

東邦大学審査学位論文（博士）の要旨

学位論文要旨

紫外線レーザーを利用した薬剤へのマーキング技術に関する研究

細川 明寛

医薬品は、品質、有効性及び安全性の 3 つの要件が確保され、それに適切な取り扱いがなされて初めて目的が達成される。適切な取り扱いと正しい服用のために医薬品の表示は識別性という意味において重要である。

医薬品の包装表示に関しては、製品名表示が義務づけられている。また、医療事故に対するリスクマネジメントの一環として、バーコードによる表示ルールが導入されており、薬剤の識別性に対するニーズはますます高まる傾向にある。

一方、錠剤やカプセル剤本体には、ほとんどの製品に識別コードで表示がなされている。しかし、患者の立場からは錠剤やカプセル剤本体に製品名が表示されていれば、錠剤やカプセル剤を PTP シートから取り出した後でも製品名がわかり、服用間違いを少なくすることができる。また、薬剤師の立場からは錠剤やカプセル剤本体に製品名が表示されていれば one dose package の監査や、PTP シートから取り出した錠剤やカプセル剤の識別が容易となる。以上の理由から、錠剤、カプセル剤本体への製品名表示が望ましいことが提言されている。一部の製品においては識別コード表示から製品名表示に変更した例もあるが、錠剤やカプセル剤への製品名表示は定着しているとはいえない。その理由として、表示スペース、表示技術等の問題があると考えられ、これらの問題点を解決できる新たな印刷方法が望まれていた。

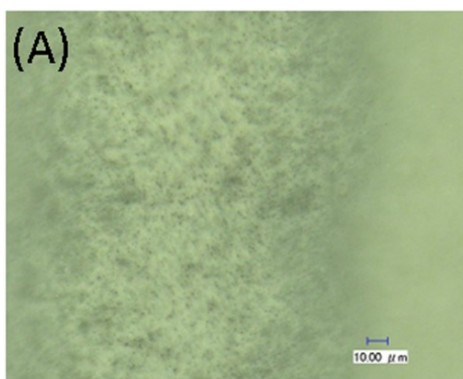
そこで本研究ではマーキングデザインの自由性が高く、曲面やスペースによる制約が少ない紫外線 (UV) レーザを利用したマーキングシステムの実用化に向けた研究を行った。本マーキング技術は波長 355nm の UV レーザを TiO_2 に照射したときに起こる色調変化を利用し、インクを用いないマーキング技術である。そのため、インクを用いた印刷方法の欠点であるインクのにじみ、未乾燥による他錠剤・カプセル剤へのインクの転写等の問題も起こらない、また、インクや有機溶媒を使用しないため、環境に配慮した方法である。



Photograph of Tablets Printed with the UV Laser Irradiation Technique.

UV レーザによる TiO₂ 含有フィルムへのマーキングメカニズムの研究²⁾

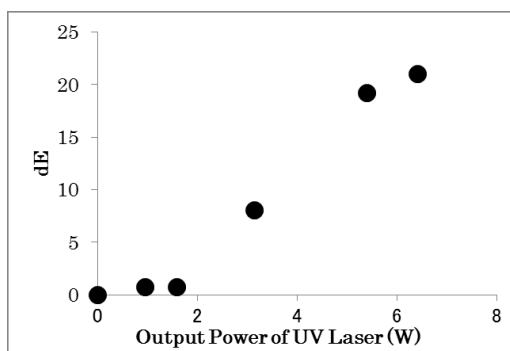
TiO₂ を含む HPMC (TC-5) を基材としたフィルムへの UV レーザマーキング技術の適用を検証した。その結果、TiO₂ を含む HPMC フィルムに 355nm の UV レーザを照射すると白色から灰色への色調変化が起こり、マーキングが可能であることが確認された。分散型ラマン顕微鏡法、粉末 X 線回折法を用い検証することにより、この色調変化は UV レーザの照射による酸素欠陥の TiO₂ (Ti(III)) の生成が関与していると考えられた³⁾。また、UV レーザの照射により灰色に変色した部位を顕微鏡観察した結果、UV レーザが照射された部位全体が均一に灰色に変化しているのではなく、部分的に黒色凝集物が形成され、灰色に見えることが明らかになった。



Photographs of the Colored Part of the Film.

UV レーザマーキングにおける発色制御因子の研究⁴⁾

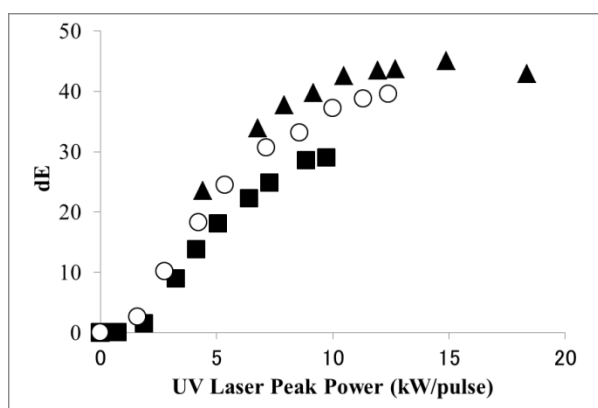
UV レーザマーキングによる TiO₂ 含有フィルムの発色制御の要因について検証した。その結果、TiO₂ の粒子径、TiO₂ の結晶構造、TiO₂ の濃度は、フィルムの発色強度 (dE) に影響せず、UV レーザの照射出力がフィルムの発色強度に影響することが確認された。UV レーザ照射出力とフィルムの発色強度の関係には一つのスレッショールドが存在し、スレッショールド以下の UV レーザ出力ではフィルムの色調変化は確認されず、スレッショールド以上の UV レーザ出力でフィルムの色調変化が確認された。そして、発色強度は UV レーザ出力増加に伴い大きな値を示した。すなわち、スレッショールドは黒色の凝集物の形成が開始される UV レーザ出力であることが確認された。



Relationship between UV Laser Power and total color difference of printed film (dE).

UV レーザによるソフトゼラチンカプセルへのマーキング 5)

TiO₂ を含むソフトゼラチンカプセルへの UV レーザマーキング技術の適用を検証した。その結果、ソフトゼラチンカプセルも UV レーザの照射により灰色にマーキングされることが確認された。UV レーザの照射によるソフトゼラチンカプセルへのマーキングにおいて、UV レーザ出力と発色強度の関係には二つのスレッシュホールドが存在することが確認された。低い方のスレッシュホールド以下の UV レーザ出力ではソフトゼラチンカプセルの色調変化は認められない。低い方のスレッシュホールドから高い方のスレッシュホールドの間では灰色に変色し、その発色強度は UV レーザ出力の増加に伴い大きくなった。高い方のスレッシュホールド以上では発色強度は一定となった。低い方のスレッシュホールドは黒色の凝集物の形成が開始される UV レーザ出力であり、高い方のスレッシュホールドはソフトゼラチンカプセル中にマイクロバブルの形成が開始される UV レーザ出力である。照射された UV レーザ出力が高いスレッシュホールドを越えると黒色粒子の形成も増加するが、マイクロバブルの形成も増加する。マイクロバブルは光を散乱するため、色は白く見える。このために発色強度は一定になったと考えられる。

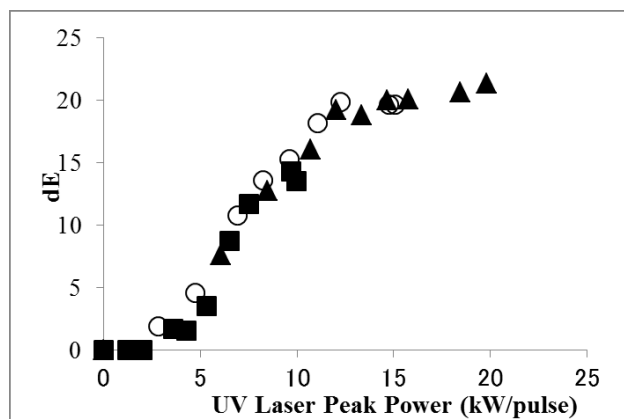


Relationship between laser peak power and dE of printed soft gelatin capsules.

UV レーザによるハードゼラチンカプセルへのマーキング

TiO₂ を含むハードゼラチンカプセルへの UV レーザマーキング技術の適用を検証した。その結果、ハードゼラチンカプセルも UV レーザの照射により灰色にマーキングされることが確認された。また、UV レーザの照射によるハードゼラチンカプセルのマーキングにおいて、レーザー出力と発色強度の関係にはソフトゼラチンカプセルと同様に二つのスレッシュホールドが確認された。低い方のスレッシュホールドは黒色粒子の凝集物の形成が開始される UV レーザ出力であり、高い方のスレッシュホールドはゼラチンカプセル中にマイクロバブルの形成が開始される UV レーザ出力である。

HPMC フィルム、ソフトゼラチンカプセルの結果と比較検証することにより、黒色の凝集物の形成が開始される UV レーザ出力は材質の影響を受けず、ほぼ同じ値を示すことが確認された。そして、マイクロバブルの形成が開始される UV レーザ出力はポリマー粘度に依存し材質により異なる値を示すと考えられた。



Relationship between laser peak power and dE of printed hard gelatin capsules.

本研究は UV レーザマーキング技術がフィルムコーティング錠、ソフトゼラチンカプセル剤、ハードゼラチンカプセル剤に適用できることを明らかにした。

UV レーザマーキング技術を用いることにより、表示スペースや表示技術等の問題が解決され、困難であった錠剤やカプセル剤への製品名表示が可能であることが示された。本研究の知見は医薬品への製品名表示を実用化させるための有用な手助けとなるものであり価値があると考えられる。UV マーキング技術が広く用いられることにより、医薬品の識別性を向上し、取り間違いによる医療事故に対するリスクマネジメントに貢献することが期待される。

参考文献

- 1) 佐々木公一, 椎野直樹, 中嶋康彦, 桃井和久, 加藤義輝. 製剤機械技術研究会誌, (2009). 18, 5-14
- 2) Kato Y, Nakashima Y, Shino N, Sasaki K, Hosokawa A, Ishihara H. Drug Development and Industrial Pharmacy, (2010). 36:405-412.
- 3) Lee S-K, Robertson PKJ, Mills A, McStay D, J. Photochem. Photobiol. A : Chemistry, (1999). 122, 69-71
- 4) Hosokawa A, Kato Y. Drug Development and Industrial Pharmacy, (2011). 37:901-906.
- 5) Hosokawa A, Kato Y. Drug Development and Industrial Pharmacy, (2012). 38:351-356.

論文題目：紫外線レーザーを利用した薬剤へのマーキング技術に関する研究

論文提出者：細川明寛

医薬品の表示は、適切な取り扱いと正しい服用のために、識別性という意味において重要である。医薬品の包装表示については製品名表示が義務付けられ定着している。一方、錠剤やカプセル剤本体には、識別コードが表示されているが、包装から取り出した後でも製品名が分かれば誤飲を少なくすることができる。一部の製品には識別コードから製品名表示に変更されている例もあるが定着までには至っていない。表示方法には、オフセット印刷法、インクジェット印刷法などがあるが、インクのにじみ、転写などの欠点がある。そこで本研究では、新たなマーキング技術である UV レーザマーキングについてレーザーによる薬剤への発色メカニズムとその制御因子について研究し、ソフトゼラチンカプセルおよびハードゼラチンカプセルへのマーキングの実用化について検討した。

本論文は4部から成る。以下それぞれの内容について述べる。

1 UV レーザによる TiO_2 含有フィルムのマーキングメカニズムの研究

TiO_2 を含むヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）フィルムに UV レーザを照射すると、白色から灰色への色調変化が起り、マーキングが可能であることが確認された。ヒプロメロースフィルムでは色調変化が起らなかったことから、 TiO_2 が関与していることが示唆された。 TiO_2 粉末に UV レーザを照射すると色調変化が認められた。粉末 X 線回折測定からは、UV レーザ照射で一部の TiO_2 がアナターゼ形からルチル形に転移することが分かった。また、ラマンスペクトルからはアナターゼ形に特徴的な TiO_2 によるピークが消失した。一方、熱質量測定からは質量変化は認められなかったが、酸素条件下で 1000°C まで加熱すると白色に戻っていた。これらの結果及び以前の研究から、着色の原因は、レーザー照射により TiO_2 の酸素欠陥を生じ、結晶格子の歪んだ $\text{TiO}_2(\text{Ti(III)})$ の凝集物が生じたためと推察された。

2 UV レーザマーキングにおける発色制御因子の研究

UV レーザマーキングにおける発色強度に影響する種々の要因を調べた。すなわち、発色の基となる物質である TiO_2 の粒子径、結晶構造、濃度の影響を調べ、さらに UV レーザの照射出力が発色強度に及ぼす影響を調べた。UV レーザによるフィルムの印刷では、 TiO_2 の粒子径が $126\text{nm}\sim 220\text{nm}$ の範囲では発色強度に影響しないことが確認された。また、アナターゼ形とルチル形の結晶構造の違いも発色強度に影響しないことが確認された。フィルム中の TiO_2 の濃度は $1.0\%\sim 7.7\%$ においてフィルムの発色強度に影響しないことが確認された。一方、UV レーザの照射出力と発色との間には域値が存在し、域値以上になると出力強度とともに発色強度が増大することが確認された。黒色粒子の形成には、 1.6W 以上の UV レーザ出力が必要であることが確認された。

3 UV レーザによるソフトゼラチンカプセルへのマーキング

ソフトゼラチンカプセルには乳白剤として TiO_2 を 0.685% 含有する。そこで CO_2 レーザでは白色の色調変化となるためマーキングが不可能なアイボリーホワイトのカプセルに UV レーザマーキングの実用性を検討した。5.05W、20 kHz で UV レーザを照射すると灰色に色調変化が認められた。約 $540\mu\text{m}$ のゼラチンソフトカプセルの断面に表面から深さ約 $69\mu\text{m}$ まで黒色粒子の形成が認められた。UV レーザ出力をパルスピーク出力に変換し、色差との関係を求めると、パルスピーク出力には域値があり、2kW までは着色せず、2kW から 10kW まではパルスピーク出力の増大とともに色差も増大した。さらに 10kW 以上になると色差は一定となった。この段階では、パルスピーク出力が増大するとマイクロバブルが出力の増加とともに増大した。マイクロバブルは光を散乱し照射部位が白くなるため色調の変化がほぼ一定になったものと考えられる。

4 UV レーザによるハードゼラチンカプセルへのマーキング

ハードゼラチンカプセルは汎用される剤形であり、乳白剤として TiO_2 を 3.5% 含有する。そこでアイボリーホワイトのカプセルにソフトゼラチンカプセルと同様に UV レーザマーキングの実用性を検討した。5.45W、20 kHz で UV レーザを照射すると灰色に色調変化が認められた。約 $112\mu\text{m}$ のゼラチンソフトカプセルの断面に表面から深さ約 $41\mu\text{m}$ まで黒色粒子の形成が認められた。UV レーザ出力をパルスピーク出力に変換し、色差との関係を求めると、パルスピーク出力には域値があり、2.8kW までは着色せず、2.8kW から 12.0kW まではパルスピーク出力の増大とともに色差も増大した。12.0kW 以上では色差は一定となった。マイクロバブルが出力の増加とともに増大しており、光を散乱し照射部位が白くなるため色調の変化がほぼ一定になったものと考えられる。この域値の違いは基剤中の可塑剤の違いによる基剤の粘性等の違いによるものと推察された。

以上述べたように、細川氏の研究は、紫外線レーザを用いて錠剤やカプセル剤へのマーキング技術を基礎的に研究し、これまで困難であった限られた表示スペースや局面部位への製品名表示技術を確立した。これらの技術は、 TiO_2 がレーザ照射で酸素欠陥を生じ、その結果生じる結晶格子の歪みによる $\text{TiO}_2(\text{Ti(III)})$ の着色現象を利用したものである。この現象が、 TiO_2 の粒子径、アナターゼ形、ルチル形の結晶多形の影響を受けず、 TiO_2 の濃度にも影響しないことを示した。色差はパルスピーク出力に変換すると、パルスピーク出力との間で相関が認められた。さらに、パルスピーク出力には域値があり、低エネルギー部分の域値以上ではパルスピーク出力の増大とともに色差も増大した。また、高エネルギー以上の域値ではマイクロバブルが出力に比例して発生することが確認され、このマイクロバブルが光を散乱して白くなるため、全体の色調の変化はほぼ一定になったものと推定された。この域値は基剤の組成に影響することも示した。まだ十分に解明されていない部分もあるが、本テーマに関係する研究を既に 4 報の学術論文として公表しており、博士（薬学）に値すると判断する。

2013年7月24日

寺田勝英