

図7 2種類の湿式造粒製錠プロセスから得た造粒物及び錠剤、並びに主薬及び乳糖の標準物質から得たテラヘルツスペクトル (50 cm<sup>-1</sup> - 37 cm<sup>-1</sup>)

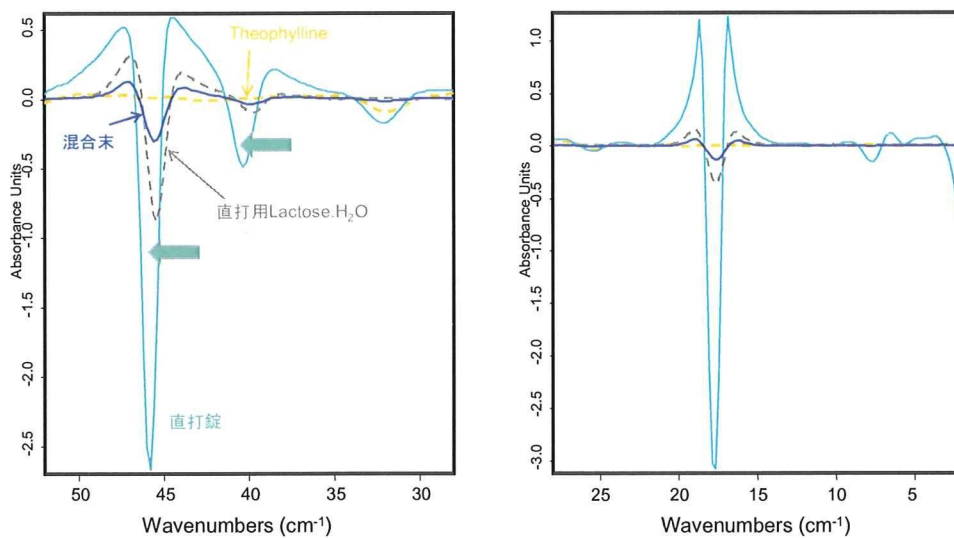


図8 直打法における打錠によるテラヘルツ吸収の変化 (非破壊透過測定)  
(左: 55 cm<sup>-1</sup> - 30 cm<sup>-1</sup>, 右: 25 cm<sup>-1</sup> - 2 cm<sup>-1</sup>)

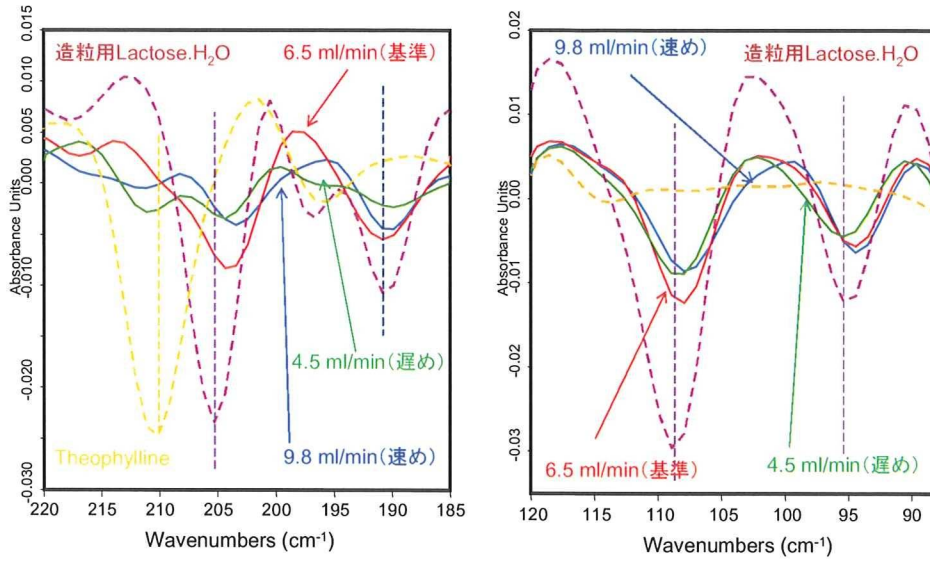


図9 液速の異なる流動層造粒における造粒物の  
テラヘルツ吸収の変化  
(左: 220 cm⁻¹ - 180 cm⁻¹, 右: 120 cm⁻¹ - 80 cm⁻¹)

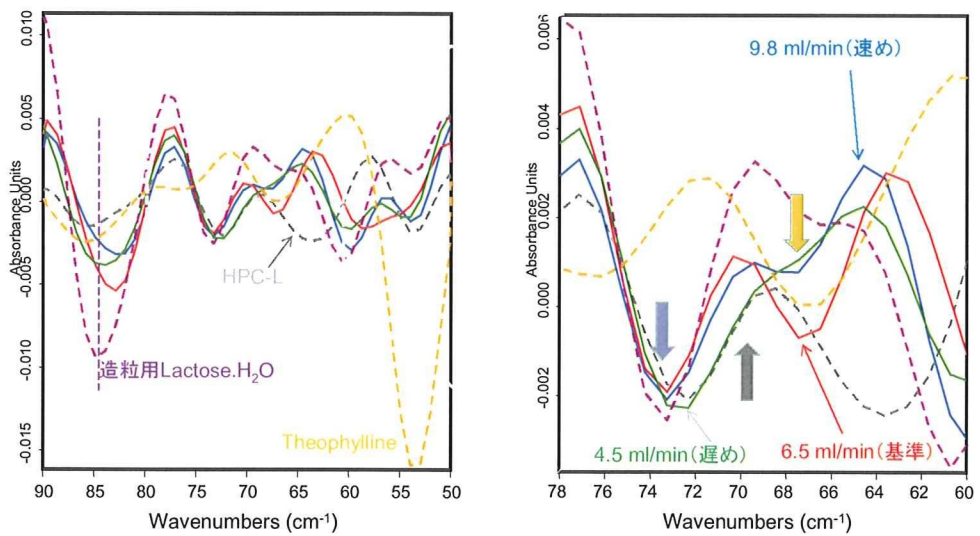


図10 液速の異なる流動層造粒法におけるテラヘルツ吸収の変化  
(左: 90 cm⁻¹ - 50 cm⁻¹, 右(拡大): 78 cm⁻¹ - 60 cm⁻¹)

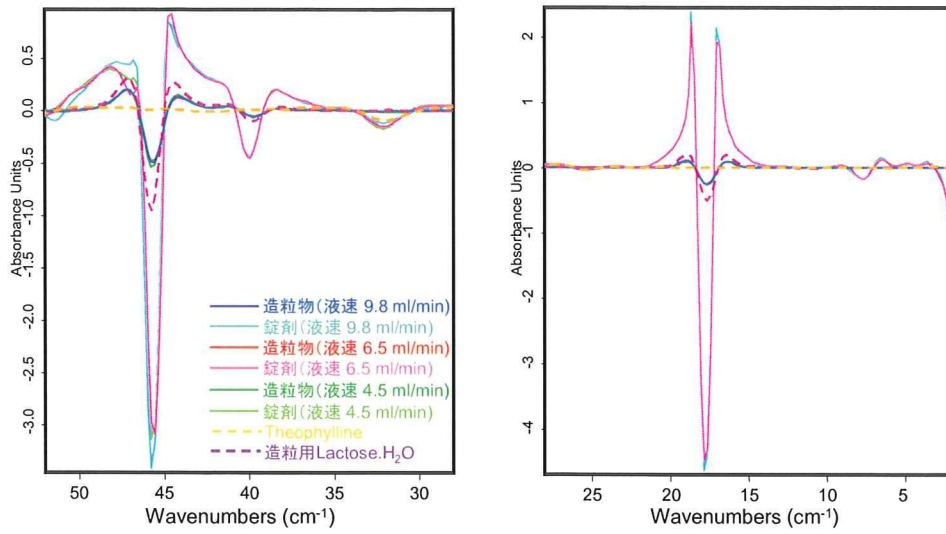


図11 液速の異なる流動層造粒により製した造粒物及び錠剤並びに主薬及び乳糖の標準物質から得たテラヘルツ吸収 (左: 50 cm<sup>-1</sup> - 30 cm<sup>-1</sup>, 右: 25cm<sup>-1</sup> - 2 cm<sup>-1</sup>)

## 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、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 ～ 12/16			テラビュー社研究所
12/17	ケンブリッジ	ロンドン	
12/17	ロンドン	機中泊	
12/18	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 (12/9～12/16)

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、共同研究として製錠工程に由来する造粒物及び錠剤中の構成成分のテラヘルツ吸収及び相互作用等を分子レベルで調べ、振動分光学的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法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。

各構成成分のテラヘルツ吸収と帰属については解析中であるが、異なる製錠プロセス及び製造条件の違いから、結晶形の変化や分子間相互作用に由来する変化と思われる

るピーク位置のシフト現象及び波形の違いが観察されており，近い将来，製造工程に由来する構成成分の分子レベルでの物理化学的機構が解明できるものと期待される。

第 10 回アジア分析科学シンポジウム発表要旨

**Chiral analysis of amino acids using terahertz spectroscopy**

Tomoaki Sakamoto<sup>1</sup>, Tadao Tanabe<sup>2</sup>, Tetsuo Sasaki<sup>3</sup>, Yutaka Oyama<sup>2</sup>, Jun-ichi Nishizawa<sup>3</sup>, Toru Kawanishi<sup>1</sup>, Yukio Hiyama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, Tokyo 158-8501, Japan

<sup>2</sup>Graduate School of Engineering, Tohoku University, Sendai 980-8579, Japan

<sup>3</sup>Center for Priority Area, Tokyo Metropolitan University, Tokyo 192-0397, Japan

**Purpose**

Electric-magnetic wave of terahertz (THz) region (100 GHz to 10 THz, 3 cm<sup>-1</sup> to 333 cm<sup>-1</sup>) provides information about inter-molecular force such as hydrogen bond, and crystal structure of organic samples. In the pharmaceutical and chemical industries, discrimination of polymorphs, detection of finger-print waveforms of several active drugs, illegal drugs and explosives has been reported by THz spectroscopy. However, fundamental THz spectroscopic properties have not been achieved yet. The authors will report about our research results concerning applicability of THz spectroscopy for pharmaceutical quality evaluation.

**Experimental**

Measurements of THz spectra were performed by a GaP THz signal generator system equipped with a pyroelectric detector. Re-crystallized D, L-leucine, D, L-alanine and their mixtures with several levels of concentration ratio were obtained from water. These samples were measured in the range from 33 cm<sup>-1</sup> (1 THz) to 167 cm<sup>-1</sup> (5 THz).

**Results and discussion**

Re-crystallized D, L-leucine mixtures characterized the characteristic THz spectral features, and the half width of peaks tended to be narrower compared with those of mixture of them. The absorption peaks shifted to the lower (approx. by 3 cm<sup>-1</sup>). It was suggested that this phenomenon was caused by the change of crystal structure due to re-crystallization of D, L-mixtures. In case of alanine, peak separation of the range from 70 cm<sup>-1</sup> (2.1 THz) to 93 cm<sup>-1</sup> (2.8 THz) demonstrated the different peak intensity between D- and L-enantiomers. Although further study should be needed to explain detail of this phenomenon, possibility of chirality discrimination is shown in this study. In this symposium, authors will present applicability of THz spectroscopy for chirality analysis of the two amino acids.



## Chiral analysis of amino acids using terahertz spectroscopy

National Institute of Health Sciences, Japan  
Division of Drugs  
Tomoaki Sakamoto, Ph.D.  
tsakamot@nihs.go.jp

### Co-authors

- Tadao Tanabe, Ph.D.: Graduate School of Engineering, Tohoku University
- Yutaka Oyama, Ph.D.: Graduate School of Engineering, Tohoku University
- Tetsuo Sasaki, Ph.D.: Center for Priority Area, Tokyo Metropolitan University
- Junichi Nishizawa, Ph.D.: Center for Priority Area, Tokyo Metropolitan University
- Toru Kawanishi, Ph.D.: Division of Drugs, National Institute of Health Sciences
- Yukio Hiyama, Ph.D.: Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

### Introduction

- Electric-magnetic wave of terahertz (THz) region (100 GHz to 10 THz,  $3\text{ cm}^{-1}$  to  $333\text{ cm}^{-1}$ ) provides information about inter-molecular force such as hydrogen bond, and crystal structure of organic samples. In the pharmaceutical and chemical industries, discrimination of polymorphs, detection of finger-print waveforms of several active drugs, illegal drugs and explosives has been reported by THz spectroscopy. However, fundamental THz spectroscopic properties have not been achieved yet. We report about THz spectroscopic investigation using re-crystallized D-, L-Leucine and alanine, and their mixtures.

# Terahertz (far-infrared) region

frequency	1 MHz (10 <sup>6</sup> )	1 GHz (10 <sup>9</sup> )	1 THz (10 <sup>12</sup> )	1 PHz (10 <sup>15</sup> )	1 EHz (10 <sup>18</sup> )
wavelength	300 m	300 mm	300 μm (33 cm <sup>-1</sup> )	300 nm	3 Å
	radio waves			light waves	

## Terahertz area

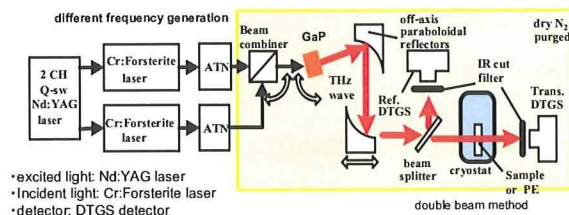
• Organismic molecules (such as protein) change their forms in room temperature(300K)

• Room temperature (300K) corresponds 6THz(=200 cm<sup>-1</sup>)

↓  
very useful

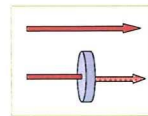
Terahertz vibration { hydrogen bonding  
van der Waals' force

## GaP-THz generation system



- excited light: Nd:YAG laser
- Incident light: Cr:Forsterite laser
- detector: DTGS detector
- measurement area: 0.6-6THz
- measurement step: 15GHz

$$\text{Transmittance(\%)} = \frac{\text{Sample: } \frac{I \text{ (mV)}}{I_0 \text{ (mV)}}}{\text{Polyethylene: } \frac{I \text{ (mV)}}{I_0 \text{ (mV)}}} = T \times 100$$



## Amino acids used in this study

**Alanine**

- 2<sup>nd</sup> smallest amino acid
- chirality { L form: sweet  
D form: sweet

Alanine

molecular formula:  
C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>

molecular weight:  
89.09 g/mol

**Leucine**

- essential amino acids
- chirality { L form: bitter  
D form: sweet

Leucine

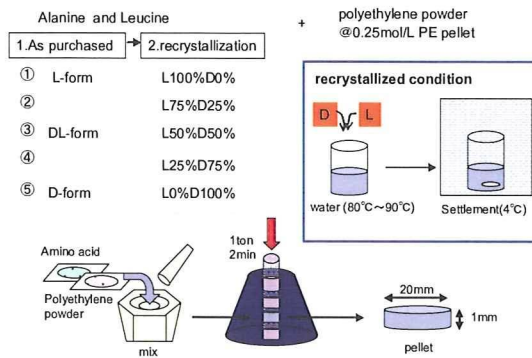
molecular formula:  
C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>

molecular weight:  
131.17 g/mol

○ hydrogen    ● nitrogen  
● carbon     ● oxygen



## Experimental



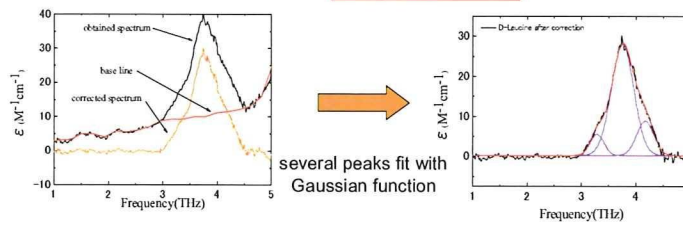
## Analysis of THz absorption

### Lambert-Beer Law

$$A = -\log T, \quad \epsilon = \frac{A}{c \cdot l}$$

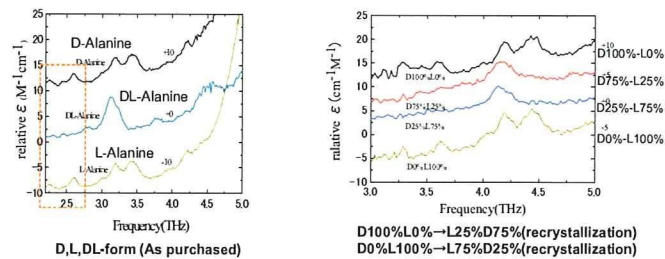
A: absorbance  
c: concentration  
l: thickness  
 $\epsilon$ : molar absorbance

pellet  
l: 0.1cm  
c: 0.25mol/l



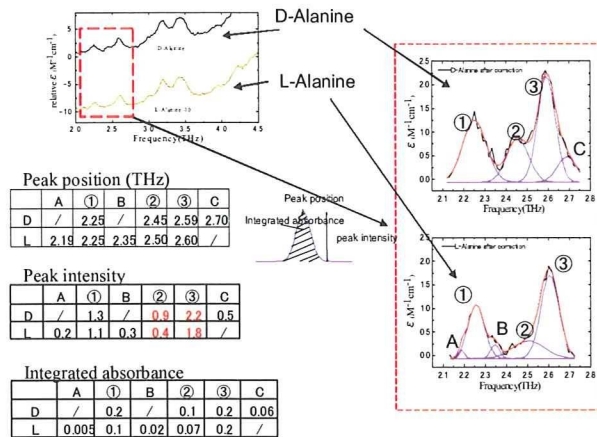
- ① Base line correction for the spectrum
- ② peak separations of the spectrum
- ③ analyses of each peaks

## THz spectra of Alanine

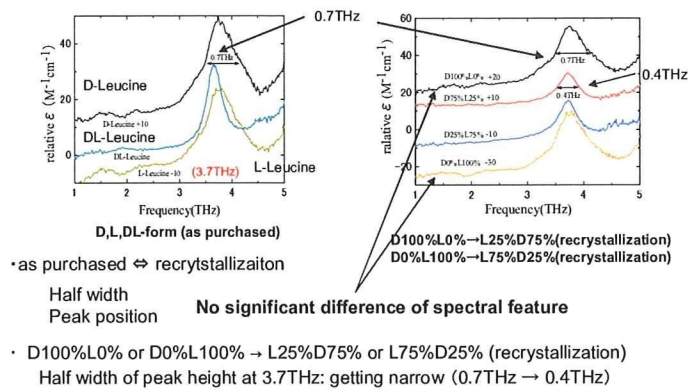


- as purchased ⇔ recrystallization  
Peak intensity: Small → Large
- D100%L0% or D0%L100% → L25%D75% or L75%D25%(recrystallization)  
Several peaks or one peak

## Peak fitting of THz spectra obtained from alanine



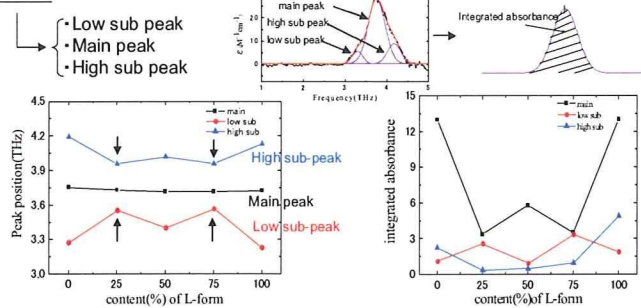
## THz spectra of leucine



## Change of the integrated values of peaks

L0%D100%  $\rightarrow$  L25%D75%  $\rightarrow$  L50%D50%  $\rightarrow$  L75%D25%  $\rightarrow$  L100%D0% (recrystallization)

3peaks fit in each spectrum



L25%D75%  $\rightarrow$  Close to main peak  
L75%D25%

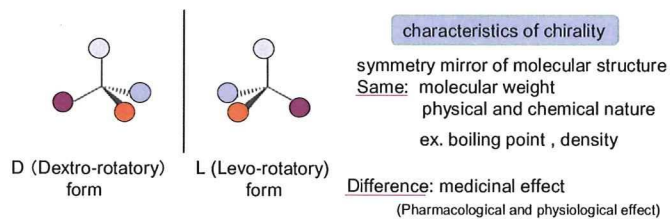
L25%D75%  $\rightarrow$  Decrease in the main peak  
L75%D25%  $\rightarrow$  Increase in the low sub-peaks  
Integrated value

## Optical rotation of re-crystallized leucine mixture

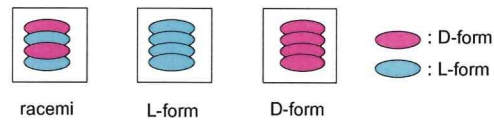
L100%	15.576±0.013
L75%-D25%	0.116±0.009
L50%-D-50%	0.102±0.020
L25%-D-75%	-0.058±0.011
L0%(D100%)	-15.738±0.016

Isomerization in the aqueous solution and thermoisomerization of the enantiomer was not observed.

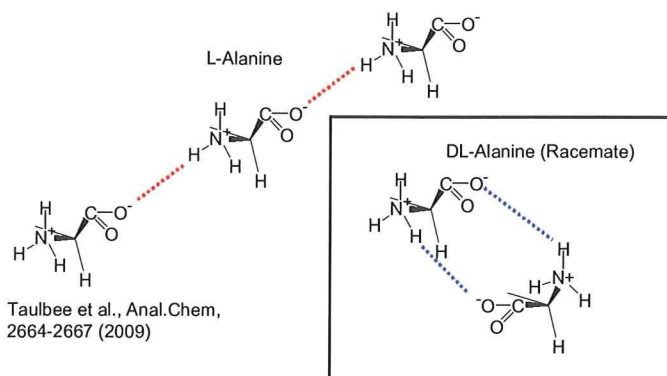
## Chirality and hydrogen bond



There are 3 types



## Hypothesis of hydrogen bond network of alanine racemate





## Conclusions

- THz spectroscopy provide information about production-related difference which might be derived from crystalline structural changing.
- Difference of THz spectral feature between the purchased D- and L-alanine was detected.
- Change of hydrogen bond network between adjacent molecules based on the racemization of enantiomers would be detected by THz spectroscopy.
- THz spectroscopy would be applicable to investigate a status of hydrogen bond network in crystalline compounds.

国際テラヘルツテクノロジーフォーラム発表要旨

## Coating evaluation of commercial tablets using Terahertz Pulsed Spectroscopy and Imaging

Tomoaki Sakamoto, Toru Kawanishi and Yukio Hiyama

National Institute of Health Sciences, 1-18-1, Kami-yoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

Alessia Portieri, Philip F. Taday and Donald D. Arnone

TeraView Limited, Platinum building, St. John's Innovation Park, Cambridge CB4 0WS, United Kingdom

Daisuke Sasakura, Tomoyuki Matsubara, Tsuyoshi Miura

Bruker Optics K.K., Takara Building 6F, 1-6-4, Taito, Taito-ku, Tokyo 110-0016, Japan

**Abstract—** In this study the authors have investigated coating thickness variations in film- and enteric-coated commercial tablets by means of Terahertz Pulsed Spectroscopy and Imaging (TPS/TPI). Unique THz images of density distribution in these commercial tablets were also obtained. Coating thickness, and its distribution, density of components by compression, and defects on the surface of these tablets, could be observed by TPS/TPI technique.

### I. INTRODUCTION

Time-Domain THz Spectroscopy and Imaging (TDS / TDI) can be used to acquire structural and physical information such as an existence of layers and a change of density by delayed reflectance derived from a change of refractive index of THz pulse. The time-function obtained from TDS/TPI also provides information such as a thickness of coating layer. In this study, CPF<sub>X</sub>.HCl film-coated tablets and ASP enteric coated tablets, which are important and widely used, were selected. In both tablets, the coating has very important role to protect degradation of API by light and/or humidity for the former tablet and to prevent disintegration of tablet in a stomach for the latter tablet. The authors examined applicability of THz Pulsed Imaging technique to analyze the coating status and the density of components inside tablet and to evaluate its distinguishability among several kinds of commercial tablets which have same clinical application.

### II. EXPERIMENTAL

#### A. Materials

Four kinds of CPF<sub>X</sub>.HCl tablets and three kinds of ASP tablets were purchased from commercial source. Polyethylene (< 80 $\mu$ m) that was used to prepare the sample pellets was purchased from Induchem AG (Volketswil, Switzerland).

#### B. Instruments and Measurement conditions

THz images of tablets were obtained using TPI imega 2000 system "Coating Scan" (TeraView Limited, Cambridge, UK). The rapid scan mode was used and images were constructed at 100 $\mu$ m of spatial resolution.

### III. RESULTS AND DISCUSSIONS

#### A. Ciprofloxacin hydrochloride Film-coated tablets

1) *Plane THz images at 260 $\mu$ m depth:* Figure 1 shows the THz images of distribution of relative refractive index changes in the plane of 260  $\mu$ m depth from the surface of the tablets. In the images of the tablets A and D, the changes of refractive indices at the center of the tablets were larger than the edge of the tablets. And the tablet B showed comparatively large change of refractive indices through the wider area of tablet. In the image of the tablet C, the small areas which had comparatively small change of refractive indices were observed in the center of the tablet. Then, the area which had relatively higher refractive indices was observed at the edge of the tablet. These observations indicate that physical or mechanical status, such as

uneven distribution of various particle sizes of granules or uneven penetration of compression force in a mortar derived from the manufacturing process will change a density of tablet components.

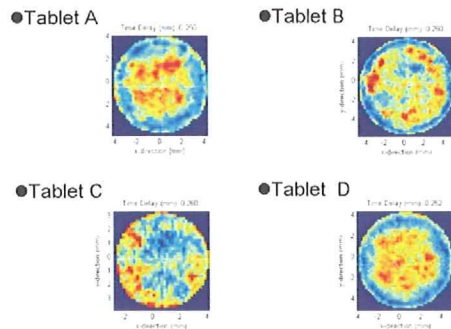


Fig.1 THz images of four kinds of the commercial tablets (at the 260 $\mu$ m depth from the surface)

2) *In depth images*: The depth (B-Scan) THz images obtained from the commercial tablets A-D are shown in Fig. 2. The thickness of the coating layers in these tablets are approximately 100  $\mu$ m. The left side and the right side of the bold line represent an air, and the inside of the tablet, respectively. The echoes which show several layers formed by compression are observed. The definite layers up to 1 mm-depth and up to 0.5 mm-depth were observed in the Tablet A and C, respectively. The fuzzy echoes were observed in the Tablet D. On the other hand, no definite but layer-like echoes were observed in the Tablet B. And those observations suggest that the force of compression was unevenly penetrated into the tablet.

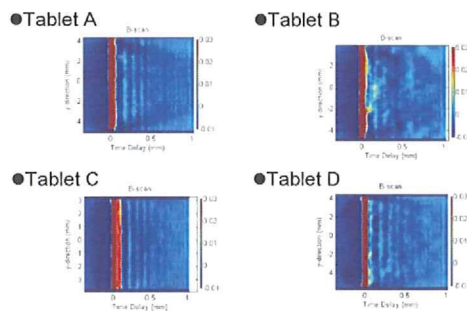


Fig.2 Depth (B-Scan) THz images of four kinds of the commercial tablets (The right side from the bold lines represents inside tablets)

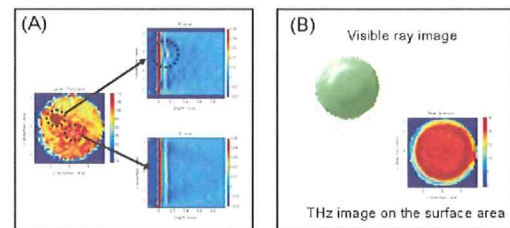


Fig. 3 THz images of ASP tablet A (A, Left: distribution of coating thickness, Right: depth images. B: the visible ray image (Left) and the THz image on the tablet surface (Right))

### B. Aspirin Enter-coated tables

Figure 3 (A) shows the THz images concerning distribution of the coating thickness on the ASP tablet. The depth THz images which are shown in the right side of Fig 3 (A) represent the vertical planes against y-direction at the suitable x-points located in the broken circles which are seen in the images. The coating thicknesses in the circle in the above B-scan image distribute homogeneity, and the range of the coating thickness is from 95  $\mu$ m to 100  $\mu$ m. On the other hand, the circle in the below B-Scan image is shown the area which has comparatively high coating thickness, more than 110  $\mu$ m. The visible ray image and the THz image on the tablet surface area obtained from the ASP Tablet are also shown in Fig.3 (B). The surface of the tablet is very smooth, and no protuberance on the surface at the high coating thickness area is observed. Moreover, the above B-scan image indicates an existence of hollow on the surface of the plain tablet (Fig.3 (A)). The below B-scan image shows the flat coating layer. These results suggest that the hollow on the surface of the plain tablet was buried by sprayed coating liquid and then additional sprayed coating liquid made flat coating layer and smooth surface on the tablet.

## IV. CONCLUSION

Coating thicknesses and their distribution, a density of components by compression, and hollows on a surface of tablet, which are based on detecting the delayed reflection of THz pulse can be observed by THz imaging technique. Detection of a coating status and a physical status change of tablet inside would contribute not only

for identification of manufacturing quality but also for qualitative confirmation of commercial tablets including fake and/or defective products. THz pulsed spectroscopy and imaging technique will be useful as a non-destructive analytical tool for quality control of commercial tablets.

#### ACKNOWLEDGMENT

This study was supported in part by a research grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (H20-iyaku-ippan-004).



## Coating evaluation of commercial tablets using Terahertz Pulsed Spectroscopy and Imaging

OTomoaki Sakamoto<sup>1</sup>, Alessia Portieri<sup>2</sup>, Daisuke Sasakura<sup>3</sup>, Tomoyuki Matsubara<sup>3</sup>, Tsuyoshi Miura<sup>3</sup>, Philip F. Taday<sup>2</sup>, Donald D. Arnone<sup>2</sup>, Toru Kawanishi<sup>1</sup>, Yukio Hiyama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, 1-18-1, Kami-yoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

<sup>2</sup>TeraView Ltd., Platinum Building, St John's Innovation Park, Cambridge CD4 0WS, United Kingdom

<sup>3</sup>Bruker Optics K.K., 1-6-4, Taito, Taito-ku, Tokyo 110-0016, Japan

### Introduction

Time-Domain THz Spectroscopy and Imaging (TDS / TDI) can be used to acquire structural and physical information such as an existence of layers and a change of density by delayed reflectance derived from a change of refractive index of THz pulse. The time-function obtained from TDS/TPI also provides information such as a thickness of coating layer. In this study, CPFX.HCl film-coated tablets and ASP enteric coated tablets, which are important and widely used, were selected. In both tablets, the coating has very important role to protect degradation of API by light and/or humidity for the former tablet and to prevent disintegration of tablet in a stomach for the latter tablet. The authors examined applicability of THz Pulsed Imaging technique to analyze the coating status and the density of components inside tablet and to evaluate its distinguishability among several kinds of commercial tablets which have same clinical application.

### Materials and Instruments

**Commercial Tablets:**  
 Ciprofloxacin Hydrochloride tablets (CPF.X.HCl Tab): Film-coated Tab.  
 Aspirin Tablets (ASP Tab): Enteric-coated Tab.

**Instruments:**  
 TPS Spectra 1000 (TeraView Ltd., UK)  
 Measurement range: 120cm<sup>-1</sup>-2cm<sup>-1</sup>  
 Resolution: 1.5cm<sup>-1</sup>, Scan number: 1800  
 TPI Imaga 2000 system (Coating Scan) (TeraView Ltd., UK)  
 Scan mode: Rapid  
 (at 100µm spatial resolution)



Fig.4 Photograph of THz radiation and detector port. (A tablet is attracted at the top of the vacuum arm)

### Conclusion

- Differences of the density distribution and the masses of the components of tablets were clearly detected due to the refractive index changes.
- Distinction of the same kinds of commercial tablets from different manufacturers by THz images were possible.
- The depth THz images provided visual information of density changes of tablet components based on the echoes of THz pulse.
- Two peaks of the coated layer thicknesses distribution were observed in the commercial tablet (CPF.X.HCl Tablets).
- The depth THz images of ASP tablet presented a hollow of the surface of the core tablet.
- Coating analysis using THz imaging can detect some defect of not only tablet coating but also a core tablet on the commercial tablets non-destructively.
- It would be possible to distinguish about differences of physical properties between a legal and an illegal tablets (such as counterfeit drugs) by THz image because it can provide unique physical properties based on their production processes.

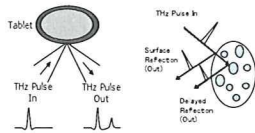


Fig.1 Reflection of THz pulse due to a surface layer of tablet and a foreign material inside tablet

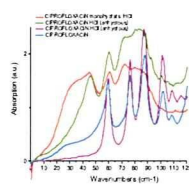


Fig.2 THz spectra of CPF.Xs

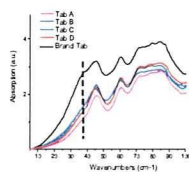


Fig.3 THz spectra of the powdered commercial CPF.X.HCl Tabs

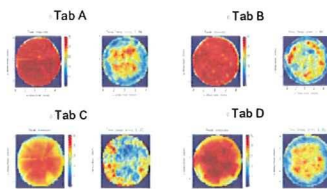


Fig.5 THz images of four kinds of the commercial CPF.X.HCl Tabs (Left: surface images, Right: plane images at a depth of 260µm)

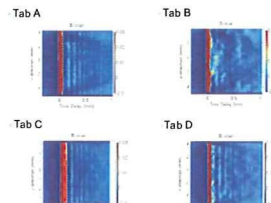


Fig.6 THz B-Scan (Depth) images of four kinds of the commercial CPF.X.HCl Tabs

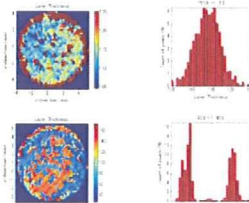


Fig. 7 THz images of the coating thickness distribution and histograms of the coating thickness of CPF.X.HCl Tabs (The upper images: Tab A, The lower images: Tab B)

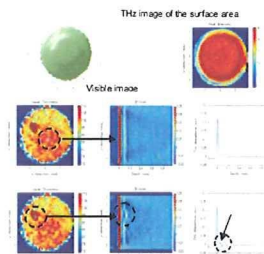


Fig.8 THz images of ASP Tab A (Left: Images of the coating thickness distribution, Center: THz Depth images, Right: THz electric field records)

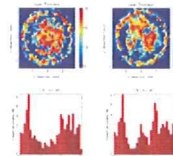


Fig.9 THz images of the coating thickness distribution (upper) and histograms of the coating thickness (lower) of ASP Tabs B (Left: Tab 1, Right: Tab 2)

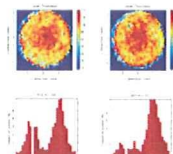


Fig.10 THz images of the coating thickness distribution (upper) and histograms of the coating thickness (lower) of ASP Tabs C (Left: Tab 1, Right: Tab 2)



日本薬剤学会第24年会発表要旨

テラヘルツ波技術を用いた医薬品の機能性・品質評価手法の開発 I.

結晶作製条件とテラヘルツスペクトル

○坂本知昭<sup>1</sup>、田邊匡生<sup>2</sup>、橋本雅史<sup>2</sup>、佐々木哲朗<sup>3</sup>、小山 裕<sup>2</sup>、西澤潤一<sup>3</sup>、川西 徹<sup>1</sup>、檜山 行雄<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>国立医薬品食品衛生研究所、<sup>2</sup>東北大学大学院工学研究科、<sup>3</sup>首都大学東京戦略研究センター)

【目的】テラヘルツ(THz)波領域の電磁波(100GHz~10THz,  $3\text{cm}^{-1}$ ~ $333\text{cm}^{-1}$ )は、水素結合などの弱い分子間エネルギーや結晶格子のフォノン振動などを主として検出し、製薬・化学分野においては、その特性を利用した結晶形の変化の識別、医薬品原薬や不法薬物などの特徴的な波形の検出などが報告されている。しかしながら、スペクトルの解釈など未知の部分も多く、分析手法の確立に向けて多くの基礎的検討課題が積み重なっている。著者らは THz 波技術を用いた医薬品評価手法の開発を行っているが、基礎研究の一環として行ったアミノ酸、医薬品原料等を用いた研究成果の一部を本年会で報告する。

【実験方法】THz スペクトルの測定には GaP THz 波信号発生装置及び室温動作の焦電型検出器を用いた。試料及びその再結晶物について  $167\text{cm}^{-1}$ ~ $33\text{cm}^{-1}$  (1THz~5THz) の範囲で THz スペクトルを測定した。

【結果・考察】アミノ酸の光学活性体混合物の再結晶試料では購入試料の混合物と比べて吸収の幅が狭くなり、吸収極小ピークが低波数側にシフトしていることが観察され、混晶形成による結晶構造の違いがスペクトルのシフトと関連することが示唆された。また、医薬品原薬の測定では、製造元が異なる原薬間で異なる THz スペクトルが得られ、同再結晶条件により得られた再結晶物では同様のスペクトルが得られた。本年会では、これらの結果を中心として製薬分野でのテラヘルツ波分析の有用性及び展望について考察する。

【謝辞】本研究は厚生労働科学研究補助金研究(H20-医薬-一般-004)の分担研究「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」により実施したものである。

日本薬学会第24年会ポスター発表資料



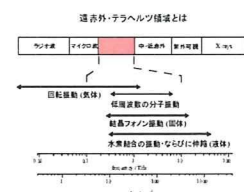
テラヘルツ波技術を用いた医薬品の機能性・品質評価手法の開発 I.  
-結晶作製条件とテラヘルツスペクトル-

○坂本知昭<sup>1</sup>, 田邊匡生<sup>2</sup>, 橋本雅史<sup>2</sup>, 佐々木哲朗<sup>3</sup>, 小山 裕<sup>2</sup>, 西澤潤一<sup>3</sup>, 川西 徹<sup>1</sup>, 檜山行雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立医薬品食品衛生研究所薬品部, <sup>2</sup>東北大学大学院工学研究科, <sup>3</sup>首都大学東京戦略センター

目的

遠赤外-テラヘルツ領域の電磁波は多くの有機化合物で半透過的であることから医薬品・化学分野での適用性が高いと期待されている。得られる分光学的情報は結晶フォノン振動や水素結合など弱い分子間エネルギーであり、結晶多形や結晶構造の変化を鋭敏に検出することが知られており、医薬品主成分の結晶形の違いの検出やラセミ体と光学異性体の識別に関して報告されている。一方で、得られるスペクトルの化学的解釈は未解明の部分が多く、またその分光学的特性から解釈が困難となることも多い。本研究では製剤品質特性の解析や機能性評価に対する遠赤外-テラヘルツ波の応用に関する研究の一環として、生体関連成分であるアミノ酸の結晶性製剤条件及び製造会社の異なる医薬品原料等から得られるテラヘルツスペクトル形状の違いを検討するとともに、光学異性体を含む結晶構造の識別に適用性について検討を行った。



測定装置

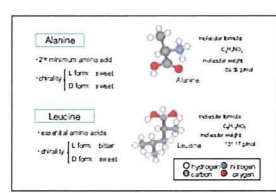
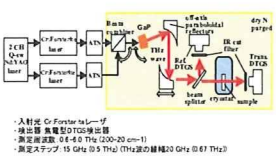


図1 Leucine, Alanineの化学構造と特徴

実験方法

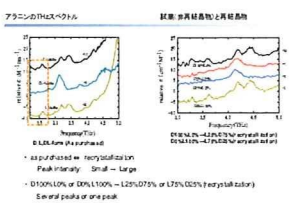
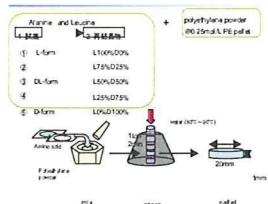


図2 Alanine (試薬と再結晶物)から得られたTHzスペクトル

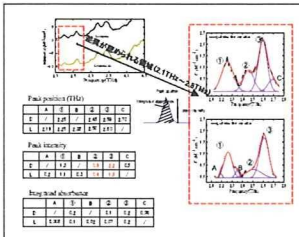


図3 D-, L-各アラン化合物から得られたTHzスペクトル (2.1THz~2.8THz)のピーク分離と3つのパラメータを用いた比較

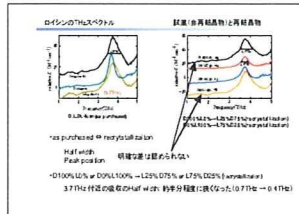


図4 Leucine (試薬と再結晶物)から得られたTHzスペクトル

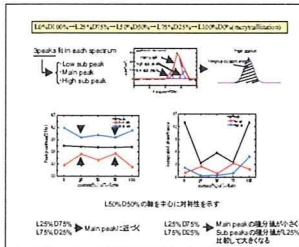


図5 L-Leucineの混合比率に対する分離ピーク積分値の変化

結論

1. アラン各光学活性化合物から得られたスペクトルの2.1THz~2.8THzの範囲におけるある分離ピークの吸収強度に差が認められた(光学異性体の識別への可能性)。
2. ロイシンD,L混合物の再結晶物では、ピークシフト(低周波数側へのシフト)とピーク半値幅が狭くなる(約半分)現象が認められた。また、L化合物の増加に伴い、低周波数側のサブピークの吸収強度が増大した(光学純度の推定及び変化の検出への可能性)。
3. 結晶2について、不均等な光学異性体比に製したロイシンから得た再結晶物では、純光学活性物と比べて結晶構造の変化が起り、THzスペクトルに影響を及ぼしたものと推察した。
4. 製造元の異なる医薬品原体(アセトアミノフェン)からそれぞれの製造工程の違いに起因する特徴的なTHzスペクトルが得られ、識別が可能であることが示唆された。このことは一方で、リボフラビンの例でも示されるように、試料の物理的状態が波長に大きく反映するテラヘルツ波の特性を考慮した異同識別を行う必要があることを示している。

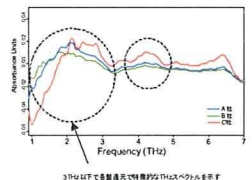


図6 3つの製造元から供給されている医薬品原体(アセトアミノフェン)の正規化THzスペクトル

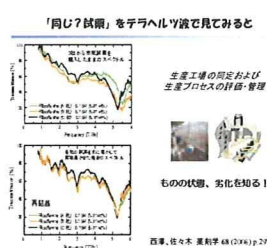


図7 3つの製造元から供給されているリボフラビンとその再結晶物のTHzスペクトル

第26回製剤と粒子設計シンポジウム発表要旨

遠赤外・テラヘルツ波及び近赤外波を用いた打錠プロセスの異なる錠剤の分光学的特性の解析

(国立衛研) ○坂本知昭, 檜山行雄

(東和薬品) 中山幸治

(ブルカーオプティクス) 笹倉大督

近年の分光分析装置の発達により, 医薬品製剤における非破壊評価技術の導入が活発に検討されている. 近赤外分光法に代表されるこれらの非破壊分析技術は, 従来の破壊評価手法では困難であった品質特性の解析を可能とし, より高度な品質の達成及び問題点の解明に大きく貢献できるものと期待されている. しかしながら, それらの適用に関しては, 単独の分光技術における評価結果を検討する各論的なものが多いことが現状である. そこで著者らは, これらの分光法を横断的に用いることにより, それぞれの分光法がもつ電磁波の特性を活かして製剤の品質特性を探る多角的分光解析手法“Global Spectroscopy”による品質評価アプローチを提案している. 本シンポジウムでは, その研究の一環として近赤外波並びに遠赤外・テラヘルツ波領域の電磁波を用いた分光法に着目し, 同じ処方配合比で直打, 攪拌造粒, 流動層造粒の3種類の打錠プロセスにより製したモデル錠剤, 条件を変えた流動層造粒法より製したモデル錠剤及び造粒物から得られた分光学的特徴について検討したので報告する.

【実験】

モデル錠剤の調製

テオフィリンを主薬(含量約10%)としたモデル処方について, 直打, 攪拌造粒及び流動層造粒の3種類の製造法で錠剤を作成した. また, 流動層造粒によるモデル錠剤については, 給気温度及び造粒液の液速度を変化させ, 意図的に粒度及びかさ密度が異なる造粒末を用いて製した.

近赤外分光(NIR)測定

拡散反射及び透過測定ともに, MPA FT-NIR 分光光度計(ブルカーオプティクス社)を用いた. 測定波数範囲は $9000\sim 4000\text{cm}^{-1}$ , 分解能は $4\text{cm}^{-1}$ , 積算回数は64回に設定した.

遠赤外・テラヘルツ分光(FIR)測定

波数拡張改造 IR6400 FT-IR 分光光度計(日本分光社)を用いた. 測定波数範囲は $400\sim 30\text{cm}^{-1}$ , 分解能は $8\text{cm}^{-1}$ , 及び積算回数は256回に設定した.

【結果】

3種類の錠剤における拡散反射NIRスペクトル

3種類の打錠プロセスより製したモデル錠剤の非破壊NIR拡散反射スペクトルについて, スペクトルに差が観察された $5500\sim 4200\text{cm}^{-1}$ の範囲を図1に示した.

左側の図が正規化(SNV)スペクトル, 右側の図が当該波数領域の二次微分スペクトルをそれぞれ示しているが, 矢印で示した波数域において, 直打錠のみ異なる波形を示した.

これらの違いについて, それぞれの添加剤のNIR拡散反射スペクトルを測定したところ, 特に $4800\text{cm}^{-1}$ 付近において乳糖の種類(直打用及び湿式造粒用)によりNIR吸収が影響を受けることがわかった. また,  $4800\text{cm}^{-1}$ より低波数領域では,  $4400\text{cm}^{-1}$ 及び $4150\text{cm}^{-1}$ 付近において, 乳糖の種類により, 吸収強度が影響を受けることが明らかとなった(図2).

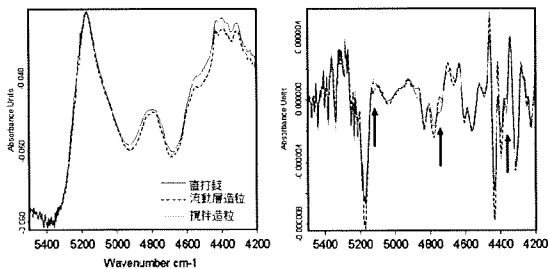


図1 3種類の打錠プロセスにより製したモデル錠剤の拡散反射NIRスペクトル  
(左:SNVスペクトル, 右:二次微分スペクトル)

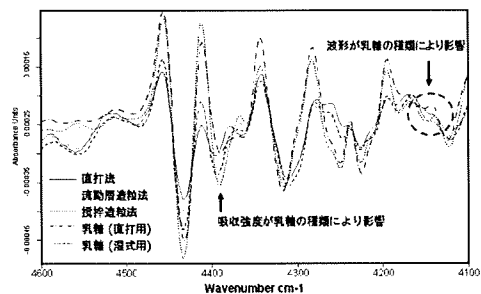


図2 各錠剤プロセスにより製したモデル錠剤及び乳糖(直打用及び湿式造粒用)から得られた拡散反射二次微分NIRスペクトル

### 流動層造粒における液速の変化と拡散反射 NIR スペクトル

図3に液速を変化させて製したモデル錠剤から得られた拡散反射二次微分NIRスペクトルを示した。4300 $\text{cm}^{-1}$ 付近に液速の変化に伴う吸収強度の変化が認められた。液速が小さくなる(粒度が細くなる)に従い二次微分吸収の強度が大きくなる傾向が観察された。

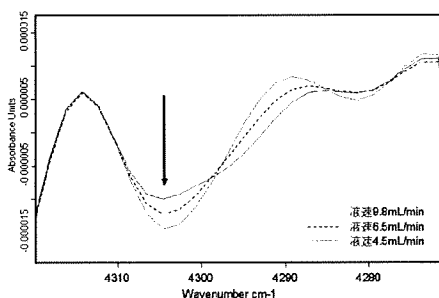


図3 液速の異なる流動層造粒法により製したモデル錠剤から得られた拡散反射二次微分NIRスペクトル

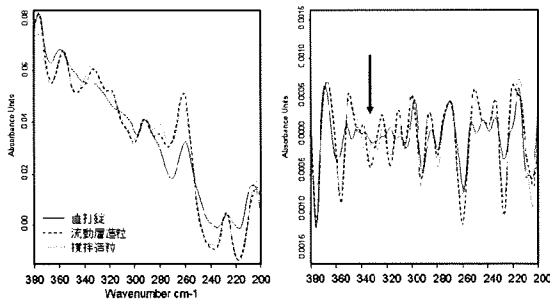


図4 3種類の打錠プロセスにより製したモデル錠剤の透過FIR/THzスペクトル  
(左:SNVスペクトル, 右:二次微分スペクトル)

### 3種類の錠剤における透過 FIR/THz スペクトル

図4に3種類の打錠プロセスより製したモデル錠剤粉砕物から得た透過FIR/THzスペクトルについて、スペクトルに違いが観察された380~200 $\text{cm}^{-1}$ の範囲を示した。左側がSNV処理スペクトル、右側が二次微分スペクトルをそれぞれ示す。直打錠から得られたスペクトルが流動層造粒及び攪拌造粒により得られたスペクトルと異なる傾向は拡散反射NIRと同様であったが、330 $\text{cm}^{-1}$ 付近(矢印部分)では流動層造粒と攪拌造粒により製した錠剤間でスペクトルの違いが観察された。

乳糖標準物質から得られたFIR/THzスペクトルとの比較では、モデル錠剤破砕物から得られた主たる吸収と一致していることからNIRの場合と同様に乳糖の影響が大きいものと推察するが、2種類の造粒法から得られたスペクトル間の違いは乳糖に起因する吸収の影響はないものと考えられた。詳細を述べるには更なる検討が必要であるが、2つの造粒法の違いに由来する分光学的な相違を遠赤外/テラヘルツ領域では検出できる可能性が示唆された。

### 流動層造粒における液速の変化と透過 FIR/THz スペクトル

液速を変化させて製した造粒物から得られたFIR/THzスペクトルについて、大きな違いが観察