

このように、製剤開発の過程はリスクマネジメントの適用が強く推奨される領域である。製剤・工程開発から製造・品質管理にいたる過程をリスクマネジメントの言葉で説明すると「研究開発において行われる基礎データ収集、製品設計、プロセス設計、評価法設計を理化学試験、臨床試験、科学的判断に基づき行われる開発はリスクアセスメント段階と捉えられ、開発段階できめられた製造プロセスに従い製造し、品質試験の結果により品質の恒常性を保証しようとする実生産はリスクコントロール段階ととらえることができる」となる。

一方、Q8ガイドラインの目的には“(申請書の)製剤開発の経緯の項において、製品及びその製造工程の開発に対して科学的手法と品質リスクマネジメントを適用することで得られた知識を提示する機会が提供されることとなる。製剤開発の経緯の項は、製造販売承認申請のためにまず作成されるが、製品のライフサイクルを通じて新たな知識が得られた場合は、これを更新することができる。また、審査官及び査察官が製品と製造工程を総合的に理解できるように設けたものである。本ガイドラインには、製剤学と製造科学の観点から理解が進んだことを証明できた場合、規制当局が柔軟な取組みを行うための基盤となる領域を示す。規制の柔軟性の程度は、提示した関連の科学的知識のレベルによって決まる”とある。これにより、製品設計・製造プロセス設計におけるリスクアセスメント及び製造におけるリスクコントロールの重要点を申請書に記述すること(民から官へのリスクコミュニケーション)を求めている。さらに、規制適用の程度がリスクの程度によることを述べている。

このように2つのガイドラインは、企業へ対しては「科学」と「リスクマネジメント」に根ざした努力を促し、それに呼応し、行政の係わりを弾力的に行える体制を構築していくことを推奨している。これらのことは、最近の国際会議を通じよく観察できる。²⁾ FDAの講演内容からは、規制の柔軟性を通じ企業活動を活性化するとともに、医薬品を審査・監視の効率性を同時に上げようとする意図が見える。一方、EUの講演からは国際基準を新薬だけでなく医療用医薬品すべてに適用すべく、欧州薬局方、審査手順をICH基準に合わせ、さらに拡大EUに浸透させる努力がうかがわれる。我が国においてはQ8及びQ9ガイドラインは、2005年から施行された改正薬事法下の品質関連の制度(例えば、製造法の詳細な約束をする制度)に大きく貢献することが期待される。

参考文献

- 1) ICHのホームページは<http://www.ich.org/>、日本におけるICHのホームページは<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.html>で英文ガイドラインとともに日本語訳が掲載されている。
- 2) 例えば、第五回医薬品品質フォーラムシンポジウム、最新のQ8の考え方及びそれを新医薬品申請にどのように生かすべきか?、(2006年6月、横浜); 2006 ISPE/PDA Joint Workshop Challenges of Implementing ICH Q8 and ICH Q9 Practical Applications, 2006年12月, Washington DC, 2007年2月, Brussels.



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

Study on development of quality analytical method
using spectroscopic and imaging technique 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

An application of Raman spectroscopy and mapping microscopy
for quality evaluation of TDDS and Granules formulations

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部¹⁾, 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団²⁾

坂本知昭¹⁾, 藤巻康人^{1,2)}, 檜山行雄¹⁾

TOMOAKI SAKAMOTO¹⁾, YASUTO FUJIMAKI^{1,2)}, YUKIO HIYAMA¹⁾

Division of Drugs, National Institute of Health Sciences¹⁾, Japan Health Sciences Foundation²⁾

顕微レーザーラマン分光分析・マッピング技術 (MLRSM) による医薬品評価手法への適用性について検討を行った。結晶化することにより放出速度の制御を行う TDDS 製剤であるソロブデロール (TBR) テープ剤について、MLRSM を用いた解析を試みたところ、テープ剤基剤中の TBR の顕微視的観察による結晶塊の形成状況の区別ができ、また顕微視的観察結果に対応するラマンケミカルマッピングを得ることができた。一方で、顆粒剤表面における主薬および添加剤の分布について、MLRSM を用いて解析を試みたところ、主薬および各添加剤における特徴的なラマン吸収を得ることができ、その特徴的な波数を選択してケミカルマッピングを作成したところ、顆粒剤表面における各成分の分布を得ることが可能であった。MLRSM は、顕微視的に試料表面を観察しながら焦点を合わせて測定が可能で、また赤外分光法と同様に波数領域が比較的容易に可能なこともあり、個々の成分を特徴的な波数に検出してそのケミカルマップを作成することにより、微小領域における特異性の高い化学分布を得ることが可能であることがわかった。これらの結果は MLRSM 技術が医薬品のより深い品質特性の理解のために極めて有用な評価ツールとなり得ることを示唆している。

はじめに

近年、ICH Qシリーズに代表される概念・手法として、クオリティー・バイ・デザイン (QbD, 開発段階で品質を創り込んでいくこと)、デザインスペース (製造管理上、品質に影響を与えないと推定される管理パラメータの幅)、工程分析技術 (Process Analytical Technology: PAT) が取り上げられている。これらにより研究開発段階によるより深い製品の理解が得られるばかりでなく、工程管理に対するより高度で科学的な管理体制を構築することが可能となる。一方で、実製造の開始後に得られ

る新しい知識のフィードバックによる「継続的改善」がより優れた医薬品の品質を達成するために必要であると提唱されている¹⁾。

これらの医薬品の品質における新しいパラダイムの中で、製剤開発での医薬品の品質に関する理解をより深めるために、非破壊で迅速な分光学的情報を得ることが可能な分光分析技術が着目されている。特に製品における主薬等の分布を視覚的に表すことのできるケミカルイメージングまたはケミカルマッピング手法が製剤学上の問題の解明に適用できるのではないかと期待されている。

筆者らの研究グループではケミカルイメージング・マッピング技術も含めた分光分析手法を用いた非破壊分光

*Corresponding authors, Tomoaki Sakamoto: TDDS製剤の品質評価に関する主著者, Yasuto Fujimaki: 顆粒剤の品質評価に関する主著者。

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

分析による製剤品質(特性)の解析手法の開発研究を行っている²⁾。その一環として顕微レーザーラマン分光分析・マッピング(MLRSM)技術を用いた経皮吸収型薬物送達システム(TDDS)製剤中の主薬結晶の検出および造粒物評価への適用性を検討したので紹介する。

1. 実験方法

(1) 測定機器および測定条件

顕微レーザーラマン分光分析およびマッピングはSENTEKRA Dispersive Raman Microscope(ブルカーオプティクス社製)を用いて行った。励起波長、レーザー出力、積分時間、スキャン回数、グレーティングはそれぞれ785nm、100mW、10秒、1回および1200lines/mmであった。

(2) 材料および試薬

①モデルTDDS製剤および市販TDDS製剤

ツロブテロール(TBR、純度99.0%以上)は久光製薬より供給された³⁾。また、基剤中のTBR結晶の検出能を検討するために、経皮テープ基剤によく用いられるゴム系基剤およびアクリル系基剤の2種類を調製した。基剤原料は医薬品添加物規格適合品を用いた。市販TDDS製剤は市場流通品(M社製)を購入した。その他の試薬は市販試薬特級品を用いた。

②エテンザミド造粒物

エテンザミドは日本薬局方適合品を用いた。また乳糖、コーンスターチ、メチルセルロースは医薬品添加物規格適合品を用いた。その他の試薬は市販試薬特級品を用いた。

(3) 試料の調製

①TBRモデルテープの調製

TBRモデルテープは久光製薬TDDS研究所にて調製した⁴⁾。TBRと粘着成分溶液を十分に混和後、ライナーに展延し、溶媒を加温して留去した。基剤の層厚は約50 μ mに調整し、支持板に貼り付けた。ライナーと支持板はテレフタル酸ポリエチレン(PET)製を使用した。ゴム系基剤のモデルテープは、0w/w%(R-0、プラセボテープ)、5w/w%(R-5)および10w/w%(R-10)のTBR濃度のものを調製し、一方、アクリル系基剤のモデルテープにつ

いては、0w/w%(A-0、プラセボテープ)、2w/w%(A-2)、20w/w%(A-20)および30w/w%(A-30)のTBR濃度のものを調製した。TBRの濃度は各基剤への溶解性により決定し、結晶は数週間放置することにより生成させた。R-10およびA-30において白色の微小な結晶が基剤全面に析出しているのが目視にて確認された。また、A-20では基剤中に結晶の核の生成が認められた。

②エテンザミド顆粒

(i) 混合攪拌造粒によるモデル造粒物の調製⁵⁾

造粒物の解析において、造粒工程の影響を考慮するために、基礎検討段階において簡便な混合攪拌造粒法により顆粒を製した。25.0gのエテンザミド(50.0w/w%)、13.6gの乳糖一水和物(27.2w/w%)、7.9gのコーンスターチ(15.8w/w%)および3.5gのメチルセルロース(7.0w/w%)を100mlのナス形フラスコに入れ、回転式エバポレーター(ヤマト科学製、RE-47)にセットした。約100rpmで回転させながら、水(20w/w%)を徐々に加え、全量を加えた後に40分間回転させることにより造粒した。造粒物について、デシケータ中で24時間減圧乾燥を行った。

(ii) 高速攪拌造粒によるモデル造粒物の調製

高速攪拌造粒法により製した造粒物に対するMLRSMによる解析を試みるために、高速攪拌造粒による顆粒の調製を行った。主薬の分布状態に注目するために、エテンザミドの質量比を70.0w/w%とした。3,500gのエテンザミド、930gの乳糖(18.6w/w%)、395gのコーンスターチ(7.9w/w%)および175gのメチルセルロース(3.5w/w%)を高速攪拌造粒機(パウレック製VG-25)に加え、さらに1,100gの水を加えた。ブレード回転数は120rpmに保持し、造粒時間、3分、5分、10分間でそれぞれ造粒物を採取した。得た造粒物は棚式乾燥機に入れ、12時間乾燥した。

これらの方法により得た造粒物は5分画(～200 μ m, 200～500 μ m, 500～1,000 μ m, 1,000～1,500 μ m, 1,500～2,000 μ m, 2,000 μ m～)に分級した。

(4) 測定方法

①モデルテープの測定

試料台にモデルテープのライナー面を上側にして載せ、顕微視的に基剤中の結晶を確認し、焦点を合わせてラマン測定を行った。

②市販モデルテープの測定

製剤のライナーを剥がし、粘着面(貼付面)を上側にして試料台に載せ、モデルテープと同様の操作にて測定を行った。

③顆粒の測定

スライドガラス上に顆粒を載せ、粒を潰さないようにカバーガラスを軽く押し付け、顕微視的な観察により焦点を合わせてラマンスペクトル測定を行った。

2. 結果および考察

(1)TDDS製剤中のソロブテロール(TBR)の検出に関する研究

①主薬のラマンスペクトル

TBRの特異的なラマン吸収を得るために、TBR原体

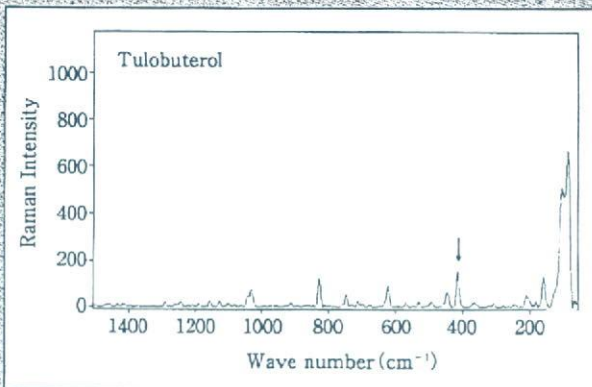


Fig. 1 TBR標準物質から得られたラマンスペクトル
プラセボと比較して妨害吸収ピークの認められなかった
415cm⁻¹付近の吸収ピークを特徴的な吸収ピークとして選
択した。

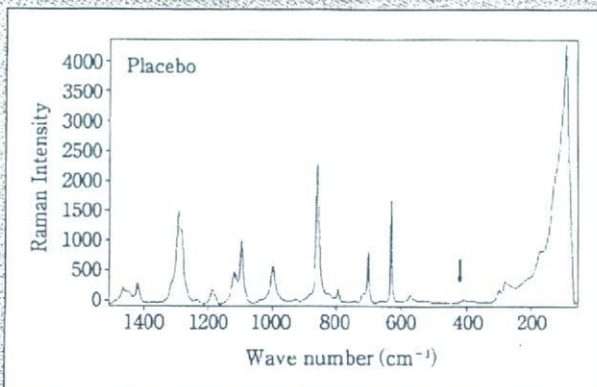


Fig. 2 プラセボテープから得られたラマンスペクトル
矢印で示した箇所は本研究で選択したTBRに特徴的に認め
られた波数部分を示す。

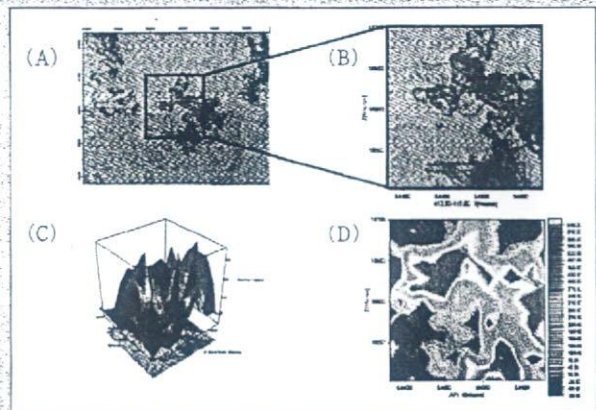


Fig. 3 モデルテープ(ゴム系基剤, R-10)から得られた顕微写真
とラマンケミカルマップ

A: 顕微写真(600 μm ×500 μm), B: 拡大した顕微写真
(200 μm ×200 μm), C: Dに対応する3Dラマンケミカルマ
ップ, D: Bの顕微写真に対応するラマンケミカルマップ
基剤中に分布するTBRの結晶が明確に検出された。

についてラマンスペクトル測定を行った(Fig. 1)。また、
Fig. 2に主薬を含まないプラセボテープから得られたラ
マンスペクトルを示した。両スペクトルを比較した結果、
Fig. 2の矢印で示した部分で、基剤成分由来の吸収と重
ならないTBRに特徴的な吸収(ピーク波数415cm⁻¹、C-
Cの変角振動)が認められ、この吸収の積分値を基にラ
マンマップを作成した。

②ゴム系基剤中のTBR結晶の顕微視的分布とラマンケ ミカル分布

R-10基剤中に観察されたTBR結晶の顕微写真および
ラマンケミカルマップをFig. 3に示した。Fig. 3(A)は、
基剤面の600 μm ×500 μm の範囲で得られた顕微写真で
ある。一方で、Fig. 3(B)は、200 μm ×200 μm の領域に
拡大した顕微写真を示している。この領域に対応したラ
マンケミカルマップをFig. 3(D)に示した。右側に強度
を表すバーが示されているが、このバーは上側に行くほ
ど検出されたラマン強度が強いことを意味する。すなわ
ち、赤色部分がTBRから得られたラマン強度が強い部
分を示す。顕微写真で観察されたTBR結晶と対応した
ラマンマップを得ることができた。顕微視的なTBR結
晶の平面的観察と比較して、ラマン吸収の強度による
TBRの相対的な濃度分布が明確に示された。Fig. 3(C)
にはその三次元ラマンマップを示した。深さ方向のラ
マン吸収の強度を示すことによって、より明確な濃度分
布の視覚的な確認が可能となった。

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

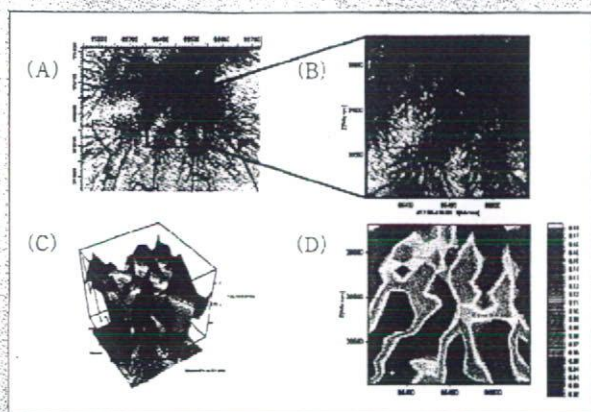


Fig. 4 モデルテープ(アクリル系, A-20)から得られた光学顕微
写真およびラマンケミカルマップ
A: 光学顕微写真(600 μm \times 500 μm), B: 拡大した光学顕
微写真(200 μm \times 200 μm), C: Dに対応した3Dラマンケミ
カルマップ, D: Bに対応したラマンケミカルマップ
樹枝状に伸びるTBR結晶塊。顕微視的な観察に対応するラ
マンケミカルマップが得られた。

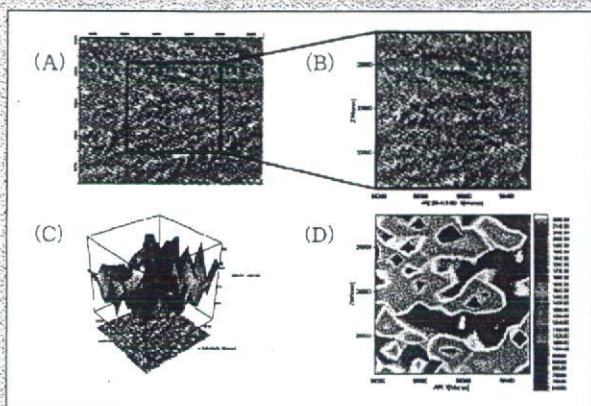


Fig. 5 モデルテープ(アクリル系, A-30)から得られた光学顕微
写真とラマンケミカルマップ
A: 光学顕微写真(600 μm \times 500 μm), B: 拡大した領域
(200 μm \times 200 μm), C: Dに対応する3Dラマンケミカルマ
ップ, D: Bに対応するラマンケミカルマップ
測定領域中に比較的高濃度でTBRのラマン強度が得られて
いることから, 結晶は密に分布していることがわかった。

③アクリル系基剤中のTBR結晶の顕微視的分布とラマン
ケミカル分布

アクリル系基剤に対するTBRの溶解性が高く, ゴム
系基剤と比較して3倍の30w/w%のTBR濃度(A-30)
において基剤全面に白色の結晶が目視にて観察されたが,
結晶の析出は非常に緩やかであった。また20w/w%の
TBR濃度(A-20)において, 点状に核様の結晶が観察さ
れた。A-20の結晶核様部分を含む範囲から得られた顕

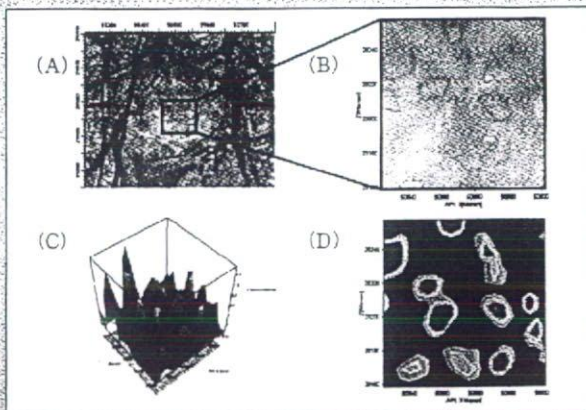


Fig. 6 市販テープから得られた光学顕微写真とラマンケミカルマ
ップ(2mg TBR in tape)
A: 光学顕微写真(570 μm \times 450 μm), B: 拡大した光学顕
微写真(100 μm \times 100 μm), C: Dに対応する3Dラマンケミ
カルマップ, D: Bに対応するラマンケミカルマップ
市販製剤基剤中からもTBR結晶が明確に検出された。

微写真およびラマンケミカルマップをFig. 4に示した。
各図に対する測定範囲はFig. 3のそれと同じである。結
晶の核と思われる中心部より樹枝のように放射状に伸び
る結晶塊が観察された。200 μm \times 200 μm の領域におい
て, 顕微視的な結晶の状況と対応するラマンマップが得
られた。これらの結果は, ラマンケミカルマッピング技
術を用いることによって高分子基剤中の結晶の成長過程
を追跡することが可能であることを示唆している。

A-30から得られた顕微写真およびラマンケミカルマ
ップをFig. 5に示した。顕微視的には山脈状に見える結
晶塊が測定範囲一面に広がっていることが推察された
(Fig. 5(A, B))。3Dケミカルマップにおいて深さ方向
の吸収強度の差が小さいことから, 測定範囲のはほぼ全
面にTBR結晶が密に析出していることがわかった。

④市販製剤におけるTBR結晶の検出

Fig. 6に市販テープから得られた顕微写真およびラ
マンケミカルマップを示した。6 μm \times 15 μm から30 μm \times
40 μm のサイズの丸みを帯びた円柱形のTBR結晶が検出
された。

(2)造粒過程および造粒物の解析に関する研究

①原料のラマンスペクトル

特異的なラマン吸収ピークを得るためにそれぞれの原
料についてラマン測定を行った。Fig. 7にそれぞれの原
料粉体の顕微写真とラマンスペクトルを示した。Aがエ
テンザミド, Bがコーンスターチ, Cがメチルセルロー

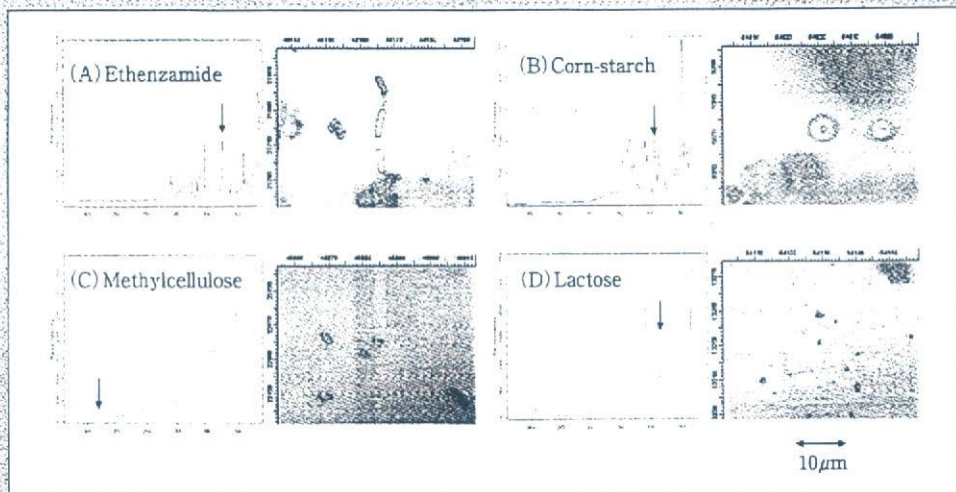


Fig. 7 顆粒を構成する4成分の原料におけるそれぞれのラマンスペクトル
A: エテンザミド, B: コーンスターチ, C: メチルセルロース, D: 乳糖
互いに影響を与えない特徴的な波数をそれぞれ選択した。

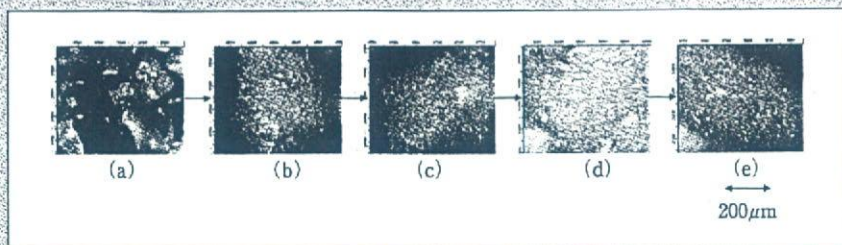


Fig. 8 混合攪拌造粒を40分行った際に得られた顆粒の光学顕微写真
a: $200\mu\text{m}$, b: $200\sim 500\mu\text{m}$, c: $500\sim 1000\mu\text{m}$, d: $1000\sim 1500\mu\text{m}$, e: $2000\mu\text{m}$-
大まかに分級し, 平均粒子径を求めた。

ス, Dが乳糖から得られたラマンスペクトルである。これらのスペクトルについて、互いに影響しない吸収波長を選択した(エテンザミド: 780nm , コーンスターチ: 940nm , 乳糖: 900nm , メチルセルロース: 2800nm)。

②混合攪拌造粒による造粒物および造粒過程の解析

混合攪拌造粒では水の添加によって粉体が凝集する様子が確認され、造粒前後における顆粒表面の状態に次に述べるような明らかな変化が認められた。Fig. 8に混合攪拌造粒により製した造粒物の顕微写真を示した。Fig. 8(a)~(e)は、40分の造粒後における造粒物について粒径範囲で分級した各分画を示している。粒子径が $200\mu\text{m}$ 以下の造粒物では、大きな粒の周囲に小さな粒または粒塊が付着しているように認められたが、造粒物の径が大きくなるに従い、水の影響で小さな粒で覆われていることが顕微視的に観察された。この形態は $200\mu\text{m}$ 以上の大きさの径をもつ造粒物ではほぼ同様に観察された。以

上の顕微視的結果からは、添加された水、または/および水に溶解した結合剤の影響により、比較的大きな粒または凝集した微細粒塊に比較的微細な径をもつ粉体が凝集し、大きな塊を形成することが推察された。

この顕微視的観察結果に対し、 $200\mu\text{m}$ 以下の分画を除く他の分画に分級された造粒物を用いてラマンマッピングを行った(Fig. 9~11)。造粒開始後、20分と60分におけるそれぞれの造粒物のラマンマップである。粒径が $200\mu\text{m}\sim 500\mu\text{m}$ の分画(Fig. 8)では、比較的造粒形成過程の早期の造粒物であると言えるが、全体の7w/w%程度の含有量であるメチルセルロースが比較的均等に造粒物表面に分散している様子が $100\mu\text{m}\times 100\mu\text{m}$ の領域において観察された。一方で比較的含有量の高い主成分であるエテンザミド(50w/w%)のほか、乳糖-水和物、コンスターチでは同領域において偏在しているように観察された。Fig. 7で示したように顕微視的に観察された各粉体の大きさなどから、また、Fig. 10, 11で示され

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

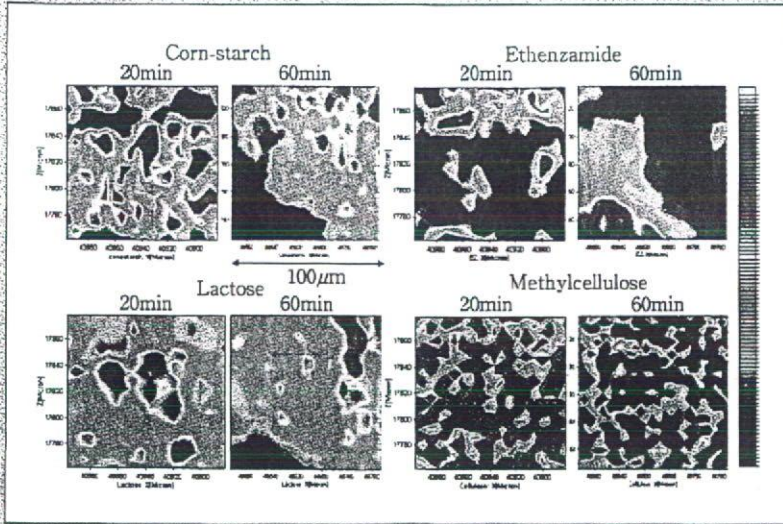


Fig. 9 粒径が200 μm ~500 μm に分級された顆粒から得られたラマンスペクトル
それぞれ左側が造粒開始後20分、右側が60分の顆粒を用いた。質量比で全体の7%程度の含有量であるメチルセルロースが比較的均等に造粒物表面に分散している様子が観察された。

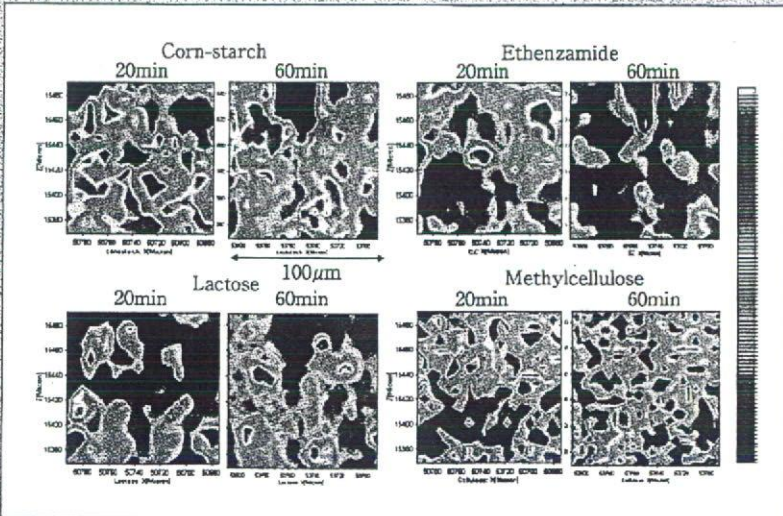


Fig. 10 粒径が500 μm ~1000 μm に分級された顆粒から得られたラマンスペクトル
それぞれ左側が造粒開始後20分、右側が60分の顆粒を用いた。

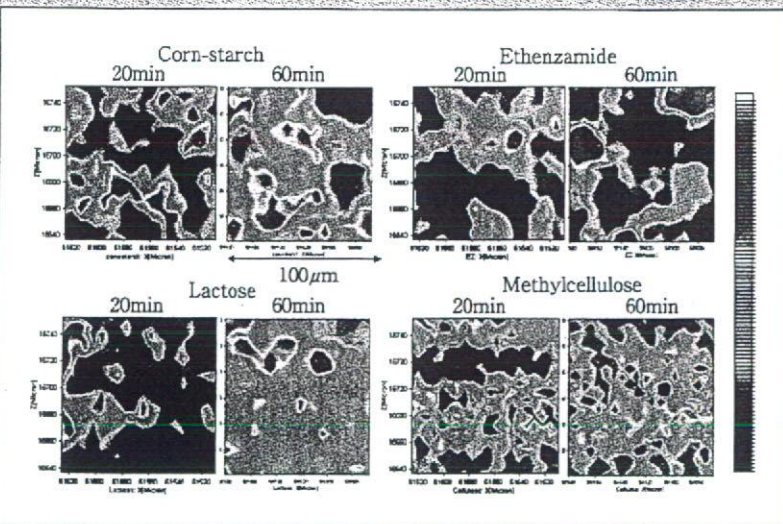


Fig. 11 粒径が1000 μm ~1500 μm に分級された顆粒から得られたラマンスペクトル
それぞれ左側が造粒開始後20分、右側が60分の顆粒を用いた。造粒が進行した比較的大きな顆粒では、造粒の進行が乏しい比較的小さな顆粒から得られたラマンマッピングと比較して、含量の高い成分のドメインが小さくなっていった。

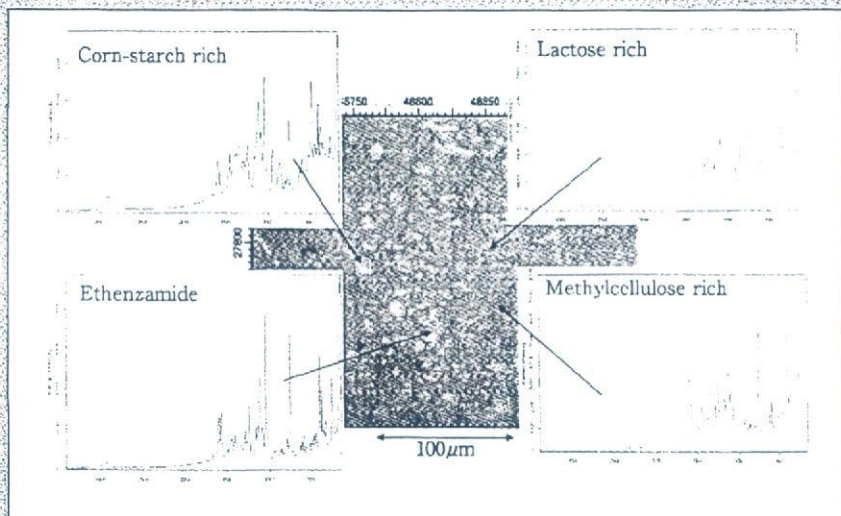


Fig. 12 混合攪拌造粒で得られた200 μm ~500 μm に分級された顆粒表面における各成分のラマンスペクトル
最も含有量の高いエテンザミドがその他の含有量の少ない成分のラマンスペクトルに重なって観察された。

るように造粒の形成が進行した比較的粒子径の大きな造粒物では、エテンザミド等で観察されたラマンケミカルマップにおけるドメインの大きさが小さくなっていることがわかった。今後、さらなる検討が必要であるが、造粒形成過程の比較的早期の造粒物にあつては、各成分が凝集することにより塊を形成して存在しているために、ある狭い領域において偏在して観察されるものと推定している。

③ラマンケミカルマップにおける成分の同定とスペクトルの本質

マッピング技術においては、基本ピクセル当たりの領域を占める割合の高い各成分を特定し、そのピクセルのある領域の範囲に並べることでマップを作成する。したがって、各ピクセルにおける成分の特定はケミカルマップを作成する上で非常に重要である。ラマン測定では、条件によっては1 μm の空間分解能で測定できるため、単粒子レベルでの微視的観察が可能であるが、本研究で調製した造粒物表面におけるラマンスペクトルが含む化学情報を調べるために、造粒物表面に存在する個々の粉体粒子に焦点を合わせてラマン測定を行った。得られた各粉体粒子のラマンスペクトルをFig. 12に示した。もちろん、同じ単粒子を測定しようとしても、焦点の合わせ方などにより得られるスペクトルの本質が影響を受けることもあるが、最も含量の高いエテンザミドのスペクトルが大きく反映されたすべての成分が混在するスペクトル

が認められた。本研究ではこのような混合スペクトルを用いたケミカルマップの作成において、混在する成分において互いに重なり合わない各成分に特徴的な吸収の強度を用いた。したがって、各ピクセルにおいて特異性の高い成分の同定が可能であった。これらの各成分の吸収強度を正規化して組み合わせることによって、より高精度の定量的分布の推定が達成できるようになると思われる。

④高速攪拌造粒による造粒物および造粒過程の解析

高速攪拌造粒により製した造粒物表面の各成分のラマンスペクトルをFig. 13に示した。各成分のラマンケミカルマップについて、左から造粒開始後3分、5分、10分のマップを示している。この実験で用いた各原料の割合はエテンザミドが70w/w%であり、測定領域において多く存在していることを裏付ける結果を示した。先の混合攪拌造粒法と比較して、より小さい塊のエテンザミドが観察され、また含量割合が3%程度のメチルセルロースがより均等に分散しており、このことは本実験で用いた混合攪拌造粒装置と比較して高速攪拌造粒装置において、エテンザミドを造粒物表面に細かく分散させていることを示している。一方で、メチルセルロースは経時的に測定範囲において検出されたドメインの数が少なくなっており、回転時間の経過に伴い分散が進んでいることを示唆していた。

また、コーンスターチと乳糖において経時的に同様の

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

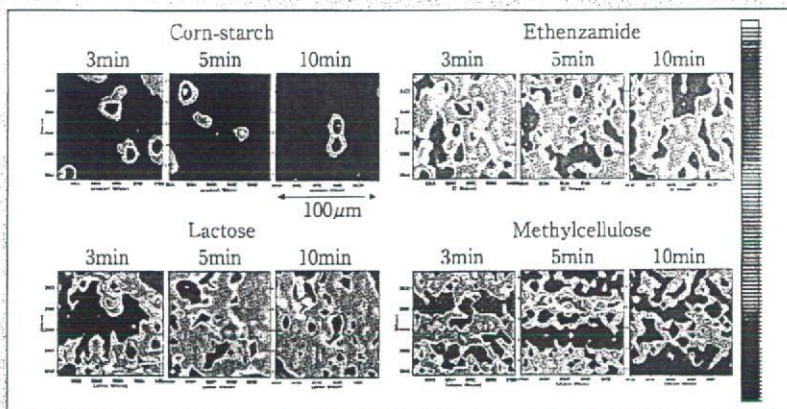


Fig. 13 高速攪拌造粒により製した顆粒表面における各成分のラマンスペクトル(左から3分, 5分, 10分の造粒時間)
10分の造粒時間において, 含有量が3w/w%程度のメチルセルロースが均等に分散している様子が観察された。また, コーンスターチと乳糖が経時的に同様の分布を示すことが観察された。

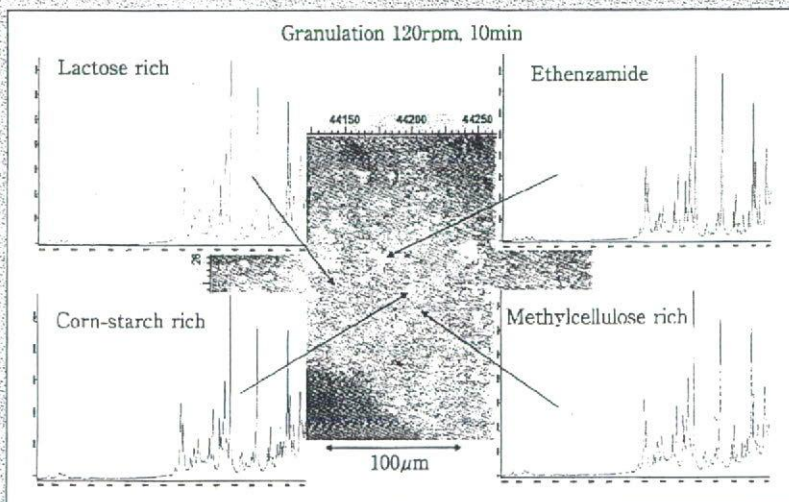


Fig. 14 高速攪拌造粒(120rpm, 10分間)により得られた顆粒表面における各成分の光学顕微写真とラマンスペクトル
顕微視的な顆粒表面の粒子の形状と大きさは比較的均等であった。70w/w%の含有率のエテンザミドがその他の含有量の少ない成分のラマンスペクトルに重なって観察された。

分布を示す傾向があることが観察された。この現象の詳細についてはさらにデータを取得しその傾向を検討する必要があるが, 回転攪拌造粒により製した顆粒には観察されなかった現象である。化学的な作用が働いているのか, または物理的な作用が影響しているのか今後の研究に期待したいが, 回転翼をもち凝集顆粒を破碎しながら造粒する高速攪拌造粒のメカニズムが影響している可能性も大きいものと推察している。

回転数120rpmで10分間造粒した顆粒の顕微写真についてFig. 14に示した。顕微視的な顆粒表面の粒子の形状および大きさは比較的均等にそろっており, 混合攪拌造粒により製した造粒物と比べて視覚的な識別は困難であった。また, 形状等により比較的原料の推定が可能な粒子を選別してラマン測定を試みたところ, 含量の高いエテンザミドがすべてのスペクトルに大きく影響することがわかった。しかしながら, 特徴的な吸収の検出により

各原料成分を特定することが可能であった。

おわりに

TDDS製剤などにおいては、さまざまな放出制御をもつため、放出試験などでは品質特性の確認が困難な場合もあるものと考えられる。特に本研究で対象としたTBRテープにおいては、主薬を結晶化することにより放出速度の制御を行うため、基剤表面に試験液が接する一般的な放出試験では品質特性の的確な評価を行うことが容易ではないと思われる。また動物の剥離皮膚などを用いる透過試験では、ヒト皮膚における浸透性ととの相関や、モデル皮膚の標準化など多くの問題を抱えているばかりでなく、動物愛護の観点などからも頻繁に試験を実施することは望ましくない。特に、これらの試験は主薬の放出性または透過性というある物理化学的パラメータによる評価方法であるため、結晶状態であることを直接的に評価しているわけではない。

本研究ではTDDS製剤への顕微レーザーラマン分光・マッピング技術の適用で、テープ基剤を破壊することなく、顕微視的な結晶の確認とTBR結晶の分布に関するラマンケミカルマップを得ることができた。この結果は、結

晶状態で主薬が存在するTDDS製剤をはじめとして、高分子固体分散体製剤など、フィルム状、多層形態を有する他の機能性医薬品の解析にも適用できる可能性を有していると考えられる。既存の品質分析技術では解析が困難な機能性製剤の評価手法の開発における本分析技術の適用性研究の発展に貢献できれば幸いと考えている。

顆粒など造粒物の形成について、造粒物表面の化学情報も含めた造粒物の形成プロセスに関する報告はほとんどない。最近では顕微イメージング技術が多く導入されるようになり、混合状態の評価や錠剤における主薬や添加剤の表面分布の評価など、医薬品の品質評価手法に関する報告もされている⁹⁻¹⁰⁾。しかしながら、顕微イメージング技術の多くは、測定表面を平滑化する加工(前処理)が必要であり、顆粒のような試料では剃刀による断面処理や打錠等により外力を与える必要性が生じることがあることから、製した顆粒そのものの表面における化学分布を得ることが困難であることが多い。

本研究では、顕微レーザーラマン技術を適用することで、カバーガラスで軽く押さえる程度で、顕微的に顆粒剤表面の特定の粒子に焦点を合わせることにより、得たい表面部分に外力を与えることなくラマン情報をダイレクトに得ることが可能であった。さらに吸収波長の帰属が比

STC

Stability Testing Center

(cGMPリスクベースアプローチを受け、リスクマネジメント及びCSVに係るコンサルティング体制を強化しました)

安定性試験リスクマネジメントのナガノサイエンスです。



千里ライフサイエンスセンター17F&11F

見積り即答サイト!
www.chamberdesign.com

エコナスシリーズ
10万通り以上の見積り提示
カスタマイズ対応
ベストチャンバーをデザイン

検体管理システム Part11対応

▷ RiBS Manager

検体管理における残留リスク低減策の切り札
「検体管理における“ミステイクプルーフ”」の追求

モニタリングシステム Part11対応

▷ Naster System

安定性試験を支える確かな実業

恒温恒湿槽 恒温槽

▷ ECONAS series [エコナスシリーズ]
IQ・OQ・PQフルサポート

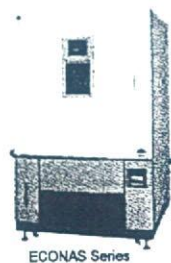
医薬品光安定性試験装置

▷ LT series

20年に及ぶ国内トップシェア商品

医薬品検体保存サービス

▷ 社内に専用施設を完備



ECONAS Series

NAGANO SCIENCE

ナガノサイエンス株式会社
医薬品安定性試験技術開発センター (STC)

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2 千里ライフサイエンスセンタービル17F
TEL:06-6836-2650 FAX:06-6836-2654
URL:<http://www.naganosciencia.co.jp>

DM資料請求カードNo.49

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

較的容易なことから、分析種の化学構造に由来する特徴的な波長でかつ、他の混在成分と重ならない吸収を選択することにより、特異性の高い分析も可能であった。また顕微レーザーラマンマッピング技術と特異的検出手段の組み合わせによって、化学分布を用いた製剤品質の評価において、より正確な定量分析的適用も可能となると考えられる。

顕微レーザーラマンスペクトルおよびマッピング技術の今後の発展として、PATへの適用性についても期待されている¹⁴⁾。特に品質試験など、製品の安全性や有効性の保証を与える分析技術においては、得られるデータの解析・評価のプロセスにおいても高い信頼性が求められるべきである。本研究で適用したデータ解析・評価手法は日米欧三極医薬品規制調和会議(ICH)および日本薬局方で提唱される分析法バリデーションにおいて要求される分析能パラメータの中でも重要な特異性を十分に確保することができるものであり、医薬品分析や品質管理手法になじみの深い分析の専門家であれば容易に受け入れられることのできる手法であろうと思われる。

以上、顕微レーザーラマン分光分析・マッピング技術の医薬品品質解析への適用性について、筆者らの研究成果の一部を紹介した。これらの分析技術は従来まで明らかでなかったミクロな品質特性を解明するために非常に重要な役割を果たしていくものと考えている。今後の医薬品の品質分析手法の1つとしての適用性に大きく期待し、研究を進めていく予定である。

謝辞

本稿において、TDDS製剤中のツロブテロール結晶の検出に関する研究は厚生労働科学研究費補助金研究(「科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究」(H17-医薬一般-040, 主任研究者: 檜山行雄))の分担研究として行った「経皮吸収製剤の品質確保に関する研究(分担研究, 研究者: 坂本知昭)による平成18年度研究成果の一部を紹介したものであり、日本薬学会第127年会で発表した内容を基に総説として再構成したものである。共同研究者としてTBRモデルテープを調製いただいた久光製薬・肥後成人氏、同TDDS研究所・寺原孝明氏、また顕微レーザーラマン装置(SENTERRA Dispersive Raman Microscope)による測定およびデータ解析にご協力いただいたブルカー・オブティクス・三浦剛氏、松原智之氏、佐倉大智氏に深謝いたします。また、エテンザミド顆粒の解析に関する研究は藤巻康人がブルカー・オブティクスとの共同研究の成果として日本化学会第87春季年会で発表した内容の一部を基に総説として再構成したものである。高速攪拌造粒物の調製にご協力いただいたパウレック・夏山晋氏、長門琢也氏に深謝いたします。

参考文献

- 1) ICH: ICHガイダンスQ8, Pharmaceutical Development
- 2) 小山達夫, 檜山行雄: 近赤外イメージングシステムを用いた医薬品評価技術に関する基礎的検討, PHARM. TECH JAPAN, 22, 2043-2049(2006)
- 3) T. Sakamoto, T. Matsubara, D. Sasakura, Y. Fujimaki, T. Terahara, T. Miura, N. Higo and Y. Hiyama: Analysis of chemical status and distribution of tulobuterol in transdermal tapes using microscopic laser Raman mapping and microscopic infrared imaging, J. Pharm. Sci., submitted.
- 4) Y. Fujimaki, T. Matsubara, T. Sakamoto, D. Sasakura, T. Miura, M. Takekawa, Y. Hiyama: Microscopic analysis of granulated powder by Raman Microspectroscopy and Near Infrared Spectroscopy, J. Pharm. Sci., submitted.
- 5) F.C. Clarke, M.J. Jamieson, D.A. Clark, S.V. Hammond, R.D. Jee, A.G. Moffat: Chemical image fusion: The synergy of FT-NIR and Raman mapping microscopy to enable a more complete visualization of pharmaceutical formulations, Anal. Chem., 73(10), 2213-2220(2001)
- 6) A.S. El-Hagrasy, H.R. Morris, F. D' Amico, R. A. Lodder, J.K. Drennen III: Near-infrared spectroscopy and imaging for the monitoring of powder blend homogeneity, J. Pharm. Sci., 90(9), 1298-1307(2001)
- 7) R.C. Lyon, D.S. Lester, E.N. Lewis, E. Lee, L.X. Yu, E.H. Jefferson, A.S. Hussain: Near-infrared spectral imaging for quality assurance of pharmaceutical products: analysis of tablets to assess powder blend homogeneity, AAPS PharmSciTech, 3(3), E17(2002)
- 8) G. Reith: Near-infrared spectroscopy and imaging: basic principles and pharmaceutical applications, Adv. Drug Deliv. Rev., 57(8), 1109-1143(2005)
- 9) N. Jovanović, A. Gerich, A. Bouchard, W. Jiskoot: Near-infrared imaging for studying homogeneity of protein-sugar mixture, Pharm. Res., 23(9), 2002-2013(2006)
- 10) S. Sasić: An in-depth analysis of Raman and near-infrared chemical images of common pharmaceutical tablets, Appl. Spectrosc., 61(3), 239-250(2007)
- 11) R.B. Shah, M.A. Tawakkul, M.A. Khan: Process analytical technology: chemometric analysis of Raman and near infrared spectroscopic data for predicting physical properties of extended release matrix tablets, J. Pharm. Sci., 96(5), 1356-1365(2007)
- 12) 寺下敬次郎, 古川剛志, 久出浩史, 落合周吉: リアルタイムラマン測定およびラマンイメージングによる粉体混合プロセスの解析—PATを指向したラマン分光法(1)—, PHARM. TECH JAPAN, 23(6), 87-96(2007)



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

Study on development of quality analytical method
using spectroscopic and imaging technique 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

An applicability of Terahertz Pulsed Spectroscopy (TPS) and imaging (TPI)
for quality evaluation of TDDS tape

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

坂本知昭*, 檜山行雄

TOMOAKI SAKAMOTO, YUKIO HIYAMA

Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

テラビュー・リミテッド

ALESSIA PORTIERI, PHILIP F. TADAY, DONALD D. ARNONE

TeraView Limited

久光製薬株式会社TDDS研究所

高田恭憲, 間 和之助, 寺原孝明

YASUNORI TAKADA, KAZUNOSUKE AIDA, TAKA AKI TERAHARA

TDDS Laboratory, Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.

ブルカーオプティクス株式会社

笹倉大督, 松原智之, 三浦 剛

DAISUKE SASAKURA, TOMOYUKI MATSUBARA, TSUYOSHI MIURA

Bruker Optics K. K.

*Corresponding author: 坂本知昭, TEL: 03-3700-1141, FAX: 03-3707-6950, e-mail: tsakamot@nihs.go.jp

筆者らは分光分析技術を用いた医薬品の評価分析技術の開発に関する研究の一環として、テラヘルツ波技術を用いた医薬品評価手法の開発を行っているが、平成18年度厚生労働科学研究補助金研究(H17-医薬一般-040)分担研究として経皮型薬物伝達システム(TDDS)をもつ製剤の品質分析手法としてテラヘルツパルス分光分析/イメージング(TPS/TPI)技術の適用研究を行ったので紹介する。本研究では、主薬にソロブテロール(TBR)を選択し、放出制御のために結晶化する処方設計をもつテープ基剤中のTBRの結晶の検出を行った。テラヘルツ電場波形のフーリエ変換スペクトルを得ることによりTBRの指紋的な波形を得ることが可能であった。また、テープ基剤中のTBR結晶域について、パルス波の屈折率の変化によるテラヘルツイメージを得ることが可能であった。

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

はじめに

近年テラヘルツ波(40GHz~4THz, $1.3\sim 133\text{cm}^{-1}$)の
応用研究が活発に行われており、人体に無害で透過性に
優れた特性を利用して、空港等での危険物や爆発物の検
知などのセキュリティー分野や体組織中の腫瘍などを映
像化するT-rayスキャン技術への応用など医療分野にお
いて実用化されつつある¹⁾。製薬分野においては、こ
こ数年において研究が活発化し、興味深い研究成果が複
数報告されている。結晶多形が鋭敏に検出できることか
ら多形の識別に応用された例²⁾や、またいくつかの原
薬において、特徴的な波形が得られることが報告されて
おり³⁾、指紋的スペクトルによる定性・定量分析へ
の応用が期待されている。

筆者らはテラヘルツ分光分析の医薬品分析への適用性
について研究しているが、その一環として特殊な剤形を
有する機能性医薬品の品質評価手法の開発を行っている。
昨年度は厚生労働科学研究補助金研究としてテープ状の
経皮吸収型薬物伝達システム(TDDS)機能をもつ医薬品
の評価手法としてのテラヘルツパルス分光(TPS)/イメ
ージング(TPI)技術の適用性について検討した。

本稿では、筆者の研究成果の一部として、結晶とする
ことにより放出制御を行うTDDS製剤の品質特性の解析
にTPS/TPIを適用した例について紹介する。

1. 医薬品分析技術としての テラヘルツ波

テラヘルツ波は広くは100GHzから100THzの周波数範
囲の電磁波領域を指すが、特に物質透過性や指紋スペク
トル的な分光特性から40GHz~4THz($1.3\text{cm}^{-1}\sim 133\text{cm}^{-1}$)
が医薬品分析に適用されることが多い。テラヘルツ波の
分光装置としては、従来型の分光装置にあるように干渉
分光システム、分散分光システムなどがあるが、本研究
ではパルス分光システム(別名、時間領域分光法)を用い
た。テラヘルツ波の大きな特徴は半透過的であり、試料
内部深くのスペクトル情報を得ることが可能な点である。
特にパルス分光では、間欠レーザーパルスの反射遅延を利
用することにより、試料内部の異物質の検出や多層構造
をもつ試料内部の層構造の解析、またコーティング等の

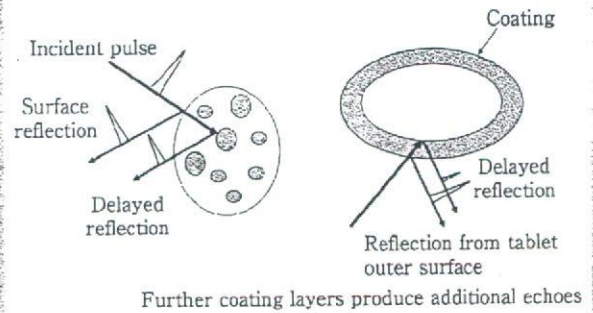


Fig. 1 Incident terahertz pulses on tablets. Coating layer of tablet produces echoes and reflection. Scanning across the object and measuring reflected terahertz pulse would be determined chemical and structural information about layers.

厚みの測定⁴⁾などが可能であり、非破壊分析技術として
大いに期待されている(Fig. 1)。

本研究では共同研究を行っている英国TeraView社で
開発したテラヘルツパルス分光分析(TPS)およびイメ
ージング(TPI)システムを用いたが、TeraView社では錠
剤の全周囲に対するパルス分光測定を行うことで立体的
な錠剤の内部イメージを得ることが可能な装置を開発し
ている。

筆者らが用いた時間領域分光法の原理を簡単に述べる
が、詳細は成書⁵⁾を参照されたい。フェムト秒レベルの
間隔でレーザーを発生させ、THz発生素子を通すと、テ
ラヘルツ波が発生する。テラヘルツ波がリファレンスと比
較して屈折率の高い試料中を通過するとピコ秒レベルで
の光学遅延が発生するが、このときに得られた電場波形
をフーリエ変換すると周波数と吸光度の相関で特徴的な
波形が得られる。このフーリエ変換された波形で得られ
る情報として、分子振動や格子振動のほか、主として分
子間力や水素結合などの分子間相互作用をとらえること
がわかっている。

製薬分野では最近の非破壊分光分析・イメージング技
術の製剤学領域でのブームの影響でテラヘルツ波技術の
適用性に関しても研究がされ始めているが、特にプロセス
解析工学(Process Analytical Technology, PAT)への
適用性に関しては強い関心が寄せられており、PAT
に対する適用性研究の成果も報告されている⁶⁾。一方で、
テラヘルツ波の分光学的な基礎に関しては未知の部分も
多く、データの本質については今後の基礎的な分光学的
研究により解明していかなければならない。しかしなが

ら、多変量解析ソフトの技術進歩によって、比較的相関性が高い定性・定量結果が得られる手法が適用されることがある。これらの手法は試料全体から得られた複合スペクトル情報から目的とする成分と推定されるスペクトル等の情報をコンピュータ解析により簡便に取り出すことができる有用なデータ解析手法の1つであり、分光分析の種類にかかわらず適用可能である。しかし、分析対象成分を特異的に検出する手法と異なり、試料の構成成分の種類、含まれる成分数の違いや異なる多変量解析ソフト(アルゴリズム)の使用によって、必ずしも再現性のよい結果が得られないこともあり、限定された適用範囲にとどまる傾向が強い。

筆者は幅広い分光分析技術の適用可能性を検討するために、主として特異性の高い検出手法の開発を行っている。前報(本誌2007年10月号)では研究チームにおける研究成果として顕微レーザーラマン分光分析・マッピング技術のTDDS製剤への適用性および顆粒物に対する微小領域評価への適用性について紹介した¹⁾。本稿では、テラヘルツ波の特徴および医薬品分野での適用性について、筆者らの研究成果を紹介するとともに、今後の展望についてまとめた。

2. 実験方法

(1) 測定機器および測定条件

テラヘルツパルス分光分析は、TPS Spectra 1000、テラヘルツパルスイメージングはTPI Image 100 (TeraView Ltd., Cambridge, UK)を用いて行った。TBRに特徴的なTHzスペクトルを得るために、ポリエチレンを用いた錠剤を作製し、透過法による測定を行った。約10w/w%の濃度となるようにTBRをポリエチレン(PE)によく混和し、圧縮成形することにより錠剤を得た。TPS測定について、測定範囲は75~2 cm⁻¹、分解能は1.5cm⁻¹、スキャン回数は1,800回で行った。

TPI測定はフィルム状の試料を効率よく測定するためにTeraView社の技術者らとともに特殊な機材を設置し、テープ剤にレーザービームの焦点を合わせて走査することにより行った。スキャン面積は12×12mm(120×120pixels)、空間分解能は100μmに設定した。

(2) モデルTDDS製剤および試薬

モデル製剤については、ソロブテロール(TBR)を主薬とするTDDS製剤を用いた。TBR(純度99.0%以上)は

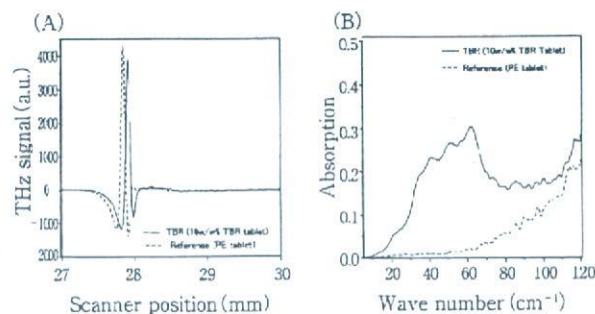


Fig. 2 THz electric field records (A) and Fourier-transformed THz waveforms (B) of the TBR tablet and reference (PE tablet). The unique absorbance range, from 40cm⁻¹ to 70cm⁻¹, is available to detect TBR absorbance characteristically.

久光製薬株式会社TDDS研究所より供給された。また、基剤中のTBR結晶の検出能を検討するために、経皮テープ基剤によく用いられるゴム系基剤およびアクリル系基剤の2種類を調製した。基剤原料は医薬品の添加物に使用されているものを用いた。市販TDDS製剤は市場流通品(M社製)を購入した。その他の試薬は市販試薬特級品を用いた。

モデルテープ(支持板およびライナーにはPolyethylene terephthalate (PET)フィルムを使用)は久光製薬株式会社TDDS研究所にて調製した。調製方法の詳細はここでは省略する。

3. 結果および考察

(1) TPSによるTBRのTHzスペクトルの測定

TBR・ポリエチレン錠および対照錠について透過法により得た電場記録をFig. 2(A)に示した。この電場記録がTPSで得られる最初のデータであるが、対照と比べてTBR錠剤から得られた電場記録は含まれるTBRの影響で時間遅延が発生している。これらの電場記録をフーリエ変換して得られたTHzスペクトルをFig. 2(B)に示した。対照と比較して明らかに異なる波形が得られ、70~40cm⁻¹付近にかけて特徴的なスペクトルが観察された。これらの特徴的な吸収の確認は特異性の高い検出手法の開発に向けて有用な情報となると思われる。

(2) TDDSモデルテープ中のTBR結晶のTHzイメージとTHzスペクトル

Fig. 3にプラセボテープとモデルテープ(20w/w%)

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適用の品質評価技術としての適用性について

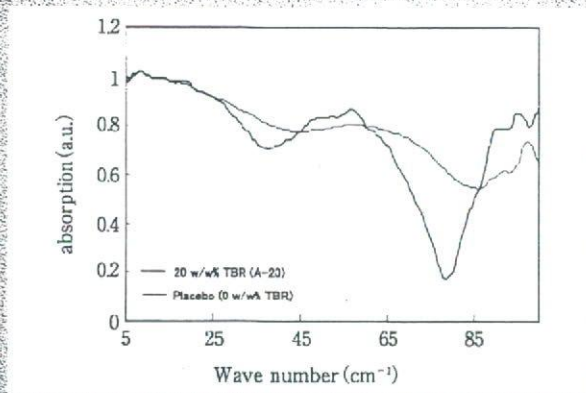


Fig. 3 THz spectra of model tape (20w/w%, A-20) and placebo tape (0w/w% TBR) obtained with quartz. The characteristic THz spectral range of TBR (from 45cm⁻¹ to 70cm⁻¹) would be best observed if etaloning effects were not dominating the range due to the sample being so thin.

TBR in acrylic matrix, A-20)から得られたフーリエ変換THzスペクトルを示した。モデルテープから得られたTHzスペクトルについて、70~45cm⁻¹にかけてTBRに指紋的な波形が観察された。このことは、モデルテープから得られたTHzスペクトルにおいて、TBRが含まれていることを特異的に検出することが可能であることを示唆するものである。一方で、Fig. 4(A)にTDDSモデルテープから得られたTHzイメージを示したが、図の左上にTBRの結晶と推定される塊が検出された。THzパルス分光では試料を通過する際のパルス波の屈折率の変化をコントラストの差として視覚化する。したがって、結晶辺縁部においてパルス波の非常に高い屈折率の変化が明確なコントラストを呈し、このようなイメージとして得られたものと考えている。ただし、得られたTHzイメージは屈折率の差のコントラストで視覚化されたものであることから、この結晶塊がTBRに由来するものであるということをイメージのみから判断することは困難である。この点について、得られた結晶塊がTBRであることを確認するために、結晶内で選択した領域(100×100μm)におけるTHzスペクトルをFig. 4(B)に示した。これらの図は20w/w%のTBR含量のモデルテープから得られたものであるが、青線で示した波形が結晶内部の領域から得られたTHzスペクトルを、また赤線で示した波形は結晶外部の領域(同じく100×100μm)から得たTHzスペクトルを示している。結晶内部から得られたTHzスペクトルではFig. 3と同様に70~45cm⁻¹にかけて

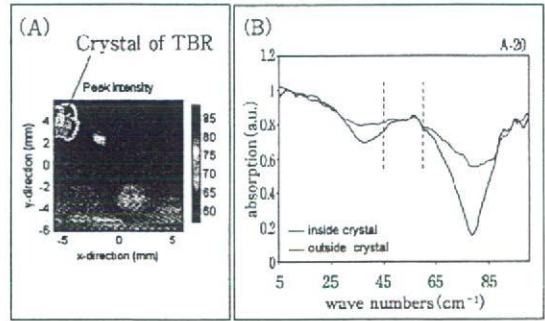
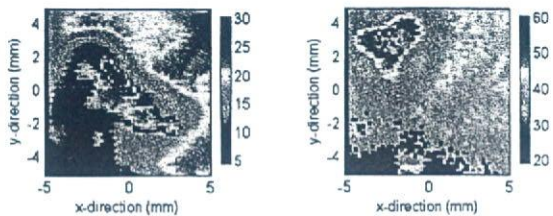


Fig. 4 The THz image of TBR crystal(A) and Fourier-transformed waveforms of pixels at the inside and the outside crystals(B), obtained from A-20. The aggregation of TBR crystal pointed by the arrow was clearly identified(A). The characteristic spectrum of TBR(from 45 cm⁻¹ to 60cm⁻¹) would be observed from both pixels located at inside and outside of crystal, but again etaloning effects are dominating the spectra.

TBRに特徴的な波形が検出されており、このことはTBRに由来する結晶であることを強く支持することを示す。一方で、結晶の外側の部分から得られた領域のTHzスペクトルでは、Fig. 3で示したプラセボテープから得られたTHzスペクトルと類似した波形を示すもの、同じく70~45cm⁻¹において、TBRに特徴的な吸収と重なる部分があり、このことからわずかながらにTBRが存在することが示唆された。THzイメージでは、屈折率の変化によるコントラストの差が明確でなければイメージとして検出することが比較的困難であると思われるが、主薬成分に特徴的な波形をTHzスペクトルにおいて精査することによってイメージでとらえることの困難な化学情報も得ることができるとと思われる。

(3) TBR結晶のサイズと空間分解能

Fig. 5にモデルテープ(30w/w% TBR, アクリル基剤, A-30)から得られたTHzイメージを示した。2種類のイメージは同一製造ロットにおける異なるテープから得られたものである。大小の異なる大きさの結晶が生成していることがTHz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0.1~0.2mm程度、長い直径で0.5~3mm程度であった。一方で、Fig. 6にプラセボテープ(0w/w% TBR, ゴム系基剤, R-0)およびモデルテープ(10w/w% TBR, ゴム系基剤, R-10)から得られたTHzイメージを示した。右側のイメージがR-10より得られたイメージである。R-10においては、微小の白色結晶



Sample with 30%
Big crystals forming

Sample with 30%
Smaller crystals forming

Fig. 5 THz image of TBR crystals in matrix obtained using TPI 1000. Several sizes of TBR crystals were detected in scanned area (the longer diameters : 0.5mm to 3 mm, the shorter diameters : 0.1mm to 0.2mm).

が基剤全面に析出している様子がPET製のライナーを通して視覚的にも確認できるが、R-0と同様のイメージを示し、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、空間分解能(100 μ m)より小さい直径をもつ結晶塊がゴム系基剤中で生成していたためと考えている。基剤中のTBR結晶に関しては、筆者らによる顕微レーザーラマン分光分析・マッピングを用いた解析では、TBR単結晶のサイズは6~40 μ mであり、この単

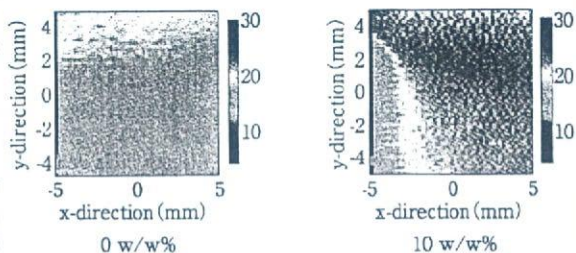


Fig. 6 THz images of model tapes(0 and 10w/w% TBR). Although, a lot of small white crystals should exist in R-10, these were not detected in the scanned area. In these cases the crystals might be smaller than the spatial resolution(100 μ m) of TPI. Further studies will need to be carried out to investigate differences in the samples.

結晶の塊がテラヘルツイメージングにおける空間分解能以下であったために検出が困難であったと考えている¹⁸⁾。

(4) 深さ方向の結晶のTHzイメージ

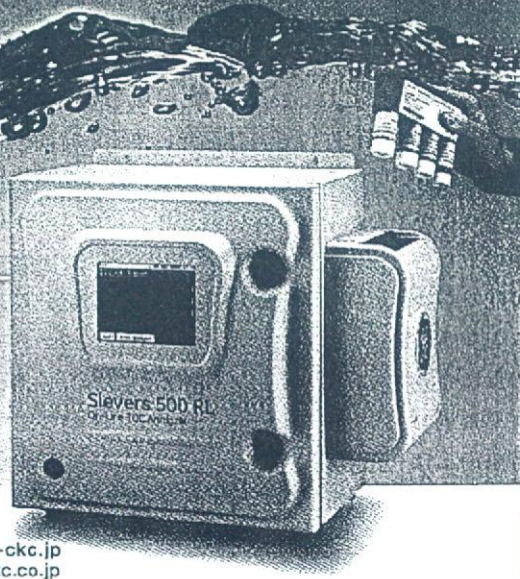
Fig. 7にはA-30から得られた結晶のTHzイメージ(A)と対応する深さ方向のTHzイメージ(B)を示した。図中の破線で囲った領域を深さ方向のイメージで示したものである。基剤中に結晶が生成し、厚みが変化しているこ

あなたのTOC計はTOCを測定していますか?

新製品

TOC分析計のフローバルスタンダード
Siemens TOC分析計 500RL型

- 疑似TOCを排除したガス透過膜式導電率測定方式
- 校正・適合性試験をワンタッチで完全自動化
- 21 CFR Part 11電子記録サポート機能
- JP/USP/EP完全対応
- 人的エラーを削減するICチップ搭載の標準液カートリッジ



セントラル科学株式会社

東京都文京区本郷3-23-14 ショウエイビル URL:<http://www.aqua-csk.jp>
TEL: 03-3812-9186 FAX: 03-3814-7538 E-mail: central@aqua-csk.co.jp

DM資料請求カードNo.28

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

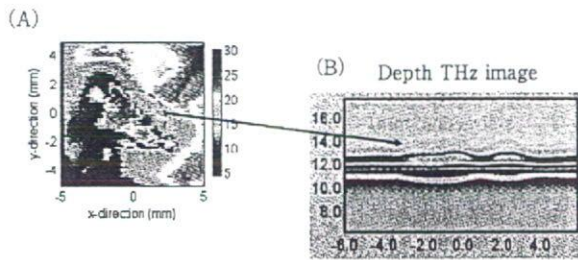


Fig. 7 THz image of TBR crystal and depth THz image of matrix (A). The depth THz image in the scanned area where the crystal is observed shows the change in thickness of the tape in the sight (B).

とがわかる。特にテラヘルツパルス分光は屈折率の高い化合物を含む試料のイメージ取得において、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、明確な結晶のイメージを得ることができた。

4. 結論および今後の展望

テラヘルツパルス分光技術について、テープ基剤中の主薬成分の特異的検出および主薬結晶をTHzイメージとして検出することができた。市販されているテープ剤の多くは一般的に支持板が不織布、貼付面がプラスチック等で製したライナーで覆われており、外観からの直接的な検査は困難である。したがって、概して開発段階で得た結晶化の情報に基づき、結晶化に要する時間を設定し、実製造においても継続的にその時間により結晶化を担保することが多い。しかし、主薬の結晶化は基剤からの主薬の放出速度を制御するために重要な品質特性であり、可能であれば製品における結晶化の確実な確認が、より強固な品質保証のためには望ましいものと思われる。この点について、テラヘルツ波はある種のプラスチック素材を透過して内部のイメージを得ることが可能であり、将来的には一次包装された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工程内管理への適用が期待される。

本研究に用いたTeraView社のイメージング装置では、

パルス波の屈折率等、コントラストの差をイメージングとして視覚化する。テラヘルツ波の特性上、高い空間分解能でイメージを得ることは容易ではなく、現行の市販装置では100 μ m程度が限界とされている。したがって、100 μ m未満の微細情報を通常のテラヘルツイメージング測定で得ることは困難であり、製剤における主薬の微小構造の解析やその分布を定量的に評価する場合には、これらの特性を考慮した上でデータを評価しなければならないものとする。例えば、製剤学領域でよく適用される主成分分析等の多変量解析技術を用いた場合、濃度依存的なスペクトルの変化量等を利用することで比較的容易に定量モデルを構築することは可能であると思われるが、上述したような理由により、イメージング技術等による成分分布の定量的推定では粗い結果を示す。

筆者は共同研究を行っているTeraView社の技術者らと最適な分析・イメージの作成において装置および測定に工夫しながらデータの取得および解析を行った。最近の目覚ましい研究によって、多くの研究成果があげられているが、テラヘルツ波についてはまだまだ開発途上の技術であり、分光学的なデータの解釈や測定技術に関しても基礎的研究を行う必要がある。特にここ最近の製薬分野においては、ICH Q8TMによってこれらの新規分析技術の応用研究が活発化しているが、レギュラトリーサイエンス分野における基礎分析技術として導入するにあたっては得られるデータの本質について、少なくとも適用範囲内で十分な検証がなされるべきであると筆者らは考えている。これは他の分光法においても同様であるが、データの解釈にあたってはできるだけ特異性の高い手法をまず選択し、分析対象とする化合物に特徴的な波形領域を特定するなど、分析法の検証のために十分な努力を行うことが望ましいものと考えている。このように、テラヘルツパルス分光分析/イメージング技術が製薬分野で発展を続けるためには、PATも含めたレギュラトリーサイエンス領域での定性・定量分析的適用性の検討が不可欠であり、特にデータ解析・評価手法や分析法バリデーションなど評価基準の設定・標準化については、筆者らの研究チームでも重要項目の1つとして研究に着手している。製薬分野においては、まだまだ十分な研究が進んでいないことが現状であるが、今後、産学官のさまざまな分野の研究者による研究体制も徐々に規模が拡大するものと思われる。未知の可能性をもつテラヘルツ技術の製薬分野での導入と発展について、今後の動向に注目したい。

おわりに

本稿は厚生労働科学研究費補助金研究(「科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究」(H17-医薬一般-040, 主任研究者: 檜山行雄)における分担研究「経皮吸収製剤の品質確保に関する研究(分担研究者: 坂本知昭)による平成18年度研究成果の一部を紹介したものであり、日本薬学会第127年会(2007年3月、富山)およびThe International Conference of IRMMW-THz2007(2007年9月、英国・カーディフ市)で発表した内容を基に総説として再構成したものである。

参考文献

- 1) M. C. Kemp, P. F. Taday, B. E. Cole, J. A. Cluff, A. J. Fitzgerald, W. R. Tribe: Security applications of terahertz technology, Proceeding of SPIE 5070, Aerosense Technologies and Systems for Aerospace and Defense (2003)
- 2) Y. C. Shen, P. F. Taday, M. C. Kemp: Terahertz spectroscopy of explosive materials, Proceeding of SPIE 5619, European Symposium on Optics and Photonics in Security & Defense, Passive Millimetre-Wave and Terahertz Imaging and Technology (2004)
- 3) Y. C. Shen, T. Lo, P. F. Taday, B. E. Cole, W. R. Tribe, M. C. Kemp: Detection and Identification of explosives using terahertz pulsed spectroscopic imaging, Appl. Physics Lett. 86, 241116(1-3) (2005)
- 4) W. H. Fan, A. Burnett, P. C. Upadhyaya, J. Cunningham, E. H. Linfield, A. G. Davies: Far-infrared spectroscopic characterization of explosives for security applications using broadband terahertz time-domain spectroscopy, Appl. Spectrosc. 61(6), 638-643 (2007)
- 5) R. M. Woodward, B. E. Cole, V. P. Wallace, R. J. Pye, D. D. Arnone, E. H. Linfield, M. Pepper: Terahertz pulse imaging in reflection geometry of human skin cancer and skin tissue, Phys. Med. Biol. 47, 3853-3863 (2002)
- 6) Guang-xin Zhang, J. Chen, Ze-kui Zhou: Terahertz PT technology for measurement of multiphase flow and its infrared simulation, J. Zhejiang Univ. SCI. 6A, 1435-1440 (2005)
- 7) P. F. Taday, I. V. Bradley, D. D. Arnone, M. Pepper: Using terahertz pulse spectroscopy to study the crystalline structure of a drug: a case study of the polymorphs of ranitidine hydrochloride, J. Pharm. Sci. 92, 831-838 (2003)
- 8) M. Walther, B. M. Fischer, P. U. Jepsen: Noncovalent intermolecular forces in polycrystalline and amorphous saccharides in the far infrared, Chem. Phys. 288, 261-268 (2003)
- 9) C. J. Strachan, T. Rades, D. A. Newnham, K. C. Gordon, M. Pepper, P. F. Taday: Using terahertz pulsed spectroscopy to study crystallinity of pharmaceutical materials, Chem. Phys. Lett. 390, 20-24 (2004)
- 10) J. A. Zeitler, D. A. Newnham, P. F. Taday, T. L. Threlfall, R. W. Lancaster, R. W. Berg, C. J. Strachan, M. Pepper, K. C. Gordon, T. Rades: Characterization of temperature induced phase transitions in the five polymorphic forms of sulfathiazole by terahertz pulsed spectroscopy and differential scanning calorimetry, J. Pharm. Sci. 95, 2486-2498 (2006)
- 11) J. A. Zeitler, D. A. Newnham, P. F. Taday, C. J. Strachan, M. Pepper, K. C. Gordon, T. Rades: Temperature depend-

- ent terahertz pulsed spectroscopy of carbamazepine, Thermochemica Acta 436, 70-76 (2005)
- 12) C. J. Strachan, P. F. Taday, D. A. Newnham, K. C. Gordon, J. A. Zeitler, M. Pepper, T. Rades: Using terahertz pulsed spectroscopy to quantify pharmaceutical polymorphism and crystallinity, J. Pharm. Sci. 94, 837-846 (2005)
 - 13) G. M. Day, J. A. Zeitler, W. Jones, T. Rades, P. F. Taday: Understanding the influence of polymorphism on phonon spectra: Lattice dynamics calculations and terahertz spectroscopy of carbamazepine, J. Phys. Chem. B 110, 447-456 (2006)
 - 14) J. A. Zeitler, P. F. Taday, M. Pepper, T. Rades: Relaxation and crystallization of amorphous carbamazepine studied by terahertz pulsed spectroscopy, J. Pharm. Sci. 96, 2703-2709 (2007)
 - 15) A. J. Fitzgerald, B. E. Cole and P. F. Taday: Nondestructive analysis of tablet coating thicknesses using terahertz pulsed imaging, J. Pharm. Sci. 94, 177-183 (2005)
 - 16) 大森豊明監修: テラヘルツテクノロジー, NTS, 東京 (2005)
 - 17) H. Wu, E. J. Heilweil, A. S. Hussain, M. A. Khan: Process analytical technology (PAT): Effects of instrumental and compositional variables on terahertz spectral data quality to characterize pharmaceutical materials and tablets, Int. J. Pharm. 343, 148-158 (2007)
 - 18) 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, PHARM TECH JAPAN, 23 (11), 27-36 (2007)
 - 19) ICH: ICHガイダンスQ8, Pharmaceutical Development

《新企画》PB製品《受託製造》

ドロップ剤

軟膏・クリーム・ゲル剤

チュアブル剤

チョコレート剤

ゼリー剤

美味しい・
服み易い・
使い易い!

医薬品を創製する

高市製薬株式会社

〒634-0145 奈良県高市郡明日香村野口10番地
TEL 0744-54-2020(代) FAX 0744-54-4441
URL <http://www.takaichi.co.jp>

DM資料請求カードNo.36

顕微赤外・顕微ラマン分光法の基礎と応用

第6章 顕微ラマン分光法への応用

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

ブルカー・オブティクス(株) 笹倉 大督
ブルカー・オブティクス(株) 松原 智之
国立医薬品食品衛生研究所 坂本 知昭
東京都尾率産業技術研究センター 藤巻 康人
東京女子医科大学 布村 渉

(株)技術情報協会

顕微赤外・顕微ラマン分光法の基礎と応用 2008.3.31 抜刷

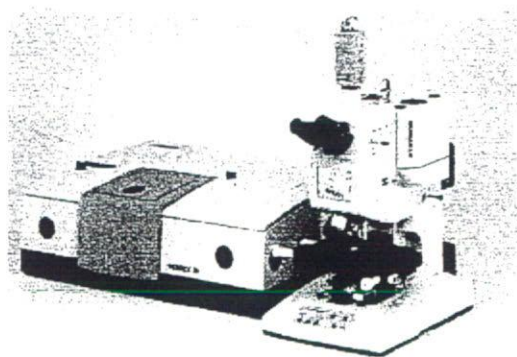
第4節 顕微ラマン・赤外分光イメージングの バイオ・製薬関連への応用事例

1. 総論

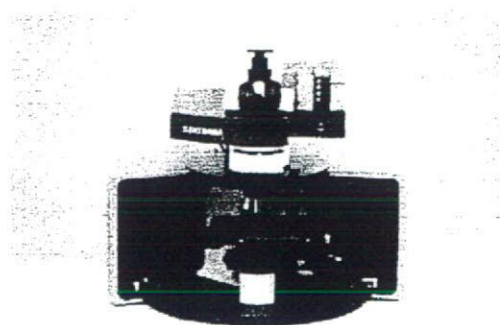
近年、ナノ・バイオ・半導体などの各種科学分野では、微細部の可視化分析技術が注目を集めている。特に、微細部の可視化という観点から考えると、原子間力顕微鏡 (Atomic Force Microscope) や走査型電子顕微鏡 (Scanning Electron Microscope) などがよく用いられる。しかし、これらはあくまでも形態観察であり、化学的な化合物そのものの情報を得るものではない。材料微細部観察と共に重要になるのは、物質そのものの同定である。その同定にもっとも有効なツールとして考えられるのが赤外分光法ならびにラマン分光法である。

赤外分光、ならびにラマン分光法はいずれも有機分子の骨格振動・分子間振動を観察できる。しかも、その振動に基づくスペクトルは、有機物質特有のパターンを示す。このことから、赤外、ラマン分光法によって得られたスペクトルは、「物質の指紋」ととらえられる。これらの分光法と顕微鏡を組み合わせたユニットが、顕微赤外、ラマン分光法である。得られたスペクトルデータ、すなわち、物質の指紋からライブラリーによる同定も可能である。この手法は、微小部の顕微鏡観察的な可視画像と物質特有の指紋スペクトルとを組み合わせ、化学物質の分布の観察、あるいは、微細な異物の分析等に用いられ、その応用範囲は極めて広範にわたっている。

本稿では、弊社ブルカー・オプティクス株式会社が提供する顕微赤外分光器 (図 1(a))、顕微ラマン分光器 (図 1(b)) を用いた、生物化学 (バイオ分野)・製薬に関するアプリケーション例を紹介する。



(a) 顕微赤外分光装置；外観



(b) 顕微ラマン分光装置；外観

図 1