



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

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

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

<sup>b</sup> Towa Pharmaceutical Co., Ltd. Osaka 571-0033, Japan

<sup>c</sup> TeraView Ltd., Cambridge CB4 0WS, United Kingdom

<sup>d</sup> Malvern Instrument Japan, A Division of Spectris Co.Ltd, Tokyo 101-0048, Japan

<sup>e</sup> Department of Chemical Engineering and Biotechnology, University of Cambridge, Cambridge CB2 3RA, United Kingdom

### Introduction

A coating has an important role to keep a quality of pharmaceutical such as a masking of bitter taste, a moisture-protecting or light-protecting, and so on. Therefore, it is necessary to control about these coating processes as one of the critical quality factors in a manufacturing process. In order to release a pharmaceutical product which has high quality, confirmation of critical quality profiles on a developing stage and introduction of suitable evaluation methods into a manufacturing process would be necessary. The authors have investigated concerning an applicability of terahertz electro-magnetic wave technology for a quality evaluation method and a process control tool for pharmaceuticals. A terahertz pulsed imaging (TPI) 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 terahertz pulse. The authors will present a tablet-coating quality analysis in a coating process using TPI.

### Experimental



Core tablets  
API 10 w/w%  
Major ingredient(Lactose monohydrate)  
Approx. 50w/w%  
Other ingredients (total approx. 40 w/w%)

Collection time: 0 min(core tablet),10 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min, 60 min, 65 min

### Instrument



TPI Imega 2000 Coating Scan  
TeraView Ltd (Cambridge, UK)

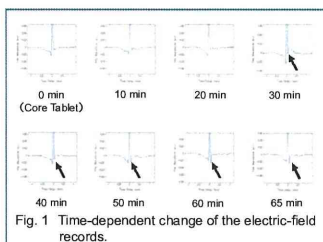


Fig. 1 Time-dependent change of the electric-field records.

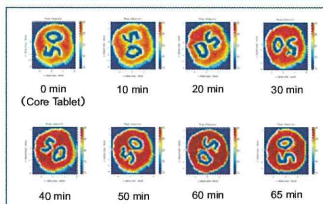


Fig. 2 Time-dependent change of the intensities of reflected terahertz wave.

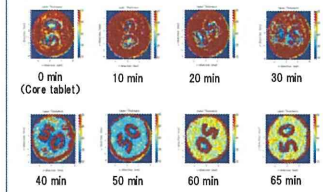


Fig. 3 Time-dependent change of the coating thickness.

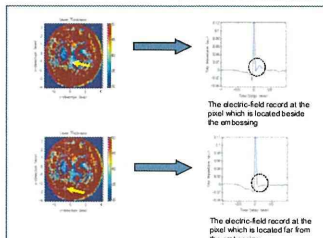


Fig. 4 The electric-field records at two different positions (30 min-tablet).

### Conclusion

- >Formation of coating layer was started around the embossing at 30 min after the coating process was started.
- >The negative peak which represents the formation of coat layer was detected on the electric-field records from 30 min.
- >The intensity of the reflected terahertz pulsed waves was increased with the passage of time.
- >The coating thickness was correctly calculated after 40 min of the elapsed time.
- >The variance of the coating thickness after 60 min were getting bigger.

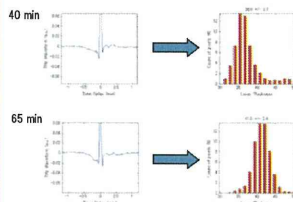


Fig. 5 Electric-field records and histograms of coating thickness of the tablets collected at 40 min and 65 min.

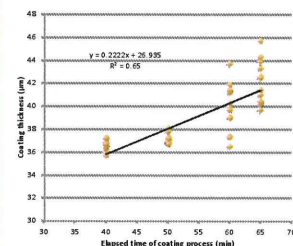


Fig. 6 Correlation between the elapsed time and the coating thickness.



IUPAC International Congress on Analytical Sciences 2011発表要旨

**VIBRATIONAL SPECTROSCOPIC ANALYSIS OF  
PHARMACEUTICALS AND TABLET PROCESSES  
UNDERSTANDING USING NEAR-, MID-, AND FAR-INFRARED /  
TERAHERTZ SPECTROSCOPY**

Tomoaki Sakamoto,<sup>1</sup> Koji Nakayama,<sup>2</sup> Daisuke Sasakura,<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>Towa Pharmaceutical Co., Ltd. Osaka 571-0033, Japan, <sup>3</sup>Bruker Optics K.K. Tokyo 110-0016, Japan.

*Correspondence: tsakamot@nihs.go.jp*

Qualitative attribute based on a vibrational spectroscopic characterization of pharmaceutical granules made by three kinds of production processes (a direct compaction, a share granulation and a fluid-bed granulation) were evaluated using a near-infrared (NIR), a mid-infrared (MIR) and a far-infrared (FIR) /terahertz (THz) spectrometers. For a NIR, a MIR or a FIR/THz measurement, a MPA Fourier-transform NIR spectrometer (Bruker Optik GmbH, Ettlingen, Germany) or a IR-6300 Fourier-transform IR spectrometer (JASCO, Tokyo, Japan) was used. The measurement range, resolution and scan number were set at 12500  $\text{cm}^{-1}$  to 4000  $\text{cm}^{-1}$ , 2  $\text{cm}^{-1}$  and 128, for a NIR measurement, 4000  $\text{cm}^{-1}$  to 400  $\text{cm}^{-1}$ , 1  $\text{cm}^{-1}$  and 64 for a MIR measurement, and 220  $\text{cm}^{-1}$  to 20  $\text{cm}^{-1}$ , 4  $\text{cm}^{-1}$  and 512 for a FIR/THz measurement, respectively. The NIR spectra, the MIR spectra or the FIR/THz spectra were obtained by a diffuse-reflectance mode, an ATR mode or a transmittance-reflectance mode, respectively. The samples that contained theophylline (TP) of 10 w/w% as an active pharmaceutical ingredient (API) were used. In the NIR spectra, the significant difference of spectral features at 4300  $\text{cm}^{-1}$  which was included in C-H combination region was observed. The absorptions derived from TP and lactose monohydrate (LT) were detected at these peak positions. From the MIR spectra of TP and LT and their chemical structure, the absorption at 4303  $\text{cm}^{-1}$  (TP) or 4306  $\text{cm}^{-1}$  (LT) was assigned as a combination of C-H stretching and  $\text{CH}_2$  deformation (TP: N- $\text{CH}_3$ , LT:  $\text{CH}_2\text{OH}$ ). In the ATR-MIR spectra obtained from the mixture of TP and HPC-L under dry condition ([T+H (D)]) or from granules made by a wet granulation([T+H (W)]), an absorption at 1048  $\text{cm}^{-1}$  (C-N stretching of N- $\text{CH}_3$  derived from TP) disappeared in the spectrum obtained from [T+H (W)]. This observation strongly suggests that a C-N stretching is affected by an interaction between TP and HPC-L under a wet granulation process. The two major absorptions of TP in the FIR/THz spectrum obtained from [T+H (W)] also disappeared, though these absorptions were observed in the spectrum obtained from [T+H (D)]. The absorption at 1700  $\text{cm}^{-1}$  (C=O stretching) also disappeared on the spectrum obtained from [T+H (W)]. This observation suggests that a functional group "C=O" in TP would be mainly interacted to HPC-L under a wet condition. The authors predict that the interaction of C=O affects C-H combination derived from an adjacent functional group "N- $\text{CH}_3$ ". A vibrational analysis using an electro-magnetic wave in an infra-red region would contribute not only for understanding of quality attribute of a pharmaceutical process but also for obtaining basic spectroscopic information which is useful for efficient quality control of pharmaceutical products.



IUPAC International Congress on Analytical Sciences 2011ポスター発表資料



VIBRATIONAL SPECTROSCOPIC ANALYSIS OF PHARMACEUTICALS AND TABLET PROCESSES UNDERSTANDING USING NEAR-, MID-, AND FAR-INFRARED / TERAHERTZ SPECTROSCOPY

Tomoaki Sakamoto,<sup>1</sup> Koji Nakayama,<sup>2</sup> Daisuke Sasakura,<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>Towa Pharmaceutical Co., Ltd. Osaka 571-0033, Japan, <sup>3</sup>Bruker Optics K.K. Tokyo 110-0016, Japan. Correspondence: tsakamot@nihs.go.jp

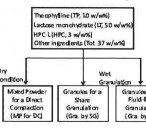
Introduction

In order to achieve an effective links between the concepts of ICH Q series and practical manufacturing quality control, the introduction of analytical techniques that can scrutinize a quality attribute of a pharmaceutical product through a life cycle of it is very important. Especially to analyze quality attributes would contribute to decide ranges of quality robustness such as Quality by Design (QbD). In this study, we focused on quality differences of ingredients in pharmaceutical granules during a manufacturing process. The characteristic quality based on vibrational spectroscopic characterization of pharmaceutical granules made by three kinds of production processes (a direct compression, a slurry granulation and a fluid-bed granulation) were evaluated using a near-infrared (NIR), a mid-infrared (MIR) and a far-infrared (FIR)/terahertz (THz) spectroscopies.

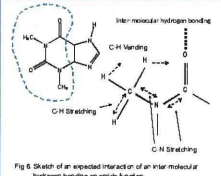
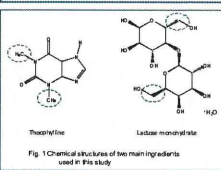
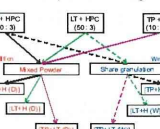
Instruments and Analytical Condition

NIR Analysis	MIR or FIR no. spectra
MPA FT-NIR Spectrometer (Bruker Optics)	FT-IR/TPD Spectrometer (ASCO)
Measurement range : 12000-4000 cm <sup>-1</sup>	Measurement range : 4000-500 cm <sup>-1</sup> (17 THz)
Resolution : 2 cm <sup>-1</sup>	Resolution : 2 cm <sup>-1</sup> for MIR, 4 cm <sup>-1</sup> for FIR/THz
Scan numbers : 128	Scan numbers : 64 for MIR, 512 for FIR/THz

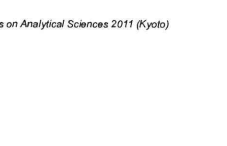
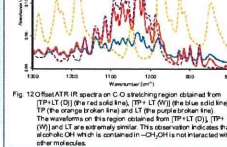
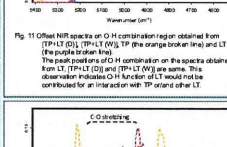
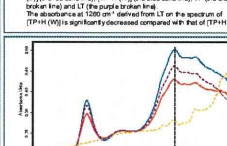
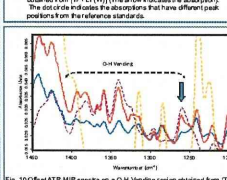
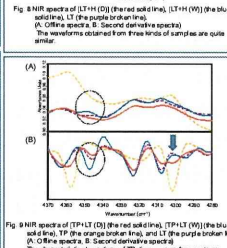
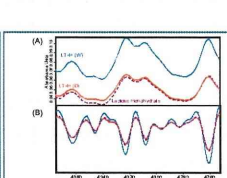
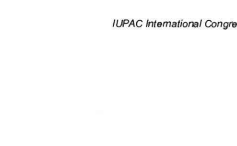
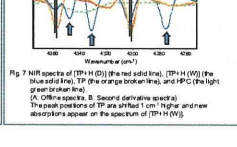
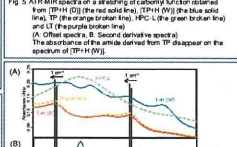
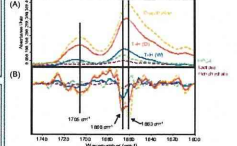
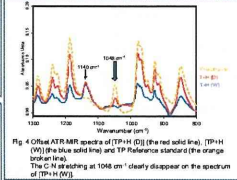
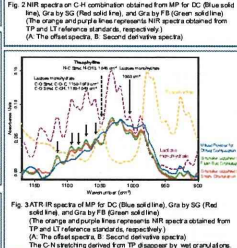
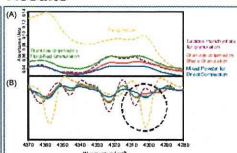
The experimental design 1



The experimental design 2



Results



Conclusions

- > Differences of the waveforms on C-H combination derived from -N(CH<sub>3</sub>) of theophylline and -CH(OH) of lactose monohydrate were observed in the three different tablet manufacturing processes.
- > Differences of the absorption at C-H combination obtained from granules of theophylline and HPC were observed. Vibrational spectroscopic analysis of granules using ATR-MIR indicates that tertiary amide of theophylline is contributed to an interaction such as an inter-molecular hydrogen bonding with HPC (C-N stretching and C=O stretching).
- > No spectroscopic difference on C-H combination region was observed from the granules made from lactose and HPC.
- > According to ATR-MIR spectroscopic observation of granules made from theophylline and lactose, O-H bending (CH<sub>2</sub>OH) of lactose was affected by a slurry granulation. However, no interaction such as an inter-molecular hydrogen bonding occurred between both compounds (No differences of the waveforms on C-H combination and C=O stretching were observed).
- > Although the characteristic absorptions on FIR/THz region obtained from the mixture of theophylline - HPC or lactose - HPC were observed in dry condition, those absorptions disappeared on the spectra of the granules. These observation may be caused by formation of an inter-molecular interaction or by change of a crystalline molecular structure.
- > It was suggested that theophylline and lactose were granulated by different agglomeration mechanisms during a wet granulation process.
- > Vibrational spectroscopic analysis using an electromagnetic wave in infra-red region (near-infrared, mid-infrared and far-infrared/THz) would provide useful information to scrutinize quality attributes such as molecular vibration of a pharmaceutical product in a process.



日本薬剤学会第26年会発表要旨

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

○坂本知昭<sup>1</sup>、中山幸治<sup>2</sup>、A. Portieri<sup>3</sup>、D. Arnone<sup>3</sup>、P. Taday<sup>3</sup>、笹倉大督<sup>4</sup>、A. Zeitler<sup>5</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>東和薬品株式会社、<sup>3</sup>TeraView Ltd、<sup>4</sup>マルバーン  
インスツルメンツ、<sup>5</sup>Univ. of Cambridge)

【目的】防湿性や光遮蔽効果などの機能性をもつコーティングは錠剤の品質において重要な役割を果たすため、コーティング工程の解析・評価は品質管理上重要である。演者らはテラヘルツ波技術の製薬評価技術としての導入研究を行っているが、その研究の一環として、時間領域テラヘルツ分光/イメージング技術を用いた錠剤コーティング工程のリアルタイムモニタリング手法の開発を目指した基礎的検討を行っているので、その一部を本年会で報告する。

【実験方法】10w/w%の含量で主薬成分を含むモデルコア錠を作製し、フィルムコーティングを施し、65分まで経時的に錠剤を採取した。各経時点における錠剤(n=6)をCoating Scan TPI imaga 2000 system (TeraView Limited, Cambridge, UK)により測定し、コーティング層におけるテラヘルツ波反射強度の分布及び層厚みの分布のイメージを比較した。

【結果・考察】各錠剤から得られたテラヘルツ電場記録から、コーティング開始後40分、約35 $\mu$ mの厚さからコーティング層の検出が可能であることが分かった。また、層厚の分布では、イメージ作成時に用いるコントラストの影響で、コーティングが検出可能となるまで正確な厚みの分布が示されない可能性が示されたが、反射強度の分布ではリーズナブルな経時的な変化が観察された。年会では他の物性試験の結果も併せてコーティングの機能性評価法としてのテラヘルツ波技術の有用性を報告する。



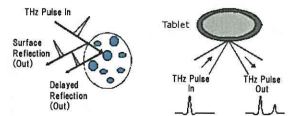


## 錠剤コーティング工程解析手法としてのテラヘルツ波技術の導入研究

○坂本知昭<sup>1</sup>、中山幸治<sup>2</sup>、A. Portieri<sup>3</sup>、D. Arnone<sup>3</sup>、P. Taday<sup>3</sup>、笹倉大智<sup>4</sup>、A. Zeitler<sup>5</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>東和薬品株式会社、<sup>3</sup>TeraView Ltd、<sup>4</sup>マルパーンインストルメンツ、<sup>5</sup>Univ. of Cambridge)

### 結言

防湿性や光遮蔽効果などの機能性をもつコーティングは錠剤の品質において重要な役割を果たすため、コーティング工程の解析・評価は品質管理上重要である。演者らはテラヘルツ波技術の製薬評価技術としての導入研究を行っているが、その研究の一環として、時間領域テラヘルツ分光/イメージング技術を用いた錠剤コーティング工程のリアルタイムモニタリング手法の開発を目指した基礎的検討を行っているので、その一部を本年会で報告する。



テラヘルツパルス波の反射及び遅延反射の検出による密度変化及びコーティングの検出

### モデルコーティング実験



主薬含量 10 w/w%  
賦形剤(乳糖-水和物) 約50 w/w%  
その他 約40 w/w%  
の製剤を模したモデル錠剤(コア錠)を作製

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、65分(終了点)における錠剤を採取。

### 測定装置



TPI Imega 2000 Coating Scan  
TeraView Ltd (Cambridge, UK)

テラヘルツ波照射部及び検出部

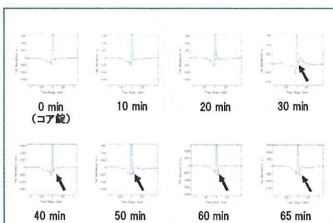


図1 電場記録の経時変化

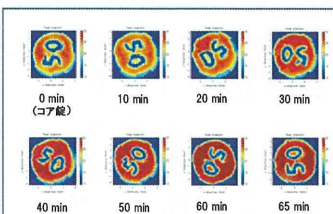


図2 錠剤表面のテラヘルツ反射強度の分布

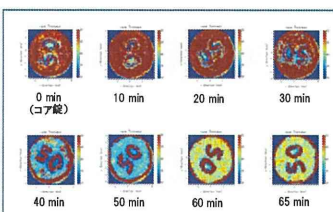


図3 コーティング層厚みの分布

### 結論

- コーティング開始後30分で、刻印の周囲にコーティング層の形成が観察された。
- 電場記録からは、コーティング開始後30分からコーティングの形成を示す負のピークが検出され、コーティングの経時的コーティング層表面における反射波の強度の分布のイメージは経時的に増大した。
- コーティング厚の分布イメージでは、コーティングの検出以降、イメージの強度は経時的に増大した。
- イメージ作成時のコントラストの設定でコーティング厚みに変換後の相対値が高く表示されることがあった。
- コーティング厚の経時変化では、開始後60分以降はほぼ厚みは一定となり、コーティング工程終了時点の65分はほぼ適切に設定されているものと考えられた。

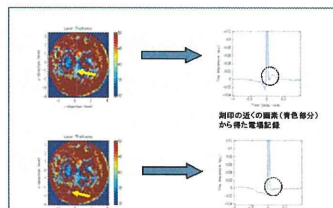


図4 錠剤表面のイメージ画素位置と電場記録

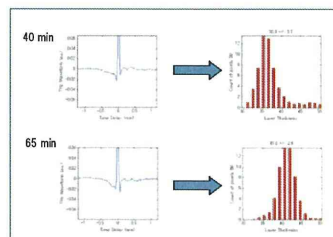


図5 コーティング開始後40分及び65分にて得た錠剤面から得た電場記録と厚みのヒストグラム



テラテクビジネスセミナー 平成24年1月20日



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

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部  
坂本 知昭

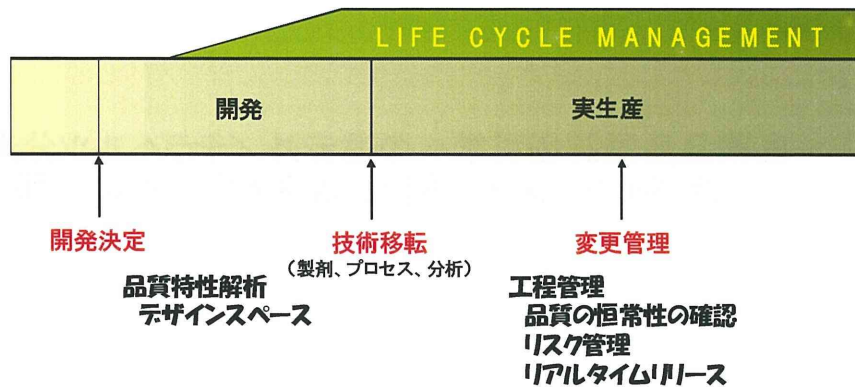
1

## 講演の内容

- 最近の医薬品の品質保証と分析技術
- 製薬における遠赤外／テラヘルツ分光の応用研究の紹介
- 医薬品品質評価ツールとしての導入に向けた期待と今後の課題

2

## 医薬品の品質保証に関する流れ 医薬品のライフサイクルマネジメント



医薬品のライフサイクルを通じて品質と深い関わりを持つ理化学的分析技術の適切な導入アプローチの提案

3

## 製薬分野における分析技術への期待とその役割

### • 開発段階:

- ① 開発期間の短縮、環境への配慮(エコ)  
超高速液体クロマトグラフィー(UHPLC)の導入  
**分光技術**の導入(前処理が不要)
- ② 医薬品の品質特性の深い理解  
非破壊分析技術の導入(ありのままの品質特性を探る)  
**分光技術**(NIR, Raman, **FIR/Terahertz**:スペクトル解析)  
顕微イメージング・マッピング技術

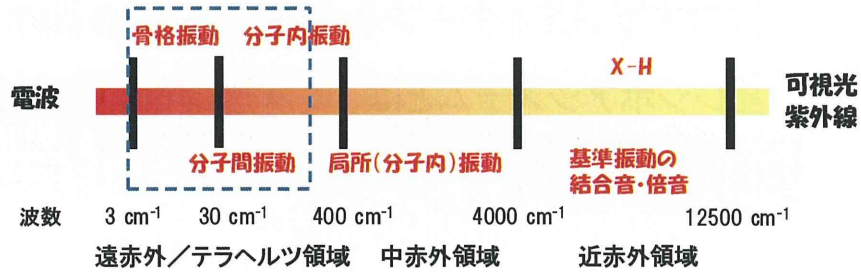
### • 工程解析・評価技術:

- プロセス解析工学(PAT)に基づく工程内管理  
製造品質を的確かつ迅速に評価し、フィードバックするシステム  
製造品質の確保と製品品質とのリンク⇒ リリース試験の代替評価手段  
**分光技術**(NIR, Raman, **FIR/Terahertz**等)の分光技術が中心  
狭義のPATはオンラインでの適用

4



## テラヘルツ帯電磁波の製薬分野への技術応用



- |                  |   |   |
|------------------|---|---|
| 高透過性・直進性         | ➡ | 非破壊測定   |
| 屈折率の変化<br>(時間領域) | ➡ | コーティング層・多層錠の解析<br>圧密度の変化                              |
| 骨格振動・分子間振動       | ➡ | 結晶多形・水和等物理状態<br>分子間相互作用の解析<br>品質劣化の検出<br>製剤中成分の相互作用解析 |

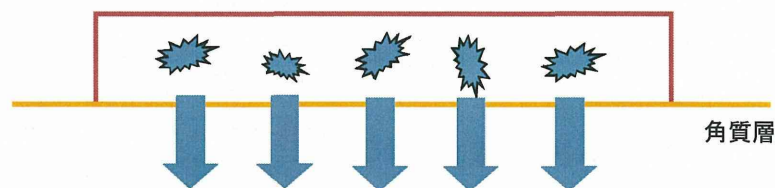
## 製薬分野における遠赤外/テラヘルツ分光の 応用研究の紹介

1. THzパルスイメージング技術を用いた結晶レジボア型TDDSテープ中の主薬結晶の解析
2. コーティング錠の品質特性解析へのTHzパルス分光イメージングの適用
3. コーティング工程におけるテラヘルツ時間領域分光イメージングの導入研究

6

## 1. THzパルスイメージング技術を用いた結晶レジボア型TDDSテープ中の主薬結晶の解析

結晶レジボアシステムとは、皮膚透過性の高い主薬成分を基剤中で結晶化させ、基剤からの主薬の放出速度を制御して一定の血中濃度を維持するドラッグデリバリーシステムのこと。



7

## 結晶形成の確認

本製剤のように特殊な処方設計がなされている医薬品は、実製造段階以降、その品質特性(処方設計通りに結晶が形成していること)を確認することが難しい。

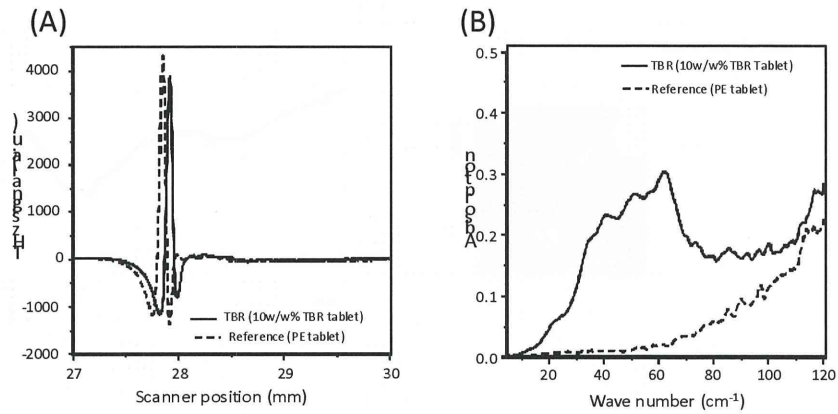


非破壊で基剤内部の結晶を検出する分析法



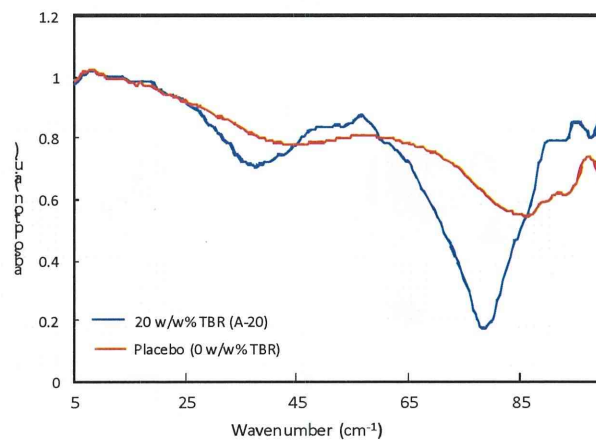
結晶生成工程管理等、品質管理への応用

8



THzパルス波の電場記録(A)とフーリエ変換スペクトル(B)  
 主薬成分に特徴的なテラヘルツスペクトル

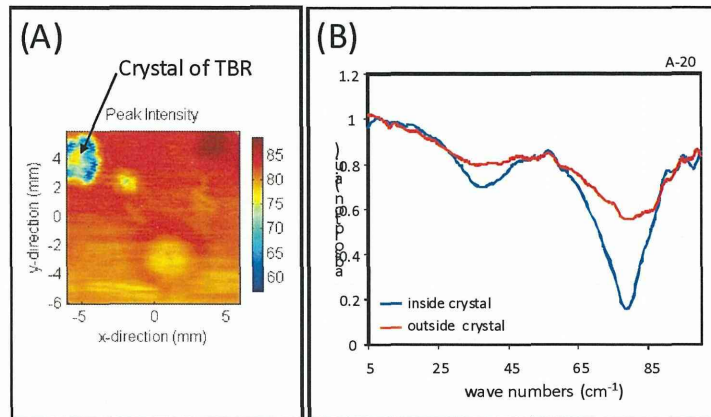
9



モデルテープ(膏体中20w/w%, A-20)及びプラセボテープ  
 (0w/w%, A-0)から得たTHzスペクトル

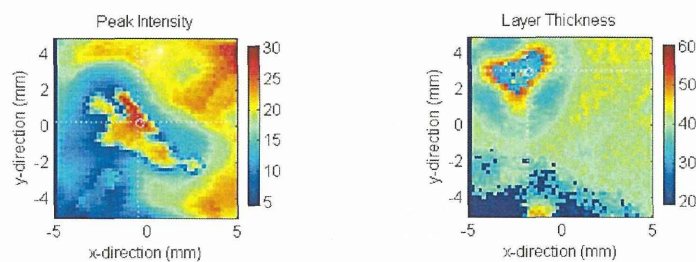
10





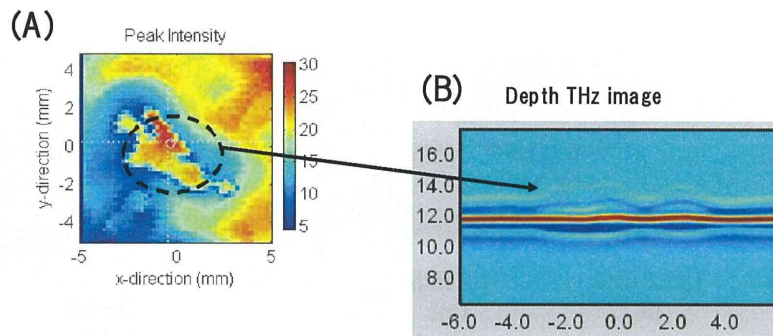
モデルテープ基剤のTHzイメージ(A)と結晶塊内側及び外側に存在する画素から得たTHzスペクトル(B)

11



モデルテープ ( 30w/w%, A-30 ) から得たTHzイメージ  
(結晶の長径: 0.5mm ~ 3 mm, 結晶の短径: 0.1mm ~ 0.2mm)

12



TBR結晶塊のTHzイメージ(A)と基剤の深さ方向 (B-Scan)のTHzイメージ(B)

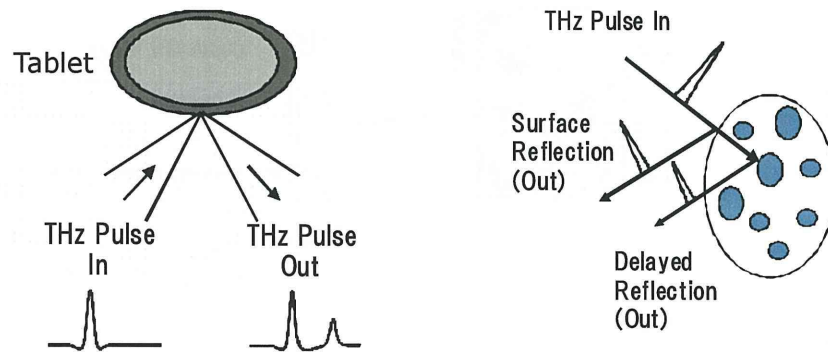
13

## 2. コーティング錠の品質特性解析へのTHzパルス分光イメージングの適用

- コーティング特性の解析・評価
- 内部圧密度の分布の検出
- 市場流通医薬品の品質確保(確認)  
偽造(模造)医薬品対策

14

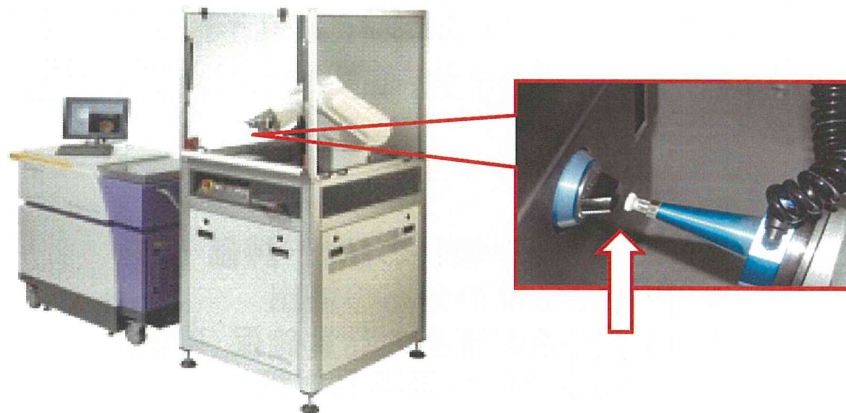
## THzパルス波技術を用いた製剤品質特性解析



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

15

## 測定装置

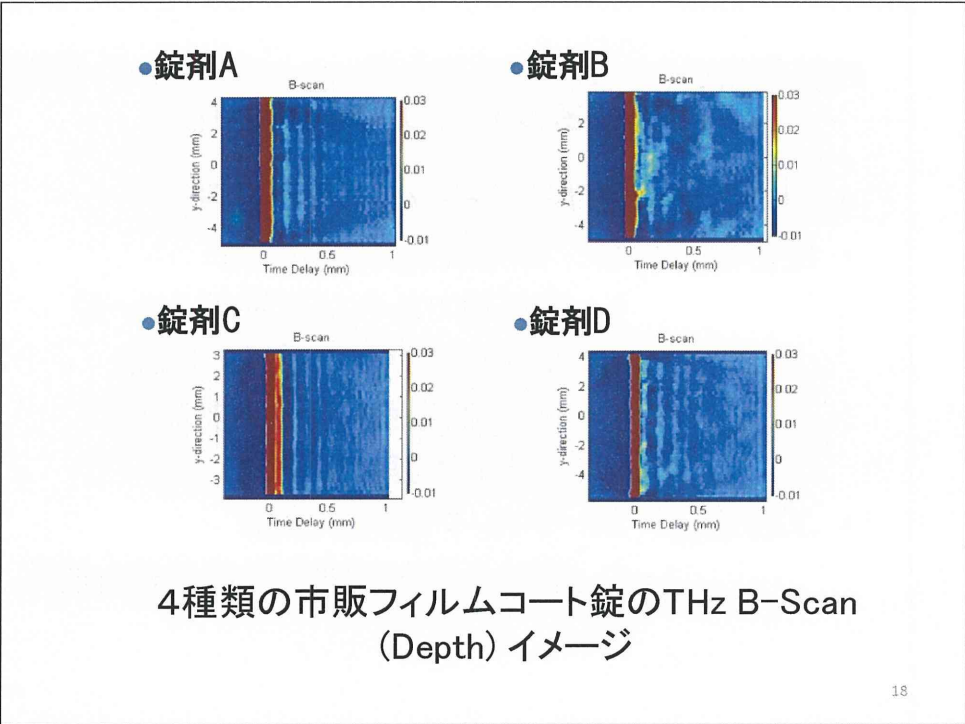
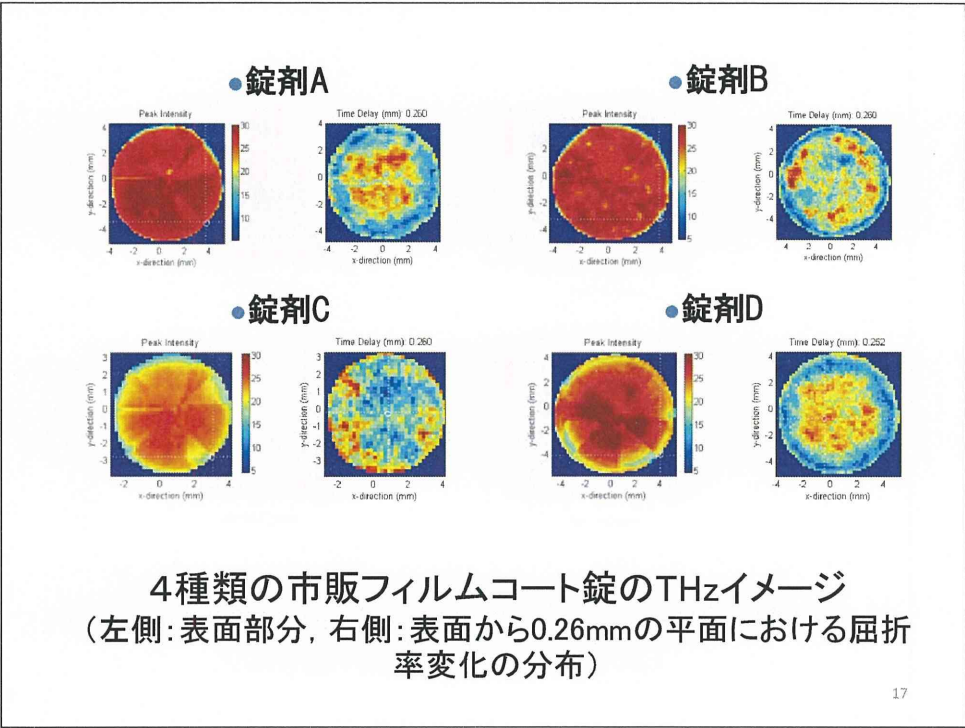


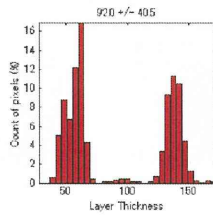
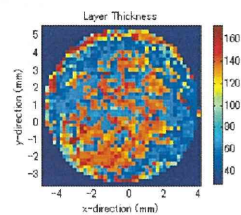
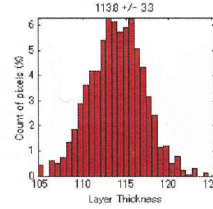
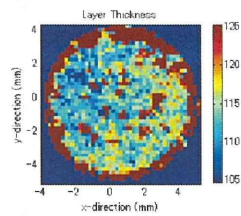
TPI Iomega 2000 Coating Scan  
TeraView Ltd (Cambridge, UK)

テラヘルツ波照射部及び  
検出部

16







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

19

### 時間領域テラヘルツ波技術を用いたコーティング・錠剤 内部圧密度分布の解析の有用性

- 製剤開発におけるコーティング層の状態
- 圧密度の分布: 錠剤製造工程を反映
  - ? 同工程であれば同様のイメージ
  - ⇒ 工程の予期せぬ変化の検出
  - ⇒ 市場流通医薬品の品質確保  
(偽造医薬品の検出)
- 工程管理: コーティング品質の評価
  - ? 設計品質と同等の製造品質を達成

20

### 3. コーティング工程におけるテラヘルツ時間領域分光イメージングの導入研究

- コーティングは外観改善、苦味マスクのほか遮光、腸溶性など、機能を期待して施されることが多い
  - 工程管理は通例、コーティング液の噴霧量と乾燥後の質量で確認
- ⇒ コーティングの状態、層の厚みなど直接的に管理できないか？

21

## モデルコーティング実験

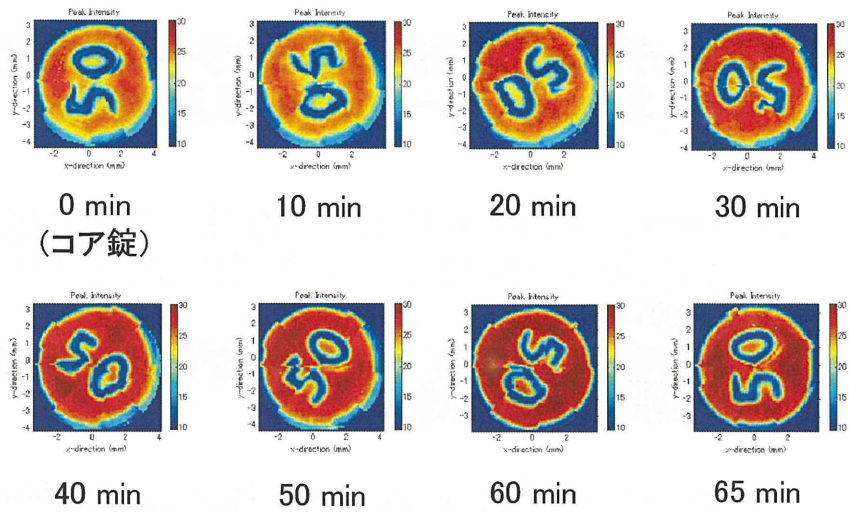


主薬含量 10 w/w%  
賦形剤(乳糖一水和物) 約50w/w%  
その他 約40 w/w%  
の実製剤を模したモデル錠剤(コア錠)を作製

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、65分(終末点)における錠剤を採取。

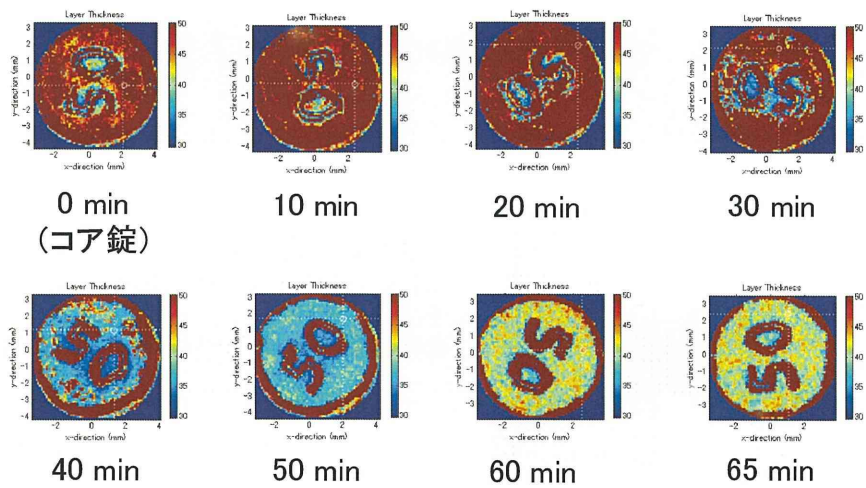
22





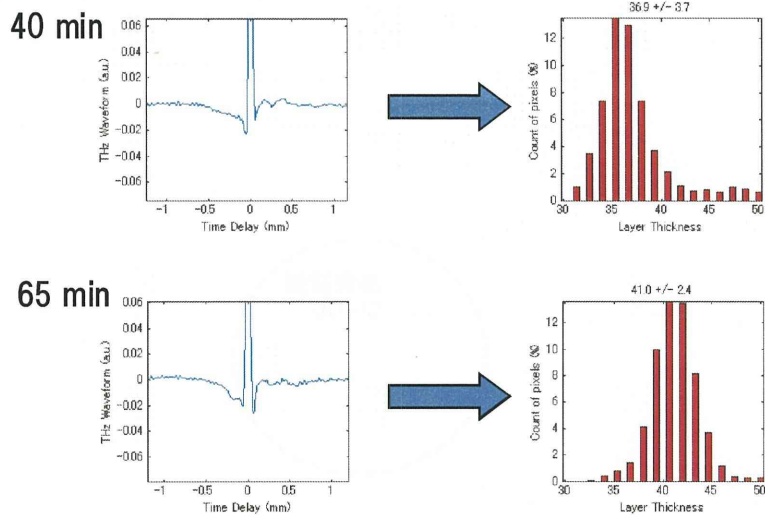
錠剤表面のテラヘルツ反射強度の分布

23



コーティング層厚みの分布の経時変化

24



コーティング開始後40分及び65分に得た錠剤面から得た電場記録と厚みのヒストグラム

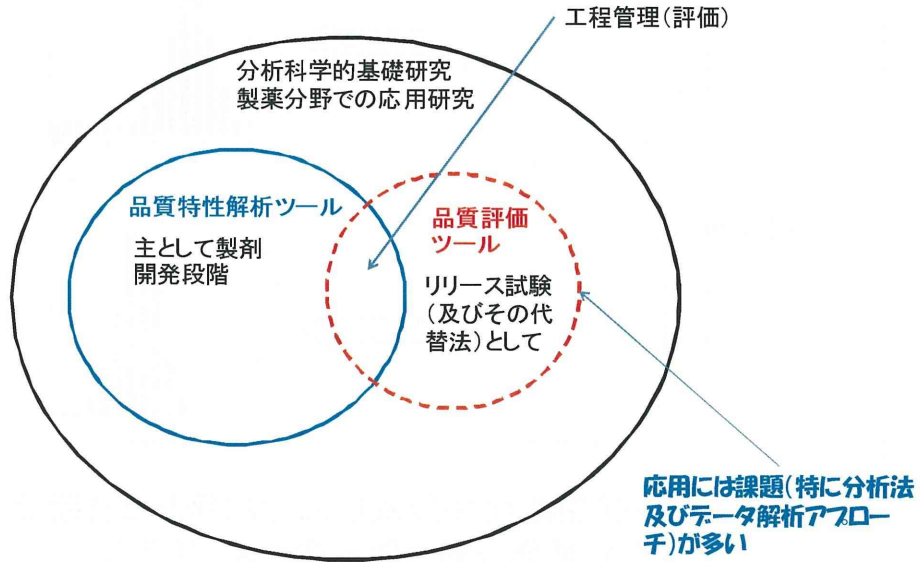
25

## 結論

- コーティング開始後30分で、刻印の周囲にコーティング層の形成が観察された。
- 電場記録からは、コーティング開始後30分からコーティングの形成を示す負のピークが検出され、コーティングの経時的コーティング層表面における反射波の強度は経時的に増大した。
- コーティングの厚みはコーティングの検出以降、経時的に増大した。
- コーティング厚の経時変化では、開始後60分以降はほぼ厚みは一定となり、コーティング工程終了時点の65分はほぼ適切に設定されているものと考えられた。

25

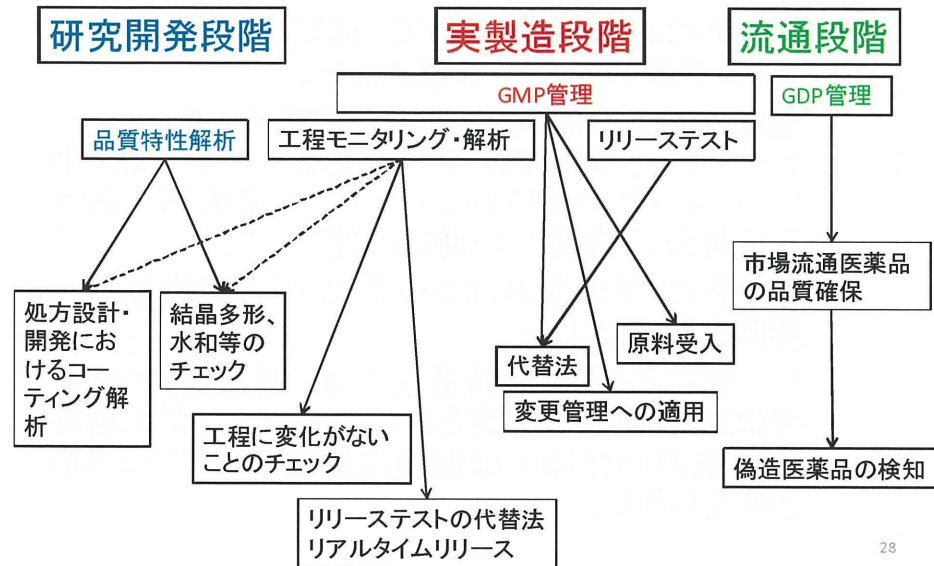
## 製薬分野での分析技術のポテンシャルと応用



27

## 各ステージにおけるFIR/THz分光法への期待

---導入の一例---



28



## 遠赤外／テラヘルツ波技術への期待と 今後の課題

### 品質特性解析ツール

結晶多形  
水和物の識別  
コーティング等層の解析  
化学結合・相互作用等解析

- 既存の分光分析技術では検知できなかった分光(物理・化学)情報の獲得
- 他分析法との比較の必要がある場合あり
- 規格・基準の設定に向けた適用の場合には分光学的なバックグラウンドを示す必要あり?

### 品質評価ツール

定性・定量分析(リリーステスト)  
工程内管理(品質評価)

- 審査・査察の対象となり得る
- 標準化(標準的導入アプローチ)研究

**スペクトルの解釈の重要性**

29

ご清聴ありがとうございました

30