

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合 研究事業)  
分担研究報告書

経皮吸収製剤における品質確保に関する研究

分担研究者 坂本 知昭 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部主任研究官

研究要旨 経皮吸収製剤における製剤設計及び製造管理において、特徴的な管理を必要とする製剤に関する製剤特性の解析を行った。経皮吸収製剤における放出性の制御機構について、特に基剤中で主薬を結晶状態とすることにより放出速度の制御を行う製剤設計をもつツロブテロール(TBR)テープに関して、基剤中の主薬の化学状態を解析する非破壊分析手法について研究を継続して行った。主として近赤外分光分析/イメージング (NIRS/NIRI) 及びテラヘルツパルス分光分析/イメージング(TPS/TPI)技術を本研究で用いた。NIRSでは結晶化により検出される吸収を経時的に測定することにより基剤中のTBR結晶化過程の終末点を推定可能であることが示唆された。またNIRIでは主薬結晶の成長に伴う結晶の分布を経時的に得ることが可能であった。TPS/TPI分析では、昨年度の研究実績に基づき、TDDS製剤に対するテラヘルツ波の有用性について検討した。本研究により、TDDSテープにおける機能性に関する品質特性を解析することができた。これらの分析手法を品質システムにおける基礎分析技術として導入することにより、科学的根拠に基づいた、より優れた品質管理監督システムが達成できるものと考えられた。

研究協力者

檜山行雄 (国立医薬品食品衛生研究所)

藤巻康人 (東京都立産業技術研究センター)

寺原孝明, 高田恭憲, 間 和之助 (久光製薬株式会社TDDS研究所)

三浦 剛, 笹倉大督, 松原智之 (ブルカーオプティクス株式会社)

D. D. Arnone, P. F. Taday, A. Portieri (TeraView Limited)

## A. 研究目的

本年度は前年度に引き続き、経皮吸収製剤における製剤設計及び製造管理において、特徴的な管理を必要とする製剤に関する製剤特性の解析を行うことを目的とした。TDDS製剤のような特殊な剤形をもつ医薬品の場合、日本薬局方に記載されるような既存の一般的な分析手法では、製剤の品質を特徴付ける重要な因子である製剤の機能性の評価が困難なことがある。そのため、製剤の機能性を的確に評価することが可能な新規分析手法の開発ならびに品質システムにおける基礎分析技術として導入することにより、より強固な品質管理監督システムが達成できるものと考えられる。本研究では、結晶化により放出制御を行うツロブテロール (TBR) TDDS製剤を例として、非破壊で製剤の機能性評価を解析するための分光学的手法の開発を行ってきた。前年度は顕微レーザーラマン分光／マッピング技術 (MLRSM) 及び顕微赤外分光／イメージング技術 (MIRSM) による基剤中のTBR結晶の検出及び分布の確認のための分析手法の開発を行った。またテラヘルツパルス分光／イメージング

(TPS/TPI)によりテラヘルツパルスが基剤を透過する際の屈折率の変化に基づく、TBR結晶のイメージ取得に成功した。更に近赤外分光 (NIRS) 法により結晶化に特徴的な吸収の検出が可能であることを見出した。今年度は前年度に引き続いたTPS/TPIによるTDDS製剤基剤中のTBRの結晶検出に関する適用性研究の他、基剤中で成長するTBRの結晶に特徴的な吸収を用いたNIRイメージング (NIRI) 測定により、基剤中のTBR結晶の経時的な分布特性の解析を試みた。

TPS/TPI技術の適用性研究に関しては、引き続いて英国TeraView社との共同研究により実施した。これらの研究により、経皮吸収製剤がもつ品質特性について、製造品質の一貫性及び製剤設計に基づく適切な製品品質が維持されていることに

対する科学的根拠を与えるものであり、品質システムにおける基礎技術として導入することにより、優れた品質管理監督システムを構築、また達成できるものと考えられる。

また、昨年度の研究成果は日本薬学会第127年会 (富山市)、近赤外フォーラム (つくば市) で発表し、特にテラヘルツパルス分光技術の研究成果については、英国で開催された赤外ミリ波テラヘルツ波国際会議2007 (英国、カーディフ市) で発表すると共に、会場に集まった各国の分光分析技術研究者、経皮吸収製剤研究者及び製剤技術者らと議論し、今後の研究の方向付けを行うことを目的とした。

## B. 研究方法

モデルTDDS製剤を研究協力者である久光製薬株式会社TDDS研究所にて調製した。調製したモデル製剤の種類及び方法は昨年度と同様である。

これらのモデルテープについて、それぞれの分析装置による測定を行い、基剤中のTBR結晶の分布について解析した。

NIRSの適用性に関する昨年度の研究成果として、モデル製剤より得られたNIRスペクトルの詳細を検討することにより、TBRの結晶化に伴い特徴的な吸収 (図1,  $6436\text{cm}^{-1}$ 付近、二級アミンの第一倍音、帰属については表1参照) を検出できる可能性を見出した。この吸収はアクリル系及びゴム系の両基剤において共に検出可能であり、また市販製剤において、ライナーを剥がすことなく検出することが可能であり、品質管理における結晶化の確認に適用する手法として期待された。そこで、本年度は当該波数付近に見られる結晶化に由来する吸収の詳細を調べ、結晶化の進行に伴うNIR吸収強度の変化を経時的に測定するとともに、顕微イメージング技術を用いて基剤中の結晶の経時的な分布の状況を観察した。

NIRS測定はMPAフーリエ変換形近赤外分光光度計 (Bruker Optics K.K, Germany) を用い、測定波数範囲、スキ

ンレンジ, 分解能, 積算回数について, それぞれ $12000\sim 4000\text{cm}^{-1}$ ,  $2\text{cm}^{-1}$ ,  $2\text{cm}^{-1}$ , 64回で測定を行った。

#### NIRI測定は顕微装置

(HYPERION2000)を付属したVERTEXフーリエ変換形赤外分光光度計を用いて行い, 波数測定範囲, 波数分解能, 積算回数, 空間分解能について, それぞれ $8000\sim 4000\text{cm}^{-1}$ ,  $16\text{cm}^{-1}$ , 32回,  $4\mu\text{m}$ で測定を行った。経時的な測定イメージを適確に比較するために,  $3\text{mm}\times 3\text{mm}$ に切断した小片をプレパラート上に固定し, 測定ごとに同じ領域のNIRイメージが取得できるように工夫した。イメージはTBRの特異的吸収(二級アミンの第一倍音)の積分値を用いて作成した。

TPS/TPIの適用性に関する昨年度の成果では, 屈折率の変化を鋭敏に検出することにより基剤中の結晶の確認に適用可能であることを見出した。今年度は, 昨年度に引き続き, TPS/TPIの適用性を検討するとともに, 未知の部分が多いテラヘルツスペクトル及びイメージに観察される結果とTDDS製剤の品質特性の関連について検討した。

TPS測定はTPS Spectra 1000 (TeraView Ltd., UK)を用いて行い, 波数測定範囲, 分解能, 積算回数はそれぞれ $120\sim 2\text{cm}^{-1}$ ,  $1.5\text{cm}^{-1}$ 及び1800回で測定を行った。またTPIはTPI Imaga 1000 (TeraView Ltd., UK)を用いて行い, 取込みモード, 測定面積(画素数), 空間分解能はそれぞれ高速モード,  $12\text{mm}\times 12\text{mm}$  ( $120\text{pixel}\times 120\text{pixel}$ ),  $100\mu\text{m}$ で測定を行った。TPS測定の場合は, 前処理として試料粉末を約 $10\text{w/w}\%$ の濃度となるようにポリエチレン末を加えてすり混ぜ, 約2トンで2分間加圧してペレットを製し測定した。TPI測定の場合は, ライナーを剥がしたTDDSテープをレファレンスミラーに貼付し, アームを装備した金具に装着して試料測定部に設置し測定した。

#### (倫理面への配慮)

今年度は動物を用いた研究を行ってお

らず, 配慮すべき事項は特になし。

### C. 研究結果

#### (1) NIRIによる経皮吸収テープ中のTBR結晶の経時変化

図2及び3にモデルTDDS製剤の調製後3日から63日までの期間にわたり経時的に測定したNIRSスペクトルを示した。図中の破線で示したスペクトルはTBRが非結晶状態のときに得られたスペクトルを表している。調製後10日目で当該波数における吸収強度が増大し, 49日以降はその強度はほぼ一定となった。また, 別のテープについては, 当該波数部分が二股に割れていたが, 調製後30日目にピークを確認することができ, 63日まで強度は増大した(図3)。以上の結果を基に, 図2に対応する小片のピーク未検出時における吸収強度を0%, また6ヶ月以上保存した同一処方モデル製剤における当該波数付近の吸収強度(平均値)を100%(対照)とし, 相対的な強度の経時変化を図4に示した。当該部分における結晶化は30日~42日の間でほぼ終了したものと推察された。また, TDDSシートにおけるTBR結晶化速度のばらつきを評価するために, 同一ロット(1シート)から得られた3枚のモデルテープにおけるTBR結晶化の経時変化を図5に示した。相対的な吸収強度にばらつきが観察されるものの, 概ね30日~42日の間で結晶化がほぼ終了することが確認された。相対的な吸収強度に基づく結晶化過程の経時的な変化の傾向として, 結晶化が完了(平衡)に達したと推定された調製後42日より前においては, Tape No.3において, 他のテープと比較して吸収強度は高く検出された。また調製後42日より後の傾向として, モデルテープ間で相対的な吸収強度の差が小さくなり, また個々のテープにおけるばらつきの程度が小さくなった。

#### (2) NIRIによる経皮吸収テープ中のTBR結晶の分布と経時変化

保存期間6ヶ月以上のモデルテープ(ゴ

ム系基剤, 10w/w% TBR, R-10) から得られた基剤中のTBR結晶のNIRケミカルイメージを図6に示した. 1.2mm四方のイメージ中にTBR結晶の分布を明確に観察することができた(赤色の領域が結晶から由来する吸収の強度が高いことを示す). 右の顕微写真と比較してほぼ同等の分布を示すことが確認でき, 結晶に由来するケミカルイメージを検出できていることがわかった. NIRにより得られたケミカルイメージからは, 数十 $\mu\text{m}$ ~数百 $\mu\text{m}$ の結晶塊が複数確認することができた.

以上の結果を基に, 図7に調製後1日目(a), 17日目(b), 23日目(c), 37日目(d)のモデルテープにおける基剤中のTBR結晶のケミカルイメージを示した. 1日目では, 測定領域(3mm)中にTBR結晶に由来するドメインは認められなかったが, 17日目において, ドメインが出現していることが確認できた. 出現したドメインは37日目にかけて徐々に大きくなっていることが観察された. また, 37日目のNIRイメージでは, 3mm $\times$ 3mmの領域において複数のTBR結晶のケミカルイメージを得ることができた.

### (3) 屈折率の変化によるテラヘルツパルス分光イメージング技術の適用性

TBRのテラヘルツパルススペクトルを得るために, 10w/w%の濃度で均一に製したTBR-ポリエチレン錠を用いて電場記録を求めた(図8(A)). 対照として用いたポリエチレン錠(破線)と比較して, TBRを含むことによりパルス波の屈折率に変化が生じ電場記録に光学遅延が発生した(実線). この電場記録をフーリエ変換することにより, テラヘルツスペクトルを得ることができ, 70~45 $\text{cm}^{-1}$ にかけてTBRに特徴的な波形が得られることがわかった(図8(B)). TPS/TPIでは, 試料中のパルス波の屈折率の変化及びその強度を捉えることにより, 異物質の存在や粒度, 密度等の変化(違い)を検出することができるが, 主薬成分に指紋的

な波形を得ることにより検出した屈折率の変化の本質を推定することが可能である. 図9にTPIにより得られたテラヘルツパルスイメージ及びスペクトルを示した. 図9(A)左上に結晶様の塊のイメージが検出された. この塊上に位置する画素におけるスペクトル(青線)を図9(B)に示したが, プラセボテープから得られたスペクトル(赤線)と比較してTBR標準物質に認められた特徴的波形が同様に認められた.

図10に同一製造ロットにおける異なるモデルテープ(30w/w%TBR(アクリル系基剤))から得られたテラヘルツイメージを示した. 大小の異なる大きさの結晶塊が生成していることがイメージとして得ることができた. 結晶のサイズは短い直径で0.1mm~0.2mm程度, 長い直径で0.5mm~3mm程度であった. 一方で, 図11(A)にプラセボテープ(0w/w%TBR, ゴム系基剤), (B)にモデルテープ

(10w/w%TBR, ゴム系基剤)から得られたテラヘルツイメージをそれぞれ示した. ゴム系の基剤においては, アクリル系の基剤と比較してTBRの溶解性が低いため, 約1/3の濃度においても十分に結晶化が起こる. したがって, 10w/w%の濃度のTBRのモデルテープにおいては微小の白色結晶が基剤全面に析出している様子がPET製のライナーを通じて視覚的にも確認できたが, プラセボと同様のイメージを呈し, 結晶と思われるイメージは検出できなかった. この点については, 昨年度の研究成果より, 当該モデルテープ中のTBR結晶のサイズが6 $\mu\text{m}$ ~40 $\mu\text{m}$ であることが分かっており(F. 研究発表, 1. 論文発表(1)), テラヘルツパルスイメージングで得られる空間分解能(約100 $\mu\text{m}$ )未満であるために検出が困難であったと推察した.

図12にTBR結晶のテラヘルツイメージ(A)と対応する深さ方向のテラヘルツイメージ(B)を示した. 基剤中に生成した結晶により生じた厚みの変化をイメージ

として検出した。テラヘルツパルス分光は特に強い屈折率を生じるような化合物を含む試料の解析及びイメージの取得にその強みを発揮するが、本例のような結晶の検出においては、結晶辺縁部におけるパルスの非常に強い屈折率の変化を検出することによって明確なイメージが得られるものと考えられる。

#### D. 考察

NIR分光分析 (NIRS) では、主としてC-H, O-H, N-Hなどの振動音及びその倍音を検出する。昨年度の研究成果では主薬成分であるTBRについて、標準物質から得られたNIRスペクトルの帰属から主としてC-Hの第一倍領域に化学構造に特徴的な吸収が認められること、また結晶化に基づき検出される吸収 (二級アミンの第一倍音) があることがわかった。本年度は、この結晶化に特徴的な吸収を利用した、結晶化過程の追跡 (結晶化終末点の確認) のための分析手法の開発を行った。これらの研究結果から、基剤中でのTBRの結晶化過程は調製後30日~42日で終了 (平衡化) することが明らかとなった。また、顕微NIRイメージング技術 (NIRI) を導入し、基剤中のTBR結晶化過程における結晶の分布の追跡を試みたところ、調製後17日目からTBR結晶がケミカルイメージとして確認でき、調製後37日目までに3mm×3mmの領域において結晶の出現と成長の様子を観察することが可能であった。

テラヘルツパルス分析イメージング技術 (TPS/TPI) では、屈折率の変化の強度又は光学遅延の程度をコントラストの差として視覚化する。つまり、強く屈折率を変化させる物質や反射遅延を起こさせる物質において、より強いコントラストが得られ、明瞭なテラヘルツイメージを得ることができる。このことは、得られたイメージが試料中の物理的な変化である屈折率の変化又は反射遅延に起因して得られていることを意味する。したがって、試料中の分析種を定性的又は定量

的に検出するためには、分析種の化学的情報を得る必要があり、本研究では、TBRが試料中に存在することにより生じる電場記録波形をフーリエ変換することにより指紋的なテラヘルツ波形を得ることで、TDDS製剤を測定することにより得られた結晶塊と思われるイメージについてTBRに由来するものであることを強く支持するデータを得ることに成功した。また、テラヘルツ波の特性上、顕微NIRイメージング及び顕微ラマンイメージング技術などの他のイメージング技術と比較して空間分解能が低いことが挙げられる。したがって、微細構造の解析やその分布に対する定量的評価においては、この“粗さ”を考慮しなければならないものと考ええる。一方で、深さ方向のイメージにより、表面の状態のイメージを側面から捉えることも可能であり、本研究において結晶の生成による厚みの変化を捉えることに有用であった。深さ方向のイメージについては、例えば基剤表面の気泡の検出など、経皮吸収製剤の品質欠陥に係る重要な情報を与えてくれるものと期待される。

#### E. 結論

本研究により、結晶化による放出制御機能というTDDSテープのもつ機能性に関する分光的な品質特性の解析手法を開発することができた。特に、結晶化に由来して特異的に検出されるNIR吸収を利用する分析手法は、試料テープ中の確実な結晶の生成を裏付ける科学的根拠を与えるものであり、経時的な当該吸収の検出は結晶化過程の追跡や結晶化の程度の推定などに有用な手法であることが明らかとなった。ライナーや支持板を通しての検出の達成は、製造後におけるTDDSテープの非破壊での結晶化の確認を可能とするものである。更に市販製剤に対しても当該吸収を検出することができ、今後の品質管理手法としての適用も大いに期待されるものであった。また当該吸収を用いた顕微NIRイメージング技

術の適用性研究においては、基剤中での主薬結晶の分布を経時的に観察できるばかりでなく、その成長過程も追跡することができた。これらの手法は開発段階や変更管理における結晶化速度の検討や基剤中の結晶の分布特性の解析手法として非常に有用であるものと考えられる。

一方で、テラヘルツパルス分光/イメージング技術については、テープ基剤中の主薬成分の特異的検出及び主薬結晶のTHzイメージを検出することができ、具体的な適用に向けた測定や解析へのアプローチを示すことができた。テラヘルツ波は紙やある種のプラスチック素材等を透過して内部のイメージを得ることが可能であることから、将来的には一次包装を含めた包装外からのテープ中の結晶の検出など、TDDS製剤を対象とした品質管理手法としての実用化などが大いに期待される。

これらの非破壊分析を可能とする品質評価手法の開発は、特殊な処方設計が施され、品質特性として機能性をもたせたTDDSテープなどの品質管理監督システムにおいて、システムの構築や変更管理の際の判断材料となる基礎科学情報を与えるものであり、品質システムの脆弱性を補完するための非常に強力な分析ツールとなり得るものと期待するものであった。これらの研究成果のうち、テラヘルツパルス分光/イメージングに関する成果は、赤外ミリ波テラヘルツ波国際会議2007（英国、カーディフ市）で発表し、テラヘルツ波分析の専門家及び経皮吸収剤の専門家と技術的な意見交換を行うことができ、経皮吸収剤の品質確保の国際的動向について把握することができた。また誌上発表については、総説として邦文誌へ掲載された。原著論文として欧文誌へ投稿中である。一方、NIR分光分析/イメージング技術に関する成果については、近赤外フォーラム2007（つくば市）で発表したほか、現在、欧文誌への投稿を準備している。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) 坂本知昭, 藤巻康人, 檜山行雄, 分光分析技術を用いた医薬品の品質分析手法の開発に関する研究 I. 顕微レーザーラマン分光分析・マッピングを用いたテープ剤と顆粒剤の品質評価技術としての適用性について, PHARMTECH JAPAN, 23(11), 27-36 (2007)
- (2) 坂本知昭, A. Portieri, 笹倉大督, 高田恭憲, 松原智之, 間 和之助, 三浦 剛, P.F. Taday, 寺原孝明, D.D. Arnone, 檜山行雄, 分光分析技術を用いた医薬品の品質分析手法の開発に関する研究 II. テラヘルツ波技術の医薬品分析への適用性研究 その1 - テラヘルツパルス分光分析・イメージング技術におけるTDDS製剤の品質評価技術としての適用性について, PHARMTECH JAPAN, 24(3), 7-13 (2008)
- (3) 笹倉大督, 松原智之, 坂本知昭, 藤巻康人, 布村 渉, 顕微赤外・顕微ラマン分光法の基礎と応用, “第6章 顕微ラマン分光法の応用, 第4節 顕微ラマン・赤外分光イメージングのバイオ・製薬関連への応用事例” pp342, (株)技術情報協会, 東京, 2008
- (4) T. Sakamoto, A. Portieri, P.F. Taday,<sup>2</sup> D. Sasakura, T. Terahara, T. Miura, N. Higo, D.D. Arnone, Y. Hiyama, Detection of Tulobuterol Crystal in Transdermal Tapes using Terahertz Pulsed Spectroscopy and Imaging, *Proceeding of Joint 32<sup>nd</sup> International Conference on Infrared and Millimetre Waves, and 15<sup>th</sup> International Conference on Terahertz*, 569-570 (2007)

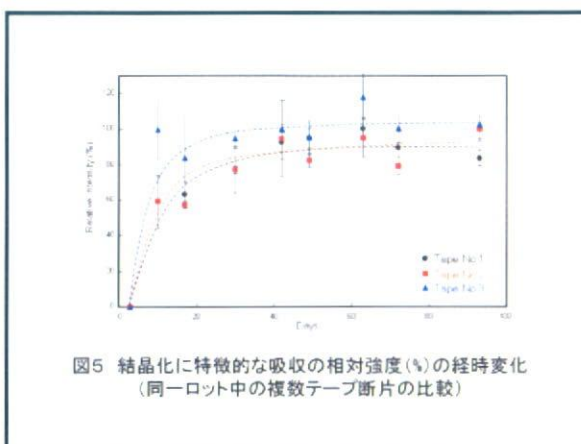
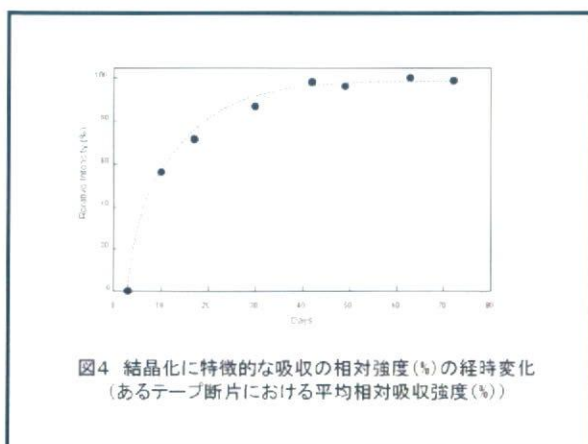
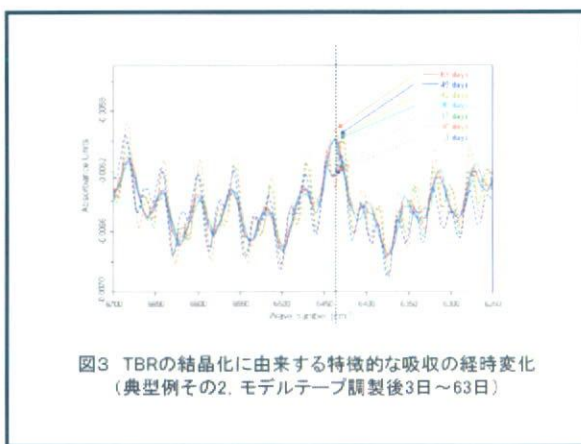
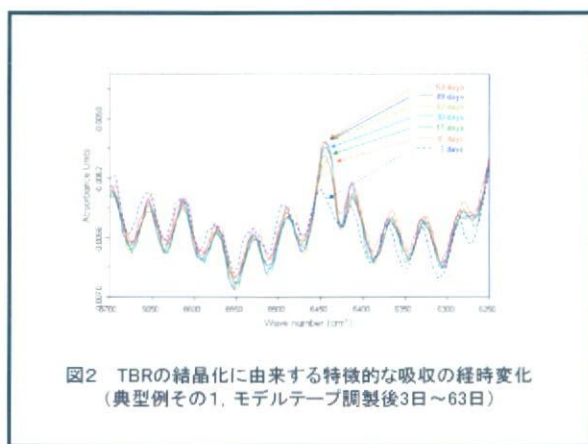
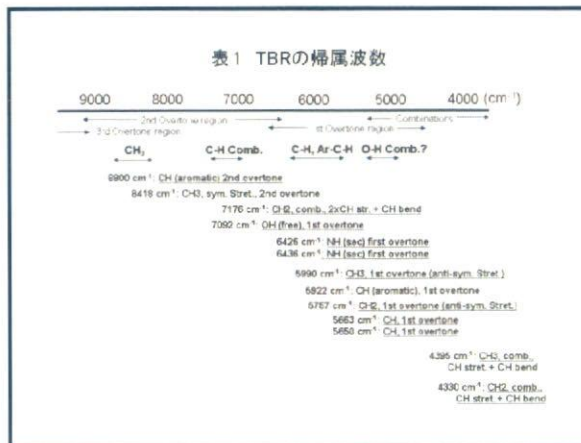
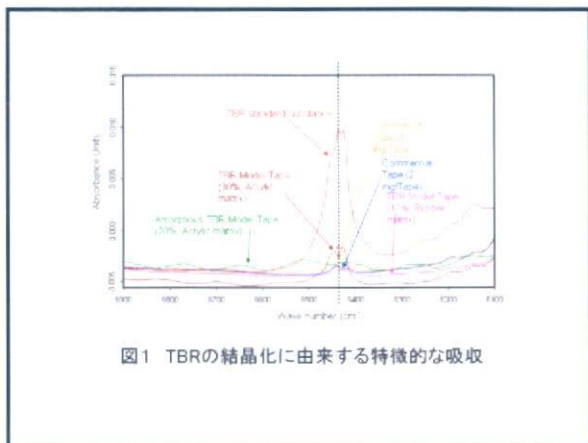
## 2. 学会発表

- (1) T. Sakamoto, A. Portieri, P.F. Taday, D. Sasakura, T. Terahara, T. Miura, N. Higo, D.D. Arnone, Y. Hiyama, Detection of tulobuterol crystal in transdermal tapes using terahertz pulsed spectroscopy and imaging, Joint International Conference on Infrared and Millimetre Waves, and International Conference on Terahertz Electronics, 2007. 9 (Cardiff, UK)
- (2) 坂本知昭, 笹倉大督, 高田恭憲, 間 和之助, 藤巻康人, 三浦 剛, 寺原孝明, 檜山行雄, 近赤外分光分析及びイメージング技術による経皮薬物伝送システム (TDDS) 製剤中の主薬結晶の特異的検出に関する研究, 第23回近赤外フォーラム年会, 2007年11月 (つくば市)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし.

添付資料 図表





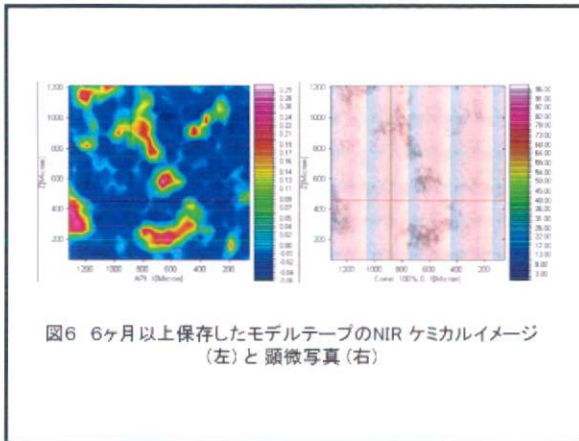


図6 6ヶ月以上保存したモデルテープのNIRケミカルイメージ (左) と顕微写真 (右)

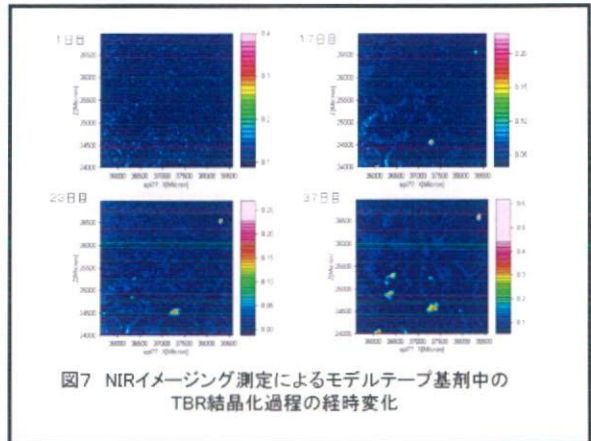


図7 NIRイメージング測定によるモデルテープ基材中のTBR結晶化過程の経時変化

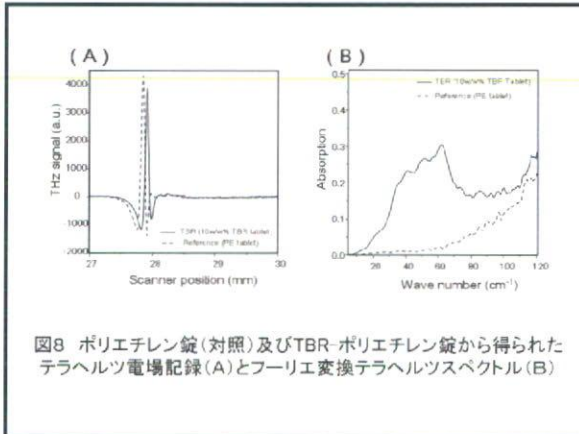


図8 ポリエチレン錠 (対照) 及びTBR-ポリエチレン錠から得られたテラヘルツ電場記録(A)とフーリエ変換テラヘルツスペクトル(B)

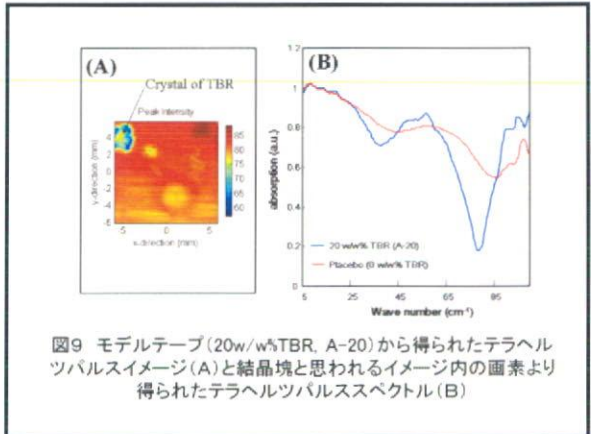


図9 モデルテープ (20w/w%TBR, A-20) から得られたテラヘルツパルスイメージ(A)と結晶塊と思われるイメージ内の画素より得られたテラヘルツパルススペクトル(B)

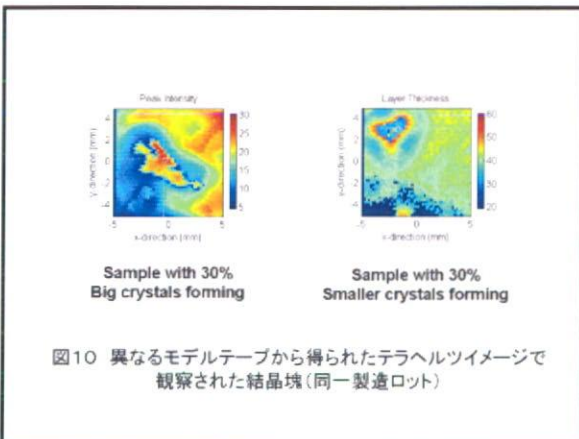


図10 異なるモデルテープから得られたテラヘルツイメージで観察された結晶塊 (同一製造ロット)

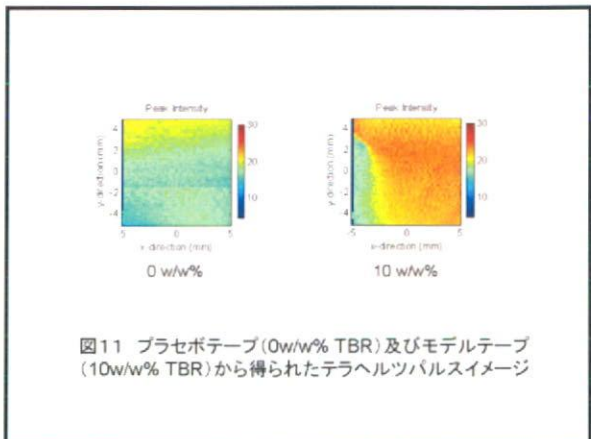


図11 プラセボテープ (0w/w% TBR) 及びモデルテープ (10w/w% TBR) から得られたテラヘルツパルスイメージ

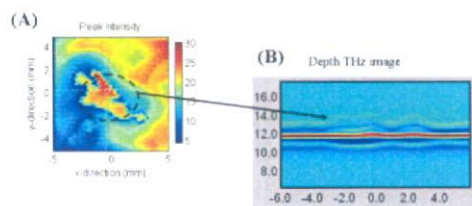


図12 TBR結晶のテラヘルツイメージ(A)と対応する  
深さ方向のテラヘルツイメージ(B)

## 外国旅行記録とその成果について

所属先 国立医薬品食品衛生研究所  
薬品部  
研究者 坂本 知昭

## 1. 渡航目的

(1) 赤外ミリ波テラヘルツ波国際学会2007 (IRMMW-THz2007) は赤外・遠赤外領域の分光研究に関する最大規模の国際学会であるが、最近では遠赤外領域の医療・製薬分野への適用研究が活発となり、世界各地から薬学・製薬関連の研究者が集まり研究成果を発表する世界規模の学会の1つとなっている。この学会において当該研究課題の2年目及び3年目中間までの研究成果を発表するとともに、学会に参加する各国の研究者と意見交換することにより、グローバルな経皮吸収剤の品質確保の考え方及び評価手法について今後の研究に反映させる。

(2) 経皮吸収剤の製剤分析への最新の分光機器 (テラヘルツパルス分光機器) の適用性及び品質システムにおける科学的情報を提供するための基礎分析技術としての導入手法について検討を行うために分光機器メーカー開発研究所において共同で実験を行う。

## 2. 旅行日程

## (1) 米国薬学会年会発表

日程	出発地	到着地	参加会議
9/1	成田	ロンドン	
9/2 ～ 9/7	ロンドン	カーディフ	IRMMW-THz2007 参加・発表
9/8	カーディフ	ロンドン	
	ロンドン	機中泊	
9/9		成田	

## (2) テラビュー社研究所訪問

日程	出発地	到着地	訪問先
12/2	成田 ロンドン	ロンドン ケンブリッジ	
12/3 ～ 12/11			テラビュー社研究所
12/12	ケンブリッジ	ロンドン	
	ロンドン	機中泊	
12/13		成田	

## 3. 発表学会又は訪問機関及び訪問者

(1) 赤外ミリ波テラヘルツ波国際学会2007 (9/2～9/3)  
訪問先：カーディフ市民ホール (カーディフ市, 英国)  
別添資料1として発表要旨を示す。

(2) テラビュー社研究所訪問 (12/3～12/11)  
訪問先：TeraView Limited (セントイノベーションパーク, ケンブリッジ, 英国)  
訪問者：Dr. Donald D Arnone (TeraView Limited, CEO)  
Dr. Philip F Taday (TeraView Limited, Principal Scientist, Applications Group Leader)  
Dr. Alessia Portieri (TeraView Limited, Scientist, Application Group)

#### 4. 成果

##### (1) 赤外ミリ波テラヘルツ波国際学会発表

赤外ミリ波テラヘルツ波国際学会 2007 (IRMMW-THz2007) は赤外・遠赤外領域の分光研究に関する最大規模の国際学会であり、製薬関連のトピックがあり、世界各地から薬学・製薬関連の研究者が集まり研究成果を発表・議論を行う世界規模の学会の1つである。本年会において、昨年度の研究成果であるテラヘルツパルス波を用いた研究成果である、「Detection of Tulobuterol Crystal in Transdermal Tapes using Terahertz Pulsed Spectroscopy and Imaging (原題)、テラヘルツパルス分光・イメージング技術を用いた TDDS 製剤中のツロブテロールの検出 (和訳)」と題した研究発表を行った。別添資料2として発表資料を示す。論点は、主薬を結晶化することで放出制御機能をもつテープ剤の場合、基剤中に結晶が生成していることが品質確保上重要であるが、これらのテープ剤は外観からの直接的な検査が困難であるそのため、製品中の結晶化の確実な確認が品質保証という観点から求められている。このため、プラスチック等のある種の素材に透過性をもつテラヘルツ波を用いた TDDS テープ中の主薬結晶の非破壊検出法を開発したということである。これに対して、使用時まで粘着層を保護するライナーや使用中も含めて製剤を保護する支持板はプラスチック様の素材により製されることが多く、製造後の結晶化の確認は困難であることから、非常に画期的であり、TDDS 製剤の新規製剤評価手法として発展を期待するとの意見が出された。また、経皮吸収製剤の品質保証の考え方について、各国の研究者らと意見交換を行うことによって、今後の研究の方向付けを行うことができた。

##### (2) テラビュー社研究所訪問 (共同研究の実施)

テラビュー社とは、テラヘルツパルス分光分析/イメージングの医薬品分析への適用性に関する研究において共同研究を行っている。本年度の訪問は昨年度に引き続き、テラヘルツ分光分析の今後の展望について議論すると共に、共同研究としてTDDSテープ中の主薬の結晶化の解析手法の開発と品質システムにおける科学的情報を提供するための基礎分析技術としての導入手法について検討した。

テラヘルツパルス波は試料中の異物質や形成される層を反射する際又は透過する際の反射遅延や屈折率の変化を検出することで物質中の物理的状態を把握することができる。特に分子間相互作用等の影響を受けることがわかっているが、未知の部分も多く、得られる化学的情報の詳細の解明は今後の検討に期待されている。本研究では、製薬分野で最近に導入されはじめているテラヘルツ波分析について、屈折率の変化を利用したTDDS製剤中の結晶を検出し、そのイメージを得ることに成功した。また得られたイメージに観察された主薬の結晶と思われる塊に対する特異性を検証す

るために、主薬成分の指紋的スペクトルによる確認を組み合わせた手法を開発した。これらの組み合わせによる手法は、屈折率の変化をコントラストの差として視覚化したイメージにおける主観的な見誤りを防止し、視覚化データの信頼性を高めるものであると考えられる。

テラヘルツパルス分光は非常に弱いテラヘルツ波エネルギーの発生と検出技術の進歩によって、最近に実用装置が開発された新分光分析技術の1つである。透過性が優れることから、主として空港等において、手荷物検査における爆発物や麻薬類の検出に期待され、非破壊で人体に無害であることから、ホームランドセキュリティ分野を中心として、テラヘルツ波を利用した宇宙開発分野でも非常に活発に研究が進められている。医薬品分析の分野への応用研究が行われたのはこの数年であり、テラヘルツパルス波の反射パルスを検出する際のフェムト秒レベルの時間遅延の幅をフーリエ変換することによって物質に特有の波形を得ることができる。現在までに数種類のAPIがテラヘルツ領域において特徴的（指紋的）な波形を示すこと、また反射パルスの時間遅延を利用したフィルムコーティング膜厚の測定や多層錠における層の状態の解析、結晶多形の解析などが報告されている。

テラビュー社は、複数あるテラヘルツパルス分光機器メーカーの中でも特に、製剤の品質解析のための装置を開発している。今回の共同研究に成果として、経皮テープ中の主薬の結晶の検出に初めて成功したことが挙げられる。詳細は分担研究報告書に示したが、本年度に行ったその他の分光分析装置を用いた品質解析の成果と共に、従来まで放出性又は透過性を指標として行っていた品質確認手法について、製剤開発段階で製剤特性を知ること、また工程管理・品質管理において製剤の品質確認を行うことにおいて新しい分析技術の導入を行うことができると考えられる。

赤外ミリ波テラヘルツ波国際学会2007発表要旨

Detection of tulobuterol crystal in transdermal tapes using Terahertz Pulsed Spectroscopy and Imaging

Tomoaki Sakamoto,<sup>1</sup> Alessia Portieri,<sup>2</sup> Philip F. Taday,<sup>2</sup> Daisuke Sasakura,<sup>3</sup> Takaaki Terahara,<sup>4</sup> Tsuyoshi Miura,<sup>3</sup> Naruhito Higo,<sup>4</sup> Donald D. Arnone,<sup>2</sup> Yukio Hiyama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

<sup>2</sup>TeraView Limited

<sup>3</sup>Bruker Optics K.K

<sup>4</sup>TDSS research laboratory, Hisamitsu Pharmaceutical Co. Inc.

**Objective.** Tulobuterol (TBR) transdermal tapes are used to cure bronchial asthma as a bronchodilator ( $\beta$ 2-blocker). TBR is one of the most suitable compounds for systemic transdermal formulation because it has very high permeability into keratin layer. The release rate of TBR from the matrix is controlled by the formation of crystals in TBR. For this reason, the chemical state of TBR in matrix is an important factor to assure the quality of this tape. This study deals with an applicability of the THz spectroscopy (TPS) and imaging (TPI) for detection of TBR crystals in transdermal tapes.

**Experimental.** The model tapes that contain 10w/w%, 20w/w% or 30w/w% of TBR were prepared. The solubility of TBR in the matrix was such that crystals of TBR were formed in the matrix. The TPI 1000 system (TeraView Ltd., Cambridge, UK) has been used for the measurements. The instrument was operating in a rapid scan mode. Terahertz maps were obtained by raster scanning the terahertz beam across the sample, which was mounted at the focus position. The scanned area which corresponds to 120 x 120 pixels at 100 $\mu$ m of spatial resolution was 12mm x 12mm. The total measurement time was approximately 30 min.

**Result and discussions.** The crystals of TBR in the model tape were clearly detected. The characteristic THz waveform of TBR was observed in the wave number range from 35 $\text{cm}^{-1}$  to 70 $\text{cm}^{-1}$  by TPS measurement, and the absorption of this wave number region was used to compare the spectrum obtained in reflection. Although oscillations appear when measuring the tapes,, the different reflective index shows the contrast due to the presence of the crystal. These results suggest that the TPS and TPI technology are going to be applicable to detect the chemical state of API in transdermal pharmaceuticals.

赤外ミリ波テラヘルツ波国際学会2007ダイジェスト版論文

# Detection of Tulobuterol Crystal in Transdermal Tapes using Terahertz Pulsed Spectroscopy and Imaging

Tomoaki Sakamoto,<sup>1</sup> Alessia Portieri,<sup>2</sup> Philip F. Taday,<sup>2</sup> Daisuke Sasakura,<sup>3</sup> Takaaki Terahara,<sup>4</sup> Tsuyoshi Miura,<sup>3</sup> Naruhito Higo,<sup>4</sup> Donald D. Arnone,<sup>2</sup> Yukio Hiyama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, <sup>2</sup>TeraView Limited, <sup>3</sup>Bruker Optics K.K., <sup>4</sup>TDDS research laboratory, Hisamitsu Pharmaceutical Co. Inc.

**Abstract—** Applicability of the terahertz pulsed spectroscopy (TPS) and the terahertz pulsed imaging (TPI) to detect tulobuterol (TBR) crystal in transdermal tape has been investigated. The TBR crystal was identified by comparison between spectrum of tapes and TBR reference standard. The TBR crystal in patch matrix was successfully detected by the TPS and TPI. These results indicate that the TPS and TPI are applicable to identify an active substance in patch matrix for quality control.

## I. INTRODUCTION

Tulobuterol (TBR) transdermal tapes are used to cure bronchial asthma as a bronchodilator ( $\beta_2$ -blocker). TBR is one of the most suitable compounds for systemic transdermal formulation because it has very high permeability into keratin layer. The release rate of TBR from the matrix is controlled by the formation of crystals of TBR. For this reason, the chemical state of TBR in matrix is an important factor to assure the quality of this tape. Recently, the THz technology has been applied in pharmaceutical industrial field. Optical-delay analysis using THz pulse is also possible to measure the thickness of the layer of a sample that has multi-layers structure by using the time delay of THz pulse. These advantages of this technology have been applied to acquire depth chemical image of layers in the multilayer tablets, and to measure a coating film thickness in coated tablets. This study deals with an applicability of the THz spectroscopy (TPS) and imaging (TPI) for detection of TBR crystals in transdermal tapes.

## II. PROCEDURE

The model tapes that contain 0w/w% (placebo, A-0), 10w/w% (A-10), 20w/w% (A-20) or 30w/w% (A-30) of TBR were prepared. The TPI 1000 system (TeraView Ltd., Cambridge, UK) has been used for the measurements. Terahertz maps were obtained by raster scanning the terahertz beam across the sample, which was mounted at the focus position. The scanned area which corresponds to 120 x 120 pixels at 100 $\mu$ m of spatial resolution was 12mm x 12mm. The total measurement time was approximately 30 min.

## III. RESULTS AND DISCUSSION

### A. THz pulsed spectrum of TBR obtained from TPS instrument

Fourier-transformed THz waveform of TBR tablet was observed compared with that of the polyethylene reference (Fig. 1). It seemed that unique absorbance range, from 35 $\text{cm}^{-1}$  to 70 $\text{cm}^{-1}$ , is available to detect TBR absorbance from total waveform of tapes specifically.

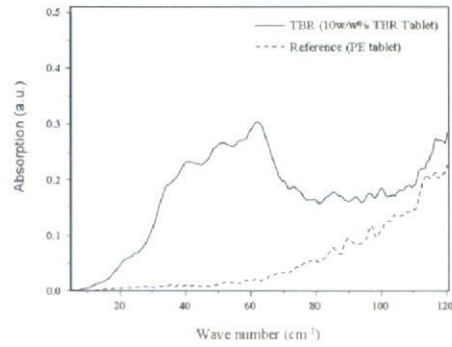


Fig. 1 Typical Fourier-transformed THz waveforms of the TBR tablet (solid line) and the PE tablet (reference, broken line)

*B. Fourier transformed spectrum of placebo model tape and TBR model tape*

The THz pulsed waveforms obtained from the A-0 and A-20 are shown in Fig. 2. The absorbance that would be specific waveform of TBR from  $45\text{cm}^{-1}$  to  $70\text{cm}^{-1}$  was observed from waveform of sample.

*C. Detectability of TBR in crystal area and outside crystal area in matrix*

The THz image of A-20 in  $12\text{mm} \times 12\text{mm}$  of area is shown in Fig. 3 (A). The aggregation of TBR crystal that is pointed by arrow in matrix was clearly identified. Fig. 3 (B) shows the waveforms obtained from model tapes. The characteristic absorption of TBR that was shown inside range between two broken lines, from  $45\text{cm}^{-1}$  to  $60\text{cm}^{-1}$  was detected from the pixels that were located not only inside crystal but also outside crystal. This observation suggested that the TBR also existed at the outside of crystal in matrix.

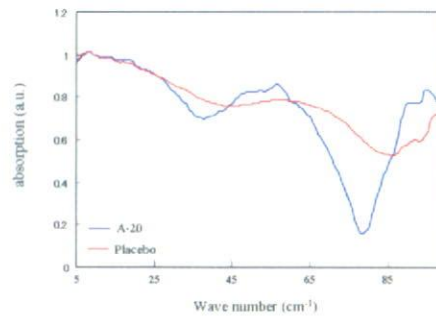


Fig. 2 Typical Fourier-transformed THz waveforms of the model tape (A-20, blue line) and the placebo model tape (A-0, red line)

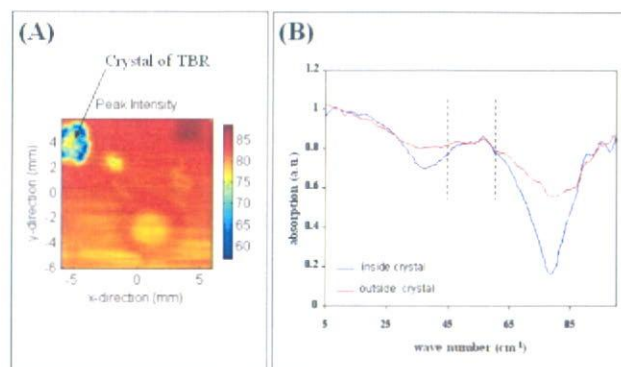


Fig. 3 Typical THz image and Fourier-transformed THz waveforms of the model tape (Blue line: inside crystal, Red line: outside crystal)



#### D. Crystal size of TBR in matrix

The THz image obtained from the A-30 is shown in Fig. 4. Several sizes of TBR crystal lump were observed in two scanned areas. The size of observed crystals was from 0.5mm to 3mm in longer diameters and from 0.1mm to 0.2mm in shorter diameters.

#### E. Detection of TBR crystal using refractive index

Despite the THz image of the TBR crystal was clearly identified in the acrylic matrix, it was difficult to detect the unique absorption of TBR was observed (Fig. 5 (A), (B)). This phenomenon was presumably because characteristic waveform of TBR became broad by oscillation generated when measuring a sample using quartz. The depth THz imaging in the area where the crystal was observed showed the change in thickness of the tape in the sight (Fig. 5 (C)). This result suggests that the change in the thickness of the tape by the existence of the crystal is detected by refracting the terahertz pulsed laser light from this on the edge of the crystal. Therefore the crystal of TBR in matrix could be detected as the image by the contrast of the refractive index.

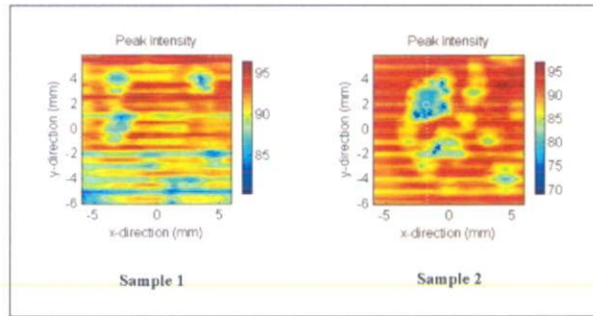


Fig. 4 The THz pulsed images obtained from the A-30s

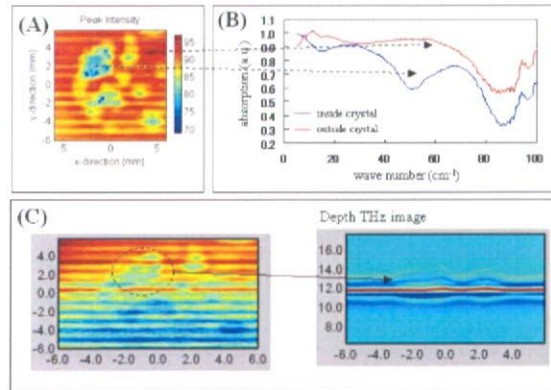


Fig. 5 The THz pulsed images (A), the Fourier-transformed waveforms (B) and the depth THz image obtained from the A-30

## IV. CONCLUSIONS

It was shown that the TPI and TPS technology was useful for the detection of the crystal of an active substance in transdermal tapes. A depth image that could be obtained from pharmaceutical sample would be very useful to understand quality of pharmaceuticals profoundly. Although approximately 100 $\mu$ m of spatial resolution in the THz pulsed image would be hinder to detect minute particles that are smaller than the spatial resolution, reflective index of the THz pulsed wave may provide other useful information. This technology has good advantage as an analytical tool for not only pharmaceutical quality analysis but also process control in pharmaceutical manufacturing.

#### Acknowledgement

This study was supported by a research grant of Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

## 赤外ミリ波テラヘルツ波国際学会2007発表資料



### Detection of Tulobuterol Crystal in Transdermal Tapes using Terahertz Pulsed Spectroscopy and Imaging

T. Sakamoto<sup>1</sup>, A. Portieri<sup>2</sup>, P.F. Taday<sup>2</sup>, D. Sasakura<sup>3</sup>, T. Terahara<sup>4</sup>, T. Miura<sup>3</sup>, N. Higo<sup>4</sup>, D.D. Arnone<sup>2</sup>, Y. Hiyama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Institute of Health Science (Tokyo, Japan)

<sup>2</sup>TeraView Ltd (Cambridge, UK)

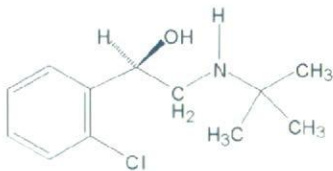
<sup>3</sup>Bruker Optics K.K. (Tokyo, Japan)

<sup>4</sup>TDDS Laboratory, Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc. (Ibaraki, Japan)

#### [Objective]

Tulobuterol (TBR) transdermal tapes are used to cure bronchial asthma as a bronchodilator ( $\beta_2$ -blocker). TBR is one of the most suitable compounds for systemic transdermal formulation because it has very high permeability into keratin layer. The release rate of TBR from the matrix is controlled by the formation of crystals of TBR. For this reason, the chemical state of TBR in the matrix is an important factor to assure the quality of this tape. This study deals with an applicability of the THz spectroscopy (TPS) and imaging (TPI) for detection of TBR crystals in transdermal tapes.

#### [Chemical structure of tulobuterol]



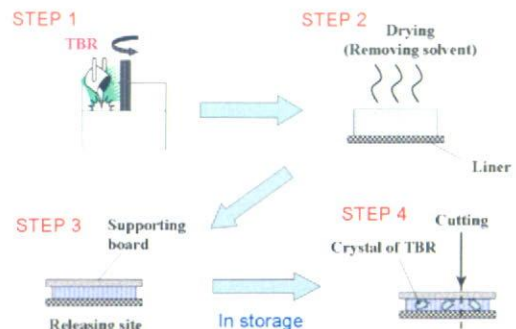
#### [Experimental]

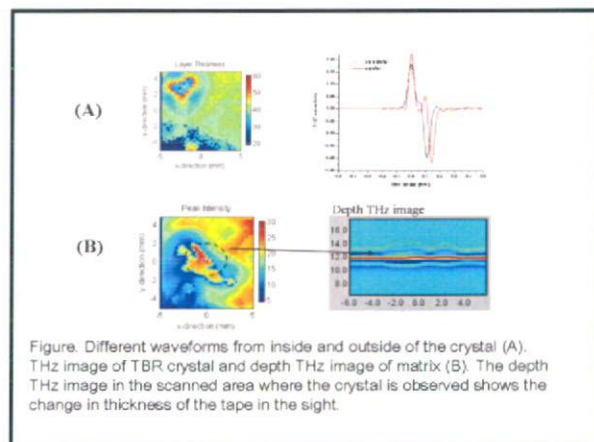
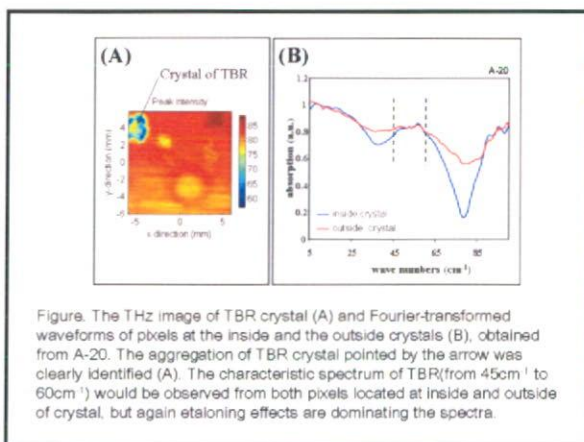
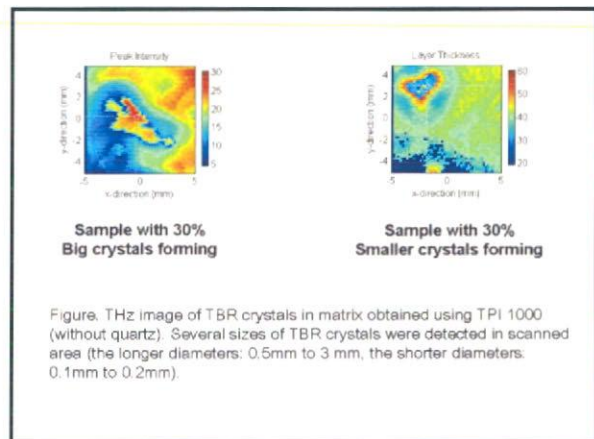
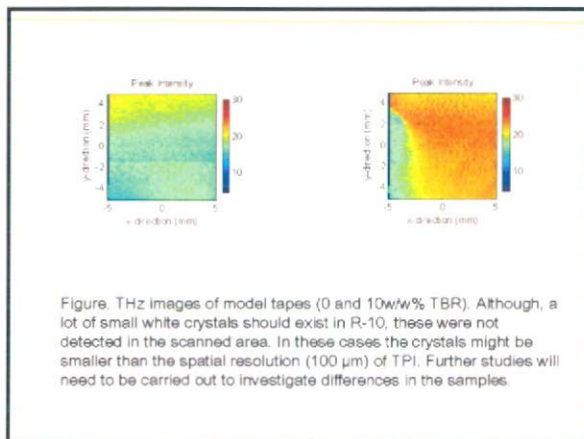
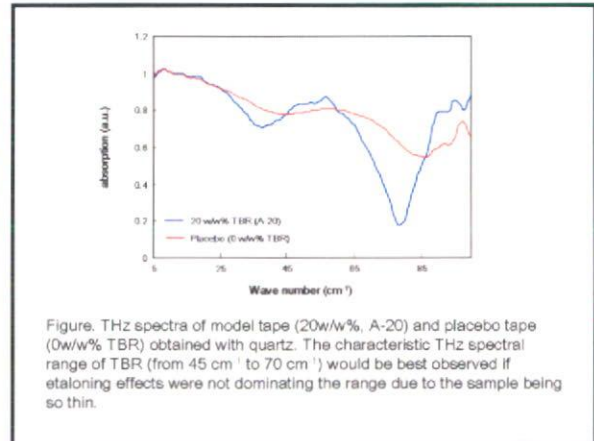
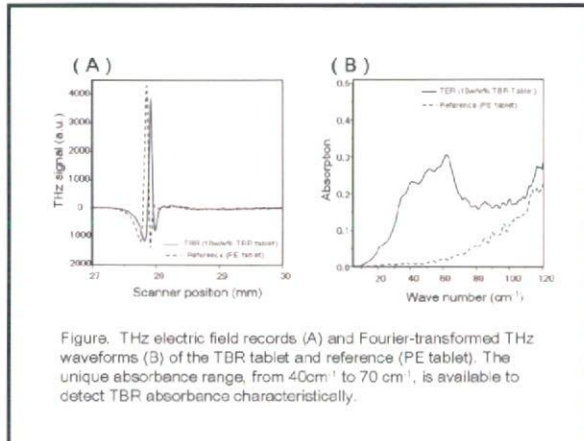
- **Model Tapes**  
Acrylic matrix: 0(placebo, A-0), 20(A-20), 30w/w%(A-30)  
Rubber matrix: 0(placebo, R-0), 5(R-5), 10w/w%(R-10)
- **Instruments**  
: TPS Spectra 1000 (TeraView Ltd.)  
: TPI Imaga 1000 (TeraView Ltd.)
- **Measurement Conditions**  
: TPS 120cm<sup>-1</sup> -2cm<sup>-1</sup>(Measurement range)  
1.5cm<sup>-1</sup> (resolution), 1800 scan  
: TPI Rapid scan mode  
Scanned area 12mm x 12mm  
(120pixels x 120pixels at 100μm spatial resolution)

Table. The list of the prepared model tapes that were used in this study

	Matrix	TBR level (w/w% in matrix)
R-0	Rubber	0
R-5	Rubber	5
R-10	Rubber	10
A-0	Acrylic	0
A-20	Acrylic	20
A-30	Acrylic	30

#### [Preparation of model tapes]





### [Conclusions]

- The characteristic THz spectrum of TBR was obtained.
- Specific detection of TBR in TDDS matrix was possible using fingerprint-like waveform range of TBR.
- Refractive index showed the contrast where the crystal of TBR was present, though detection of characteristic waveform of TBR was difficult due to etaloning.
- Depth THz image in the area where the crystal showed the change of thickness of the tape.
- Detected size of crystal was from 0.5mm to 3mm in longer diameters and from 0.1mm to 0.2mm in shorter diameters. The detectable size of shorter diameter depend on the spatial resolution of TPI.
- TPS and TPI technique would be useful to detect crystal in tapes or films.