

ているはずです。

May be translation related:

翻訳によると思われるもの

5. Product Quality and Change-Page 5 (line 7 from bottom to line 4 from bottom)

5. 製品品質と変更 (P.5) 下から7行目～下から4行目

Nuance of original Japanese written seems to be different from English translation stated above "these guidelines may also be needed for reviewing ...." The further clarification of this section is necessary to address this guideline's intention.

日本語による原文と上記の英訳版のニュアンスが異なるようです。正しくは、「...の見直しのために、このガイドラインを必要とすることがある」でしょうか?本ガイドラインの意図を明らかにするために、これについても説明が必要であると思われます。

#### 6.1 リスクアセスメント (7/14)

「多面的な視点で行う必要があるため、品質部門及び製造部門... さらには、研究開発、薬事及びデリバリー（販売）などの参画が望ましい。」とありますが、品質部門、製造部門以外については、例示を避け、「内容に応じて、関連する部門の参画が必要である」とする方が良いのではないのでしょうか。

#### 8. 変更に関する文書管理の一般要求事項 (13/14)

13/14 の3行目の"年次報告書"の定義が無いのではないのでしょうか。米国 GMP の Annual Review の事と推察されますが、日本では年次報告のシステムがないため、別の用語に変更していただきたい。

#### 4/14 図

製品基本設計と製品詳細設計は製造品質を識別するのに重要な概念であると考えられることから、医薬品における基本設計と詳細設計はそれぞれ何かを少し解説いただけるとありがたい

## 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

品質管理監督システム構築のための高度品質分析・評価技術に関する研究

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 最新の分析技術であるテラヘルツ波技術，及び近赤外分光技術を用いた医薬品の機能性及び製剤・品質特性の解析を行った．本研究では，特殊な剤形を有する全身適用性経皮吸収製剤における製剤品質特性の解析手法の開発，フィルムコーティング錠におけるコーティング状態の解析，また分光学的基礎研究として結晶作製条件に基づくアミノ酸のテラヘルツスペクトルの比較及び光学活性の識別性について検討した．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)

田邊匡生，小山 裕 (東北大学大学院工学研究科)

佐々木哲朗，西澤潤一 (首都大学東京戦略研究センター)

藤巻康人 (東京都立産業技術研究センター)

高田恭憲，間 和之助，寺原孝明 (久光製薬株式会社TDDS研究所)

笹倉大督，松原智之，三浦 剛 (ブルカーオプティクス株式会社)

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

## A. 研究目的

近年の医薬品及び製剤の開発においては、有効性及び安全性を従来の剤形より優れたものとするために機能性を持たせるなど、剤形に特殊な工夫を施すことが多い。これらの特殊な剤形をもつ製剤の中には既存の典型的な分析技術においては、その品質特性の解析が適切に評価できないこともある。そこで、新規分析技術であるテラヘルツ波技術を中心として、近赤外分光（NIRS）法などを導入し、製剤品質特性の評価への適用性を検討してきた。ツロブテロール（TBR）TDDS製剤については、本補助金研究の前サイクルにて基剤中のTBRの検出に成功した。今年度の研究では、主薬成分のTBRの結晶多形について、準安定形であるI型結晶に着目し、基剤中での緩やかな結晶析出工程において、結晶形の変化の起こる可能性についてテラヘルツ分光法を用いて検出を試みた。一方、TBRの結晶化に伴い特徴的に検出される吸収を用いて基剤中のTBR結晶を非破壊で検出する方法を開発したが、製剤の全面に析出していることを確認するために、約3mmの空間分解能によるNIRマクロスコピックマッピング技術を開発し、短時間にTDDS製剤基剤中のTBR結晶の分布の確認を行うことを試みた。

TDDS製剤以外の製剤機能性の評価については、錠剤中の主薬成分の分解防止及び苦味の遮蔽のために用いられるフィルムコートについて、テラヘルツパルス波技術を用いた製造工程に起因するコーティング状態の解析評価を試みた。またテラヘルツ波領域では、主として水素結合などの分子間相互作用、またフォノン振動や結晶格子モードなどの比較的弱いエネルギーを捉えることから、結晶多形などの結晶構造の違いや変化を鋭敏に検出することがわかっているが分光学的にまだ未解明の部分が多い。そこで、光学活性をもつアミノ酸を用いて結晶作製条件の違いに基づく、結晶構造の変化とテ

ラヘルツスペクトルの関連性について説明することを試みた。

テラヘルツパルス波技術の適用性研究に関しては、英国TeraView社及びブルカーオプティクス社との共同研究により実施した。また、テラヘルツ波（非パルス、CW）技術の適用性研究に関しては、東北大学大学院工学研究科並びに首都大学東京戦略研究センター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、コーティング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、テラヘルツ波技術の分光学的基礎研究を行うことにより、分光学的なデータ評価を適切な測定の実施に大きく貢献できるものと考えられる。

また、本研究成果は主著者及び共著者も含めて国際薬学連合年会（スイス、バーゼル市）、応用物理学会2008年秋季第69回学術講演会（仙台市）、日本分析化学会第57年会（福岡市）、米国東部分析科学シンポジウム（米国、ニュージャージー州、サマーセット市）、第1回アジア国際近赤外シンポジウム（つくば市）、日本分光学会国際シンポジウム（仙台市）、第63回冬季応用物理学会東北支部学術講演会（仙台市）、日本薬学会129年会（京都市）、第56回春季応用物理学会東北支部学術講演会（米沢市）で発表するとともに、会場に集まった国内外の分光分析技術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った。

## B. 研究方法

市販のツロブテロールTDDS製剤は市販品を購入した。ツロブテロール原薬は共同研究者である久光製薬株式会社TDDS研究所より供給された。シプロフロキサシン塩酸塩錠については、市販品

を購入した。TBR準安定形は、ツロブテロール原薬を100℃付近まで加熱して溶解し、約50℃付近まで緩やかに熱を下げることににより作製した。また各アミノ酸の試薬については市販試薬を購入した。

(1) テラヘルツパルスイメージング及びNIRマクロスコピックマッピング手法によるTBR TDDSテープ中のTBR結晶の分布評価

市販ツロブテロールテープについて、3mmの間隔でNIRレーザ光を照射し、製剤のほぼ全面にわたり測定(30mm×30mm, 測定点81点)を行った。それぞれの測定により得られたスペクトルについて、TBRの結晶化に特徴的な吸収

(6436 $\text{cm}^{-1}$ 付近, 二級アミンの第一倍音)の積分値を用いてマッピングを作製した。

同一ロットから得られた複数のテープ断片について、同様に測定し、基剤中のTBR結晶の分布状況を比較した。

NIRS測定はMPAフーリエ変換形近赤外分光光度計 (Bruker Optik GmbH, Germany) を用い、迅速な測定を行うため、測定波数範囲、スキャンレンジ、分解能、積算回数について、それぞれ8000~4000 $\text{cm}^{-1}$ , 16 $\text{cm}^{-1}$ , 8回に設定した。また、TBR標準物質のテラヘルツパルススペクトルの測定は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120~2 $\text{cm}^{-1}$ , 1.5 $\text{cm}^{-1}$ 及び1800回で測定を行った。TPS測定の場合は、前処理として試料粉末を約10w/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。また、TBR準安定形のテラヘルツスペクトルの測定は、FT-IR6300 (日本分光製)を用い、波数範囲250 $\text{cm}^{-1}$ ~30 $\text{cm}^{-1}$ , 波数分解能4 $\text{cm}^{-1}$ , 積算回数64回に設定した。

(2) テラヘルツパルスイメージングによるフィルムコーティング錠におけるコーティングの解析・評価

テラヘルツパルスイメージング技術は、フェムト秒レベルの超短パルスを用いるため、試料内部に層や異質物の存在など密度の変化がある領域ではパルス波の屈折率が大きく変化し、パルス波の遅延反射に変化が生じる。単位(ピクセル)当たりの遅延反射の変化(屈折率の変化)の相対強度についてマッピングすることにより2次元的な屈折率変化の分布を得ることができる。また、テラヘルツ波は波長の性質から固形試料内部に深く浸透するため、錠剤内部の情報を得ることが可能である。一定間隔で放射されるパルス波の反射遅延を検出するパルス分光法は時間領域分光法とも呼ばれ、反射波の遅延時間から空間的距離を測定することもできる。この原理を利用して錠剤のコーティングの厚みや錠剤内部の密度変化などを解析することが可能である(図1)。本研究では、主薬成分分解防止のための光遮蔽効果や苦味遮断効果など錠剤に施すコーティング機能が保証されるための品質解析を行うため、市販製剤のコーティング状態の解析を試みた。モデル錠剤として、幅広い抗菌スペクトルをもち、炭そ菌感染症にも有効であるシプロフロキサシン塩酸塩錠を選定した。コーティングの解析はTPI Imaga 2000 Coating Scan (TeraView Ltd., UK)を用いて行った。測定範囲は錠剤の全周、空間分解能は100 $\mu\text{m}$ に設定した。

(3) 結晶作製条件によるアミノ酸光学活性体のテラヘルツスペクトルの比較

アミノ酸であるロイシン及びアラニンのD体, L体, DL体についてそれぞれ水を用いて再結晶を行った。試薬及び再結晶物について、テラヘルツ測定を行った。測定はGaPテラヘルツ波信号発生装置

(CW)及び室温動作の焦電型検出器(東北大学開発装置)を用いて行った。THzスペクトルの測定に際しては、前処理として試料粉末を約10w/w%の濃度となるようにテラヘルツ測定用ポリエチレンに混合し、約100kNで3分間加圧してペレッ

トを製した。

(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) NIRマクロスコピックマッピング手法によるTBR TDDSテープ中のTBR結晶の分布評価及びテラヘルツ波を用いたTBR準安定形の測定

図2に市販TBR TDDSテープから得たNIRマクロスコピックマップを示した。測定範囲においてTBR結晶に由来する吸収が山脈状に比較的密に分布しているように観察された。テープ剤は一般的に、大きなシート(同一ロット)に製造され、必要な大きさにカットされる製法が用いられることが多い。そこで同一ロットの複数のテープ片について同様に測定を行った結果を図3に示した。テープNo.1では、製剤のほぼ中央付近に1ピクセル分に相当する領域に強い吸収が観察された。テープNo.2及びNo.3では複数の結晶塊が観察されたものの、No.3においては相対吸収強度が中程度を示した。一方でテープNo.4では、比較的広い領域に強い相対強度をもつ吸収が観察された。このようにテープにより、結晶の分布に差があることが明らかとなった。

一方、研究協力者から入手したTBR安定形について、示差走査熱量測定装置

(DSC)を用いた熱分析結果では、融点が96℃であり、また、安定形結晶を融解し、緩やかに温度を下げることにより生成した準安定形結晶における融点は80℃であった。以上の結果から、再結晶物を準安定形と推察し、テラヘルツスペクトルを測定した。図4に準安定形と思われる結晶と、安定形結晶から得られたテラヘルツスペクトルを示す。250 $\text{cm}^{-1}$ ～150 $\text{cm}^{-1}$ の領域では、準安定形の吸収が安定形より高波数側にシフトし、150 $\text{cm}^{-1}$ ～110 $\text{cm}^{-1}$ 及び80 $\text{cm}^{-1}$ ～30 $\text{cm}^{-1}$ の領域において波形に違いが認められた。

(2) テラヘルツパルスイメージングによる錠剤コーティング及び錠剤構成物の圧密状態の解析

図5に市販されている4種類のシプロフロキサシン塩酸塩錠(A～D)のTHzイメージを示した。各錠剤左側が表層部分から得られたイメージ、また右側が錠剤表面から0.26mmの深さにおけるイメージを示した。なお、これらのイメージはTHzパルスの屈折率の変化をコントラストとして得たものであり、図中では5～30の相対強度として表している。錠剤Aについては、表層部分のTHzパルス波の屈折率の変化分布が均質であり、比較的均一の厚みの層、又は密度の分布をもつことが推察された。また、0.26mmの深さにおける錠剤内部の圧密度等の状態は錠剤中心部において比較的強い屈折率の変化の分布を示し、外縁部分は比較的弱い屈折率の変化を示していることが明らかとなった。この結果は、打錠前の構成物、例えば造粒物の充填状態や打錠時の圧の掛かり方などの製造工程を反映しているものと思われる。錠剤Bについては、比較的強い屈折率の変化の分布を示しているが、錠剤Aと比較して分布に斑が存在することが観察された。また、錠剤Aでは、表層部分に屈折率の変化が小さい部分(これはコーティング層の欠損部分と推察)が点状に1つ確認されたが、錠剤Bでは、複数存在することが明らかとなった。また錠剤内部の状態は比較的屈折率の変化の大きな部分が錠剤の外縁部に沿って分布していることがわかった。錠剤Cについては、表層部分の屈折率の変化の分布が不均質であることがわかった。また内部の状態については、錠剤外縁部の方が屈折率の変化の強度が高く、かつその分布も不均一であることが明らかとなった。錠剤Dでは、錠剤表面における屈折率の変化の分布が不均一であったが、錠剤内部については、中央に比較的屈折率変化が強い部分が分布していることが観察された。以上の結果から、テラヘル

ツパルスイメージング技術を用いることにより、錠剤の製造工程に起因する錠剤内部のある深さにおける構成物の圧密状態や工程に由来するコーティングの状態を非破壊で確認することが可能であった。

各市販錠剤の深さ方向のTHzイメージ(B-Scan)を図6に示す。B-Scanモードでは、錠剤内部へ侵入したパルス波が層や異質成分の塊などの存在で、その境界面より反射される反射波の時間遅延から反射部位までの距離、厚み等を算出することができる。本測定では、錠剤表面から内部1mmの深さまでの遅延反射を観察したが、打錠工程の圧縮時に形成された錠剤構成成分の層がエコーとして観察することができた。錠剤A及びCでは、比較的きれいな層を形成しているが、錠剤Dでは層の厚みやその間隔がやや不規則となる傾向を示し、錠剤Bでは不規則な構成物の圧密状態を示していることが観察された。これらのエコー画像が示している層の不規則さの本質については、更なる検討が必要であるが、恐らくは錠剤構成成分の粉末又は造粒物の打錠臼への充填の状態や打錠時の圧の伝達が錠剤構成物の圧密状態に影響を与えるものと推察している。

続いて、錠剤コーティングの厚みの分布を図7に示す。上側左が錠剤A、下側左が錠剤Dを、またそれらの右側にはコーティング厚の分布のヒストグラムを示す。錠剤Aの場合、コーティングの厚みが105 $\mu\text{m}$ ~125 $\mu\text{m}$ の比較的狭い範囲で観察され、115 $\mu\text{m}$ 付近を頂点とした正規分布に近い分布を示した。一方で、錠剤Dから得られたイメージでは、厚みは30 $\mu\text{m}$ ~160 $\mu\text{m}$ の広範囲にわたり、その厚みは40 $\mu\text{m}$ ~80 $\mu\text{m}$  (青色部分) 及び120 $\mu\text{m}$ ~160 $\mu\text{m}$  (オレンジ色部分) の二峰性を有することが明らかとなった。

### (3) テラヘルツ分光法によるアミノ酸光学活性化合物の解析

モデル化合物としてアラニン (不斉炭素をもつ最小のアミノ酸) 及びロイシン

(タンパクを構成する重要アミノ酸) を用い、L化合物、D化合物、DL化合物、これらの再結晶物、並びにL,D混合物及びその再結晶物についてTHzスペクトルを取得し、その波形を比較した。

試薬として購入したアラニン (D-, L-, DL-化合物, 以下D-, L-, DL-アラニン試薬と示す) のテラヘルツスペクトルを図8(A)に示す。DL-アラニン試薬では約3.1THz付近に1つの吸収が観察されたが、D-アラニン試薬又はL-アラニン試薬では3.2THz付近の小さな吸収の他、3.4THz付近に吸収が認められた。また、それぞれのスペクトルについてベースライン補正を行った後の吸収係数を比較すると、DL-アラニン試薬の0に対して、D-アラニン試薬が+10、L-アラニン試薬が-10となり、D-アラニン試薬の方が高い吸収係数を示した。一方、D-, L-各アラニン試薬、D, L-混合アラニン試薬 (D : L, 75 : 25 及び25 : 75) の再結晶物について同様に得たTHzスペクトルでは、購入試薬において3.0THz~3.7THzの範囲で観察された吸収が4.0THz~4.7THzの範囲にシフトする現象が観察された (図8(B))。両光学活性化合物の混合再結晶物については、比率にかかわらず1つの吸収が観察された。これらの混合再結晶物より得られたTHzスペクトルの類似性については、それぞれの混晶の存在比率などについて、旋光度等を測定することにより明らかとする予定である。また、D-アラニン試薬とL-アラニン試薬間のTHzスペクトルについて2.2THz~2.8THzの吸収におけるガウシアン関数を用いたカーブフィッティングを試みた。図9にその結果を示す。両化合物とも3つの主ピークが認められたが、D-アラニン試薬ではピーク③の高周波数側にサブピークC、L-アラニン試薬ではピーク①の両側にサブピークA及びBの存在が示唆され、両化合物間でピーク②及び③におけるピーク強度 (吸収係数) の違いが認められた。

L-, D-, DL-各ロイシン試薬から得た

THzスペクトルを図10(A)に示す。各光学活性試薬とDL(ラセミ)試薬において、明確な吸収の差が認められるが、光学活性試薬間で明瞭なスペクトルの差は認められなかった。図10(B)には各光学活性試薬と混合した試薬(D75%-L25%混合物及びD25%-L75%混合物)の再結晶物から得たTHzスペクトルを示す。ベースラインを補正したTHzスペクトルでは、D体の存在比が低くなるにつれて吸収係数(ベースライン)が低くなる傾向が認められた。更にD-, L-両アラニン再結晶物では3.7THz付近に観察されるピークの半値幅が何れも0.8THzであったが、他方の光学活性化合物を混合した再結晶物では、その吸収の半値幅が0.4THzに狭くなった。この現象については、更なる検討が必要であるが、他方の光学活性体が再結晶時に結晶中に混在したためと推察している。また3.7THz付近の吸収についてガウシアン関数を用いてピーク分離を試みたところ、比較的高い吸収係数と低い吸収係数を示す2つのサブピークをもつ計3つのピークに分離された。これらのピークについて、L-ロイシンの混在量に対するピーク位置及びピーク面積との相関を図11に示した。L-ロイシンが50%含まれる再結晶物を中心として、左右対称の傾向を示した。ピーク位置については、L-ロイシンがD-ロイシンと非等量の場合に、それぞれのサブピークがメインピークに近づき、他方の光学活性化合物が混在しない場合に最も離れていることが明らかとなった。一方、ピーク面積値については、メインピークのピーク面積が鏡像異性体の存在により小さくなったが、低いサブピークにおいては、L体の含量0%を除き鏡像異性体の存在比率に応じて大きくなった。

以上の結果から、アラニンについては吸収の数の変化、またロイシンにおいては吸収の半値幅の変化が観察され、これらのTHzスペクトルの変化は他鏡像異性体の存在及び再結晶により結晶形の変化

が生じたことに起因すると考えられた。一方で、アラニンについては、2.1THz~2.8THzの間でそれぞれの鏡像異性体間でスペクトルの違いが観察され、THz波による各鏡像異性体の識別が可能であることが示唆された。

## E. 結論

本研究により、結晶化による放出制御機能(結晶レジポア機構)というTDDSテープのもつ機能性に関する分光学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。また、同一ロットから得られるテープ片において、TBR結晶の分布が不均等であることがNIRマクロスコピックマッピング技術によって明らかとなった。本法のようにライナーや支持板を通してのテープ全域にわたる迅速な測定の実現は、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し、市販製剤における今後の品質管理手法としての適用ばかりでなく、流通医薬品における収去試験への適用も期待され、監視指導上有用であることも示唆される。

一方で、テラヘルツ波技術を用いてテープ剤主薬成分の結晶多形を鋭敏に検出することができた。これらの成果はテープ剤基剤などに用いられる高分子などの固液体中での結晶化過程を経時的に追跡することを可能とするものと期待している。今後、テラヘルツ分光技術や顕微レーザーラマン技術を用いてこれらの結晶化過程の詳細について研究を進めていく予定である。また、テラヘルツパルス分光/イメージング技術については、フィルムコーティングなど、苦味遮蔽効果や主薬の安定性確保のための製剤処方と与えた機能性の確認に有用であることを示す

ことができた。特にコーティング層の厚みやその分布、更に錠剤内部の密度変化も視覚化するテラヘルツパルスイメージング技術の導入により、打錠工程及びコーティング工程におけるより強固な品質確認手法の提供が可能となる他、工程管理技術の一つとして実用化が期待できるものと考えている。

アミノ酸を用いた結晶作製条件によるテラヘルツ波形の特徴や鏡像異性体の識別に関する研究では、光学的に不純物が混入する医薬品主成分の識別や鏡像異性体の分光学的な識別性の可能性を見出した。結晶フォノン振動や分子間力などの弱いエネルギーを鋭敏に捉えることからテラヘルツ波によるラセミ体と光学活性体の分光学的識別に関する報告は既にされているが、それぞれの鏡像異性体を識別する手法は確立されていない。これらの結晶形や鏡像異性体の識別法の確立は、例えばサリドマイドなど、鏡像異性体の違いにより薬害が生じる可能性のある医薬品における光学純度の迅速な非破壊評価につながるものと期待されると共に、分子レベルでの結晶化メカニズムの解明などにも応用が期待される。

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製剤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。これらの研究成果については、主著者及び共著者も含めて国際薬学連合年会（スイス、バーゼル市）、応用物理学会2008年秋季第69回学術講演会（仙台市）、日本分析化学会第57年会（福岡市）、米国東部分析科学シンポジウム（米国、ニュージャージー州、サマーセット市）、第1回アジア国際近赤外シンポジウム（つくば市）、日本分光学会国際シンポジウム（仙台市）、

第63回冬季応用物理学会東北支部学術講演会（仙台市）、日本薬学会129年会（京都市）、第56回春季応用物理学会東北支部学術講演会（米沢市）で発表するとともに、会場に集まった国内外の分光分析技術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ができ、TDDS製剤をはじめとする機能性をもつ製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、TDDSテープの品質特性評価に関する原著論文について、顕微レーザーラマンマッピングによる品質評価に関する報文1報が欧文誌へ掲載され、またテラヘルツパルスイメージングによるTDDSテープ中の主薬結晶の検出に関する報文1報が欧文誌に受理され、現在印刷中である。一方、NIR分光分析/イメージング技術を用いたTDDSテープの品質評価手法の開発に関する成果及びアミノ酸の光学純度とテラヘルツ波形の分光学的考察・鏡像異性体の識別性に関する成果については、欧文誌への投稿を準備中である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) T. Sakamoto, T. Matsubara, D. Sasakura, Y. Takada, Y. Fujimaki, K. Aida, T. Miura, T. Terahara, N. Higo, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Chemical mapping of tulobuterol in transdermal tapes using Microscopic Laser Raman Spectroscopy, *Pharmazie*, **64**, 166-171 (2009)
- (2) T. Sakamoto, A. Portieri, P.F. Taday, D. Sasakura, T. Terahara, T. Miura, N. Higo, D.D. Arnone, Y. Hiyama, Terahertz spectroscopy and imaging study for quality evaluation of generic drugs I. Ciprofloxacin hydrochloride tablets, *Proceeding of Annual Meeting of International Pharmaceutical Federation*, 569-570 (2008)
- (3) 坂本知昭, 田邊匡生, 佐々木哲朗,



- 小山 裕, 西澤潤一, 川西 徹, 檜山行雄, テラヘルツ波を用いた医薬品評価技術の開発に関する研究, *展望とトピックス*, 日本分析化学会編, pp15 (2008)
- (4) T. Sakamoto, T. Tanabe, T. Sasaki, Y. Oyama, J. Nishizawa, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Development of quality evaluation method for pharmaceuticals using terahertz wave - terahertz spectral features in re-crystallization DL mixture of amino acids and applicability for an optical purity analysis -, *Proceeding of Annual Meeting of the Spectroscopical Society*, pp46 (2008)
- (5) T. Sakamoto, D. Sasakura, Y. Takada, K. Aida, Y. Fujimaki, T. Matsubara, T. Miura, T. Terahara, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Qualitative investigation of tulobuterol transdermal (TDDS) tapes using near infrared spectroscopy and imaging, *Proceeding of the first Asian symposium and the 24<sup>th</sup> Japanese NIR forum*, 170-171 (2008)
2. 学会発表
- (1) T. Sakamoto, A. Portieri, D. Sasakura, T. Matsubara, T. Miura, P. Taday, D. Amone, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Terahertz spectroscopy and imaging study for quality evaluation of generic drugs I. Ciprofloxacin hydrochloride tablets, Annual Meeting of International Pharmaceutical Federation (FIP2008), 2008. 8 (Basel, Switzerland)
- (2) 佐々木哲朗, 坂本知昭, 田邊匡生, 小山 裕, 西澤潤一, 川西 徹, 檜山行雄, ロイシンのテラヘルツスペクトル-テラヘルツ波による医薬品評価に向けて, 第69回秋季応用物理学会学術講演会, 2008年9月 (仙台市)
- (3) 坂本知昭, 田邊匡生, 佐々木哲朗, 小山 裕, 西澤潤一, 川西 徹, 檜山行雄, テラヘルツ波を用いた医薬品評価技術の開発に関する研究 I, 日本分析化学会第 57 年会, 2008 年 9 月 (福岡市)
- (4) A. Portieri, T. Sakamoto, T. Matsubara, T. Miura, Y. Hiyama, P. Taday, Screening of generic and counterfeit drugs by Terahertz pulsed spectroscopy and imaging: a study on Ciprofloxacin Hydrochloride Tablets, Annual Meeting of Eastern Analytical Symposium (EAS 2008), 2008. 10 (NJ, USA)
- (5) T. Sakamoto, D. Sasakura, Y. Takada, K. Aida, Y. Fujimaki, T. Matsubara, Y. Miura, T. Terahara, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Qualitative investigation of tulobuterol transdermal (TDDS) tapes using Near-Infrared Spectroscopy and Imaging, The 1<sup>st</sup> Asian NIR Symposium, 2008.10 (Tsukuba, Japan)
- (6) T. Sakamoto, T. Tanabe, T. Sasaki, Y. Oyama, J. Nishizawa, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Development of quality evaluation method for pharmaceuticals using terahertz wave - terahertz spectral features in re-crystallization DL mixture of amino acids and applicability for an optical purity analysis--, Annual Meeting of the Spectroscopical Society, 2008.11 (Miyagi, Japan)
- (7) 橋本政史, 田邊匡生, 坂本知昭, 佐々木哲朗, 川西 徹, 檜山行雄, 小山 裕, 西澤潤一, ロイシンのテラヘルツスペクトルにおける結晶状態の影響, 第 63 回冬季応用物理学会東北支部学術講演会, 2008 年 12 月 (仙台市)
- (8) 坂本知昭, A. Portieri, 笹倉大督, 松原智之, 三浦 剛, P. Taday, D. Amone, 川西 徹, 檜山行雄, テラヘルツパルス分光イメージング技術を用いた同薬効錠剤間の識別性及び密度分布の比較, 日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月 (京都市)

(9) 橋本政史, 田邊匡生, 坂本知昭, 佐々木哲朗, 川西 徹, 檜山行雄, 小山 裕, 西澤潤一, ロイシンのテラヘルツスペクトルにおける結晶状態の影響, 第56回春季応用物理学会東北支部学術講演会, 2009

年3月(米沢市)

G. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし.

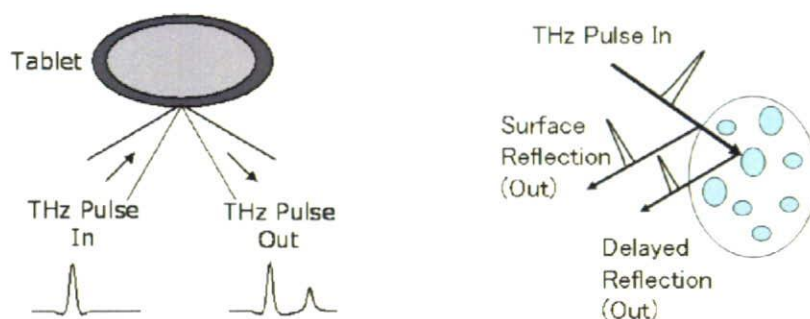


図1 コーティング層並びに内部異物(密度の変化)に起因するエコー・反射

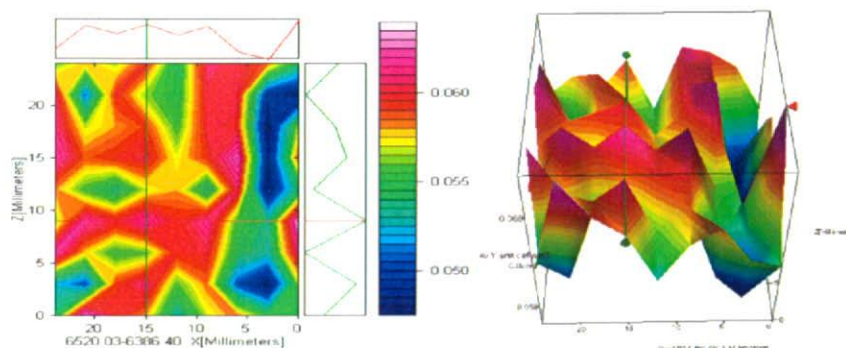


図2 市販TBR TDDSテープから得た NIRマクロスコピックマップ

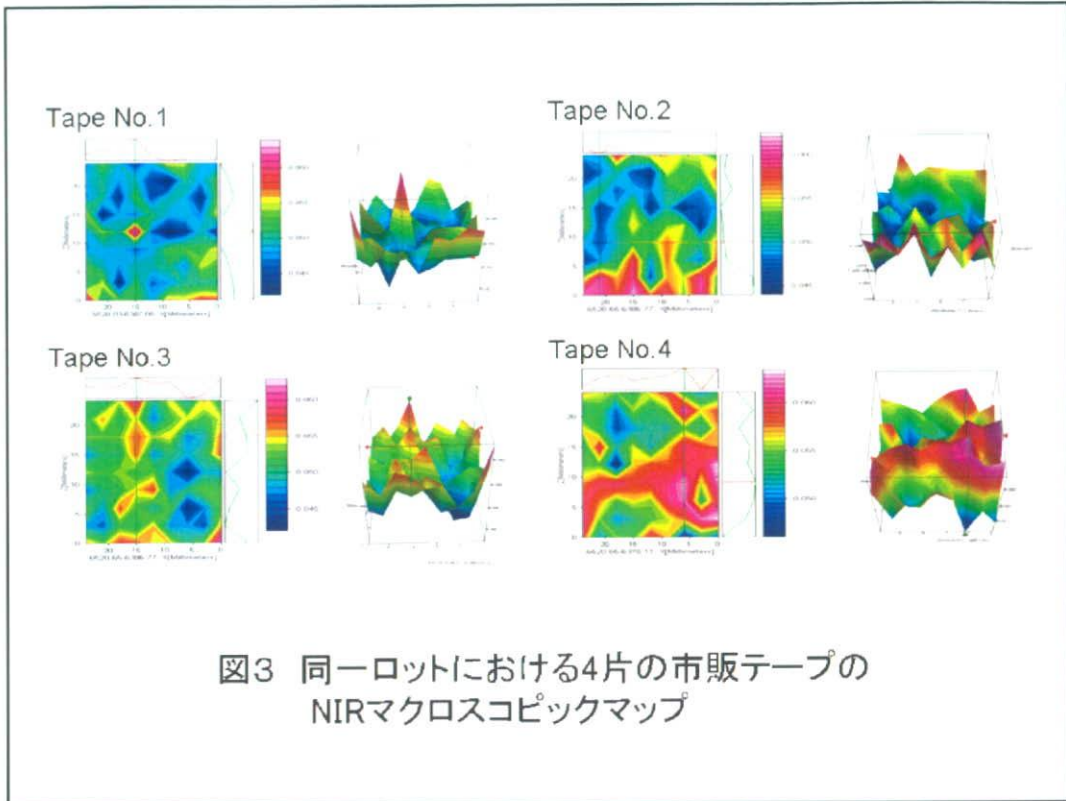


図3 同一ロットにおける4片の市販テープの NIRマクロスコピックマップ

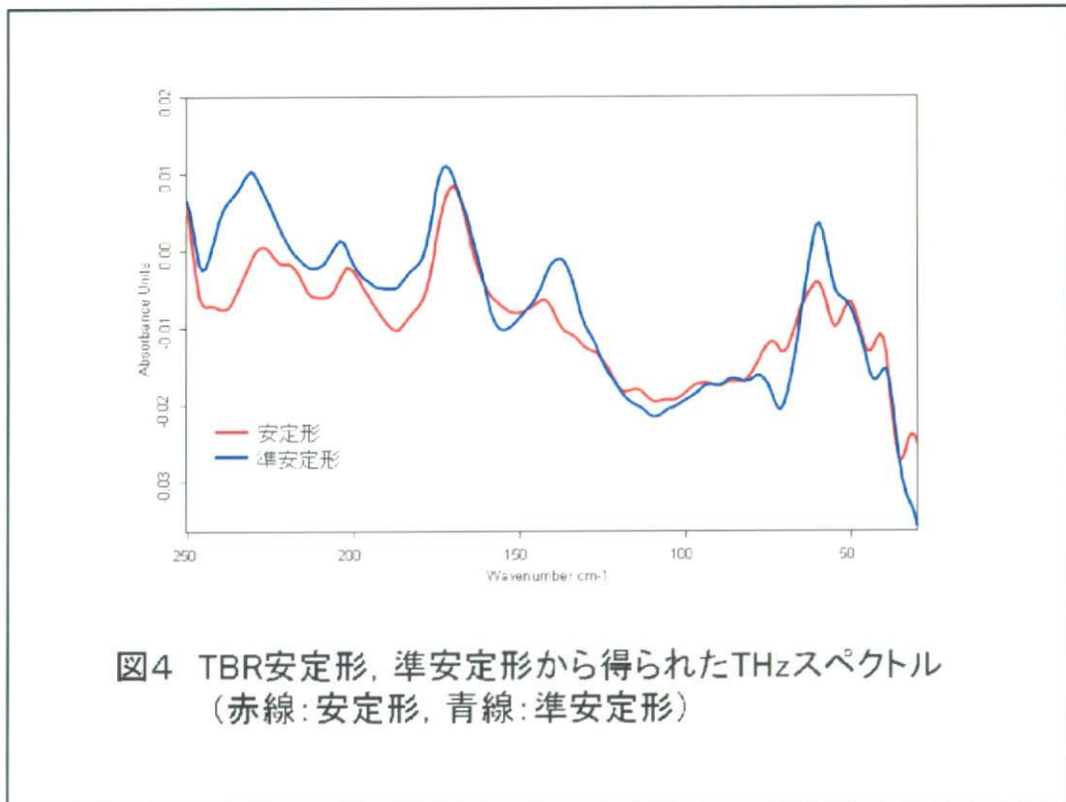


図4 TBR安定形, 準安定形から得られたTHzスペクトル (赤線:安定形, 青線:準安定形)

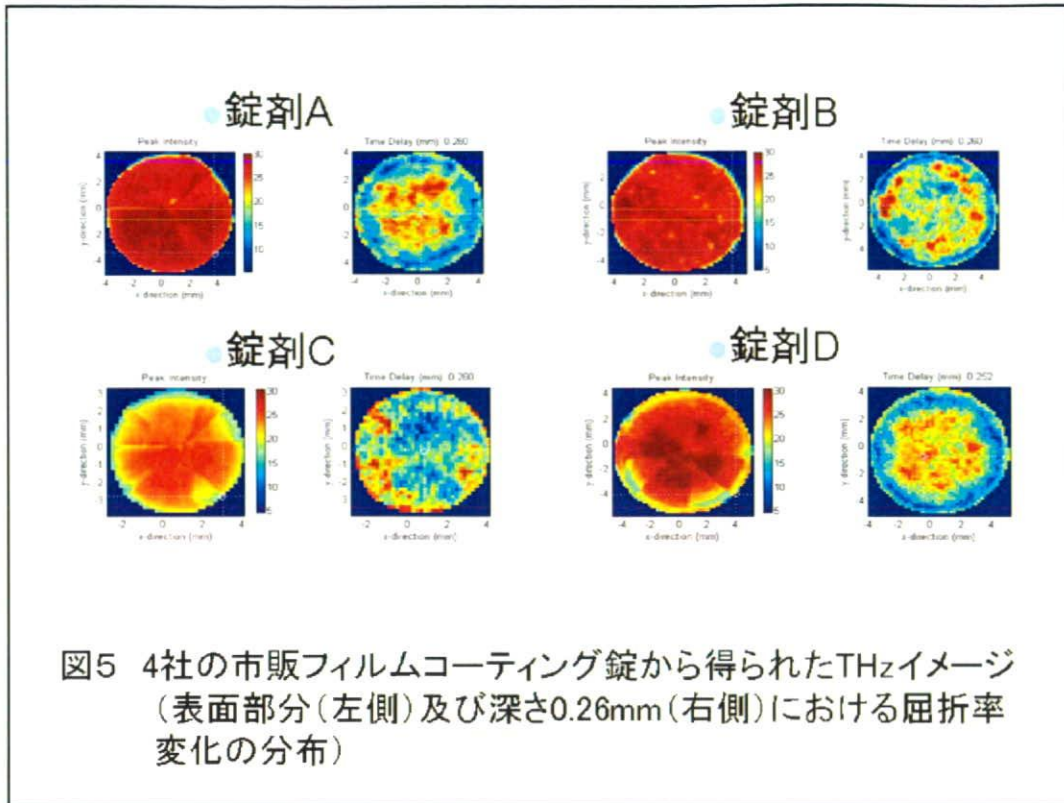


図5 4社の市販フィルムコーティング錠から得られたTHzイメージ（表面部分（左側）及び深さ0.26mm（右側）における屈折率変化の分布）

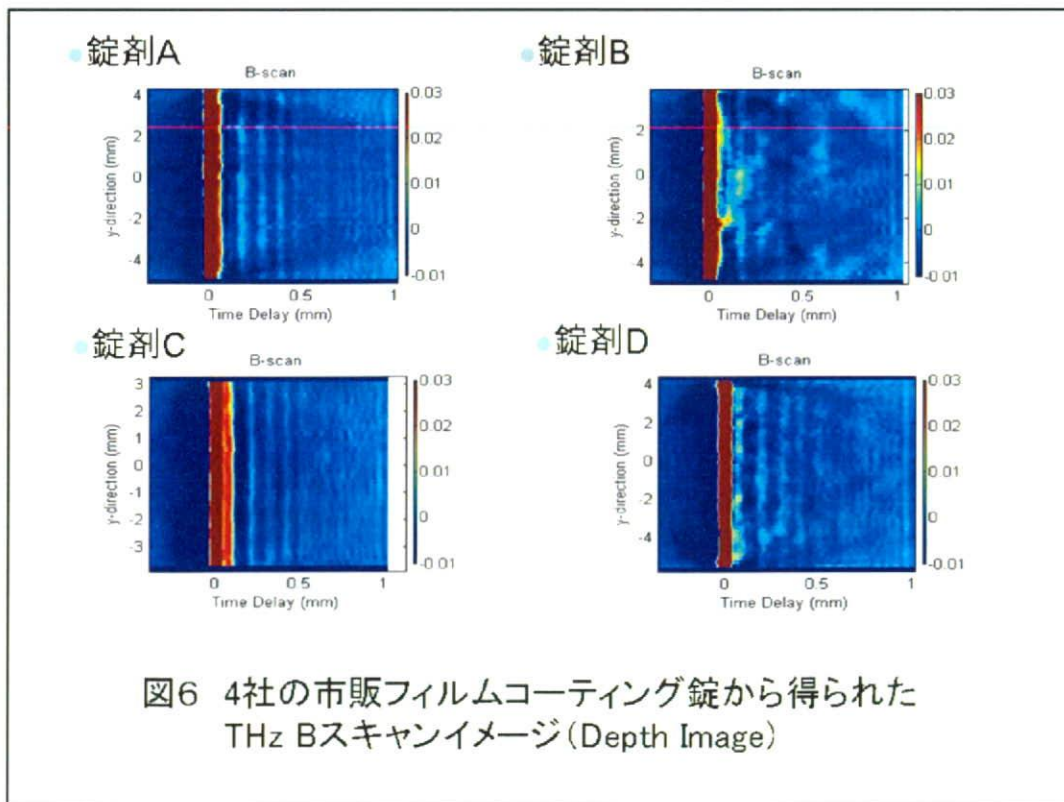


図6 4社の市販フィルムコーティング錠から得られたTHz Bスキャンイメージ (Depth Image)

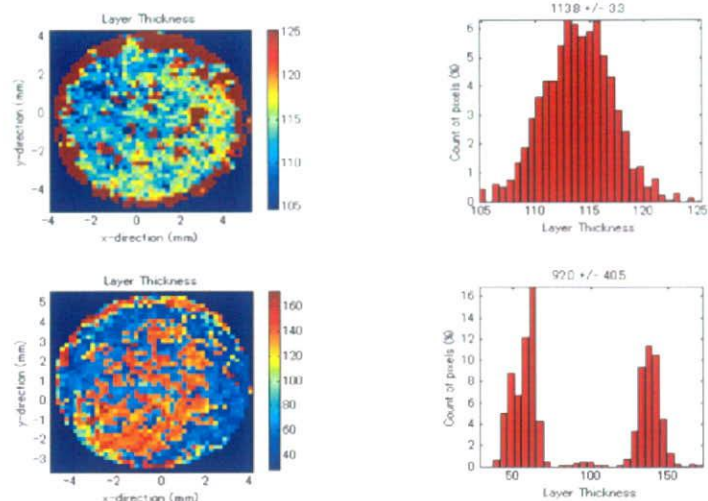


図7 コーティング厚の分布イメージ(左)と分布のヒストグラム(右)  
(上側:錠剤A, 下側:錠剤D)

Spectroscopy of **Alanine** as purchased and recrystallization

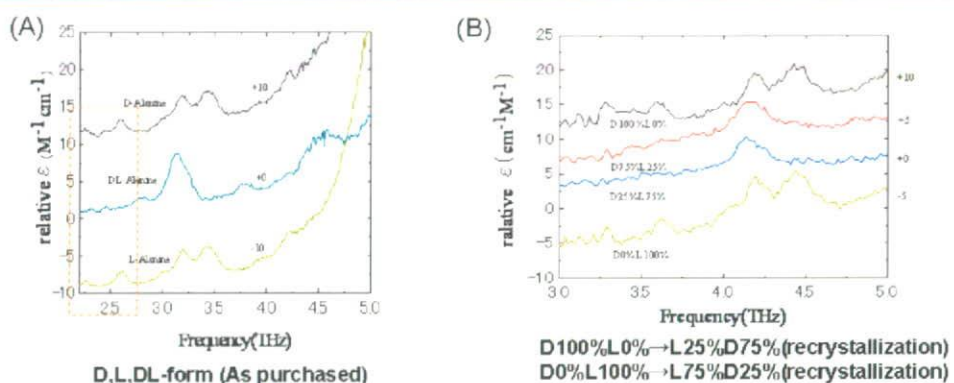
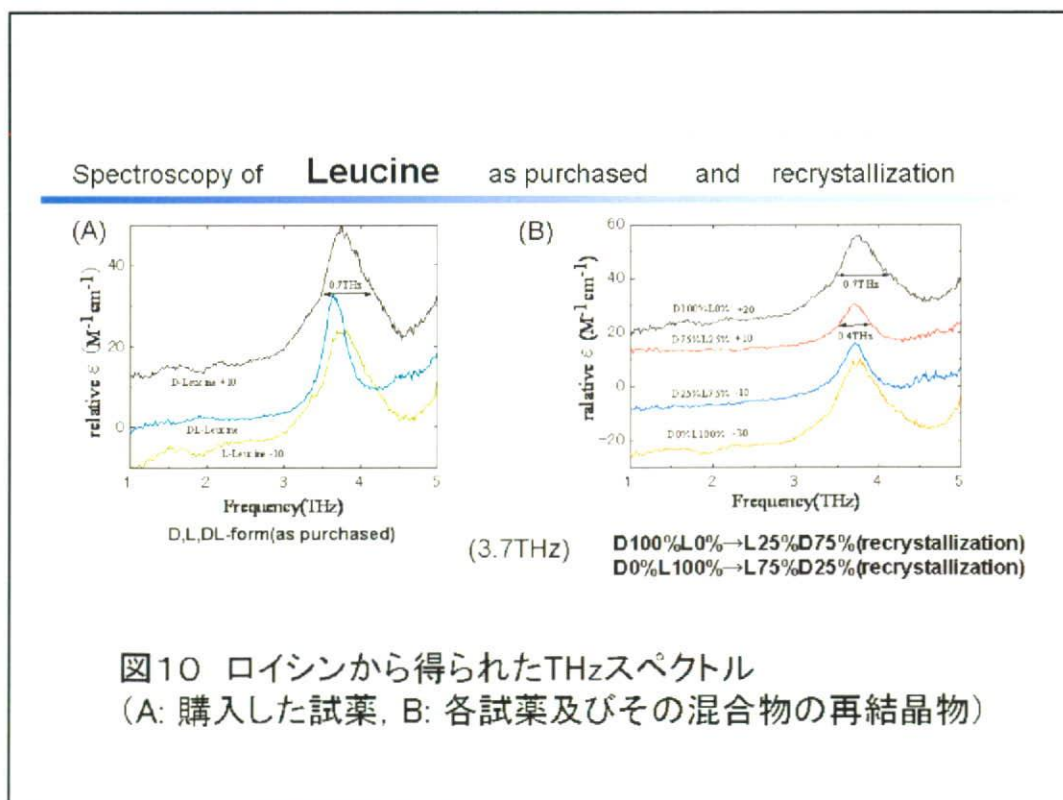
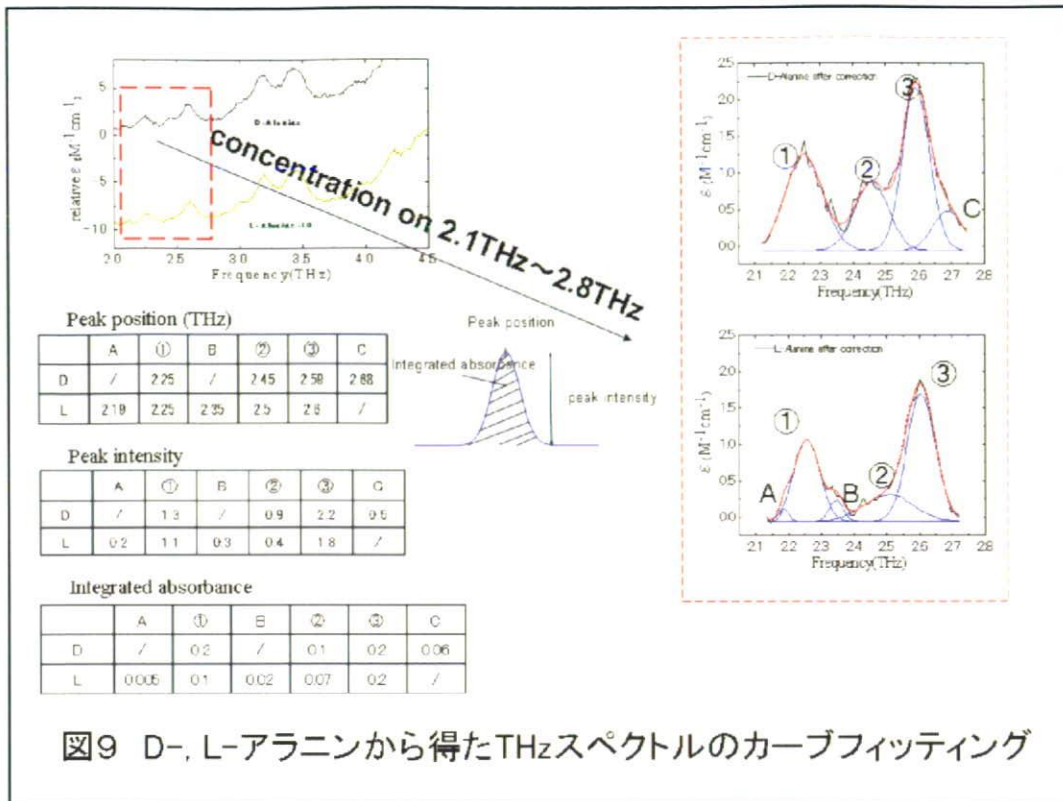
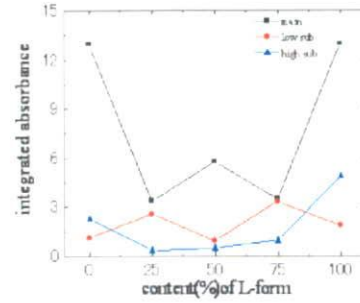
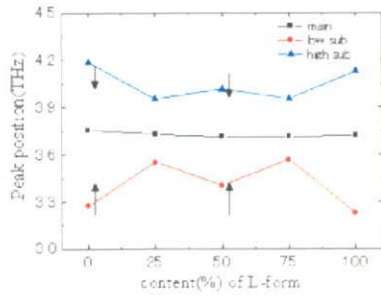
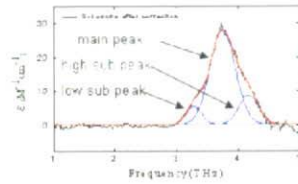


図8 アラニンから得られたTHzスペクトル  
(A: 購入した試薬, B: 各試薬及びその混合物の再結晶物)



3 peaks fit in each spectrum

- Low sub peak
- Main peak
- High sub peak



Symmetry : the axis of the rate, L50%D50%

L25%D75% → close to main peak  
L75%D25%

L25%D75% → Decrease in main peak  
L75%D25% → Increase in low sub peak

図11 ロイシンのTHzスペクトルにおけるカーブフィッティング及びL-ロイシン混在量に対するピーク強度とピーク面積の関係



## 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

本研究において共同研究を行っているテラビュー社研究所において、製剤機能性評価へのテラヘルツパルス分光分析の適用性を検討し、経皮吸収製剤等の品質管理監督システムにおける基礎分析技術導入のための共同研究を実施する

## 2. 旅行日程

テラビュー社研究所訪問

日程	出発地	到着地	訪問先
12/8	成田	ロンドン	
12/8	ロンドン	ケンブリッジ	
12/9 ～ 12/19			テラビュー社研究所
12/20	ケンブリッジ	ロンドン	
12/20	ロンドン	機中泊	
12/21	機中泊	成田	

## 3. 訪問機関及び訪問者

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

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。本年度の訪問では、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を含む製剤機能性評価のためのテラヘルツパルス分光イメージングの適用性研究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态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、結晶レジボアシステムをもつTDDSテープ中の主薬結晶の結晶化について、高分子固液体中の結晶化プロセスの解明のために主薬成分の準安定形結晶を製造し、安定形とのテラヘルツ波形の違いを検討し、テラヘルツ波領域に特徴的なスペクトルの違いを検出することができた。今後、TDDSテープ基剤中の主薬結晶化プロセスにおける結晶多形の影響並びにポリマー固液体中における結晶化現象について分子レベルでの解明に寄与することができるものと考えられ、製剤の開発研究に対する基礎情報を提供できるものと期待される。

また、テラヘルツパルス波の反射パルスの時間遅延を利用した錠剤のフィルムコーティング及び腸溶性コーティング膜厚の品質解析を行った。その結果、錠剤全周におけるコーティング厚の分布及び錠剤内部の圧密度分布について検討し、同薬効の複数製剤におけるコーティングの品質評価を行った。その結果、錠剤製造工程及びコーティング工程に起因する錠剤及びコーティングの物理的品質特性を解析することができた。これらのパルス波の特性を活かしたイメージング（視覚化）技術は、医薬品の開発段階における製剤特性の解析、製造現場における製造品質の解析において、従来の分析技術では評価が困難であった非破壊評価を可能とするばかりでなく、例えば収去試験など、流通医薬品の品質確認としても有用であり、偽造医薬品の識別を含めた幅広い応用が期待されている。

第 1 回アジア近赤外シンポジウム発表要旨

## Qualitative Investigation of Tulobuterol Transdermal (TDDS) Tapes using Near Infrared Spectroscopy and Imaging

Tomoaki Sakamoto,<sup>1</sup> Daisuke Sasakura,<sup>2</sup> Yasunori Takada,<sup>3</sup> Kazunosuke Aida,<sup>3</sup>  
Yasuto Fujimaki,<sup>4</sup> Tomoyuki Matsubara,<sup>2</sup> Tsuyoshi Miura,<sup>2</sup>  
Takaaki Terahara,<sup>3</sup> Toru Kawanishi<sup>1</sup> and Yukio Hiyama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, Tokyo 158-8501, Japan,  
E-mail: tsakamot@nihs.go.jp

<sup>2</sup>Bruker Optics K.K., Tokyo 110-0016, Japan

<sup>3</sup>TDDS Laboratory, Hisamitsu Pharmaceutical Inc., Tsukuba 305-0856, Japan

<sup>4</sup>Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute, Tokyo 125-0062, Japan

### Abstract

The objective of this work is to develop an evaluation method for crystallization of tulobuterol (TBR) in transdermal pharmaceuticals using near infrared spectroscopy (NIRS) and near infrared imaging (NIRI). The unique absorption, the first overtone of secondary amine was used for detection of TBR crystals in the matrix. More than 30 days of the duration process was needed to complete the crystallization of TBR in tulobuterol transdermal (TDDS) model tapes. A time-course distribution analysis of TBR crystals in the matrix was conducted using NIRI.

*Keywords: tulobuterol, transdermal tape, TDDS, crystallization*

### Introduction

An evaluation method for crystallization of tulobuterol (TBR) in transdermal pharmaceuticals using near infrared spectroscopy (NIRS) and near infrared imaging (NIRI) has been developed. TBR exists as crystal form in matrices to control its release rate from matrices into skin, because it has highly skin penetration. Although crystallization of TBR is very important for quality control of TBR Tapes, confirmation of TBR crystals in products is not possible by a commonly used release testing. Therefore, the end point of the crystallization manufacturing process depends on information obtained from the development stage of product. In this symposium, authors will present not only the development of NIRS/NIRI analysis for evaluation of crystallization process of TBR but also the comparison study of TBR distribution and microscopic investigation between the brand and generic products.

### Materials and methods

#### *Sample*

Model tapes were prepared by the tulobuterol transdermal (TDDS) Laboratory, Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc. (Tsukuba, Japan). Model tapes that contained 0 % w/w (R-0, placebo), and 10 % w/w (R-10) of TBR in a rubber matrix that consisted of polyisobutylene, polybutene, and lipocyclic petroleum resin, were prepared for this study. Small white crystals were seen in all areas of the matrix in the R-10 sample. TBR and other matrix adhesive solution ingredients were mixed and thoroughly stirred. The mixture was extended on a liner and residual solvents were removed by drying. The matrix was adjusted to a constant thickness (approximately 50  $\mu\text{m}$ ) and pasted onto a supporting board. A polyethylene terephthalate (PET) film was selected for the liner and the supporting board of the model tapes. Then, the sample was cut to a size of 36 mm diameter. TBR crystals in the model tapes were generated by leaving the sample to stand.

Brand and generic products were purchased from commercial source.

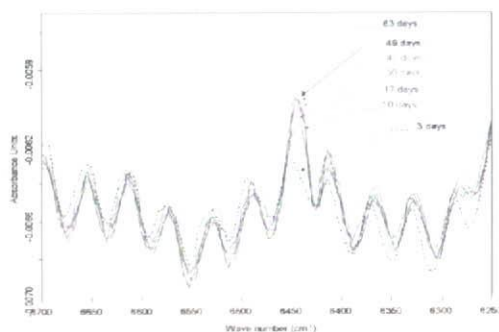
#### *Spectral acquisition*

The Fourier transform (FT)-NIR spectrometer model MPA (Bruker Optics, Ettlingen, Germany) was used for spectral acquisition and to make macroscopic (spatial resolution: 3 mm)

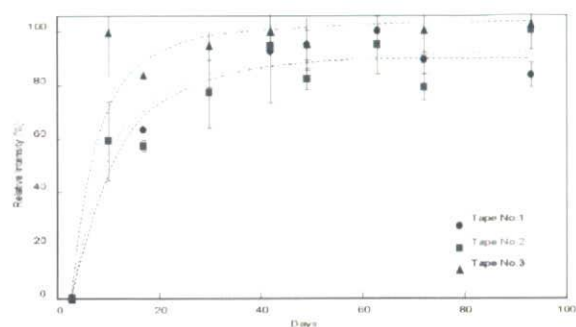
NIR chemical maps. The VERTEX 70 with the infrared microscope model HYPERION 2000 (Bruker Optics, Ettlingen, Germany) was used for acquiring NIR chemical images. Resolution, scan numbers were 2  $\text{cm}^{-1}$ , 64 scans for the MPA, 16  $\text{cm}^{-1}$ , 32 scans for the VERTEX70, respectively. Measurement range of both analyses was 8000  $\text{cm}^{-1}$  to 4000  $\text{cm}^{-1}$ . In case of macroscopic NIR chemical maps, resolution and scan numbers were set at 4  $\text{cm}^{-1}$  and 64 scans, respectively.

### Data analysis

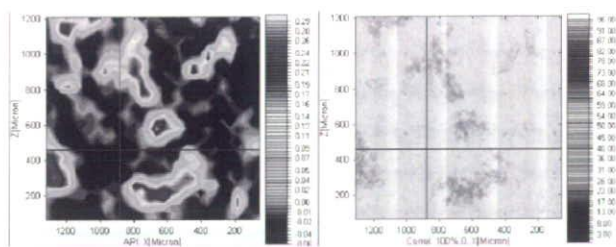
Data analysis was performed with OPUS 6.5 software (Bruker Optics, Ettlingen, Germany). The unique peak at 6450  $\text{cm}^{-1}$  based on crystallization and its integrated values were used to detect TBR crystals and to make chemical images. Relative intensities (%) of TBR absorptions were calculated for estimating of crystallization rate of TBR.



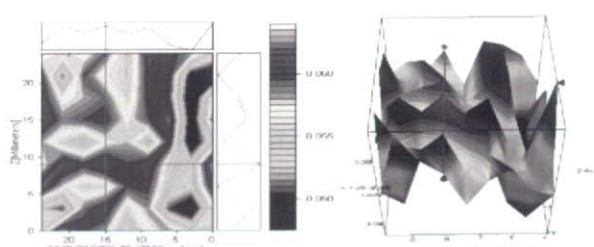
**Figure 1.** Time-course of the unique near infrared absorbance of tulobuterol (TBS) crystals in tulobuterol transdermal (TDDS) model tapes.



**Figure 2.** Day-relative peak intensity correlation of tulobuterol (TBS) crystallization.



**Figure 3.** Near infrared chemical image (Left) and microphotograph (Right) of tulobuterol (TBS) crystals in tulobuterol transdermal (TDDS) model tapes.



**Figure 4.** Typical macroscopic near infrared map and three dimensional (3D) map of tulobuterol (TBS) crystals in commercial tape.

### Results and discussion

Detecting the unique peak against crystallization provided distribution information of TBR crystals in matrix (Figure 1). Estimation of the end point of crystallization of TBR in the model tapes was possible by observing time-course changes of the crystal distribution (Figure 2). Moreover, the growth of bulk of TBR crystals was traceable chemically using the microscopic NIR chemical imaging technique (Figure 3). The other hands, a macroscopic NIR chemical mapping by measuring 15 x 15 mm area, which can cover the most of a commercial tape area, could provide rough distribution information of crystals in commercial tapes quickly. The macroscopic maps obtained from several commercial tapes which were made from one batch showed un-uniformly distribution of TBR crystals in each tape (Figure 4). This result suggests the bulks of TBR crystal were generated irregularly in the matrices. Moreover, this method was applied to detect TBR crystals in 7 kinds of generic tapes. No any unique peak which shows an existence of crystals were observed in all generic tapes prescribed by different way to control release rate compared with the brand product. This approach was also applicable to confirm TBR crystal in commercial tapes.