

Thursday, October 6, 2011 Agenda (Continued)

P11: Continual Improvement of the
Pharmaceutical Quality System (Continued)

1:00 p.m. – 1:30 p.m.

**The Importance of Continually
Improving Your QMS**Erin McCaffery, Investigator, Pharmaceutical
Inspectorate, ORA, FDA

1:30 p.m. – 2:00 p.m.

**Case Study: How do You Know if Your
PQS is a Healthy One?**Zena Kaufman, Division Vice President,
Abbott Laboratories

2:00 p.m. – 2:30 p.m.

Complacency is not an OptionFrank Deane, PhD, President,
Manufacturing, Eli Lilly and Company

2:30 p.m. – 3:00 p.m.

Panel Discussion

Frank Deane, PhD, Eli Lilly and Company

Erin McCaffery, ORA/FDA

Zena Kaufman, Abbott Laboratories

3:00 p.m. – 3:15 p.m.

Closing Remarks & AdjournRichard L. Friedman, Associate Director,
Office of Manufacturing and Product
Quality (acting), CDER/OC, FDA

Continuing Education Credits



PDA is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE) as a provider of continuing pharmacy education. Following full attendance, completion and submission of the appropriate evaluation forms, certificates will be mailed within four to six weeks of the event. Continuing Education Credits (CEUs) will be awarded as follows:

Pharmaceutical Quality System (ICH Q10) Conference

Co-sponsored by FDA and Supported by EMA

ACPE # 0116-9999-11-027-L04-P | 1.992 CEUs

Type of Activity: Knowledge

Learning Objectives:

- Describe the principles of Q10
- Explain the practicalities of how to implement Q10 based on real-life case studies
- Discuss the benefits of establishing and maintaining a state of control to enhance regulatory compliance

Who Should Attend:

You should attend this conference if you are a decision-maker at mid-level or senior level, or a professional working at site of corporate level in the following areas:

- Quality Assurance
- Manufacturing, Operations and Engineering
- 6-sigma and Quality Risk Management
- Supply Chain
- Pharmaceutical Development and CMC
- Regulatory Affairs

General Information

Three Ways to Register

1. Click www.pda.org/Q10
2. Fax +1 (301) 986-1093
3. Mail PDA Global Headquarters
Bethesda Towers
4350 East West Highway
Suite 150
Bethesda, MD 20814 USA

Venue

Crystal Gateway Marriott

1700 Jefferson Davis Highway

Arlington, VA 22202-3505

Phone: +1 (703) 920-3230

Website: [www.marriott.com/hotels/travel/
wasgw-crystal-gateway-marriott/](http://www.marriott.com/hotels/travel/wasgw-crystal-gateway-marriott/)

Rate: Single/Double \$229, plus 10.25% state
and local taxes.

Book your reservation by Tuesday,
September 20, 2011 to receive the PDA rate.

Conference Registration Hours

Monday, October 3: 3:00 p.m. – 6:00 p.m.

Tuesday, October 4: 7:00 a.m. – 5:35 p.m.

Wednesday, October 5: 7:00 a.m. – 5:30 p.m.

Thursday, October 6: 7:00 a.m. – 12:00 p.m.

Dress/Attire

Business casual attire is recommended for
the *Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)
Conference*. Since the temperature in meeting
rooms tends to be cool, please bring a jacket
or sweater for your comfort.

Special Requirements



If you require special
accommodations to fully
participate, please attach a written
description of your needs with
your registration form. Specific questions can
be directed to day@pda.org.

Group Registration

Register 4 people from the same organization
and site location as a group (at the same time)
for the conference and receive the 5th registration
free. Other discounts cannot be applied.

Contact Information

U.S. Conference inquiries:

Wanda Neal, Sr. Vice President,
Programs and Registration Services

Tel: +1 (301) 656-5900 ext. 111

E-mail: neal@pda.org

Registration inquiries:

Patresa Day, Manager, Registration
and Customer Accounts

Tel: +1 (301) 656-5900 ext. 115

E-mail: day@pda.org

Exhibition and sponsorship inquiries:

David Hall, Vice President, Sales

Tel: +1 (301) 760-7373 | Cell: +1 (240) 688-4405

Email: hall@pda.orgInformation about the Brussels
event please contact:Paul-Kilian Jordan, Vice President,
European Operations, ISPE

Tel: +32-2-743-44-38

Fax: +32-2-743-15-50

E-mail: Paul-kilian.jordan@associationhq.com

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

品質システムにおける新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 テラヘルツパルスイメージング装置を用いて、遮光機能をもつフィルムコーティング工程において経時的に採取したコーティング錠を用いた基礎的検討を行った。その結果、65分のコーティング工程において、30分以降において本装置を用いた皮膜層の検出が可能であった。さらに錠剤面中央付近から皮膜が形成され始めることが確認でき、錠剤の幾何学的要素がコーティング皮膜の形成状況に影響を与えていることが明らかとなった。また、高速透過測定が可能な近赤外分光器を用いて工程における錠剤のIn-line透過含量測定のためのアプローチを検討し、装置の導入及び分析法の適格性評価のための標準的アプローチに関する考察を行った。In-line測定では、スペクトルに影響を及ぼす光路が工程内で変動する可能性があるため、全透過光の検出で得られるスペクトルを基準スペクトルとして設定するための治具の開発を行った。その結果、基準分光情報を得ることができ、工程内に導入する分光器から得られる分光情報を的確に把握することができた。本研究により、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の構築に貢献可能な分析手法が提案できるものと考えられた。

研究協力者

香取典子、檜山行雄（国立医薬品食品衛生研究所薬品部）
藤巻康人、小金井誠司（東京都立産業技術研究センター）
村山広大、小宮山誠（横河電機株式会社イノベーション本部センシング研究所）
佐々木哲朗、木村寛子、西澤潤一（上智大学半導体研究所）
Axel Zeidler（ケンブリッジ大学）
Alessia Portieri, Philip F. Taday, Donald D. Arnone（テラビュー）
中山幸治（東和薬品株式会社研究開発本部）
笹倉大督（スペクトリス株式会社マルバーン事業部）
田邊匡生（東北大学多元物質科学研究所）

A. 研究目的

医薬品の頑健な品質管理監督システムの構築において、製造プロセス及び製品の深い科学的理解は重要である。固形製剤の製造プロセスにおいて、錠剤コーティングプロセスはその最終工程に位置づけられる。最終の製品品質が決定されるこの工程において、重要品質特性であるコーティング皮膜の厚みなどはリアルタイムでの分析・計測を行う工程管理が望まれる。特に有効成分の分解防止、ドラッグデリバリー効果、核錠（粒子）への有効成分の被覆など、処方上重要な役割をもつコーティングは製剤の重要品質管理項目の1つである。遠赤外/テラヘルツ領域の電磁波を用いた時間領域分光技術は、この電磁波領域の特徴である多くの有機化合物への高い浸透性とパルス波による時間分解の利点を合わせ持ち、物質の境界面や密度の違いに起因する反射波や屈折率の変化により生じる時間遅延を検知・測定することでコーティング膜厚を直接的に測定することが期待されている。さらには、適度な空間分解能をもつポイントツウポイント測定によって、錠剤の二次元及び三次元での膜厚分布ならびに密度分布を計測できる可能性も期待されている。

そこで、本研究において、錠剤コーティング品の時間領域テラヘルツ測定によるコーティング被膜厚み計測及び機能性評価手法として適用を試みた。

製錠工程への非破壊主薬定量的解析技術の導入は、リリースシステム運用の効率化ならびに強固な品質保証システムの達成に貢献することが期待される。特に透過測定は錠剤中の全分光情報を得ることが出来るため、拡散反射測定と比較してより正確な定量結果を予測することが可能となる。そこで高速透過測定が可能な近赤外（NIR）分光器のプロセス解析工学（PAT）評価ツールとしての導入可能性を評価するとともに、的確な透過含量測定が行われていることの適格性評価アプローチについて検討を行った。

テラヘルツパルスイメージング技術の導入研究に関しては、英国ケンブリッジ大学、英国TeraView社との共同研究により実施した。また、高速NIR測定による高速含量測定の導入研究に関しては、東京都立産業技術研究センター、横河電機株式会社イノベーション本部センシング研究所との共同研究により行った。

これらの研究成果は最適な製剤設計のための基礎的科学基盤を構築するとともに、製造工程における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對

する科学的根拠を与え、優れた品質管理監督システムを構築、また達成することに貢献すると期待できる。

また、本研究で実施した研究成果はIUPAC国際分析科学会議（京都市）、日本薬剤学会第26年会（東京都）、第36回赤外ミリ波テラヘルツ波国際会議（テキサス州ヒューストン、米国）、日本薬学会第132年会（札幌市）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

B-1. テラヘルツパルスイメージング測定用コーティング錠剤の調製及び測定条件

10 w/w%の主薬成分を含むモデルコア錠を製し、Hydroxypropyl methylcelluloseを主成分としたコーティング液を噴霧し、コーティングを施した。コーティング開始後、0分（コア錠）、10分、20分、30分、40分、50分、60分及び65分における錠剤を採取した。モデルコア錠の調製及びコーティング実験は共同研究先の東和薬品株式会社研究所にて行った。これらの錠剤（各6錠ずつ）について、Coating Scan TPI ima 2000 system (TeraView Limited, Cambridge, UK)を用いて錠剤の全周を走査することにより測定を行った。錠剤は専用のロボットアームによりテラヘルツパルス波の放射口と垂直になるように調整されることで適切な反射波を得ることができる。本装置を用いて、錠剤表面から得られるテラヘルツパルス反射強度の分布とコーティング厚の分布を調べた。イメージング測定では、約200 μm 四方の各画素における反射強度及び遅延時間を計測した。各イメージの作成及び電場記録からの厚みの計算はTPI Viewソフトウェア（TeraView社製）を用い、厚みのヒストグラムは1錠当たりの厚みの分布を本報告書では示した。

B-2. In-line高速透過NIR測定条件及び基準透過スペクトルの設定

本研究の実施に当たり、NIR分光法の品質評価ツールとしての導入について、研究開発段階、実製造段階及び流通段階の3つのステージに分け、各ステージにおけるNIR分光法の役割及び導入適格性の評価項目について検討した。また、本研究では最も高段の適格性評価が必要となる含量測定（定量的応用）に着目し、高速透過測定を例とした工程内含量測定のためのNIR分光法の導入アプローチを検討した。更に、品質試験検査法の設定に際して妥当性の検証手

段としてICH Q2A及びQ2B、各薬局方等で提唱されている分析法バリデーションについて、現行の分析法バリデーションにおける検証基準とNIR分析法の定量的応用において一般的に用いられている計量的方法並びに対照分析法との比較による予測的データ解析法とのギャップを検討し、これらの手法における脆弱性（品質評価における潜在的リスクの増大）を補完し、客観的な妥当性確認を行うために必要な背景データの選定を行った。なお、本報告書では、これらの検討結果の一部を報告する。

高速透過測定用のNIR分光器は横河電機製開発機P-NIRS017を用いた。測定範囲は 10700 cm^{-1} ～ 7500 cm^{-1} 、波数分解能は選択吸収位置付近で 8 cm^{-1} 、積算回数（平均化回数）は10回または1回に設定した。スペクトル前処理はSNV正規化処理を行い、モデル錠剤に含まれる主薬成分であるエテンザミド由来の特徴的な吸収（ 8787 cm^{-1} 、C-H第二倍音）及び主添加剤である乳糖由来の吸収（ 8333 cm^{-1} 、C-H第二倍音）を適格性評価のための吸収として選定した。

測定に供したモデル錠剤は株式会社パウレックより提供を受けた。モデル錠剤の処方、アセトアミノフェン（10 w/w%）、乳糖一水和物（57 w/w%）、コーンスターチ（30 w/w%）、HPC-L（2 w/w%）そしてステアリン酸マグネシウム（1 w/w%）であった。また、モデル工程の環境下で全透過光を得るための治具は横河電機株式会社及び東京都立産業技術研究センターにおいて作製した。各スペクトルの解析は横河電機株式会社製ソフトウェアSPECTLAND IIを用いて行った。

（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

C-1. テラヘルツパルスイメージング技術の導入研究

図1にフィルムコーティング工程終末時（65分）における錠剤表面からのテラヘルツ反射強度の分布(A)及びそのヒストグラム(B)、錠剤曲面の高さ(C)及びそのヒストグラム(D)を示した。図1(A)では、刻印部分を除く錠剤中央部で相対強度28～30の強い反射強度が、また外周部では相対強度20～21程度の低い反射強度であることが観察された。反射強度のヒストグラム（図1(B））では、錠剤表面からの反射波は、主に相対強度27～30の範囲に分布を示し、邊緣にかけては相対強度22～27の範囲に分布を示

した。また、刻印部分においては相対強度22以下を示す分布が得られたが、刻印部分においては特に刻印邊緣部においてテラヘルツ波の散乱が起こるため、見掛け上の反射強度を示しているものと推察した。錠剤曲面の高さ及びその形状については、頂上部が中心点からややずれていることが観察され、これは“50”刻印面の杵又は臼の曲面が反映しているものと考えられた。曲面の高さは 3.5 mm ～ 4.2 mm の範囲であった。図2に同錠剤について、コーティング皮膜厚みの分布(A)及びそのヒストグラム(B)、並びにインターフェースインデックスの分布(C)及びそのヒストグラム(D)を示した。刻印を除く曲面部分では、コーティング皮膜の厚みは $38\text{ }\mu\text{ m}$ ～ $50\text{ }\mu\text{ m}$ の範囲であり、そのヒストグラムはほぼ正規分布に近い分布を示した。ヒストグラムで示された皮膜厚みの分布における平均皮膜厚は $44.4\text{ }\mu\text{ m}$ であったが、邊緣部の厚みについては計算上、 $55\text{ }\mu\text{ m}$ 付近に相当する色調のイメージが示された。一方、皮膜層とコア錠との境界部分からのテラヘルツ波の反射強度を示すインターフェースインデックスの分布においては、邊緣部の相対強度は0～5の範囲と低い値を示した。インターフェースインデックスは、コア錠とコーティング層の間、またはコーティング層とコーティング層の間など、境界面におけるテラヘルツ波の反射強度を指す（図3）。この結果は、錠剤邊緣部において、コーティング皮膜の形成が中心部に比べて薄いため、コーティング層とコア錠の境界面からの強い反射波が得られないためと考えられた。

図4に工程終了時におけるCentral Band（側面帯）からのテラヘルツパルス波の反射強度のイメージ及び反射強度（相対値）のヒストグラムを示した。相対的反射強度の分布では、同様にエッジ部分の反射強度が小さく、中央になるに従って反射強度が大きくなる傾向が見られた。ヒストグラムからは、高い相対強度をもつピクセルの割合と低い相対強度をもつピクセルの割合はほぼ同程度であった。

図5に工程終了時に採取した錠剤の側面帯におけるコーティング皮膜の厚みの分布(A)及びそのヒストグラム(B)、インターフェースインデックスの分布(C)及びそのヒストグラム(D)を示した。帯の中央部分のコーティング皮膜の厚みは $37\text{ }\mu\text{ m}$ ～ $47\text{ }\mu\text{ m}$ の範囲で分布していることが観察された。一方、エッジ部分はイメージ上では $50\text{ }\mu\text{ m}$ 以上の厚みの分布が示されたが、インターフェースインデックスの分布(C)においてエッジ部分の反射強度は小さいことから、適切なパルス波情報を用いずに計算された結

果がイメージ(分布)に反映されたものと考えられた。インターフェースインデックスの分布は帯表面からの反射強度の分布とほぼ一致した結果が得られた。

図6に3-Dimension terahertz image (3Dテラヘルツイメージ)を示した。左側がコーティング皮膜の厚みの分布(A)、右側がインターフェースインデックスの分布をそれぞれ示す。3Dイメージを作成するソフトウェアの特性上、検出皮膜厚及びインターフェースインデックスの範囲の設定が出来なかったため、明確なイメージの違いを表示可能なコントラストが得られなかった。(A)のコーティング皮膜厚の分布ではイメージ上、エッジ部分及び刻印部分は $80\mu\text{m}$ ~ $140\mu\text{m}$ の範囲であることが示された。現行のソフトウェアにおけるアルゴリズム並びにイメージ表示プロセスでは、このような偽計算結果を示すことがあり、インターフェースインデックス等、他の計測パラメータも併せて複合的に示されたイメージを解釈する必要性があるものと考えられた。

図7に工程開始後30分において採取した錠剤の錠剤表面からのテラヘルツ反射強度の分布(A)及びそのヒストグラム(B)、錠剤曲面の高さの分布(C)及びそのヒストグラム(D)を示した。刻印の周囲で相対強度20~29の範囲を示した。平均反射強度は選択した強度範囲で 25.7 ± 2.1 であり、工程終了時の錠剤から得られた平均反射強度(26.8 ± 2.4)と比較すると、有意な差は認められなかった。

コーティング皮膜厚の分布(A)及びそのヒストグラム(B)、インターフェースインデックスの分布(C)及びそのヒストグラム(D)を図8に示した。刻印周辺において平均皮膜厚 $35.7\pm 1.9\mu\text{m}$ で分布が観察された。一方、インターフェースインデックスの分布では皮膜厚の分布の範囲より広い範囲で界面における反射波に由来する分布が認められており、これらの結果から工程30分後において、刻印を除く表面の比較的広い範囲でコーティング皮膜は形成されているものの、皮膜厚の検出限界以下であったものと考えられる。これらに対して、工程開始後40分に採取した錠剤から得たコーティング被膜厚の分布では、イメージ上では被膜形成が進行していることが示されているが(図9(A))、平均被膜厚は $35.7\pm 1.8\mu\text{m}$ と30分の錠剤で観察された平均被膜厚とほぼ同じ値を示した(図9(B))。インターフェースインデックスでは、その相対強度の分布は30分のそれと比較するとより強く表示され、ヒストグラムでも30分の平均強度が 2.9 ± 1.7 に対し、40分では

4.3 ± 1.7 と約1.5倍の強さを示した。

C-2. In-line高速透過NIR測定条件及び基準透過スペクトルの設定

Process Analytical Technology(PAT)技術として分析装置を導入する場合、どのような導入形態をとるかによって、その妥当性の検証方法が異なる。例えば、at-lineやoff-lineでの導入を行う場合には、一般的なラボ用装置を設置することでその目的を達成することも可能であるが、特にIn-lineでの導入を目指す場合には各ラインの特性及びその目的に応じた測光検出部の設置が必要な場合がある。このため、ラボ用の装置と異なり、測光検出部が適切に導入されていることを確認しなければならない。通常、装置の導入適格性の評価・確認(例えば、据付時適格性確認(IQ)、稼動性能適格性確認(OQ)及び稼動時適格性確認(PQ))は、分析機器メーカーにより実施され、保証されるものと思われる。しかしながら、In-line用にカスタマイズされた装置の導入の場合には、ラボ用装置と異なり測定時に試料が確実に保持されている環境にはないことも想定される。つまり、測定毎に得られる分光情報が変動する可能性もあり、特に定量的応用を目指して導入する場合には、定量(予測)値が影響を受けることが懸念されるため、ラボ用装置で実施される適格性確認では不十分であることも考えられた。

ラボ用装置とIn-lineプロセス解析用装置の間では、導入目的に応じてスペックが限定されるなどの違いはあるが、試料導入部を除いてその本質は基本的に同じと考えて差し支えない。即ち、試料が確実に保持されない環境では光路が変動する可能性があり、このことが測定で得る透過分光情報に影響を与えることが懸念される。このため、将来的に実施する分析法バリデーションを適切に実施することが困難となることも考えられた。そこで、本研究ではIn-line測定の運用において、基準となる透過分光スペクトルを設定することが、発生し得る分光情報の変動要因を判断するための背景データになるものと考え、基準透過NIRスペクトルを得るための治具を製作することとした。

作製した治具及び概略を図10に示した。内径はモデル錠剤の直径の変動幅による影響で透過光の漏れがわずかながらにあることが懸念されたが、治具下部に設置した検出部においてほぼ全透過光を検知できているものと考えられた。十分なシグナルノイズ比が得られた積算回数(平均化回数)10回における同一モデル錠剤の30回繰り返し測定から得た原スペクトル

の8333 cm⁻¹における吸光度の相対標準偏差

(RSD: %) を基準変動値とした。得られた基準変動値は0.23%であったが、同一のモデル錠剤を固定したまま繰り返し測定を行っており、この変動は分光器がもつ固有の吸光度の変動であると解釈した。また、8333 cm⁻¹における吸光度の平均値を“合意された標準値(真値)”として、スペクトル前処理及びモデル工程測定(治具なし)におけるスペクトル情報に対する基準とした。なお、本検討では、主薬成分はアセトアミノフェンであるが、測定範囲において比較的強い吸収(乳糖C-H第二倍音由来)を用いて評価を行った(図11)。また、治具を用いて得たスペクトルとモデル工程測定において得たスペクトルを図12に示した。治具を用いて得たスペクトルと比較して、治具を用いずに測定したスペクトルでは、検知器に到達するNIR光量が少ないため、スペクトルの吸収強度は一般的に小さい。このため、両スペクトルを比較するために正規化処理を行った。正規化処理においては、個々のスペクトルデータ内で正規化するSNV(Standard Normal Variance)正規化処理を行った(図13)。この結果、両スペクトル間におけるスペクトル情報の比較が可能であった。SNV処理後の基準スペクトルの吸光度の平均値(標準値(合意された真値))は1.299であり、モデル工程(治具なし)で得たスペクトルの吸光度(SNV処理後)は1.084~1.211の範囲を示した。モデル工程から得られた8333 cm⁻¹における吸光度の標準値からの差は-0.2149~-0.0883の範囲を示し、差の平均値の90%信頼区間は-0.162~-0.130の範囲であった。これらの差は、モデル工程において測定された透過NIRスペクトルの吸光度が通常示す標準値からの差であり、分析法バリデーションで評価の対象となる真度に相当するとみなすことができる。ただし、例えばHPLCによる定量法における分析法バリデーションにおける真度のように、測定値の偏りとしての評価ではなく、工程内測定において得られるスペクトル情報の本質を理解するために有用な背景データとしての役割を果たすものと考えられる。

本研究で想定された工程測定時間において得られる分光情報(吸光度)がもつ精度について、図14に纏めた。PATにおいて、特にIn-line含量測定では、1回当たりの迅速な測定が要求される。しかしながら、迅速化を追求するあまりに積算(平均化)回数をいたずらに減じることはS/N比が悪くなり、定量(予測)性能の低下を引き起こす原因となる。そこで、本研究で用いた分光器において良好なS/N比が得られた

測定時間(約8秒、積算回数10回)と理想とする測定時間(約0.8秒、積算回数1回)における治具なしにおける8333 cm⁻¹の吸光度のRSDを求めた。実際の測定における精度を見積もるため、両積算回数において、異なる錠剤を6回ずつ測定した。原スペクトル及びSNVスペクトルにおける吸光度をそれぞれの条件で比較すると、積算回数1回におけるRSDが積算回数10回よりも良好なRSD値を示し、したがって本結果からは両条件において差はないものと判断した。これらの結果から、積算回数1回でも比較的再現性の良好な透過スペクトルが得られることがわかり、In-line高速含量測定への本NIR分光器の導入可能性を示すことが出来たものと考えられた。

D. 考察

D-1. テラヘルツパルスイメージング技術の導入研究

本研究では、コーティング皮膜形成における経時的変化、ならびにイメージングと遅延反射波との関連性を検討した。コーティング皮膜の形成初期は工程開始後30分で刻印の周囲から検知され始めた。電場記録から算出した皮膜の厚みでは、搭載するレーザーのパルス間隔における検出限界付近であるために、皮膜形成初期の薄い段階では正確な厚みの算出が困難となる可能性が考えられた。また、錠剤両面及び側帯面の皮膜量の分布から、エッジ部分の方が中央部分と比べて皮膜形成量(皮膜の厚み)が少ないことが観察されたが、これはコーティング工程において、エッジ部分がコーター内で錠剤が回転する際に周囲の錠剤に接触する確率が高いために皮膜形成量が少ないものと推察した。このような錠剤の幾何学的影響によるコーティング皮膜の品質特性について今後の検討課題としたい。

D-2. 錠剤の高速In-line透過含量測定のためのNIR分光器の導入アプローチ

工程内に導入する分光器から得られる分光情報を的確に把握し、工程管理の運用中に発生し得る想定外の外的因子によるスペクトルの品質変化を適切に検知・判断するためにも、基準スペクトルの設定が有用であるものと思われた。基準透過スペクトルは全透過光によるスペクトルを採用するべきであり、そのためには、一般的に治具を用いる必要があるが、治具の適用による基準透過スペクトルの設定アプローチを示すことが出来たと考えられた。現行の

分析法バリデーションに準じたIn-line NIR透過含量測定法における具体的評価アプローチについて引き続いて検討したい。

E. 結論

E-1. テラヘルツパルスイメージング技術の導入研究

現在、錠剤内部及びコーティング皮膜を適度な空間分解能において、完全非破壊で解析する分析技術は、テラヘルツパルスイメージング技術（時間領域テラヘルツイメージング技術）が最も適していると思われる。しかしながら、分析技術として、その測定手法並びにデータ解析手法はまだ開発途上である。本研究で得た結果は、本分析技術が医薬品の評価ツールとして用いるための基礎データとして、標準化研究に向けて貢献できるものと考えられた。

E-2. 錠剤の高速In-line透過含量測定のためのNIR分光器の導入アプローチ

本研究で用いた透過型NIR分光器は高速走査が可能であり、短時間で比較的精度良く錠剤の透過スペクトルが得られることが示された。高速錠剤透過測定技術は工程内において、より多くの錠剤を非破壊にて測定できる潜在能力を有している。これらの分析技術を適切に工程内に導入するアプローチを示すことで、PAT技術の発展並びにより高度な品質保証体制の実現に貢献するものと考えられた。

これらの研究成果については、日本薬剤学会第26年会（東京都）、第36回赤外ミリ波テラヘルツ波国際会議（テキサス州ヒューストン、米国）、日本薬学会第132年会（札幌市）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とともに、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、本研究の成果の一部をテラヘルツテクノロジーフォーラム・ビジネスセミナー（東京都）及び独立行政法人日本学術振興会テラヘルツ波科学技術と産業開拓第182委員会（大阪府）で講演し、研究成果を幅広く紹介することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) T. Sakamoto, K. Nakayama, A. Portieri, D. Arnone, D. Sasakura, P. Taday, A. Zeitler, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Time-course analysis of tablet film-coating using terahertz pulsed imaging, Proceeding of 36th

International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves, 1-2 (2011)

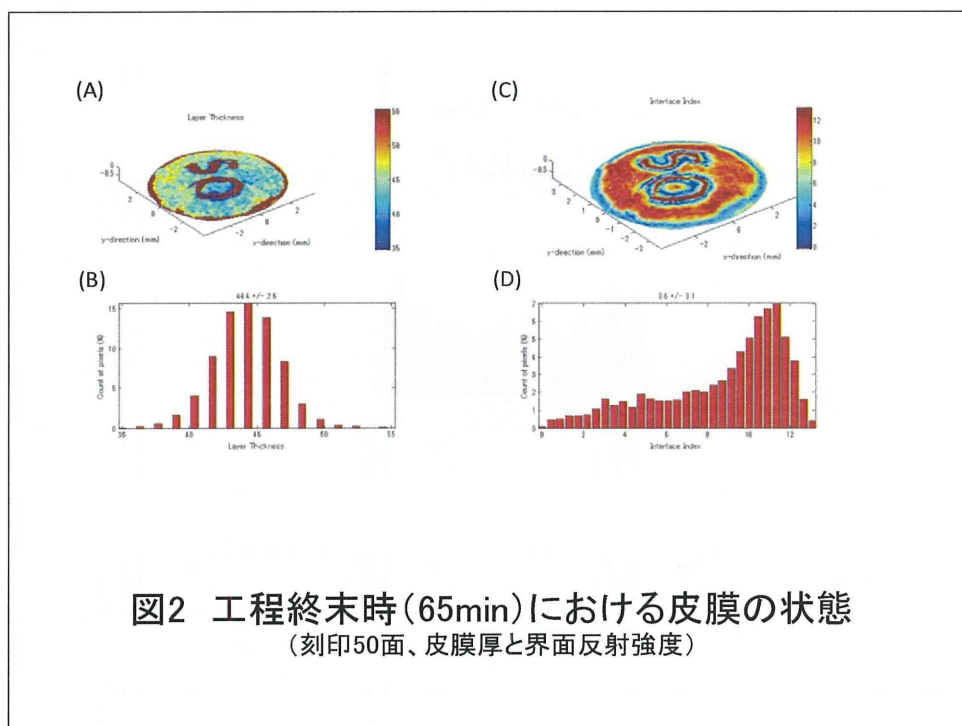
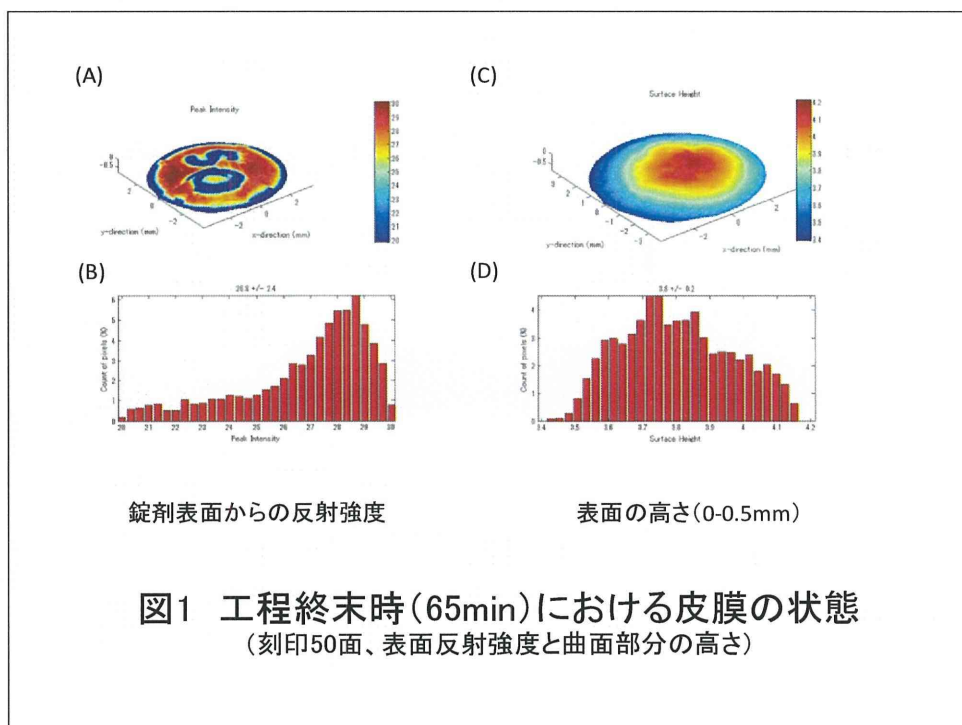
- (2) Tomoaki Sakamoto, Alessia Portieri, Donald D. Arnone, Philip F. Taday, Toru Kawanishi, Yukio Hiyama, Coating and density distribution analysis of commercial ciprofloxacin hydrochloride monohydrate tablets by terahertz pulsed spectroscopy and imaging, J Pharm Innov, 7, 87-93 (2012).

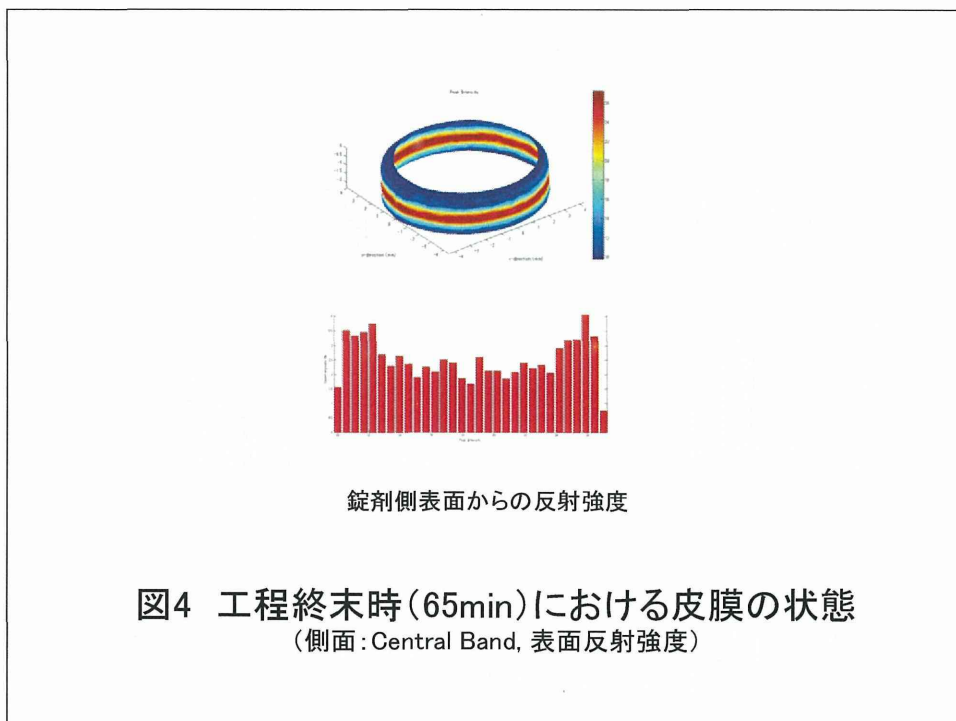
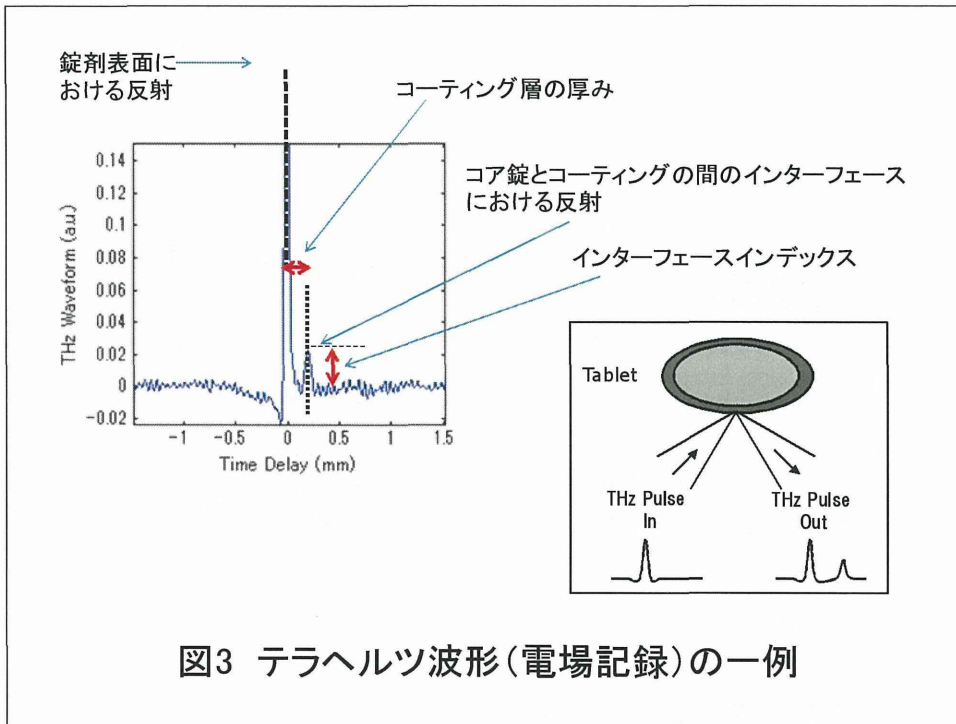
2. 学会発表

- (1) Tomoaki Sakamoto, Koji Nakayama, Toru Kawanishi, Yukio Hiyama, Vibrational Spectroscopic analysis of pharmaceuticals and tablet process understanding using near-, mid-, and far-infrared / terahertz spectroscopy, IUPAC International Congress on Analytical Sciences 2011 (ICAS 2011), Kyoto, Japan (2011. 5)
- (2) 坂本知昭、中山幸治、A. Portieri, D. Arnone, P. Taday, 笹倉大督、A. Zeitler、川西 徹、檜山行雄、錠剤コーティング工程解析手法としてのテラヘルツ波技術の導入研究、日本薬剤学会第26年会、東京（2011.5）
- (3) T. Sakamoto, K. Nakayama, A. Portieri, D. Arnone, D. Sasakura, P. Taday, A. Zeitler, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Time-course analysis of tablet film-coating using terahertz pulsed imaging, 36th International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves, Houston, TX, USA (2011.10)
- (4) 坂本知昭、医薬品品質評価科学への遠赤外／テラヘルツ分光法及びイメージング技術の導入と将来への課題、テラヘルツテクノロジーフォーラムビジネスセミナー2012、東京（2012.1）
- (5) 坂本知昭、医薬品評価科学へのテラヘルツ波技術の導入研究、独立行政法人日本学術振興会テラヘルツ波科学技術と産業開拓第182委員会、大阪府（2012.2）
- (6) 坂本知昭、藤巻康人、小金井誠司、村山広大、小宮山誠、香取典子、檜山行雄、奥田晴宏、高速透過含量測定と分光分析バリデーションアプローチ、日本薬学会第132年会、札幌（2012.3）

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

添付資料 図表





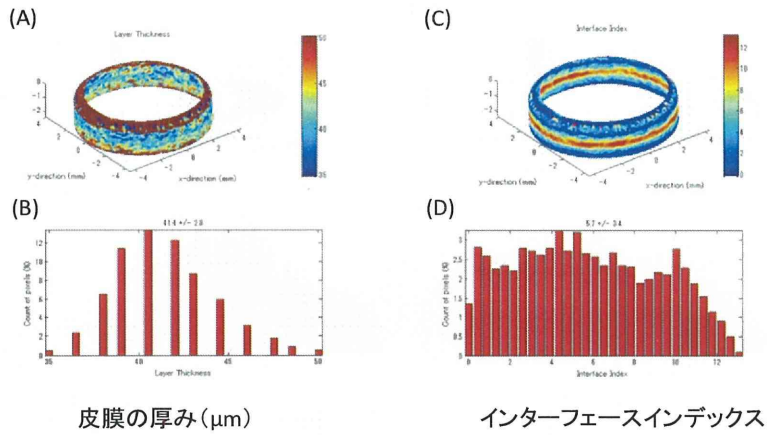


図5 工程終末時(65min)における皮膜の状態
(側面: Central Band, 皮膜厚と界面反射強度)

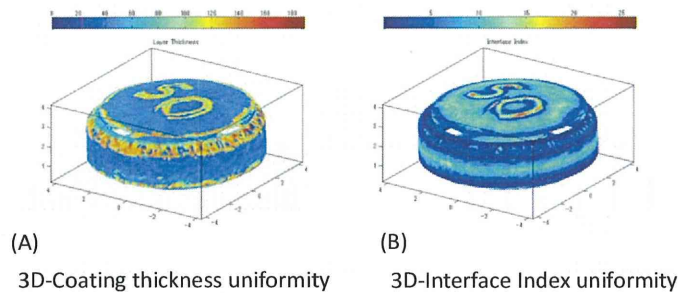
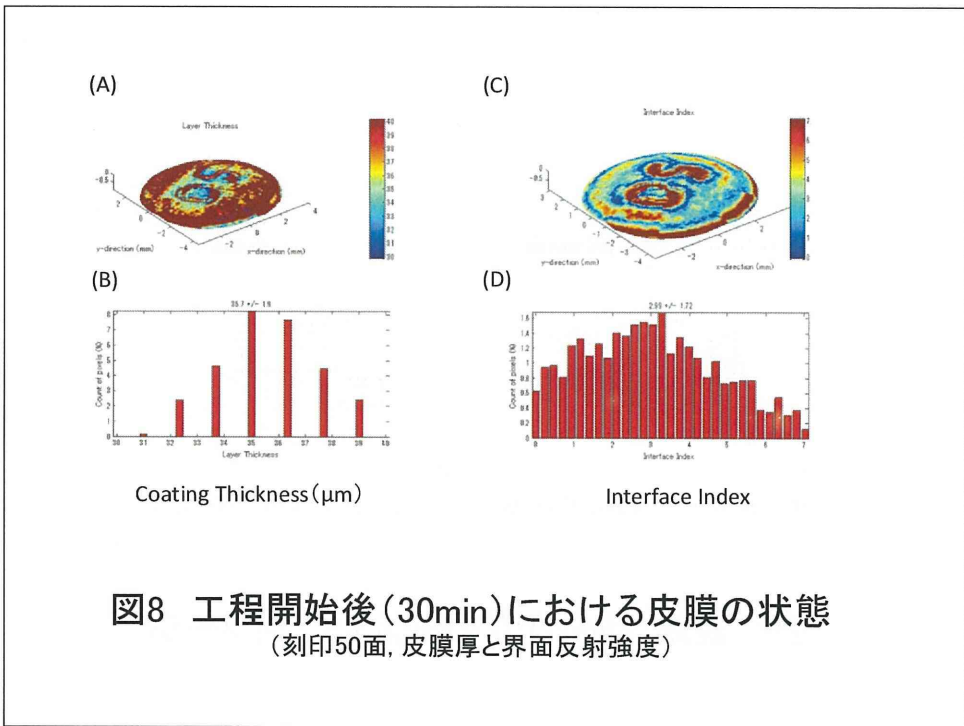
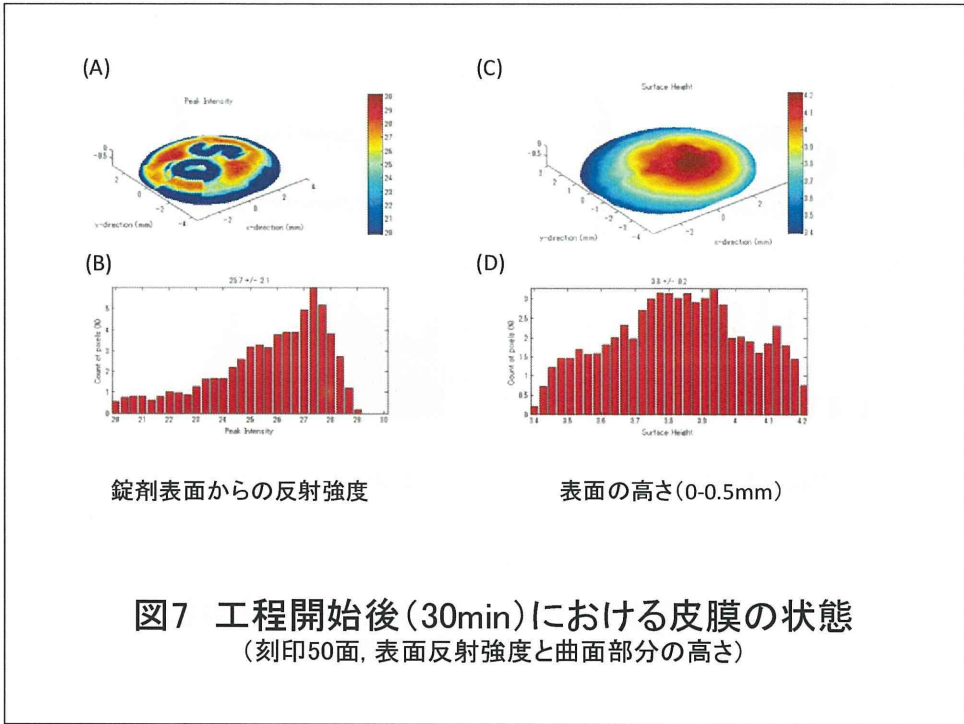
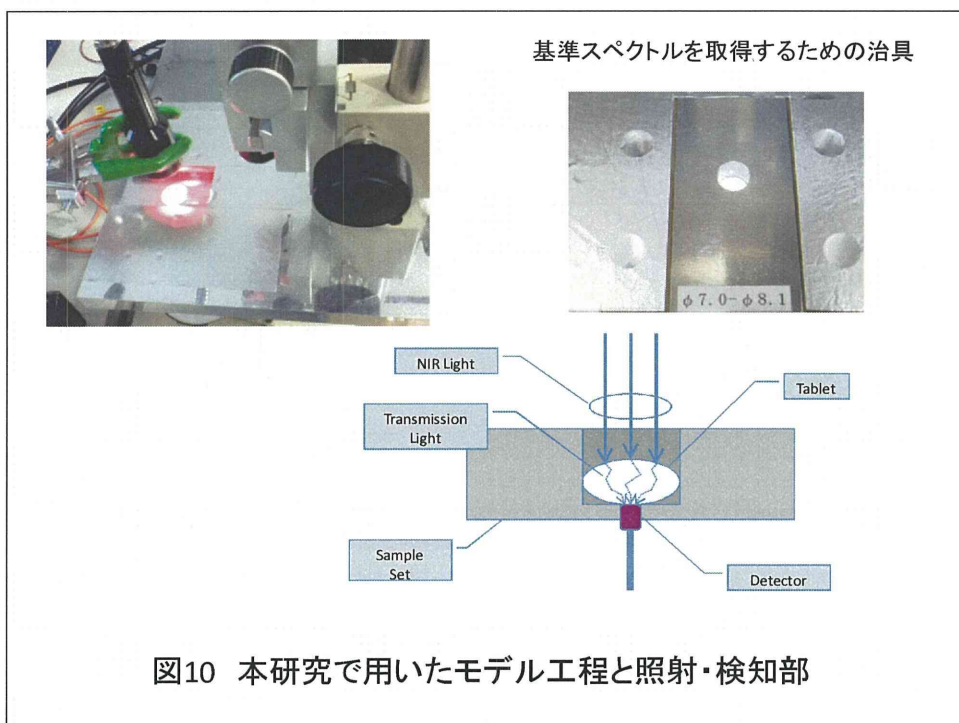
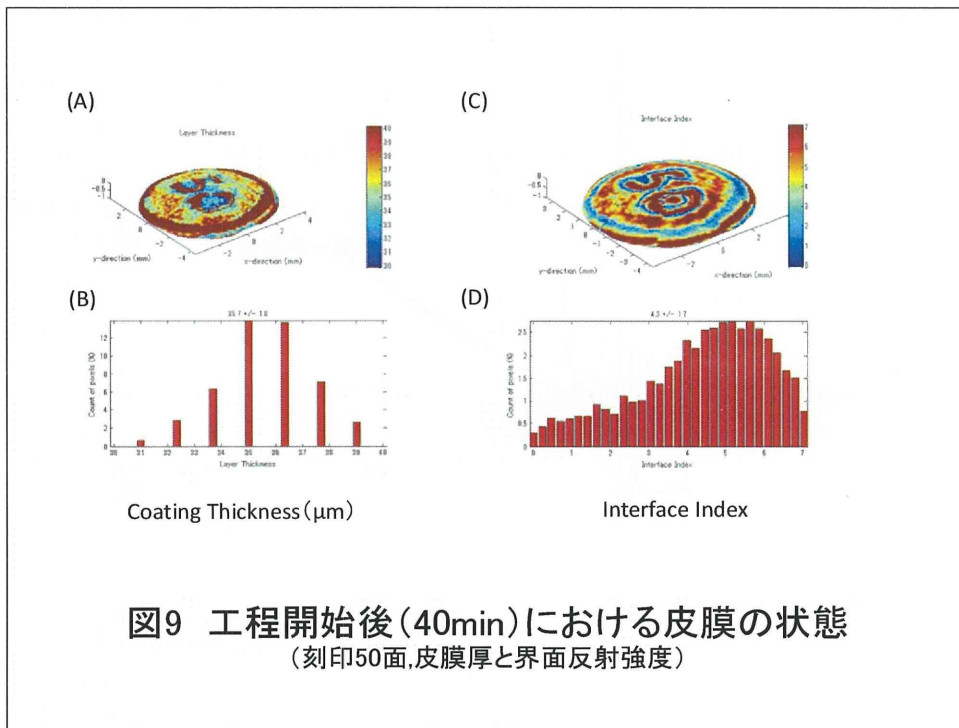
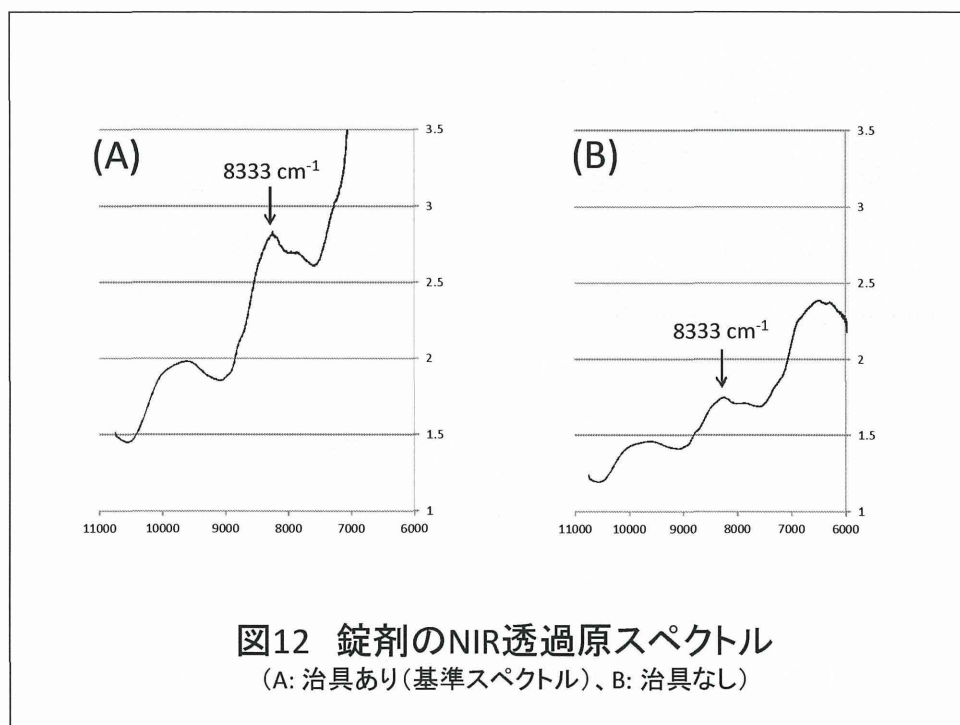
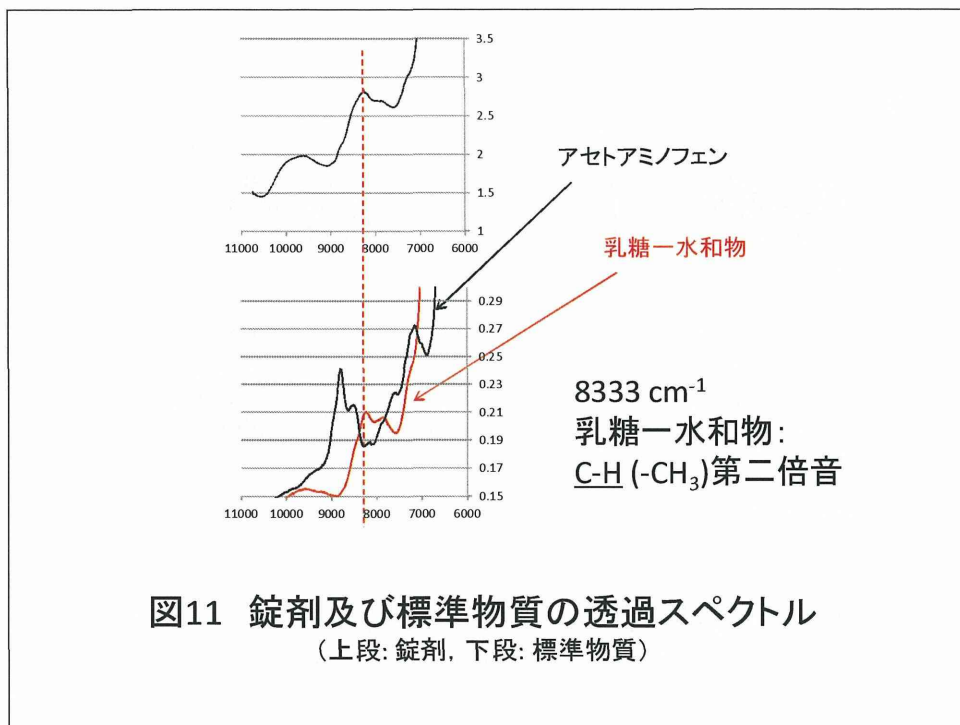


図6 錠剤(65min)の3Dテラヘルツイメージ







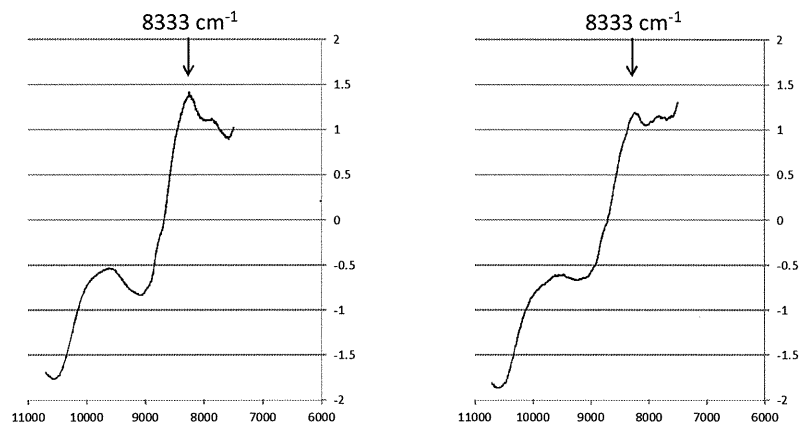


図13 錠剤のNIR透過SNVスペクトル
(A: 治具あり(基準スペクトル)、B: 治具なし)

同一錠剤、繰返し回数30、積算回数1回、測定時間約1秒(治具なし)

原吸光度 : 0.45 % (RSD)

SNV吸光度 : 1.50 % (RSD)

工程中の錠剤連続測定におけるばらつき

● 錠剤設置回数6回、積算回数10回、治具なし

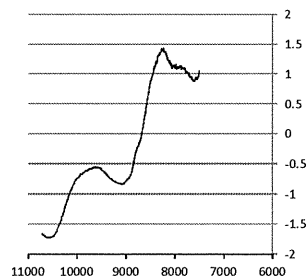
原スペクトル (RSD, n=1) : 27.82 %

SNV測定値 (RSD, n=1) : 4.53 %

● 錠剤設置回数6回、積算回数1回、治具なし

原スペクトル (RSD, n=1) : 20.40 %

SNVスペクトル (RSD, n=1) : 3.24 %



積算回数1回の測定条件で得られたスペクトル (SNV処理後)

図14 想定する工程測定時間における精度とNIRスペクトル

添付資料1 海外旅行記録書

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

国際赤外ミリ波テラヘルツ分光国際会議年会で厚生労働科学研究費補助金政策創薬総合研究事業における研究成果を発表するとともに、学会参加者と当該研究分野に関する議論を行い、今後の研究の方向付けを行う。

2. 旅行日程

日程	出発地	到着地	訪問先
10/1	ケンブリッジ	ロンドン	
10/1	ロンドン	ヒューストン	
10/2 ～ 10/6			ハイアットリージェンシーダウンタウン
10/7	ヒューストン	機中泊	
10/8	機中泊	ロンドン	
10/8	ロンドン	ケンブリッジ	

3. 訪問先

ハイアット・リージェンシー ダウンタウン (学会会場、テキサス州ヒューストン)

4. 成果

厚生労働科学研究費補助金研究 (H23-医薬-一般-010) で実施している研究テーマに関して、現在までの研究成果をInternational Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waveで発表して参加者と討論を行うとともに、本研究に関連が深い他の参加者の発表を聴講し今後の研究の方向付けのための議論を行った。また共同研究者と国際会議での検討結果を踏まえた今後の研究の進め方に関する打合せを行った。

第 36 回赤外ミリ波テラヘルツ波国際会議発表要旨

Time-course analysis of tablet film-coating using terahertz pulsed imaging

Tomoaki Sakamoto^a, Koji Nakayama^b, Alessia Portieri^c, Donald Arnone^c, Daisuke Sasakura^d, Philip Taday^c, Axel Zeitler^e, Toru Kawanishi^a and Yukio Hiyama^a

^a Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, Tokyo 158-8501, Japan

^b Towa Pharmaceutical Co., Ltd. Osaka 571-0033, Japan

^c TeraView Ltd., Cambridge CB4 0WS, United Kingdom

^d Malvern Instrument Japan, Division of Spectris Co.Ltd, Tokyo 101-0048, Japan

^e Department of Chemical Engineering and Biotechnology, Cambridge University, Cambridge CB2 3RA, United Kingdom

Abstract— Quality attribute of tablet coating on a film-coating process was investigated by a terahertz pulsed imaging. The time-dependent change of intensities of reflex THz pulse and coating layer thicknesses were compared. The forming of coating layer was observed at 30 min after the process was started.

I. INTRODUCTION AND BACKGROUND

Coating has an important role to keep a pharmaceutical quality, such as not only for cosmetic purpose but also for masking of bitter taste, a moisture-protecting coating, a light-protecting coating, an enteric coating and so on. Especially, the defects of a functional coating will affect a pharmaceutical quality. Deterioration of quality such as degradation of an active pharmaceutical ingredient (API) and an appearance of impurities would occur. Therefore, it is necessary to control about these coating processes as one of the critical quality factors in a manufacturing process.

A coating process is generally controlled by check of a volume of a coating solution and a weight of tablets. This strategy can obtain indirect information of coating quality. However, it is desirable to apply an analytical method such as a spectroscopic imaging that can obtain physico-chemical coating information directly. The electro-magnetic wave in terahertz region can deeply penetrate into organic compounds which are well used for pharmaceuticals. Therefore, a terahertz spectroscopic imaging is suitable for non-destructive analysis of a physico-chemical status of not only the surface but also the inside of a solid preparation. A time-domain spectroscopy can analyze structural and physical information such as an existence of layers and a change of density by detection of a delayed reflection derived from a change of a refractive index of terahertz pulse. These advantages of a terahertz pulsed imaging (TPI) have been applied to analyze layers of a multi layer tablet and a coating tablet.

The authors have investigated concerning an applicability of terahertz electro-magnetic wave technology for a quality evaluation method and a process control tool of pharmaceuticals. In a recent international trend of pharmaceutical quality assurance, obtaining of plenty of basic knowledge such as physico-chemical information that would be necessary to build a robust quality assurance system has been requested. A time-domain terahertz spectroscopic imaging such as TPI which has a suitable spatial resolution is applicable as a non-destructive analytical tool for pharmaceuticals.

The authors obtained the terahertz pulsed images of the coated tablets which were collected during a coating process. The authors also studied the effect of embossing against a coating formation. In this paper, the authors describe time-course changes of the terahertz pulsed images which were obtained from film-coated embossing tablets.

II. RESULTS

The coated tablets at 0 min (the core tablet), 10 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min, 60 min, and 65 min (the end time of the coating process) were collected. Then the tablets were measured by a rapid scan mode at 100 μm spatial resolution.

In the time-course changes of the electric-field records, the negative peak was first detected at 30 min-tablet (Figure 1: The arrows indicate the negative peaks.). The intensities of these negative peaks got strong with the passage of time. Although the negative peaks were observed around the embossing on the surface of the 30 min-tablets, these peaks were observed in the pixels of the whole surface of the 40 min-tablet (The similar tendency was also observed in the terahertz pulsed images which represent distribution of coating thicknesses.; see Figure 3).

The time-course changes of the terahertz images of intensities of terahertz reflex pulse on the tablet surfaces was shown in Figure 2. The significant changes of the color of the terahertz images of the tablets were not observed until the 30 min-tablets. However, the intensities of the terahertz reflex pulse of tablets after 40 min got strong with the passage of time, and they reached to plateau after 60 min. The tendency of the time-course changes of the terahertz images was extremely similar with that of the electric-field records (Figure 1).

The distributions of the coating thicknesses were shown in Figure 3. The coating thickness could not be estimated until the 20 min-tablets. The pixels which have the intensities that are equivalent to 35 μm thickness appeared around the embossing on the 30 min-tablets. The coating layer covering on the whole surface of the tablet was observed after the 40 min-tablets. The average thickness of the coating layers obtained from all pixels was estimated about 37 μm (35 μm – 38 μm). The coating thicknesses of the 65 min-tablets were estimated from 38 μm to 45 μm (the average coating thickness: 41 μm). According to the histogram of the distribution of the coating thicknesses at the pixels on the tablet, the distribution rate of the coating layer which has from 38 μm to 45 μm thicknesses on the embossing-side of tablet was approximately 54%.

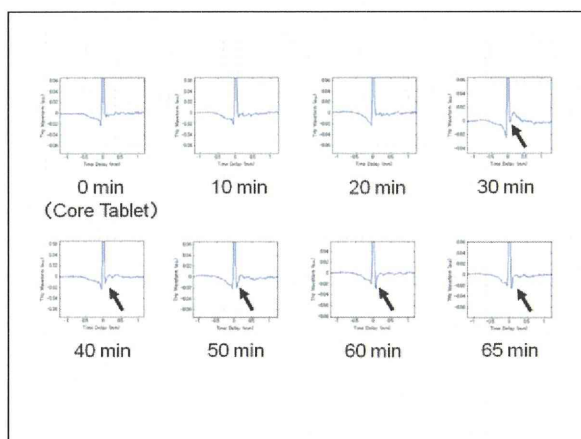


Figure 1: The time-course change of the electric-field records. The negative peak which represents the forming of coating appears after the 30min.

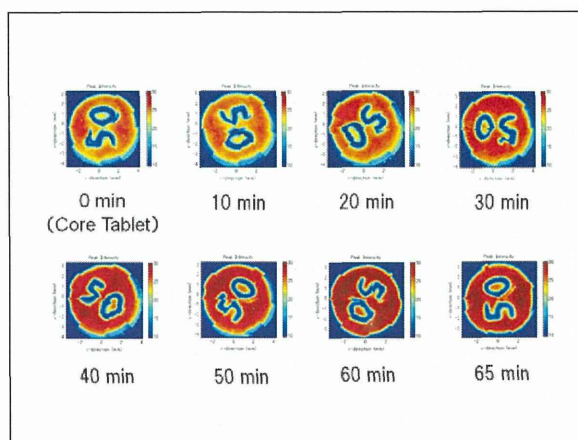


Figure2: The time-course change of the terahertz images of intensities of terahertz reflex pulse.

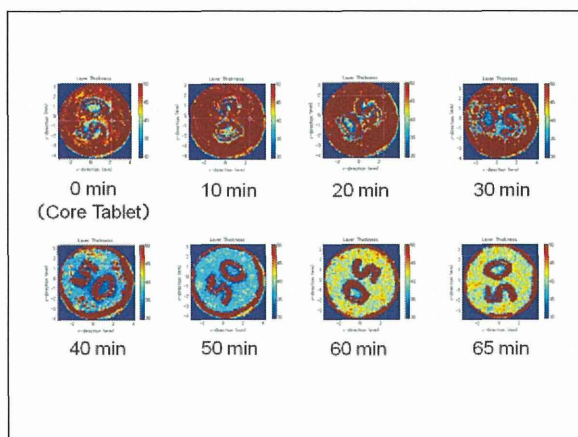


Figure3: The time-course change of the terahertz images of the coating thickness of tablets. The coating layer appears around the embossing “50” at the 30min-tablet.

III. CONCLUSION

It was clear that formation of a coating layer was begun around an embossing. The average film-coating thickness at the end of the process used in this study was approx 41 μm . A TPI could not detect a coating layer in a first half of this coating process because coating thickness would be below a minimum depth resolution of TPI (approx. 35 μm). However, the coating layers of the tablets after 40 min could be detected. These results suggest that TPI would be applicable as an analytical tool to monitor a thin film-coating process.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported in part by a research grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (H23-iyaku-ippan-010), a research grant (KHB1005) for Research on Health Sciences Focusing on Drug Innovation from Japan Health Science

Foundation and a research grant from the Japan-North America Medical Exchange Foundation.