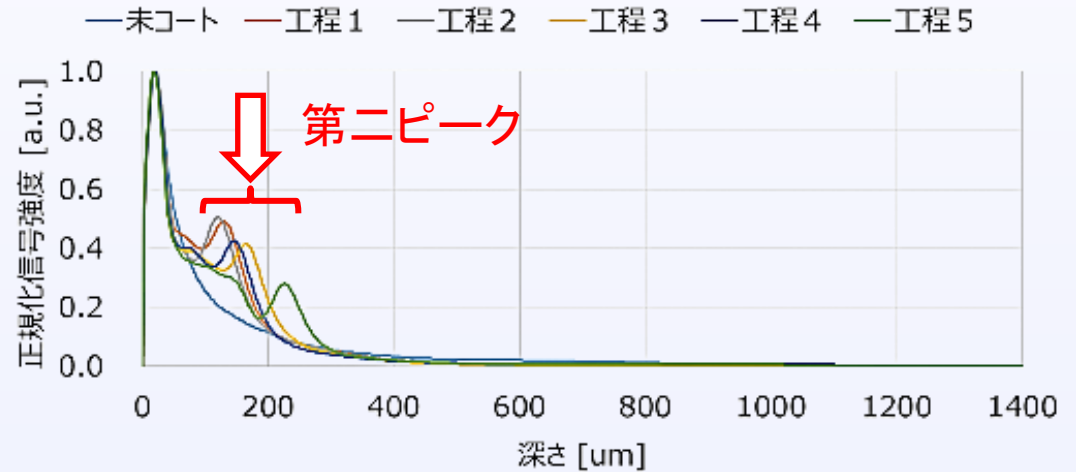
方式 項目	SD-OCT	FF-OCT	光三角測量	コンフォーカル	THz計測	X線CT	超音波
	本装置	キーエンス 白色3D干渉計 WI-5000	キーエンス 多層膜厚計 SI-T(S)	キーエンス カラーレーザ 同軸変位計 CL3000	アドバンテスト TAS7500	マイクロ フォーカス	ペルトメータ
深さ分解能	○	○	○	◎	×	△	○
横方向分解能	○	◎	△	△	×	△	×
測定範囲 深さ	○	◎	○	○	○	◎	○
測定範囲 FOV	○	◎	×	×	○	○	×
形状粗さ測定	○	◎	△	△	△	△	×
不透明体(金属など)の膜厚	×	×	×	×	×	○	◎
測定の計器側の事前準備	○	○	○	○	○	○	◎
大型試料対応	○	×	△	○	○	△	◎
計測時間	◎	◎	○	○	×	○	△
非接触計測	◎	◎	◎	◎	○	○	×
各層分離計測	◎	△	○	△	○	○	◎
3D画像	◎	◎	×	×	△	◎	×
顧客に応じた仕様対応	◎	△	×	×	○	△	△
装置の大きさ	△	△	○	○	△	△	◎
多チャンネル分析	×	×	×	×	○	×	×
特殊環境(液、ミスト中等)での計測	○	×	×	△	△	×	×
拡散面の計測	○	△	△	△	△	△	△
散乱体の厚さ計測	○	△	×	△	△	△	△

# 3. 研究内容

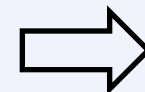
# 3-1 徐放膜のOCT観察



深さ方向の光強度プロフィール



平均断層プロフィール生成



溶出率推定

## 3-2 開発目標

### 【従来】数時間の溶出試験



#### 【川下ユーザーの抱える課題】

錠剤徐放膜の成膜状態の検査について

- ◇6時間かけて溶出試験を行い成膜状態を評価
- ◇過コートだとロット廃棄で数千万円の仕損
- ◇コート不足だと追加コートして再溶出試験  
⇒ 約10時間の工程遅延

検査に時間がかかり、リスクも非常に大きい

### 【新技術】OCTで1分以内で評価

数十錠を短時間で評価することを目標とする



#### 【特徴】

OCTによる溶出率推定

- 極短時間で溶出率を推定
- 出荷検査でのロットアウトを回避
- コート不足による追加工程を削減

#### 【開発目標】

- ①装置化
- ②溶出率推定精度の確保

## 4. 研究結果

4-1 計測システム開発

4-2 溶出率推定アルゴリズム開発

# 4-1 計測システム開発

## 4-1-1 計測システム開発の結果 (企業側の分担)

### OCT計測システム



### 小型OCTシステム

容積10L以下を達成



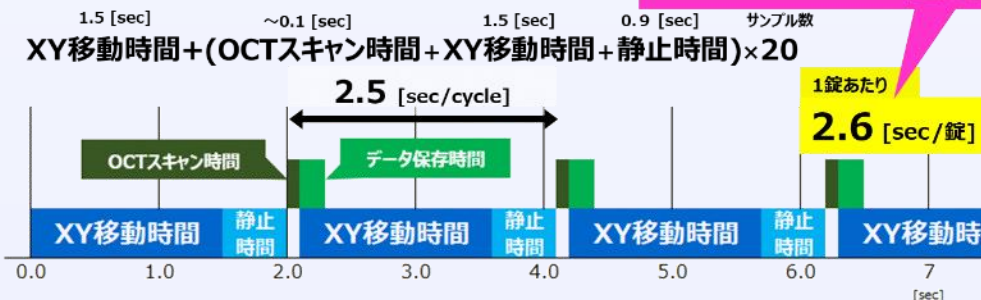
### カタログ抜粋

## OCTのメリット

OCTは焦点深度が浅い代わりに、非常に高い分解能が得られます。

非破壊	錠剤カット不要/レーザを用いた計測
非接触	ウェット状態で計測可
高速	2D断面画像:約4msec 3D断面画像:約2.1sec
非侵襲性	人体に影響がない近赤外レーザを採用
高分解能	深さ方向 1.5μm/水平方向9~24μm

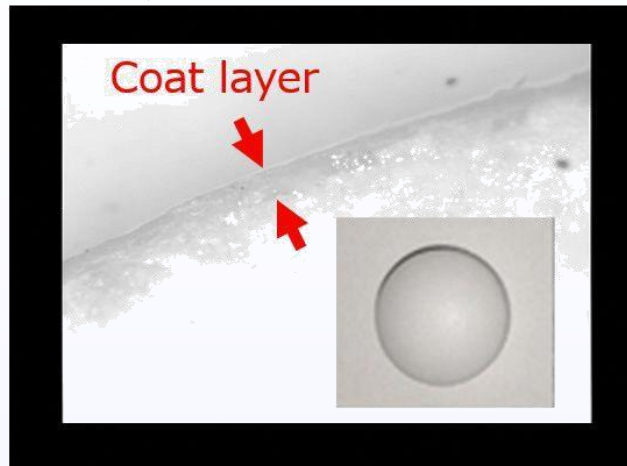
Xスキャンのみ 512×1point



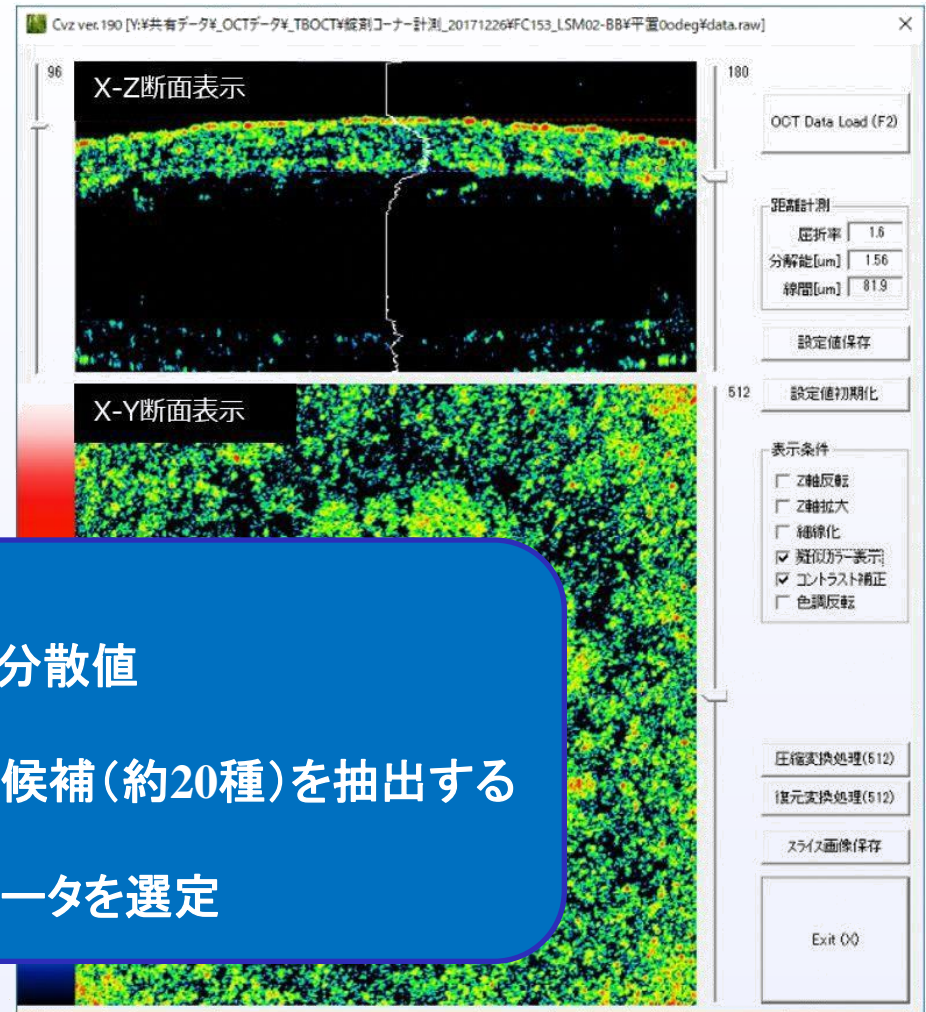
## 4-2 溶出率推定アルゴリズム開発

### 4-2-1 錠剤断面の観察

#### ●顕微鏡による断面観察結果



#### ●OCTによる断面観察結果



断層データから

- ・コート層の幅や分散値
- ・表面状態

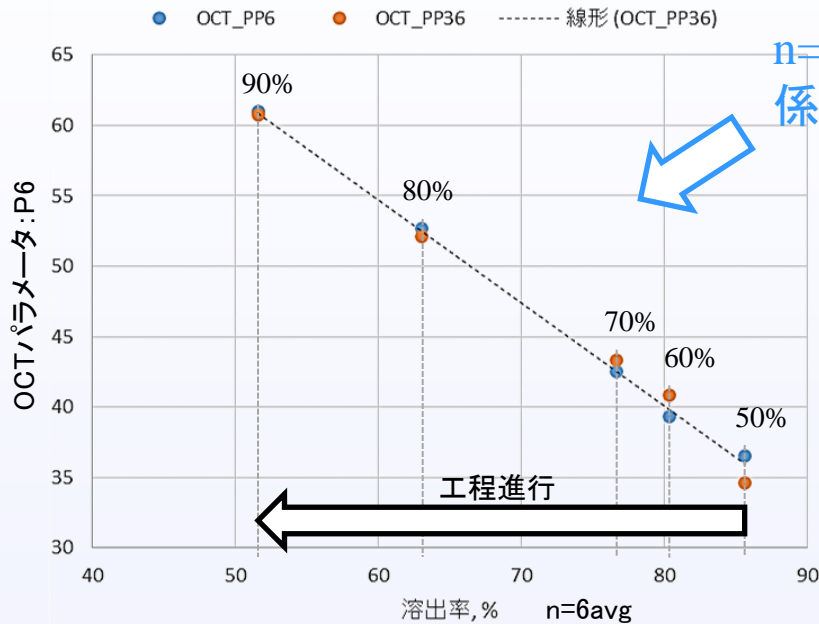
などのパラメータ候補(約20種)を抽出する

⇒ 推定用パラメータを選定

# 4-2-2 溶出率とOCTパラメータ間の相関

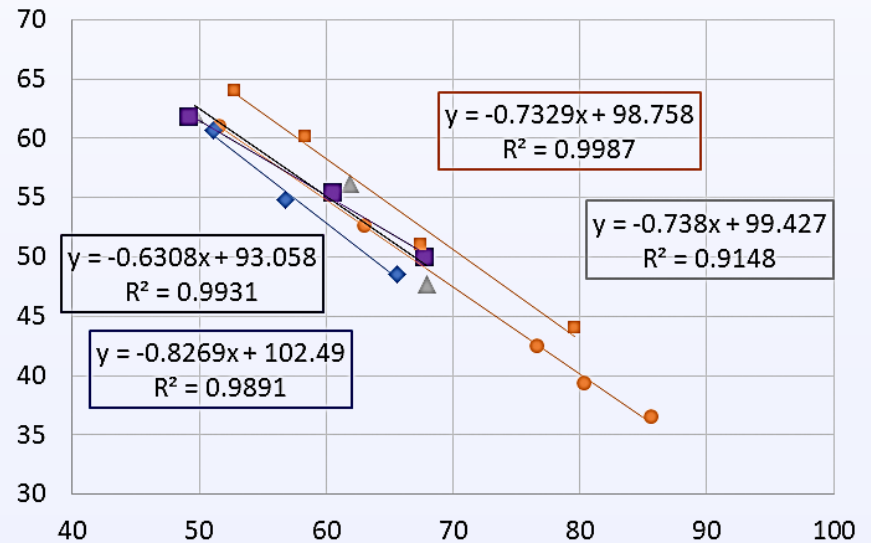
試料: 5水準 (50, 60, 70, 80, 90%) × 36個/Lot → OCT計測  
 内 6個/Lot → 溶出試験

n=6の平均とn=36の平均を散布図にプロット



5ロットにおいて相関係数  $> 0.95$  が得られている

相関係数: 0.95~0.99





# 5. まとめ

## 5-1 まとめ

No.	研究項目	目標	成果
①	OCTによる錠剤検査装置開発	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20錠の一括検査装置の実現</li> <li>・小型OCTシステム開発</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・OCT検査システム構築</li> <li>・小型OCTシステム構築</li> </ul>
②	溶出試験との相関評価の実施	<ul style="list-style-type: none"> <li>・5ロット以上の相関評価実施</li> <li>・相関係数 <math>R \geq 0.9</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・5ロットの相関評価実施</li> <li>・相関係数0.9以上を確認</li> </ul>
③	溶出試験工程導入のための実力把握	<ul style="list-style-type: none"> <li>・5ロット以上の工程検査実施</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・量産品5ロット分で完了判定</li> <li>・単一閾値で完了判定可能であることを確認</li> </ul>
④	その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特許出願</li> <li>・展示会への出展</li> <li>・川下企業でのデモ実施</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特許出願2件</li> <li>・展示会出展2件</li> <li>・川下企業研究所でデモ</li> </ul>

### 今後の課題

- 特性について不明確な部分があり、継続して解析が必要
- 実工程での実力把握が必要

## 5-2 マーケティング活動

### ①新価値創造展2018

会場 東京ビッグサイト  
東2ホール P-019 山形県パブリック共同出展ブース内

会期 2018年11月14日～16日



#### 建設業界

- ・ ガードレールなど建材の塗装膜下の状態壊
- ・ レンタル、リユース機械の修理痕、欠陥の検出

#### 樹脂成形

- ・ 材料の混入具合、カーボンの混入率
- ・ フッ素樹脂内のガラスフィラーの分布分析

#### 各種透明体

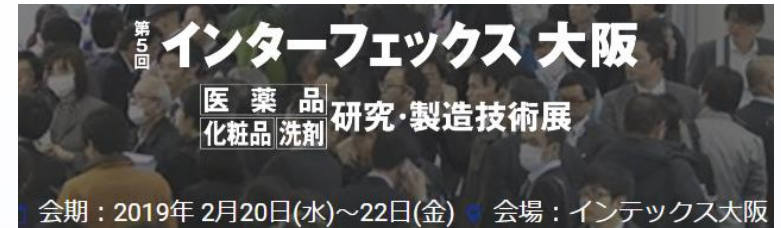
- ・ 鋼板上のクリヤコーティング
- ・ ラミネートなど高機能パッケージ資材

## 5-2 マーケティング活動

### ②第5回インターフェックス大阪

会場 インテックス大阪  
ラボ用分析・測定ゾーン

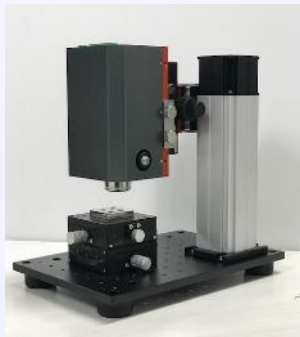
会期 2019年2月20日～22日 小間 3-9



### ③医薬品メーカーでの実機デモ

場所 某メーカー中央研究所

日時 2019年2月25日 14:00～



- ・研究成果報告：山形県工業技術センター
- ・溶出率推定による改善提案：(株)ティーワイテクノ
- ・卓上タイプのデモ：(株)ティーワイテクノ

