

FT-NIRアナライザーを用いた医薬品ホットメルトエクストルージョン (HME) プロセスのモニタリング

著者

Herman He¹, Scott Martin¹, Anh Vo², Michael Repka², Rui Chen¹

¹米国サーモフィッシャーサイエンティフィック

²ミシシッピ大学薬学部

キーワード

医薬品押出成形、ホットメルトエクストルージョン (HME)、プロセス分析技術 (PAT)、FT-NIR分析法、医薬品有効成分 (API)、部分最小二乗法 (PLS)、主成分分析 (PCA)

アプリケーションの利点

- リアルタイムインラインモニタリング
- 非破壊かつ高速な分析
- 化学構造情報の提供

サーモフィッシャーサイエンティフィック社のソリューション

- Antaris FT-NIRアナライザー
- Resultソフトウェア
- TQ Analystソフトウェア
- Process 11 二軸スクリュウエクストルーダー (押出混練機)

はじめに

溶融押出混練 (HME) による連続生産は、製造効率の高さと経済的なメリットから、さまざまな製造業で関心が高まっています¹。HMEは主に機械的/せん断力を利用した混合プロセスですが、製剤によっては化学反応プロセスを伴うこともあります。HMEでは、医薬品有効成分 (API) を熱可塑性ポリマーもしくはその他の結合材と共に、溶融、混練し、結合させることで独自のポリマー構造を形成します。ポリマーを適切に設計することでAPIとポリマーの架橋構造が生まれ、薬物のバイオアベイラビリティを向上させ、独自のドラッグデリバリープロファイルを実現することができます^{2,3,4}。HMEプロセスではスクリュウの構成、回転速度、ゾーンごとの温度設定、滞留時間などの運転パラメーターを正確に制御することで、工程の一貫性と製品品質を確実なものにします。Quality by Design (QbD) による新しい時代の医薬品プロセス開発は、FDAの重要な取り組みの一つです^{5,6}。均一な製品品質と効率的な生産オペレーションの実現に向けた効果的なプロセス制御を実行するためには、全ての重要なプロセスパラメーターを徹底的に理解する必要があります。

フーリエ変換近赤外分光法 (FT-NIR) は、インラインプロセスにおける重要な分析ツールの一つであり、FT-NIRと統計的回帰手法を組み合わせることで、ほぼリアルタイムで化学情報を得ることができます。FT-NIRは製造業界のプロセス開発および製造におけるプロセス分析技術 (PAT) およびQbDのツールとして、乾燥、混練、押出などのプロセスのモニタリングや制御に広く用いられています^{7,8}。FT-NIRはシンプルかつ迅速で非破壊的な手法であり、サンプルの前処理や補整を必要とせず、ほぼ全てのマトリックスの多成分分析が可能です。さらに重要なことは、FT-NIRは加工されている材料を直接測定し、分子レベルの科学情報を提供できることです。例えば、処方におけるAPI濃度やAPI賦形剤ポリマーとの相互作用などの情報が得られます。

本アプリケーションノートでは、HMEプロセスにおけるインラインAPI濃度モニタリングにFT-NIRを使用した事例を紹介し、適切な部分最小二乗 (PLS) モデルを導出する際に考慮すべき事項について解説します。さらにHMEプロセスが安定して稼働していることを表す指標として、FT-NIRのデータを用いる有用性についても検討します。

実験

HMEプロセスには11 mm径の二軸スクリーエクストルーダー（押出混練機）Thermo Scientific™ Process 11 (Thermo Fisher Scientific, Karlsruhe, Germany) を使用しました。図1はプロセスを構成するスクリープロフィールを示す概略図です。システムの有効長（スクリーの長さ）と直径の比（L/D）が40:1のプロセス域に3つの混練ゾーンを設定しました。

図2はプレブレンドされたケトプロフェン（API）とオイドラギット™（EUDRAGIT™）L100-55（ポリマー）の化学構造を示します。これらはゾーン1の位置でエクストルーダーに投入します。ゾーン2から8は熔融、搬送、排出の工程で、ゾーン9はバレル形状を単一の円形オリフィスに圧縮するためのダイです。

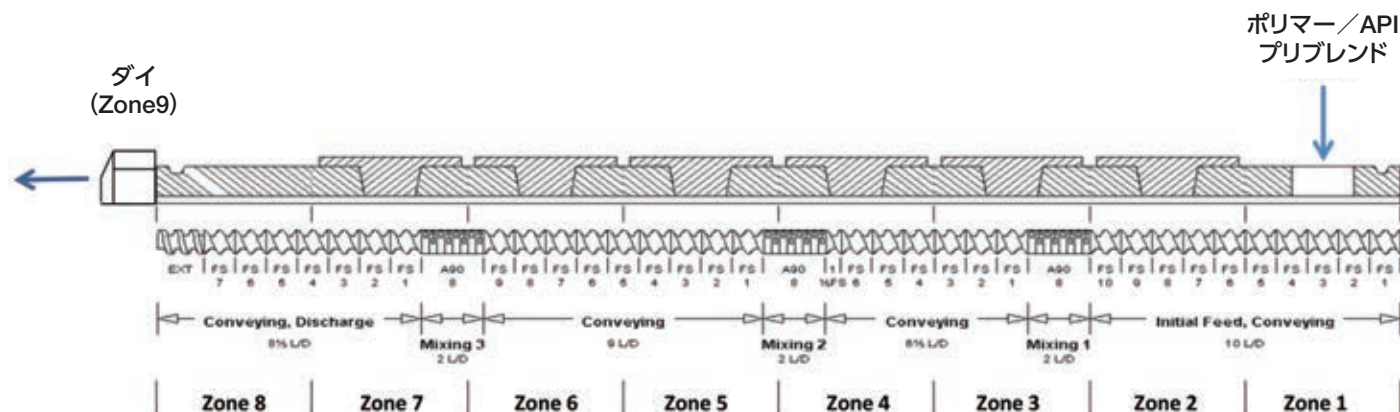


図1. 本実験で使用したThermo Scientific Process 11 二軸スクリーエクストルーダーのスクリープロフィール

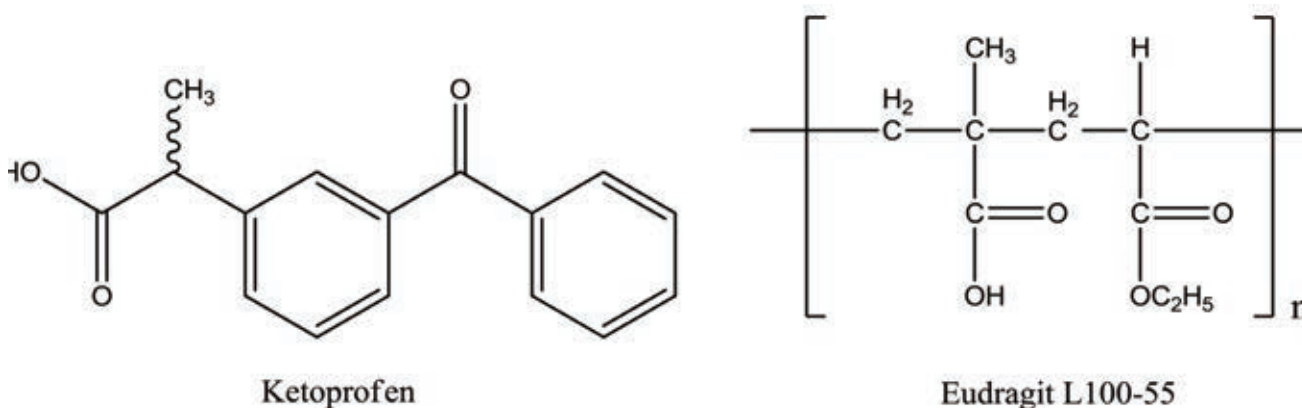


図2. ケトプロフェンとオイドラギット L100-55の化学構造

スペクトルの取得には、HME用拡散反射プローブを装備したThermo Scientific™ Antaris™ II MDS FT-NIRアナライザー (Thermo Fisher Scientific, Madison, Wisconsin) を使用しました。反射プローブには、標準的な1/2-20 UNFの取り付けねじがあり、排気ガスベントと出口オリフィスの間にあるセンサーポートの1つに設置できます。近赤外センサー設置位置では押出成形品が半透明の液体であるため、近赤外信号を増強する目的で、プローブの反対側に金属製の反射板を設置しました。反射板とプローブ先端の間は約2 mmのギャップです。出口ブロックはエクストルーダーのPLC制御の電気ヒーターにより、120 °Cに保持しました。

ケトプロフェンとオイドラギットL100-55の配合比を50 : 50 (w/w) とし、混合ゾーンおよび熔融ゾーンの温度を120 °Cに設定、原料の供給速度は100 g/hとしました。近赤外のデータ取得は、Thermo Scientific™ RESULT™ ソフトウェアパッケージを用いて、スペクトル波数領域4,000~10,000 cm⁻¹、分解能8 cm⁻¹、積算回数16回、1スペクトルあたりの測定時間は8秒、バックグラウンドスペクトルは各実験セットの最初に透過型サンプリグモジュールを用いて取得しました。

結果と考察

HMEにおけるAPI濃度モニタリングのためのPLSモデル構築

図3Aにケトプロフェン、オイドラギット、および50:50 (w/w) の混練成形品の近赤外スペクトルを重ねて表示します。ケトプロフェンとオイドラギットはいずれも室温では粉末であり、Antaris IIアナライザーの積分球モジュールを用いてそれらの近赤外スペクトルを測定しました。押出品のスペクトルは、押出工程途中にNIR-HMEプローブを用いて取得しました。全てのスペクトルにはC-H伸縮の第1倍音領域 (~6,000 cm^{-1}) に強い特徴が見られました。さらに、オイドラギットと押出成形品の両方のスペクトルでO-H伸縮の第1倍音領域 (~6,900 cm^{-1}) に顕著なピークが観測されました。

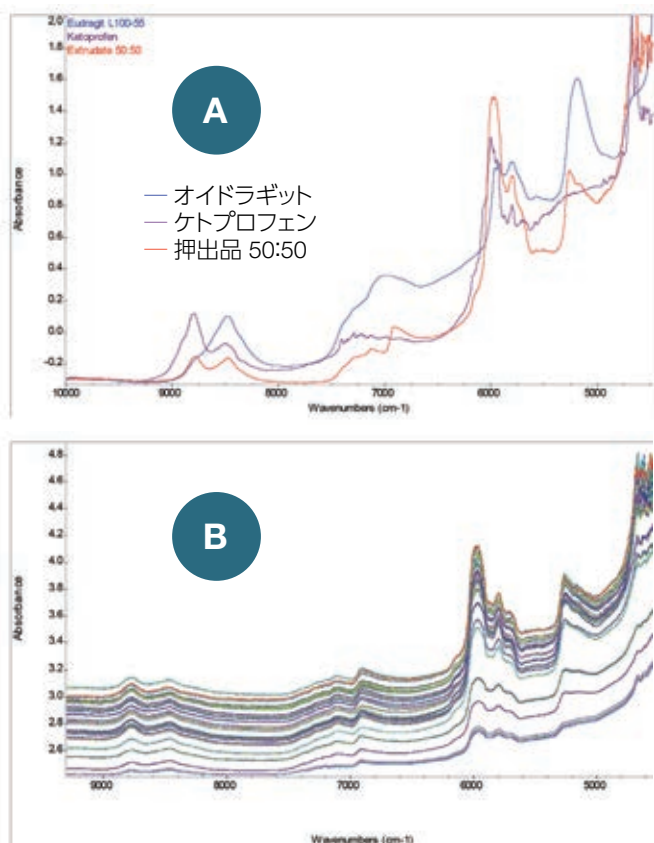


図3. (A) ケトプロフェン、オイドラギット L100-55、およびケトプロフェン/オイドラギット50/50 (w/w) 混練品の近赤外スペクトル。フルスケール表示。(B) 押出工程で得られた透過反射近赤外スペクトル。Y軸同一スケール表示

近赤外スペクトルは、しばしば複雑で重なり合ったブロードな吸収帯を含むことがあります。サンプルに存在する化学的、物理的、構造的特性が測定された近赤外スペクトルに影響します。その結果、測定された近赤外スペクトルは複数の変数に同時に依存するため多変量と呼ばれます。ケモメトリックスではPLSや主成分分析 (PCA) などの数学的・統計的手法を用いて多変量データ解析を行い、大量のデータの中から特定の特性に関連する情報を抽出します。

HME中のAPI濃度を予測するためのキャリブレーションモデルを構築するため、プレブレンドAPI/ポリマー比を40から60%まで変化させ、50% (w/w) のターゲットAPI濃度を含む範囲としました。通常のプロセス温度は120 °Cに設定しますが、製造プロセスで発生し得る温度変化をシミュレートするために、 ± 10 °Cの外乱を含めました。供給速度は100 g/hとし実験を通して一定に保持しました。各API濃度を変更する場合、定常状態に到達するのに十分な滞留時間をとりました。また、さまざまな温度下における定常状態でスペクトルデータを収集しキャリブレーションサンプルとして使用しました。近赤外スペクトルは20秒間隔で収集しました。キャリブレーションサンプルセットには、40%、45%、47.5%、50%、52.5%、55%、および60%の7種の濃度レベルで、合計85本のスペクトルを用いました。

図3Bはキャリブレーションサンプルの近赤外スペクトルを重ねて表示したものです。全てのスペクトルにベースラインの上昇ドリフトが見られます。この上昇ドリフトの正確な原因を特定することは困難ですが、要因の1つとして考えられるのはHMEプロセス中に形成された気泡による光の散乱と有効な光路長の変動です。原料の供給量が比較的ゆっくりであるため (100 g/h)、つまり空気と原料の比率が高く、ベントノズルにおいて混練生成物から空気と水分を除去することができず、マイクロサイズの空気と水蒸気の泡が発生したためと考えられます。

ベースラインドリフトの影響を除去するために生のスペクトルにNorris二次微分処理¹⁰を適用し、続いてスペクトル光路長変動を最小化するために、標準正規変量 (SNV)を適用しました。次にThermo Scientific™ TQ Analyst™ ソフトウェアを用いて、ケトプロフェン濃度を推定する PLS モデル¹¹ を構築しました。PLS回帰では全てのスペクトルデータは平均中心であり、5,500~6,650 cm^{-1} の範囲が相関に使用されました。合計85本のスペクトルがキャリブレーション (73スペクトル) と検証 (12スペクトル)、2つのグループに分けられました。PLS はLeave-One-Outクロスバリデーション (データセットから1本ずつスペクトルを外して残りのデータセットで誤差を計算する方法) から有意なモデル因子を見つけます。PLSの有意な因子数は濃度、不純物、密度、不透明度、試料の色など、サンプルスペクトルに影響を与える独立変数の数を示しています。今回のケースでは、構築したPLSモデル (図4) の相関係数は0.998で、キャリブレーションの二乗平均平方根誤差 (RMSEC) は0.43%、バリデーションデータセットによる予測二乗平均平方根誤差 (RMSEP) は0.62%でした。

次にHMEプロセス中に測定されたスペクトルに対して、キャリブレーションモデルを適用した結果を図5に示します。予測されたAPI%濃度はプレブレンドAPIプロファイルに追従します。供給速度が100 g/hの場合プロセスの滞留時間は約10分ですが、プレブレンドの比率を変えた場合、その比率での定常状態となるには滞留時間の2~3倍(約20~30分) かかります。

ケモメトリックスモデル構築を成功させるためには、多変量近赤外スペクトルから関連する部分を抽出することが重要です。例えば、温度は物理的(サンプル密度など) および化学的(水素結合の程度など) 要因の両方でサンプルに影響を与えるため、プロセス温度は近赤外スペクトルの測定値に大きな影響を与えます。

図6Aは3つのプロセス温度で収集したホットメルトサンプルの2次微分近赤外スペクトルを示しています。6,900 cm⁻¹付近で顕著なスペクトル変化が見られますが、これは高温でH-O結合が増加したためと思われる。このスペクトル領域はAPI濃度変化を正確に反映できるように(温度によるスペクトル変化の干渉を受けないように)、PLSモデルでは意図的に除外されています。代わりに5,500~6,650 cm⁻¹のスペクトル範囲を相関に使用しました。図6Bは実際のHMEプロセスにおける潜在的な温度変化をシミュレートし、プレブレンドAPI比を50% (w/w)、供給速度を100 g/hに維持しながら、110 °Cから 130 °Cまで温度を上昇させたときのAPI%の変化を示しています。

予測されたAPI%は実験を通して49~51%で推移しました。この結果はAPI%予測のために開発されたPLSモデルが、+/-10°Cの温度変動に対して堅牢であることを示唆しています。

PCAによるプロセス安定性モニタリング

連続生産では、円滑な製造と安定した製品品質を確保するために、生産工程を定常状態に制御することが求められます。HMEプロセスにおいて制御可能なプロセス変数には、材料の供給速度、押出温度分布プロファイル、スクリー速度などがあります。従来HMEプロセスは、トルク、材料温度、圧力などの運転パラメータが平衡に達したときに定常状態になると考えられてきました。一方、近赤外はAPIの配合比や結合材との相互作用など、試料の化学的情報を提供するだけでなく、色、温度、密度など、試料の多くの物理的特性にも敏感です。したがって、近赤外スペクトルは製品の品質管理において、より鋭敏で応答性が高く、包括的な指標となり得ます。

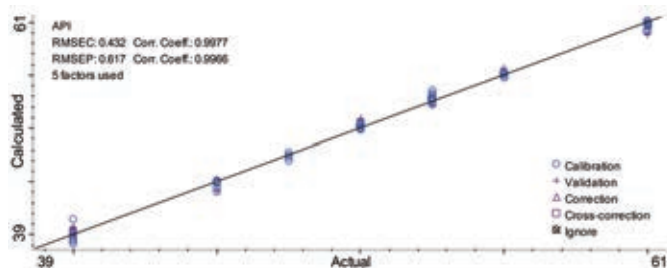


図4. API濃度のキャリブレーション結果

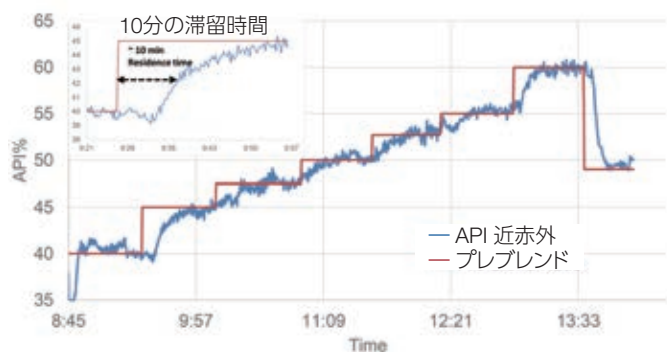


図5. ブレンド前のプロファイルとPLSモデルに基づくAPI%のトレンドを重ね合わせたグラフ

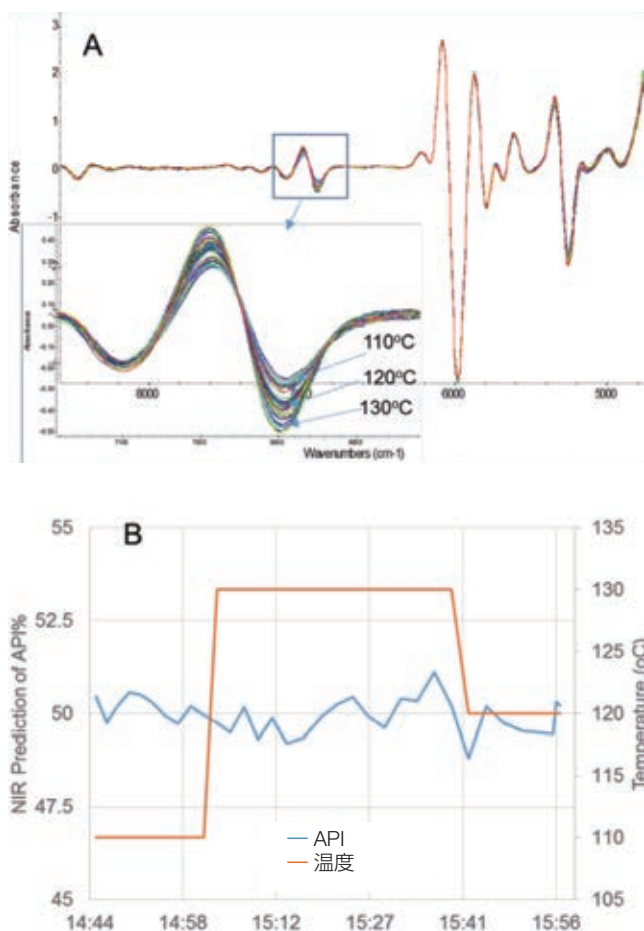


図6. プロセス温度の堅牢性に関する実験。(A) 近赤外スペクトルに対する温度の影響 (B) 温度が±10 °C変化した場合のAPI%の予測

製造プロセス中の潜在的なプロセス変動をシミュレートするため、供給速度と温度の2つのプロセス変数をプロセス外乱として導入しました。サンプルスペクトルは20秒間隔で取得しました。スペクトル生データは2次微分とSNVで処理し、ベースラインドリフトと光路長の変動を除去した後、PCAで解析しました⁹。PCA計算で使ったスペクトル波長領域は9,150~4,710 cm⁻¹です。

PCAはキャリブレーションサンプルセットからの情報抽出を繰り返すことで主成分(PC)領域を定義し、数千のデータポイントからなる各サンプルスペクトルを主成分ドメイン内の2~3次元のデータポイントなど、縮小されたデータ点に変換するものです。主成分ドメインの次元数は、濃度、架橋度、試料の色、密度など、試料スペクトルに影響を与えるプロセス変数の数に関連しています。一般的に最初のいくつかの主成分は、スペクトル情報の大部分をカバーします。主成分のスコア(係数)は測定されたサンプルスペクトルを主成分ドメインに投影したものです。サンプルスペクトルを主成分点に変換することで、HMEプロセス中のサンプルスペクトルを2次元または3次元のトレンドプロットに視覚的に表示することができます。近赤外スペクトルは押出成形品を直接測定しているため、主成分ドメインにおける主成分座標の移動の軌跡は、HMEプロセスの状態をより良く表現するはずで、あるクラスターから別のクラスターへの軌跡はHMEプロセスをより安定させるために、より包括的な制御戦略を開発することができるように、プロセスの変動に対する情報を提供します。

図7Aは温度実験の主成分スコアプロットです。供給速度は100 g/hを維持し、プロセス温度は120 °Cから開始しました。サンプルスペクトルは主成分ドメインにおいて、各ポイントが比較的近いタイトなクラスター(中央部)を形成しています。プロセスが安定した後、温度コントローラーによって温度を10 °C低下させると、温度低下に伴い押出成形品のスペクトル応答が変化しました。その結果、得られた主成分データポイントは、前のクラスターから離れた場所に移りました。サンプルの主成分ポイントが120 °Cのクラスターから新しい場所(グラフの右方向)に移り、新しいクラスターを形成し始めるまでに約6回の測定、つまり約2分の時間がかかりました。この2つのクラスター間の距離は、ホットメルトにおける何らかの特性の変化を表しています。同様の主成分ポイントの移動は、110 °Cから130 °Cへの温度変化でも観察されました。

図7Bは供給速度応答実験の主成分スコアプロットです。温度は120 °Cに保持されました。100 g/hの材料供給速度で製造が開始され、安定した後に供給速度を120 g/hに増加させました。

温度の実験と同様に、供給速度の変化によっても主成分データポイントが新しい位置に移動するのに約2分かかります。

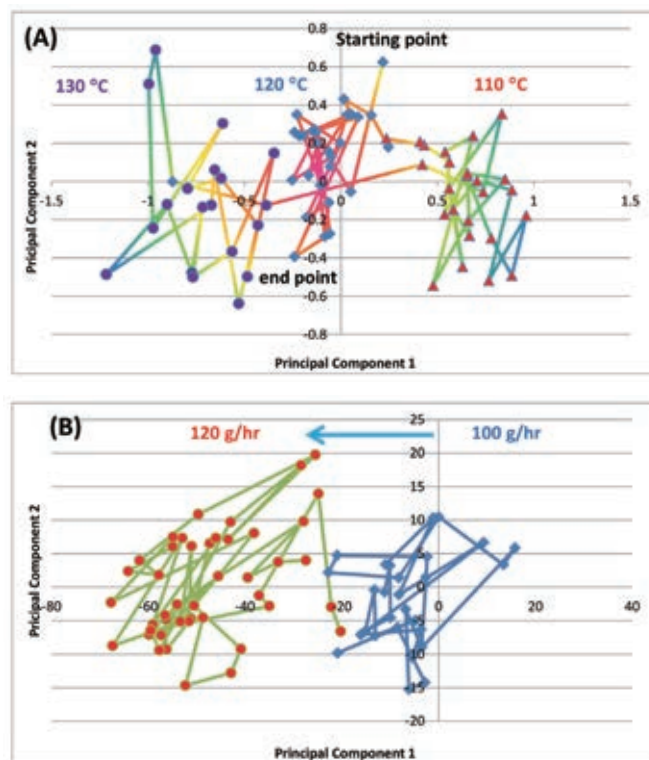



図7. 主成分スコアプロット (A) 温度応答 (B) 供給速度応答
注: 温度と供給速度の実験ではAPI濃度が異なるため、プロットではPC1/PC2の範囲が異なっています。

結論

連続生産では製品の一貫性を確保するために、重要なプロセスパラメーターのインプロセスモニタリングが必要です。本アプリケーションノートでは、FT-NIRをインラインHMEプロセスモニタリングに用い、ケモメトリクスモデリングと組み合わせて実験を行いました。最初のケースでは、関連する近赤外スペクトル領域を慎重に選択することで、API濃度予測のためのPLSモデルの構築に成功しました。構築されたモデルは ± 10 °Cの温度変動に対して堅牢であることも証明されています。2つ目のケースは、PCAモデルを応用して、温度や原料供給速度などの外乱に伴うプロセス状態の変化を監視する方法に関するものです。近赤外スペクトルは押出成形品を直接測定するため、主成分ポイントの移動の軌跡からプロセスのダイナミクスを把握することができます。さらに、PCA法で定常状態をモニターする場合、複数バッチのプロセススペクトルデータを蓄積するのみなので、キャリブレーションモデルを必要としません。また、製品の成分組成に依存しないため実装が容易です。最後に近赤外分光法は非破壊で高速であるため、近赤外によるモニタリング手法はプロセス開発から製造に容易に移行することができます。

参考文献

- Schaber S.D., Gerogiorgis D.I., Ramachandran R., Evans J.M.B., Barton P.I. and Trout B.L. *Economic analysis of integrated continuous and batch pharmaceutical manufacturing: a case study*, Ind. Eng.Eng, Chem.Res., 2011, 50:17, 10083-10092. doi: 10.1021/ie2006752.
- Thiry J., Krier F., Evrard B. *A review of pharmaceutical extrusion:Critical process parameters and scaling-up*, Int. J. Pharmaceut., 2015, 479:1, 227-240.
- Breitenbach J. *Melt Extrusion: from process to drug delivery technology*, Eur.J. Pharm.Biopharm., 2002, 54:2, 107-117.
- Crowley M.M., Zhang F., Repka M.A., Thumma S., Upadhye S.B., Battu S.K., McGinity J.W., and Martin C. *Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I*, Drug Dev. Ind. Pharm., 2007, 33:9, 909-926.
- FDA Guidance for Industry. *PAT – a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance*. Rockville, MD: Food and Drug Administration, 2004.
- ICH Q8(R2), *Pharmaceutical Development, Part I: Pharmaceutical development, and Part II: Annex to pharmaceutical development*, 2009.
- Markl D., Wahl P.R., Menezes J.C., Koller D.M., Kavsek B., Francois K., Roblegg E., and Khinast J.G. *Supervisory control system for monitoring a pharmaceutical hot melt extrusion process*, AAPS PharmSciTech, 2013, 14:3, 1034-44.
- MacPhail N., Meyer R.F., Phillips, J.X., Gendron C.M., Smith-Goettler B. *NIR Monitoring of a Hot-melt Extrusion Process*, Spectroscopy Special Issues, 2011, 26:8.
- Abdi H. and Williams L.J., *Principal component analysis*, Wires.Comput.Stat., 2010, 2, 433-459.
- Rinnan A., van den Berg F., Engelsen S.B. *Review of the most common pre-processing techniques for near- infrared spectra*, Trends Anal.Chem., 2009, 28:10, 1201-1222.
- Geladi P. and Kowalski B.R., *Partial least-squares regression: a tutorial*, Anal.Chim.Acta, 1986, 185, 1-17.

 詳細はこちらをご覧ください thermofisher.com/extrusion

研究用のみ使用できます。診断用には使用いただけません。

© 2022 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.

All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified.

EUDRAGIT is a trademark of Evonik Industries and its subsidiaries.

実際の価格は、弊社販売代理店までお問い合わせください。

価格、製品の仕様、外観、記載内容は予告なしに変更する場合がありますのであらかじめご了承ください。

標準販売条件はこちらをご覧ください。thermofisher.com/jp-tc FTIR134-A22050B

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

分析機器に関するお問い合わせはこちら

 TEL : 0120-753-670 FAX : 0120-753-671

 Analyze.jp@thermofisher.com

 facebook.com/ThermoFisherJapan

 @ThermoFisherJP

thermofisher.com

thermo scientific