

Analysis of terahertz absorptions of structural isomers of tyrosine using a molecular orbital simulation and mid-infrared absorptions

Tomoaki Sakamoto^a, Tadao Tanabe^b, Takahiro Ohashi^b, Suguru Yamagata^b, Yutaka Oyama^b, Toru Kawanishi^a and Yukio Hiyama^a

^aNational Institute of Health Sciences, Tokyo, 158-8501, Japan

^bTohoku University, Miyagi, 980-8579, Japan

Abstract— Differences of terahertz spectral features of tyrosine and its structural isomers were examined. The inter- and intra-molecular absorptions in a terahertz region were calculated by the structural optimization simulation “Gaussian 03” at B3LYP/6-31G (d) level using the mid-IR absorptions.

I. INTRODUCTION AND BACKGROUND

The property of terahertz wave has been expected for scrutinizing the quality property of pharmaceuticals, *in vivo* function of proteins and so on. However, the fundamental spectroscopy of a terahertz electro-magnetic wave, for example assigning of terahertz absorption, has not still been understood enough although certain article concerning assignment of terahertz absorption using a deuterium-substituted amino acid has been reported. Especially, a terahertz spectrum would be influenced by physical condition such as polymorphs rather than chemical property. Thus, consideration of these physical properties such as polymorphs for a spectral evaluation using the samples which are obtained from different resources is very important. Although a spectroscopic nature of a terahertz electro-magnetic wave has advantages to detect a change of crystal structure sensitively, an interpretation of spectral information based on a correspondence between the spectral features would often be confused. Therefore, establishment of a suitable assignment procedure would be desired. The authors tried to assign peak positions of absorptions observed in the terahertz spectra of tyrosine (*p*-tyrosine) and its structural isomers (*o*-tyrosine and *m*-tyrosine). In order to estimate intra-molecular absorptions of tyrosines in a terahertz electromagnetic wave region, the absorptions of them compared with the calculated values by Gaussian03 using mid-infrared absorptions of them.

II. RESULTS

The nine intra-molecule vibrations were calculated in all compounds in the terahertz region below 12 THz (approx. 400 cm⁻¹). In the measurement range (from 1 THz to 5 THz) of this study, the three intra-molecular vibrations of each compound were calculated. Moreover, one vibration of each compound was calculated in the region below 1 THz (from 0.62 to 0.79 THz). These calculation results suggest that total 4 intra-molecular vibrations would exist in a terahertz region. The authors examined the prediction of inter-molecular vibrations in a terahertz region by the combination of a structural optimization simulation using the Gaussian function and mid-infrared absorptions. And distinguishability of absorptions between the intra- and inter-molecular vibrations could be shown. Both molecule vibrations may sometimes show a same peak position. This combination prediction procedure would provide useful information to assign terahertz absorptions. The predicted principal intra- and inter-molecular vibrations are shown in Fig.1. The strong absorptions derived from an inter-molecular hydrogen bond at 2.84 THz for phenylalanine, at 2.74 THz for *o*-tyrosine, at 1.79 THz for *m*-tyrosine, were observed, respectively. *p*-Tyrosine has very strong absorption which is predicted as an inter-molecular vibration (at 2.43 THz). Furthermore, these calculation results suggest that *p*-tyrosine has two inter-molecule vibrations while the other structural isomers (*o*- and *m*-tyrosines) have three inter-molecular vibrations.

In this study, prediction of terahertz absorptions among the structural isomers of tyrosine could be shown. The second derivative pre-processing of terahertz spectra was useful to identify definite and sharp absorptions from a raw terahertz spectrum which has broad absorptions. Moreover, prediction of the intra-molecular vibrations using computing simulation could provide important information for distinction between the intra- and inter-molecular vibrations. This approach would contribute to assign terahertz absorption.

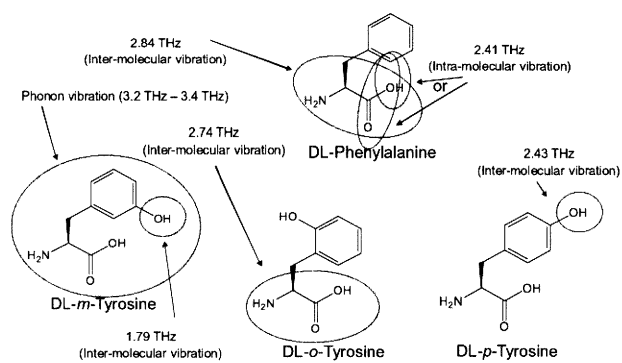


Fig.1 Predicted Intra-, and inter-molecular vibration from combination of comparison of terahertz absorptions among four compounds and Gaussian 03 simulation



Analysis of terahertz absorptions of structural isomers of tyrosine using a molecular orbital simulation and mid-infrared absorptions



Tomoaki Sakamoto^a, Tadao Tanabe^b, Takahiro Ohashi^b, Suguru Yamagata^b,
Yutaka Oyama^b, Toru Kawanishi^b and Yukio Hiyama^a
^a National Institute of Health Sciences, Tokyo, 158-8501, Japan
^b Tohoku University, Miyagi, 980-8579, Japan

Introduction

The property of terahertz wave has been expected for scrutinizing the quality property of pharmaceuticals, in vivo function of proteins and so on. However, the fundamental spectroscopy of a terahertz electro-magnetic wave, for example assigning of terahertz absorption, has not still been understood. Especially, a terahertz spectrum would be influenced by physical condition such as polymorphs rather than chemical property. Thus, consideration of these physical properties such as polymorphs for a spectral evaluation using the samples which are obtained from different resources is very important. Although a spectroscopic nature of a terahertz electro-magnetic wave has advantages to detect a change of crystal structure sensitively, an interpretation of spectral information based on a correspondence between the spectral features would often be confused. Therefore, establishment of a suitable assignment procedure would be desired. The authors tried to assign peak positions of absorptions observed in the terahertz spectra of tyrosine (*p*-tyrosine) and its structural isomers (*o*-tyrosine and *m*-tyrosine). In order to estimate intra-molecular absorptions of tyrosines in a terahertz electromagnetic wave region, the absorptions of them compared with the calculated values by Gaussian03 using mid-infrared absorptions of them.

Instrument and measurement condition

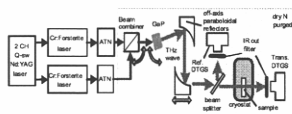


Fig. 1 GaP THz signal generator system equipped with room-temperature-operated pyroelectric detector

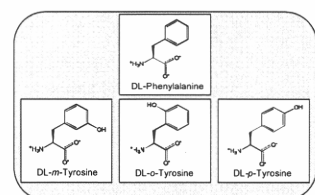
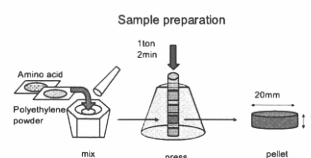


Fig. 2 Chemical structures of phenylalanine and tyrosines

Table 1 Predicted frequency of intra-molecular vibrations in the terahertz electro-magnetic region (Simulated by Gaussian 03 with B3LYP/6-31G(d))

Phenylalanine	o-Tyrosine	m-Tyrosine	p-Tyrosine
1.08 THz	1.03 THz	1.10 THz	1.07 THz
2.43 THz	2.38 THz	2.30 THz	1.87 THz
2.98 THz	2.94 THz	2.98 THz	2.97 THz

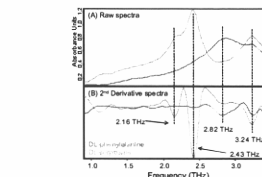


Fig. 3 Terahertz spectra of DL-phenylalanine and DL-p-tyrosine

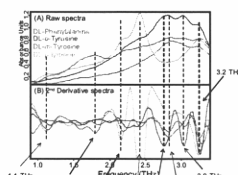


Fig. 4 Terahertz spectra of DL-phenylalanine and tyrosines

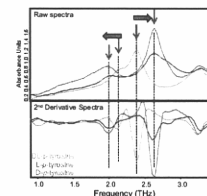


Fig. 5 Terahertz spectra of D-, L-, p-tyrosine and DL-p-tyrosine. The principal absorptions of the racemate is shifted.

Table 2 Frequencies of absorptions observed in the terahertz spectra of 4 kinds of compounds

DL-Phenylalanine	DL-o-Tyrosine	DL-m-Tyrosine	DL-p-Tyrosine	L-p-Tyrosine	D-p-Tyrosine
2.87	2.94	3.24	2.82	2.05	2.08
2.72	2.83	3.04	2.82	2.63	2.66
2.24	2.37	2.40	2.15	2.16	2.16
2.19	2.40	2.43	2.15	2.16	2.16
1.07	1.15	1.10	1.08	1.08	1.08

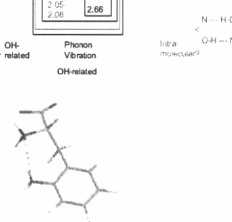


Fig. 6 An intra-molecular hydrogen bonding calculated by the structural optimization simulation (MM2) of o-tyrosine

Results and Discussion

- ▶ The three intra-molecular vibrations would exist in the frequency range from 1.0 THz to 3.4 THz predicted by Gaussian 03 with B3LYP/6-31G(d) using mid-IR absorption.
- ▶ The characteristic absorption at 2.38 THz obtained from o-tyrosine was predicted as an intra-molecular vibration which was related to OH hydrogen-bond. The structural optimization simulation by MM2 predicts that OH at ortho-position would form an intra-molecular hydrogen bonding with N-H.
- ▶ The absorptions observed from 2.0 THz to 2.5 THz are predicted as phonon vibrations of crystalline molecules because shift of absorptions in this range between an optical isomer of p-tyrosine and its racemate were observed.
- ▶ A band of OH-related hydrogen-bonding on the mid-IR spectrum indicates that p-tyrosine has one intra-molecular hydrogen-bonding, and this hydrogen-bonding would be stronger than that of other two structural isomers. Therefore, the absorption at 2.16 THz which is near to the calculated value by Gaussian simulation is predicted as an intra-molecular hydrogen-bonding.
- ▶ The characteristic absorption at 1.8 THz obtained from m-tyrosine was predicted as an inter-molecular vibration which is related with OH.

Conclusion

- ▶ Gaussian simulation using mid-IR absorptions which represent local vibrations of functional groups was useful for a prediction of an intra-molecular hydrogen bonding in terahertz region.
- ▶ It was possible to distinguish phonon vibration derived from the difference of crystalline structure and to assign the absorption using positional structural isomer for compounds which have an optical isomer such as tyrosine. The combination method used in this study would provide accurate prediction of an intra-molecular and inter-molecular hydrogen bonding for certain compounds.

Acknowledgement

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

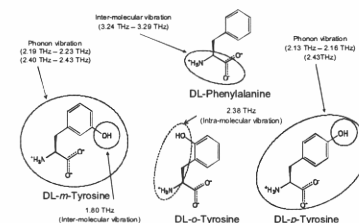


Fig. 7 Predicted intra- and inter-molecular vibrations among four compounds and Gaussian 03 simulation

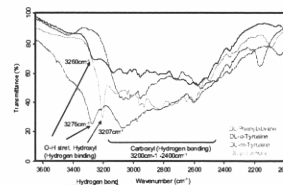


Fig. 8 Mid-IR spectra of phenylalanine and tyrosines

日本薬剤学会第25年会発表要旨

テラヘルツパルス波を用いた製錠プロセスにおける構成成分の振動分光学的解析

○坂本知昭¹、中山幸治²、A. Portieri³、D. Arnone³、P. Taday³、笹倉大督⁴、川西 徹¹、檜山行雄¹

(¹国立医薬品食品衛生研究所、²東和薬品株式会社、³TeraView Ltd、⁴フルコープティクス株式会社)


【目的】テラヘルツ(THz)波領域の電磁波は、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、医薬品原薬などの特徴的な波形の検出などが報告されている。著者らは多角的分光評価アプローチとして様々な分光法を横断的に用いて医薬品の品質特性を評価する試みを行っているが、その一環として THz 波技術を用いた医薬品評価手法の開発を行っているので、その研究成果の一部を本年会で報告する。

【実験方法】テオフィリンを主成分とする同一の処方配合比で異なる製錠プロセス及び製造条件を変化させた各種モデル錠剤を作製した。モデル錠剤及び造粒末について $2\text{ cm}^{-1}\sim 120\text{ cm}^{-1}$ ($0.06\text{ THz}\sim 3.6\text{ THz}$) の範囲で THz スペクトルを測定した。造粒末については THz 測定用ポリエチレンで約 10w/w%となるように希釈してペレットを製した。ペレット及びモデル錠剤について透過モードにて測定した。

【結果・考察】本処方モデルでは、主として糖の吸収が観察され、次いでテオフィリンに由来する吸収が観察された。糖の THz 吸収について高波数側の吸収は製錠用途で供給される種類により異なる波数位置に観察され、この違いは結晶形の違いに由来するものと推察した。また造粒末では当該吸収位置は糖の種類と一致する吸収位置を示したが、打錠によってシフトする現象が観察され、製錠プロセス中における添加剤の結晶形が変化したものと推察した。本年会では、これらの吸収の振動分光学的考察とともに、プロセス解析・評価への THz 分光法の適用可能性について報告する。

【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25年会ポスター発表資料



テラヘルツ波を用いた製錠プロセスにおける構成成分の振動分光学的解析

○坂本知昭¹, 中山幸治², A. Portieri³, D. Arnone³, P. Taday³, 笹倉大督⁴,
川西 徹¹, 檜山行雄¹

¹国立医薬品食品衛生研究所薬品部, ²東和薬品株式会社研究開発本部,
³TeraView Ltd., ⁴ブルカーオプティクス株式会社

目的

テラヘルツ波領域の電磁波は、水素結合などの弱い分子間エネルギーや結晶格子/分子結晶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、医薬品原薬などの特徴的な波形の検出などが報告されている。著者らは多角的分光評価アプローチとして様々な分光法を横断的に用いて医薬品の品質特性を評価する試みを行っているが、そ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。その研究成果の一部を本年で報告する。

まとめ

- ◆ 製錠プロセス及び製錠条件の違いに起因するスペクトルの変化をテラヘルツ領域において検出することが可能であった。
- ◆ 220 cm⁻¹ - 190 cm⁻¹の範囲では攪拌造粒物において乳糖由来の吸収が低波数側にシフトする現象が観察された。
- ◆ 120 cm⁻¹ - 90 cm⁻¹の範囲では各製法で用いた乳糖に由来する吸収が主に検出された。
- ◆ 流速が異なる造粒物では流速が遅い造粒物において、72 cm⁻¹ - 68 cm⁻¹の範囲で結合剤由来の波形と類似する波形が観察された。
- ◆ 46 cm⁻¹付近の造粒物から得た吸収は造粒用乳糖に由来する吸収が観察された。また、46 cm⁻¹及び40 cm⁻¹付近では直打法により製した錠剤から得た乳糖由来の吸収が混合末と比較して高波数側にシフトし、打錠工程における乳糖の結晶形の変化を示唆する吸収の変化が観察された。
- ◆ 現在、中・近赤外領域における吸収の解析を並行して行っており、これらの結果を組み合わせることにより、テラヘルツ領域の吸収の変化の詳細を明らかにできるものと考えている。

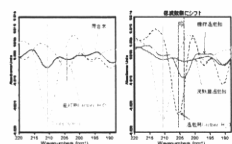


図1 異なる3製錠プロセスから得た造粒物のテラヘルツ吸収 (220 cm⁻¹ - 190 cm⁻¹)

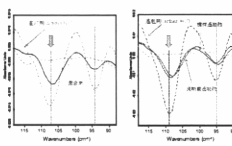


図2 異なる3製錠プロセスから得た造粒物のテラヘルツ吸収 (120 cm⁻¹ - 90 cm⁻¹)

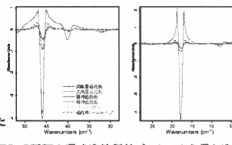


図3 2種類の湿式造粒製錠プロセスから得た造粒物及び錠剤、並びに主薬及び乳糖の標準物質から得たテラヘルツ吸収 (60 cm⁻¹ - 37 cm⁻¹)

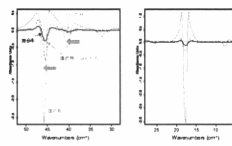


図4 直打法における打錠によるテラヘルツ吸収の変化 (非破壊透過測定) (55 cm⁻¹ - 30 cm⁻¹, 右: 25 cm⁻¹ - 2 cm⁻¹)

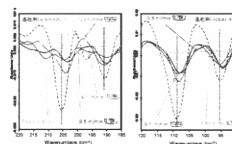


図5 流速の異なる流動層造粒における造粒物のテラヘルツ吸収の変化 (左: 220 cm⁻¹ - 180 cm⁻¹, 右: 120 cm⁻¹ - 80 cm⁻¹)

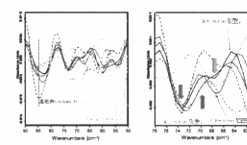


図6 流速の異なる流動層造粒法におけるテラヘルツ吸収の変化 (左: 90 cm⁻¹ - 50 cm⁻¹, 右(拡大): 78 cm⁻¹ - 60 cm⁻¹)

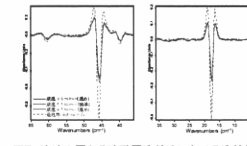


図7 流速の異なる流動層造粒法における造粒物のテラヘルツ吸収の変化 (左: 65 cm⁻¹ - 35 cm⁻¹, 右: 35 cm⁻¹ - 2 cm⁻¹)

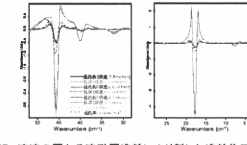


図8 流速の異なる流動層造粒により製した造粒物及び錠剤並びに主薬及び乳糖の標準物質から得たテラヘルツ吸収 (左: 50 cm⁻¹ - 30 cm⁻¹, 右: 25 cm⁻¹ - 2 cm⁻¹)

赤外波領域と得られる情報

0.3 cm ⁻¹	400 cm ⁻¹	4000 cm ⁻¹	12500 cm ⁻¹
FIR/THz	遠赤	中赤	NIR
非共結合	分子間振動	分子内振動	分子内分子内振動
	分子内振動	分子内分子内振動	分子内分子内振動

それぞれの電磁波領域の持つ特性(振動モード)を組み合わせることで振動の異なる吸収(赤外吸収)の異なるアプローチの一環としてテラヘルツ波領域に注目している。

製錠プロセスに由来する分光学的特徴

構成成分の分子内局所振動及び分子モード振動を利用した振動分光学的変化の解析及び化学情報の取得

検討中の製錠プロセス(処方とは同じ)

主薬成分: テオフィリン(約10%), 主薬添加物: 乳糖-水和物(約50%)

異なる製錠プロセス		造粒条件の変化(混合剤の攪拌速度)	
直打法	造粒物	錠剤	
流動層造粒法	造粒物	錠剤	
攪拌造粒法	造粒物	錠剤	
90mm/min		造粒物	錠剤
65mm/min		造粒物	錠剤
45mm/min		造粒物	錠剤
		↑	↑
		↓	↓

製錠プロセス、製造条件等の違いがある分光学的な特徴を検出、振動分光学的解析を中心に製錠プロセスで起こっていることを調べる。

測定装置及び測定条件

FT-IR6900分光器 (JABOC)	TP8 Spectra 3000分光器 (TeraView社製)
波長測定範囲: 330 cm ⁻¹ - 200 cm ⁻¹	波長測定範囲: 120 cm ⁻¹ - 2 cm ⁻¹ (造粒物)
220 cm ⁻¹ - 30 cm ⁻¹	50 cm ⁻¹ - 2 cm ⁻¹ (錠剤)
分解能: 4 cm ⁻¹	分解能: 1.5 cm ⁻¹
積算回数: 5-12回	積算回数: 1800回

テラヘルツ測定用バリエチレンを用いて吸収、約1cmで分厚増加してペレットを調製、標準物質(乳糖)。

スペクトルの解析はOPUS5.6 (Bruker Optics社製)を用いた。

日本薬学会第25年会, 平成22年5月14日(金), あわぎんホール 徳島県郷土文化会館

日本薬剤学会第25年会発表要旨

近赤外分光法による製錠プロセスの異なる錠剤の分光学的特性に関する検討




○中山幸治¹，坂本知昭²，檜山行雄²，笹倉大督³




(¹東和薬品株式会社，²国立医薬品食品衛生研究所，³ブルカー・オプティクス株式会社)

【目的】著者らは、様々な分光法を横断的に用いることにより、それぞれの分光法の特徴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。その研究の一環として近赤外分光法に着目し、代表的な製造方法から得られた錠剤及び造粒物の分光学的特徴について比較した。

【実験】テオフィリンを主成分（含量約 10%）とする同一の処方配合比で異なる製錠プロセス及び製造条件を変動させた各種モデル錠剤を作製した。モデル錠剤について、FT-NIR MPA システム（ブルカー・オプティクス株式会社）で透過及び拡散反射による測定を行った。透過モードは、測定波数領域は $12500\sim 7000\text{ cm}^{-1}$ 、分解能は 8 cm^{-1} 、積算回数は 128 回で測定した。一方、拡散反射モードは、測定波数領域は $9000\sim 4000\text{ cm}^{-1}$ 、分解能は 4 cm^{-1} 、積算回数は 64 回で測定した。

【結果・考察】本研究では、近赤外波を用いて打錠プロセス間の違い、また流動層造粒時の条件の変化に基づく錠剤及び造粒物の分光学的特徴について検討を行った。その結果、透過法により製造条件の違いによる粒度やかさ密度の違いを見分けることができた。また、流動層造粒法における条件の違いを拡散反射法で量的に検出することができ、プロセス解析工学（PAT）等の製錠工程における管理分析評価ツールとしてのアプローチの 1 つを示すことができた。

	日本薬剤学会 第 25 年会	
<h2>近赤外分光法による錠剤プロセスの 分光学的特性に関する検討</h2>		
<p>○中山幸治¹⁾, 坂本知昭²⁾, 檜山行雄²⁾, 笹倉大督³⁾</p> <p>1) 東和薬品株式会社 研究開発本部 2) 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 3) ブルカー・オプティクス株式会社</p>		
		

	緒言	
<p>〈動機〉</p> <p>■近年, 分光手法は発展を見せており, 製剤技術分野においては多用されつつある。</p> <p>■目的としては, 以下の点が挙げられる。</p> <ul style="list-style-type: none">○品質頑健性の範囲の決定○規格外製品の検出 <p>■しかしその運用に関しては, 一つの分光手法に対してひとつの評価結果を検討するという各論的なものである。</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>このような評価の流れでは, 良好な結果を得る評価系の構築に時間を要する。</p>		
		



新規評価手法の提案



いくつかの分光手法を“多角的”に組み合わせた評価手法



“Global Spectroscopy”

What is “Global Spectroscopy”?

MIR, NIR などの赤外分光手法, Raman, MIR-NIRなどの各種イメージング技術などの非破壊分析法を組み合わせ、総合的な解釈に基づいての製剤特性の評価するという評価アプローチの提案



プロトコール



■モデル製剤

- ・製造方法は流動層造粒法に固定.
- ・造粒液の噴霧速度を変化させることにより、粒度分布及びかさ密度の異なる検体を作製.

液速 9.8 mL/min (粒度:粗)

液速 6.5 mL/min (粒度:中)

液速 4.5 mL/min (粒度:細)

■評価方法

- ・破壊分析 (溶出試験, 硬度)
- ・非破壊分析 (近赤外分光)





処方及び製造方法



■ 処方

成分名	商品名	処方量 (mg/Tablet)
テオフィリン		20.0
乳糖水和物	乳糖 200M	98.0
トウモロコシデンプン	コーンスターチ	41.0
結晶セルロース	セオラス PH-101	36.0
ヒドロキシプロピルセルロース	HPC-L	4.0
ステアリン酸マグネシウム	植物性	1.0
合計		200.0


■ 製造方法

テオフィリン、乳糖、トウモロコシデンプン、結晶セルロースを混合し、HPCで造粒する。整粒後、Mg-Stを混合して製錠した。


■ 錠剤のサイズ

- ・錠剤径: 8 mm
- ・外観: 平, 隅角 (刻印, 割線なし)
- ・打錠圧: 8.0 kN

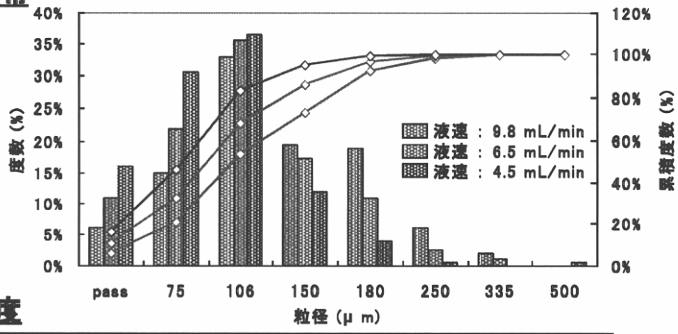




粉体物性 (造粒末)




■ 粒度分布



The graph shows that as the liquid velocity increases, the particle size distribution shifts towards smaller particles, resulting in a narrower distribution.

■ かさ密度

液速	ゆるめ	かため	圧縮率
9.8 mL/min	0.37	0.47	20.9%
6.5 mL/min	0.34	0.43	20.6%
4.5 mL/min	0.29	0.39	26.0%





測定システム



■近赤外分光法（透過）

Bruker Optics 社製 FT-NIR MPA 錠剤透過ユニット
 分解能 8 cm^{-1} 積算回数 128 回
 測定波数領域 $12500\sim7000\text{ cm}^{-1}$



■近赤外分光法（反射）

Bruker Optics 社製 FT-NIR MPA 積分球ユニット
 分解能 4 cm^{-1} 積算回数 64 回
 測定波数領域 $9000\sim4000\text{ cm}^{-1}$

■溶出試験

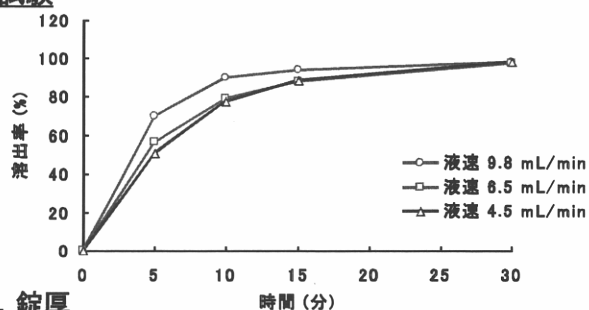
日本薬局方溶出試験法（パドル法:50 rpm, 試験液:水）



破壊分析結果（溶出試験, 硬度）



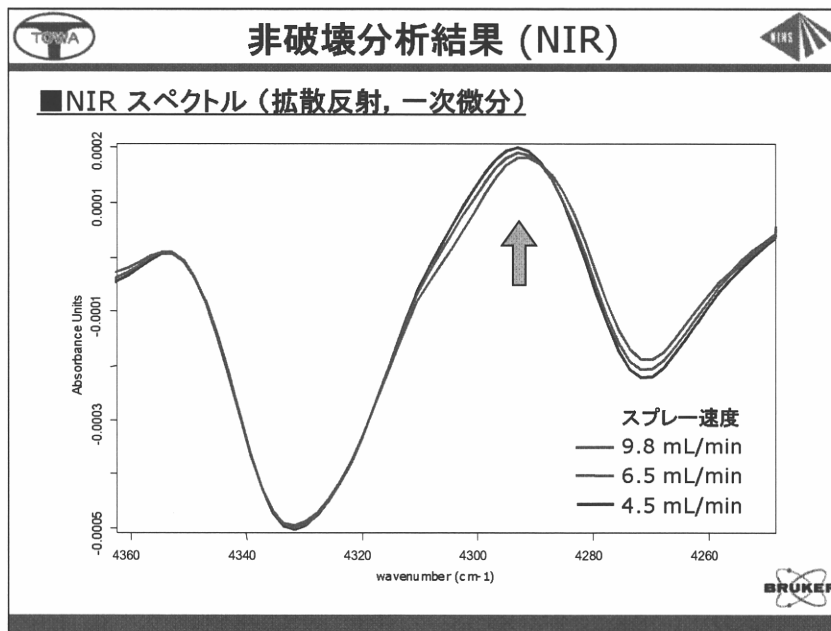
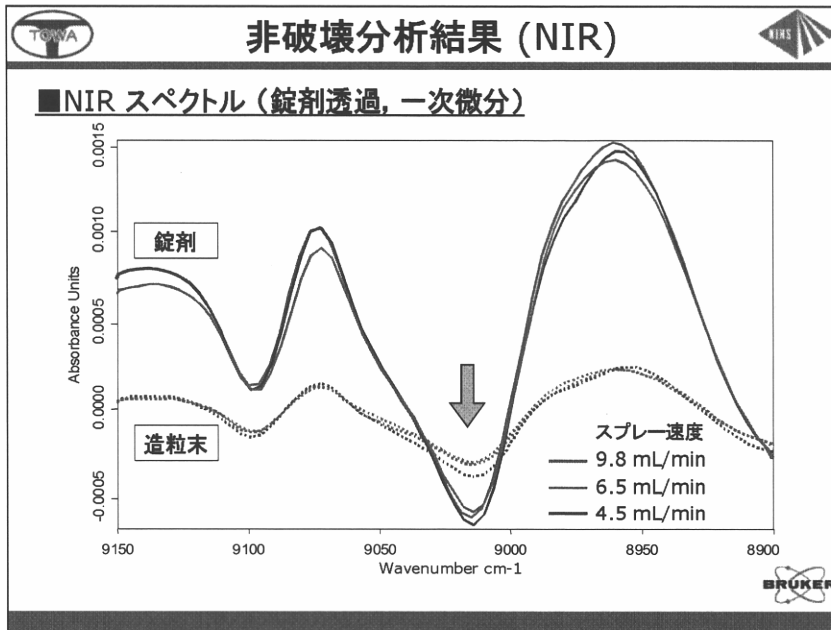
■溶出試験



■硬度, 錠厚

液速	錠厚 (mm)	硬度 (N)
9.8 mL/min	3.09	62.3
6.5 mL/min	3.09	62.9
4.5 mL/min	3.09	78.4







非破壊分析結果 (NIR)



■NIR スペクトル (まとめ)

- 4300 cm^{-1} 付近 (反射) に水準と相関のあるピークあり
→ 乳糖の $-\text{CH}_2\text{OH}$ に由来するピーク
(MIR のデータと総合的に判断)
- 反射の波数領域に多数の水準と相関のあるピークあり
→ 帰属はできていない
- 9000 cm^{-1} 付近 (透過) に水準と相関のあるピークあり
→ 原薬に由来するピーク

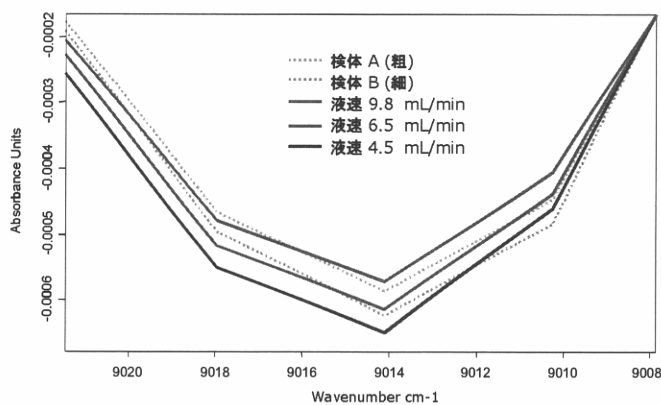
原薬だけでなく賦形剤に由来するピークでも相関が見られた。
このことから、全体を反映した評価が可能であると考えられる。



未知検体の評価 (NIR)

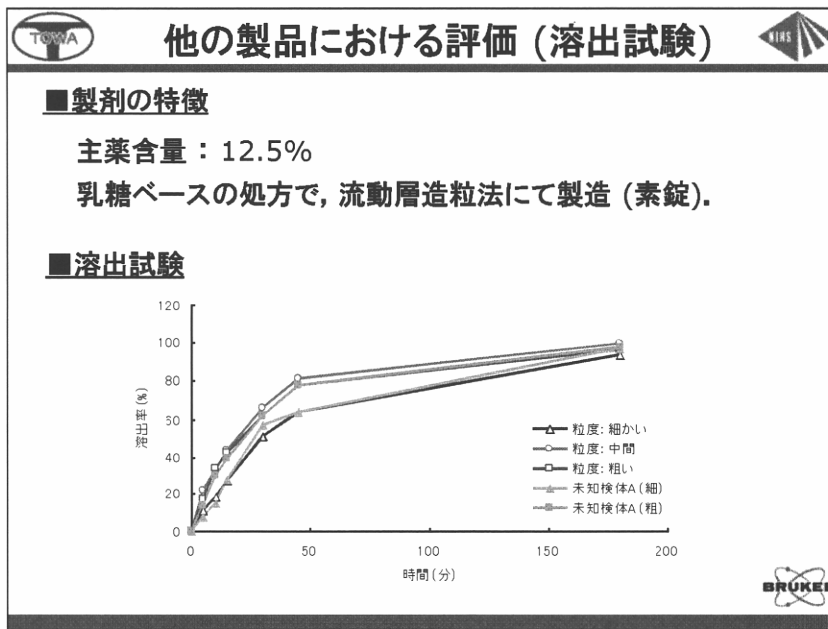
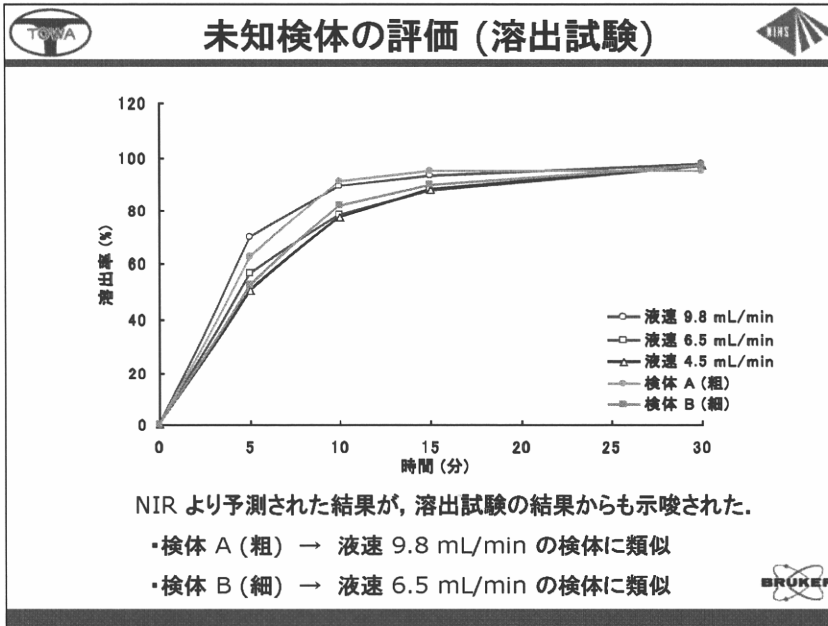


■NIR スペクトル (錠剤透過, 一次微分)



- 検体 A (粗) → 液速 9.8 mL/min の検体に類似
- 検体 B (細) → 液速 6.5 mL/min の検体に類似



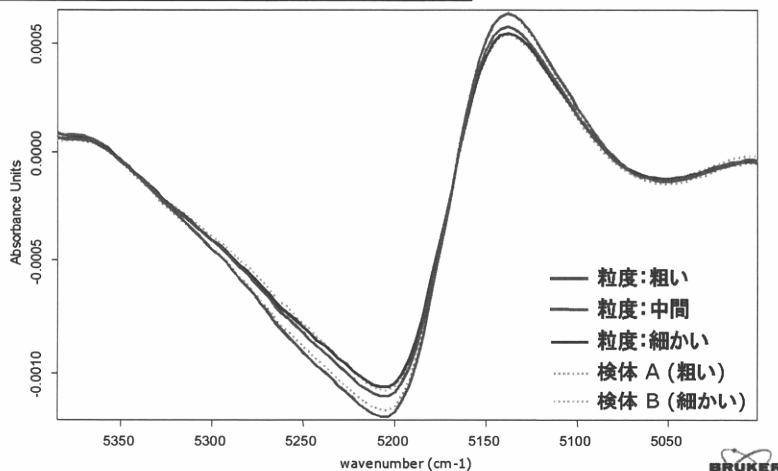




他の製品における評価 (NIR)



■ NIR スペクトル (拡散反射, 一次微分)



他の製品における評価 (NIR)



■ NIR スペクトル (まとめ)

- 4400, 4750 cm^{-1} 付近 (反射) に水準と関連のあるピークあり
 - $-\text{CH}_3$ や $-\text{OH}$ に由来するピーク
 - 原薬に $-\text{OH}$ はないため, 乳糖由来のピークか
- 5150 cm^{-1} 付近 (反射) に水準と関連のあるピークあり
 - 水に由来するピーク
- 7000 cm^{-1} 付近 (透過) に水準と関連のあるピークあり
 - 原薬の芳香環に由来するピーク

本製剤においても, モデル製剤と同様に全体が評価できていると考えられる。

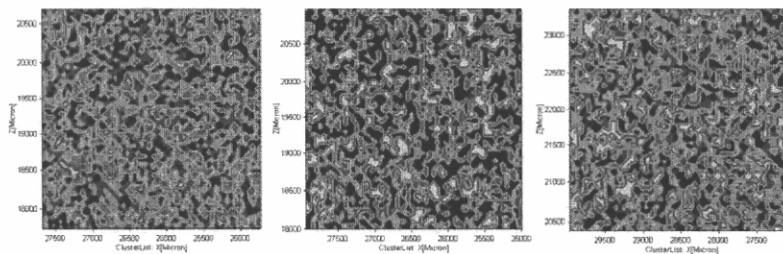




NIR イメージング



■NIR イメージング (クラスター解析)



液速 9.8 mL/min

液速 6.5 mL/min

液速 4.5 mL/min

NIR イメージング測定条件

Map Points in X 60 Point, Map Delta X 50.00 μm

Map Points in Y 60 Point, Map Delta Y 50.00 μm

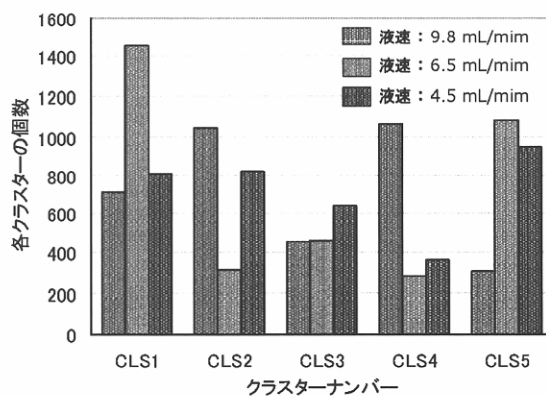
測定面積 : 3 mm



NIR イメージング



■NIR イメージング (クラスター解析)





■結果

- ・造粒末の粒度分布及びかさ密度の違う検体を非破壊分析で判別することができた。
- ・未知の検体を非破壊分析することで、粒度分布の予測もできた。
- ・さらにその検体を用いて溶出試験を行うと、予想通りの溶出率を示した。

■まとめ

今回用いたモデル製剤は溶出挙動が早く、差が小さかった。今回のアプローチの汎用性に関しては、他の品目でも確認されたが、さらに幅広い製剤において検証していく。

今回の結果から、目的としていた品質頑健性の評価・あるいは規格逸脱品の検出に応用できる可能性があることを見い出せた。

この概念は、近年、注目されつつある QbD、プロセス解析工学 (PAT) 等の概念にも合致することから、大変興味深いと考えている。



日本分析化学会第59年会発表要旨

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 IV. 拡散反射スペクトルによる粉末・造粒医薬品の解析

Study on an application of Terahertz wave for quality analysis of pharmaceuticals
IV.

Diffuse-Reflectance Terahertz Spectroscopic analysis of powdered and granulated
pharmaceuticals

国立医薬品食品衛生研究所¹ 東北大院工²

○坂本 知昭¹、田邊 匡生²、山形 卓²、小山 裕²、川西 徹¹、檜山 行雄¹

【目的】 演者らはテラヘルツ波を用いた医薬品評価技術手法の開発を行っており、その一環として拡散反射測定による医薬品の定性的評価を試みた。テラヘルツ領域では結晶性試料の結晶構造を反映したスペクトルが得られるが、一般に適用されるポリエチレン打錠法による透過測定では、ペレット圧縮成形時に試料の結晶形が影響を受ける可能性がある。そこで、演者らは粉末・粒状医薬品の拡散反射スペクトルを測定し、その分光学的特徴を透過スペクトルと比較した。

【方法】 拡散反射測定用ユニットには深さ 2.3mm、直径約 10mm の穴をもつ皿を設置し、テラヘルツスペクトルの測定には Si ボロメーター検出器を装備した GaP-テラヘルツ波信号発生装置又は高圧水銀ランプを装備した FT-IR 分光器（日本分光社製）を用い、対照は Al 板を用いて測定を行った。試料はアミノ酸のチロシンなどについて 1 THz～5 THz（33cm⁻¹～167cm⁻¹）の範囲でスペクトルを測定した。適切な試料量を検討するために、5mg～50mg の数段階の質量の試料を拡散反射測定用皿に加えて測定を行った。透過スペクトルはポリエチレン末で約 10w/w%の濃度に希釈し、約 1 トンで 3 分間圧縮成形したペレットを用いて測定した。

【結果及び考察】 作成した拡散反射測定用皿に加えた試料量では、約 15mg 以下でテラヘルツ吸収を得ることが可能であり、吸収の強度は添加量に依存して増大した。1.8THz～3 THz の範囲で得られたチロシンのテラヘルツ吸収では、透過スペクトル及び拡散反射スペクトルの両スペクトルにおいて、同様の波形及びピーク数が得られた。両スペクトルから得た主吸収についてガウシアン関数による波形分離を行ったところ、拡散反射スペクトルから得られた吸収のピーク位置が透過スペクトルと比較して全て 40 GHz 程度高周波数側にシフトして検出されることが明らかとなった。



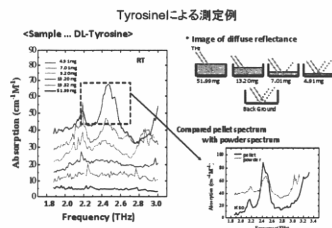
テラヘルツ波を用いた医薬品評価技術の開発に関する研究 IV. 拡散反射スペクトルによる粉末及び造粒医薬品の解析



○坂本 知昭¹, 田邊 医生², 山形 卓², 小山 裕², 川西 徹¹, 檜山 行雄¹
¹国立医薬品食品衛生研究所, ²東北大院工

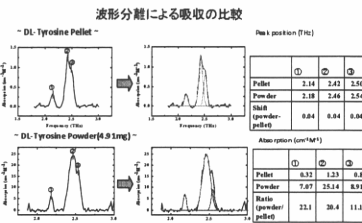
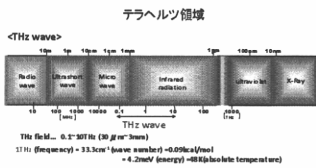
目的

演者らはテラヘルツ波を用いた医薬品評価技術手法の開発を行っており、その一環として拡散反射測定による医薬品の定性的評価を試みた。テラヘルツ領域では結晶性試料の結晶構造を反映したスペクトルが得られるが、一般に適用されるポリエチレン打錠法による透過測定では、ペレット圧縮成形時に試料の結晶形が影響を受ける可能性がある。そこで、演者らは粉末・粒状医薬品の拡散反射スペクトルを測定し、その分光学的特徴を透過スペクトルと比較した。



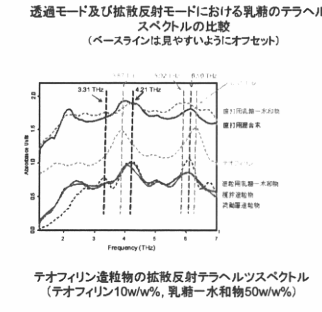
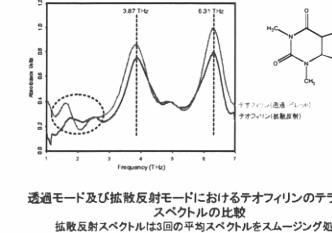
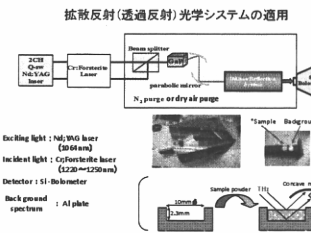
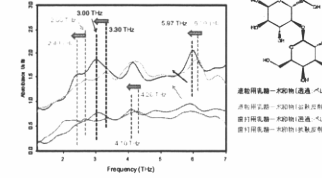
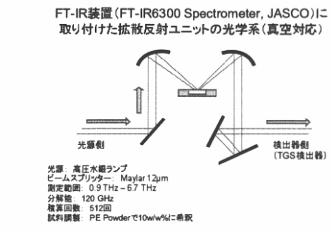
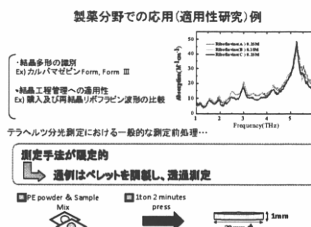
結果及び考察

- ▶ GaP-テラヘルツ波信号発信装置とSiボロメータ検出器の組み合わせにより、アミノ酸の拡散反射テラヘルツスペクトルを高感度に検出することが可能であった。
- ▶ アミノ酸の拡散反射スペクトルでは、圧縮成形に起因して低周波領域へ約40 GHzのシフト現象が観察された。
- ▶ TGS検出器を付属した拡散反射遠赤外測定では、平均スペクトル及び平滑化処理により各化合物に特徴的な吸収を得ることができた。
- ▶ テオフィリンではペレット成形に伴う主吸収のピーク位置のシフトは観察されなかったが、乳糖-水和物ではピーク位置の低周波数領域へのシフト現象 (130 GHz~300GHz) が観察された。
- ▶ 3.8 THz~4.3 THzの範囲では、テオフィリン錠剤打用配合剤ではテオフィリンと乳糖-水和物の重なった吸収が得られたが、湿式造粒物では主として乳糖-水和物に支配的な吸収が得られた。この結果は、テオフィリンの吸収が湿式造粒過程において他の処方成分と相互作用し、その変化をテラヘルツ波が敏感に検出したものと推察した。
- ▶ 本研究により、化合物によってペレット成形時の圧縮に伴う結晶構造の変化に起因する吸収の低周波数領域へのシフト現象が発生し、そのシフト量は化合物により、また吸収のピーク位置により異なる可能性があることが示された。また、粉末・造粒医薬品の拡散反射測定を行うことで、試料調製時の圧縮等の物理的影響を回避したテラヘルツ吸収が得られることを示した。



謝辞

本研究は厚生労働科学研究補助研究 (H20-医薬一般004) の一部として行ったものである。



第26回近赤外フォーラム発表要旨

テオフィリン錠製錠プロセスの近赤外分光分光学的解析

坂本知昭、中山幸治、笹倉大督、川西 徹、檜山行雄

国立医薬品食品衛生研究所、東和薬品株式会社、ブルカーオプティクス株式会社

Vibrational NIR spectroscopic analysis of theophylline tablet manufacturing processes

Tomoaki Sakamoto, Koji Nakayama, Daisuke Sasakura, Toru Kawanishi, Yukio Hiyama

National Institute of Health Sciences, Towa Pharmaceuticals, Bruker Optics

1. 目的

結合音領域で観察される吸収では、分子がもつX-H部分の周囲の環境によってX-Hの振動の非調和性が影響を受けることが予想される。著者らはテオフィリンを主薬成分（10 w/w%）としたモデル処方について、直打法、攪拌造粒法及び流動層造粒法の3種類の異なる製錠プロセスにより製した混合・造粒末を調製し、近赤外領域を中心とした振動分光学的特徴を用いた品質特性の違いを検討した。また中赤外及び遠赤外（FIR）／テラヘルツ領域から得られる分光情報との組み合わせによる分子レベルでの製造工程メカニズムの解明を試みた。

2. 方法

製錠プロセスとして汎用される直打法、攪拌造粒法及び流動層造粒法により、モデル製剤を製した。モデル製剤の処方主成分であるテオフィリンを10 w/w%の濃度となるようにし、添加剤として乳糖一水和物（49 w/w%）、HPC-L（2 w/w%）、結晶セルロース（18 w/w%）、コーンスターチ（20.5 w/w%）、ステアリン酸マグネシウム（0.5 w/w%）により調製した。なお、直打錠調製の混合末では、直打用の乳糖一水和物、湿式造粒末の調製には湿式造粒用の乳糖一水和物を用いたが、処方構成は3種類の製錠法で同一とした。装置はMPAフーリエ変換形近赤外分光光度計（Bruker Optik GmbH, Ettlingen, Germany）を用いた。測定範囲は 12500 cm^{-1} ～ 4000 cm^{-1} 、分解能 2 cm^{-1} 、積算回数128回に設定した。混合末及び造粒物の測定は、MPA測定用ガラスバイアル（Bruker Optik GmbH, Ettlingen, Germany）に入れ、拡散反射モードで測定した。

3. 結果

造粒物においては、各製法間で部分的に異なる波形がC-H結合音領域である 4300 cm^{-1} 及び 4360 cm^{-1} 付近で観察された（図1）。これらの吸収が含まれる波数範囲はC-Hの結合音領域に対応し、また両化合物の中赤外吸収及び化学構造から 4303 cm^{-1} に検出されるテオフィリン由来の吸収は第三アミドに含まれるN-メチル（N-CH₃）に含まれるC-H、また乳糖はヒドロキシメチル基（-CH₂-OH）に含まれるC-Hの結合音（C-H伸縮振動+CH₂変形振動）に由来した吸収であると帰属した。またテオフィリンとHPC-Lの乾式混合末（[T+H(D)]）及び湿式攪拌造粒末（[T+H(W)]）のATR-MIRスペクトルを測定したところ、[T+H(D)]から得られたスペクトルではテオフィリン標準物質で見られた 1048 cm^{-1} 付近の吸収（-N-CH₃のC-N伸縮振動）が観察されたが、[T+H(W)]から得たスペクトルでは観察されなかった。この結果は湿式造粒末において、消失した当該吸収がテオフィリン由来の吸収であることを強く示唆するものであり、水の存在下において、2成分間で何らかの相互作用が働いている可能性が高いことを示すことができた。また、C=O伸縮振動で観察される 1710 cm^{-1} 付近の吸収も[T+H(W)]ではテオフィリン標準物質並びに[T+H(D)]から得たスペクトルと比較してその吸収が消失したことから、C=O部分が主として水の存在下におけるHPC-Lとの相互作用に関連しているものと推察した。これらの結果から、隣接するCH₃-N部分に影響を与え、C-H結合音が影響を受けたものと推察した。

4. 結論

NIR領域では、有機分子の骨格振動以外の独立した高周波数帯域の振動情報が検出できる。当該領域は、分子間相互作用やそれに起因する有機分子の配置構造の変化などにより引き起こされる振動の変化を鋭敏に反映するため、これらを考察することは意義深い。NIR光の特性を活かした振動分光学的な解析を工程管理手法として導入することで中間製造物の品質特性並びに製造品質特性を管理することに貢献できるものと考えられた。

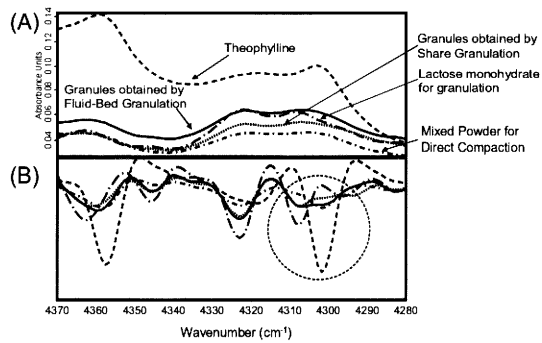


Fig. 1 NIR spectra of mixed powder for direct compaction, granules obtained by a share granulation and granules obtained by a fluid-bed granulation.
(A: Off-set spectra, B: Second derivative spectra)