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
講演資料

独立行政法人 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
平成24年2月1日 大阪産業大学

医薬品評価科学へのテラヘルツ波技術の導入研究

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部
坂本 知昭

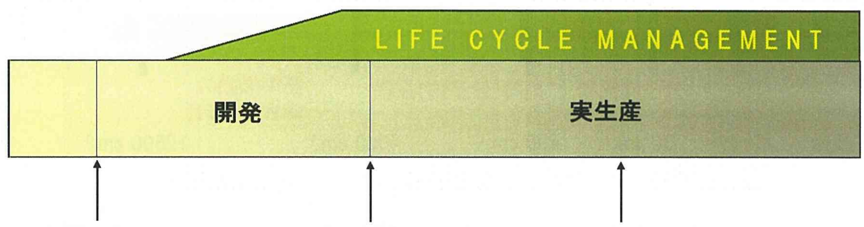
1

講演の内容

- 最近の医薬品の品質に関する動向
- テラヘルツ波技術による製剤の品質特性解析に関する研究の紹介
- 医薬品品質評価ツールとしての導入に向けた今後の検討課題

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ージメント



開発決定
品質特性解析
デザインスペース

技術移転
（製剤、プロセス、分析）

変更管理
工程管理
品質の恒常性の確認
リスク管理
リアルタイムリリース

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

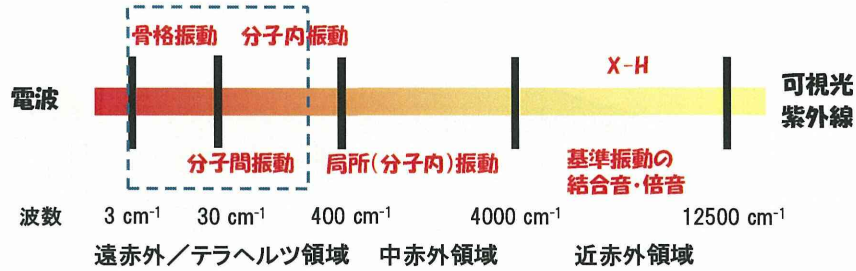
3

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（時間領域） → コーティング層・多層錠の解析、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、分子間相互作用の解析
- 品質劣化の検出
- 製剤中成分の相互作用解析

5

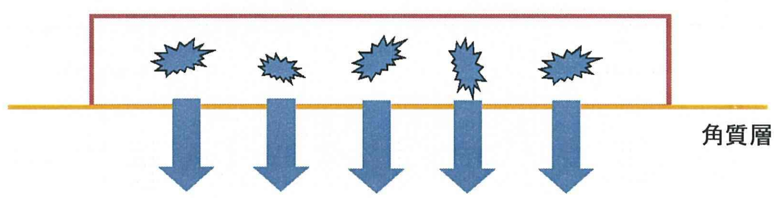
テラヘルツ波技術の工程管理手法としての導入研究
プロセス解析工学(PAT)に基づく工程内管理

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。

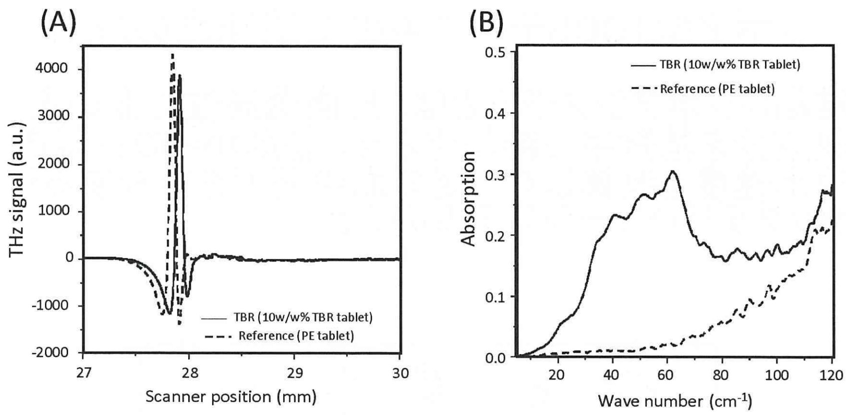
↓

非破壊で基剤内部の結晶を検出する分析法

↓

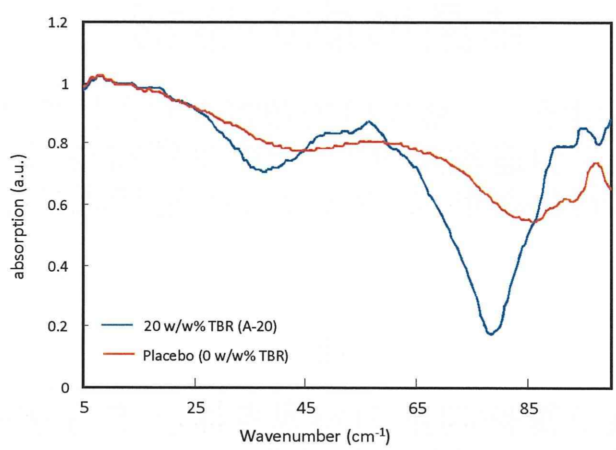
結晶生成工程管理等、品質管理への応用

8



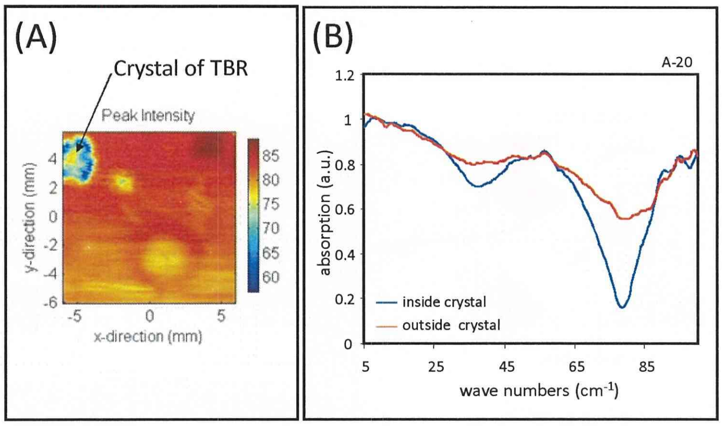
THzパルス波の電場記録(A)とフーリエ変換スペクトル(B)

9



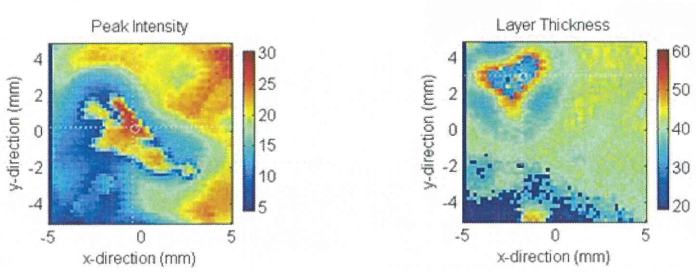
モデルテープ(20w/w%, A-20)及びプラセボテープ(0w/w%, A-0)から得たTHzスペクトル

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

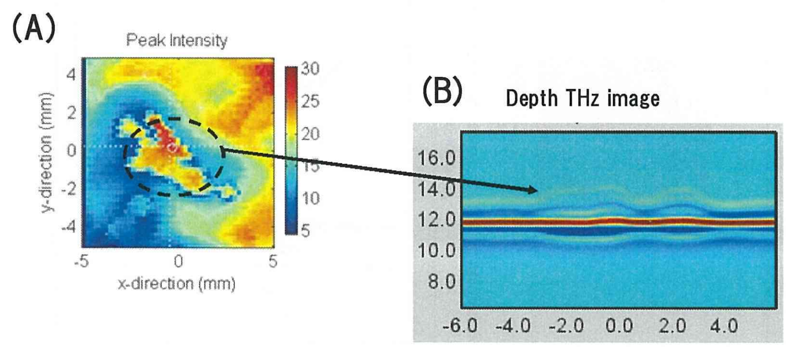


Sample with 30%
Big crystals forming

Sample with 30%
Smaller crystals forming

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)

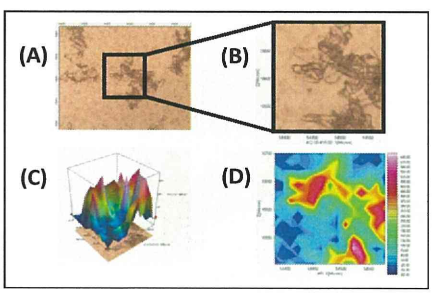
12



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）

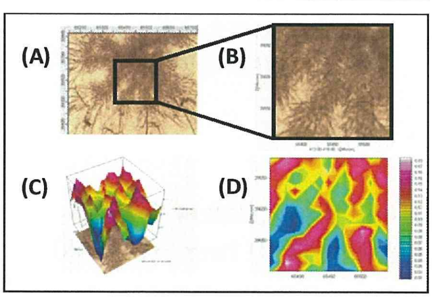
13

参考：顕微ラマンマップ



比較的小さな単結晶の塊が
無指向的に分布

ゴム系モデルテープ(R-10)



核状の結晶集合塊から
放射状に結晶が成長

アクリル系モデルテープ(A-20)

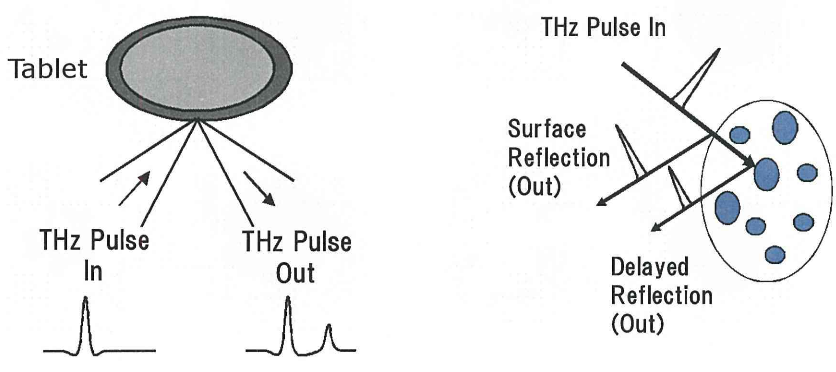
14

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

15

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

16

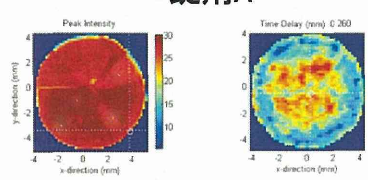
測定装置

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

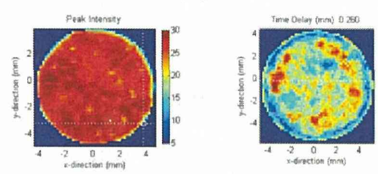
テラヘルツ波照射部及び
検出部

17

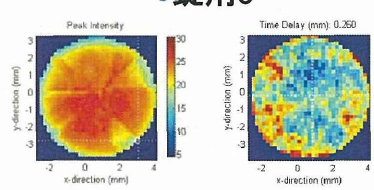
●錠剤A



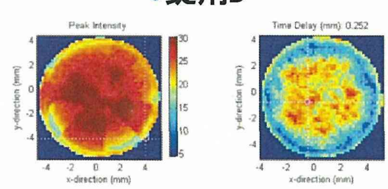
●錠剤B



●錠剤C



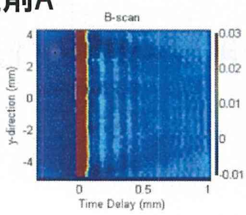
●錠剤D



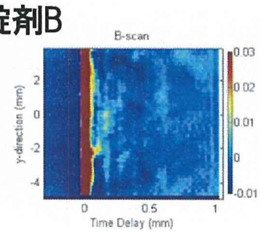
4種類の市販フィルムコート錠のTHzイメージ
(左側:表面部分, 右側:表面から0.26mmの平面における屈折率変化の分布)

18

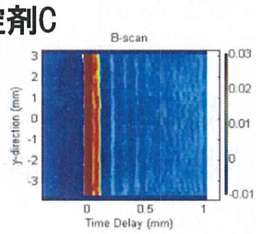
●錠剤A



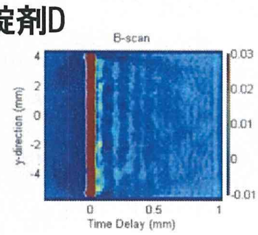
●錠剤B



●錠剤C

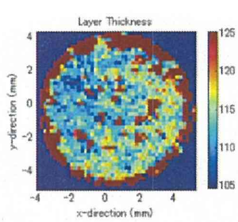


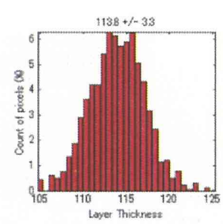
●錠剤D

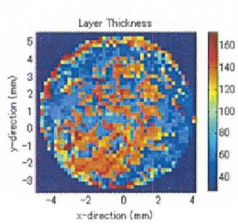


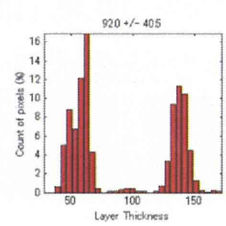
4種類の市販フィルムコート錠のTHz B-Scan (Depth) イメージ

19









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）

20

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

21

今後の課題

- 製品品質との関連性： 品質要件とテラヘルツイメージの関連（品質規格・基準への影響）
- テラヘルツ分光イメージング単独使用で評価できる“品質”について
- 品質評価ツールとしての標準的アプローチの確立
- 工程管理ツールとしての導入可能性

22

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？

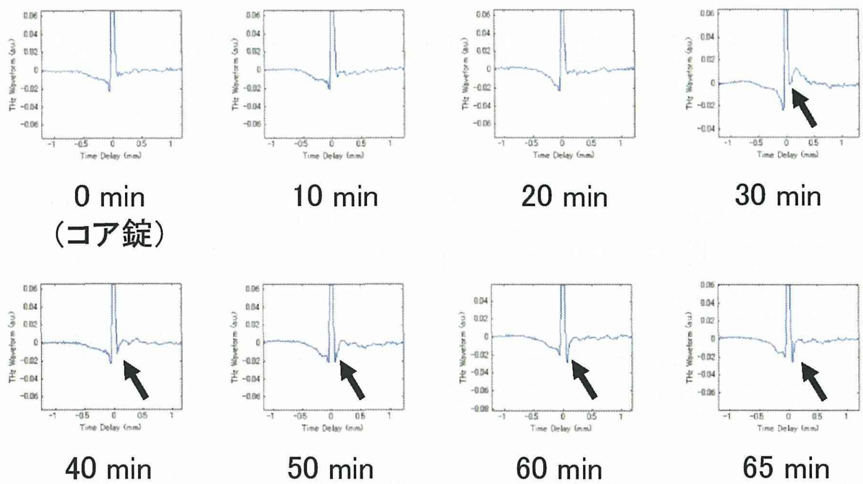
23

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

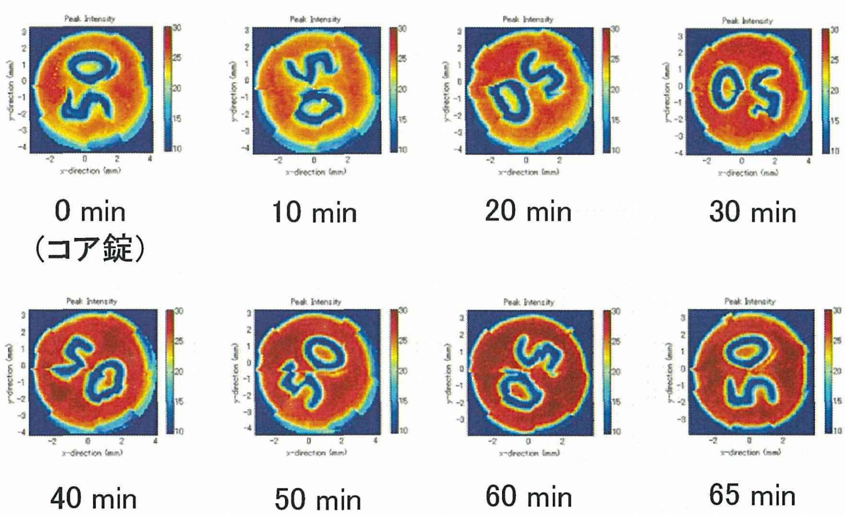
コーティング開始後0分（コア錠）、10分、20分、30分、40分、50分、60分、65分（終末点）における錠剤を採取。

24



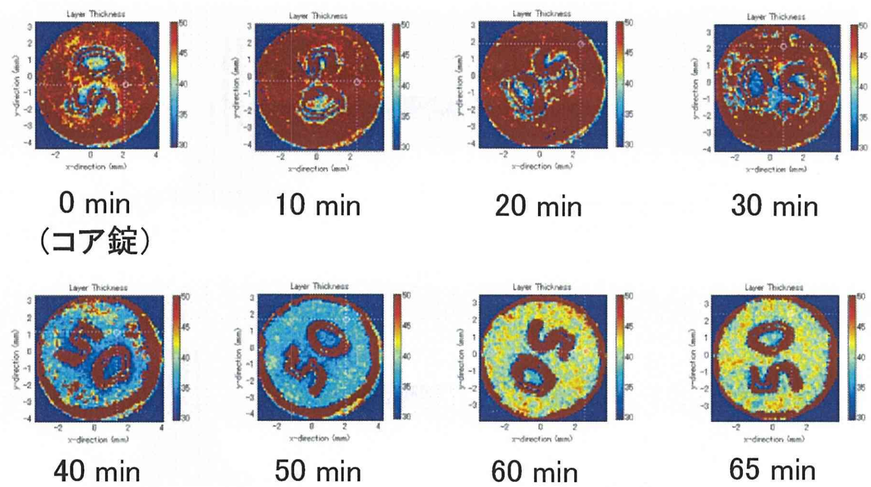
電場記録の経時変化

25



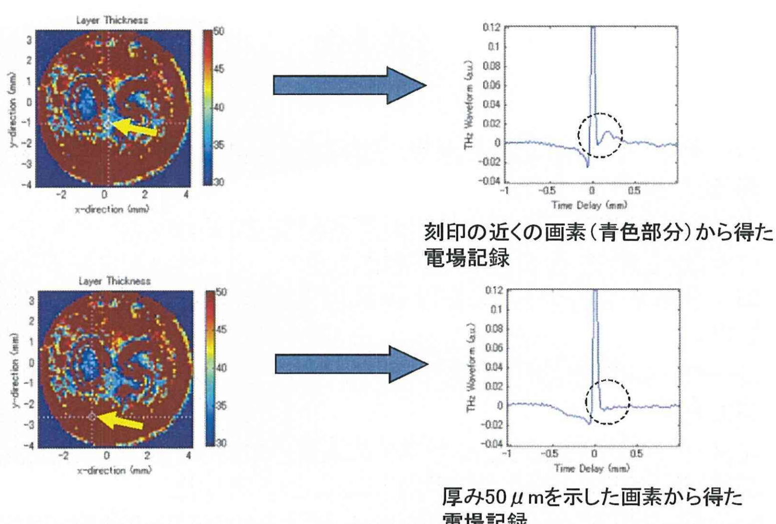
錠剤表面のテラヘルツ反射強度の分布

26



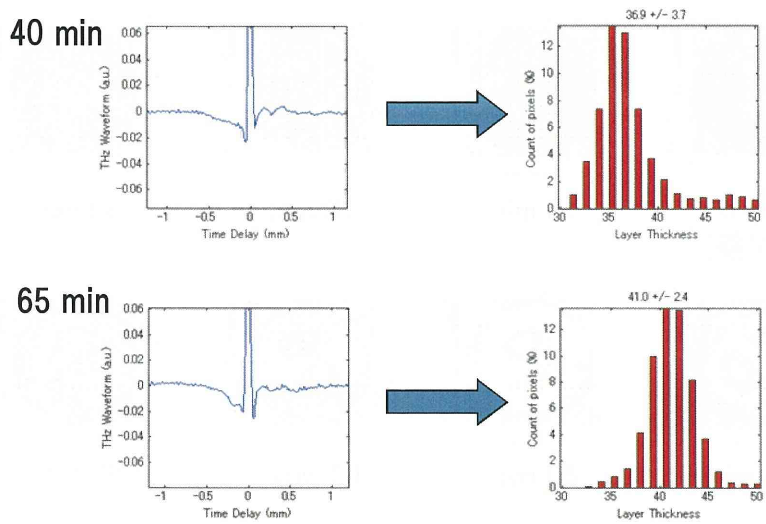
コーティング層厚みの分布

27



錠剤表面のイメージ画素位置と電場記録

28



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

29

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。
- 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。

30

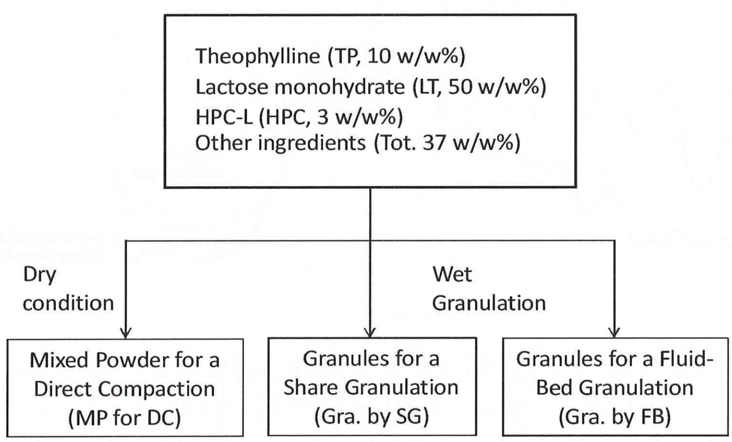
製法の異なる打錠用顆粒の品質特性解析に関する研究
近、中、遠赤外／テラヘルツ振動分光学的解析

- 錠剤工程で異なる製法（直打法、流動層造粒法、撹拌造粒法）で起こり得る品質の違いを振動分光学的に解析できないか？
- 処方・製法に起因する製剤トラブルの防止に有用な分子レベルでの解析手法の開発はできないか？

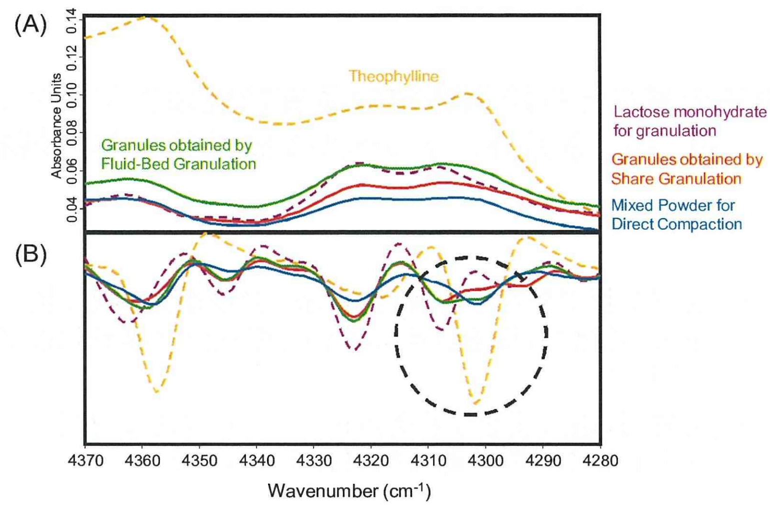
⇒研究対象は溶出遅延等のトラブルが発生することがあるテオフィリンを使用

31

The experimental design 1

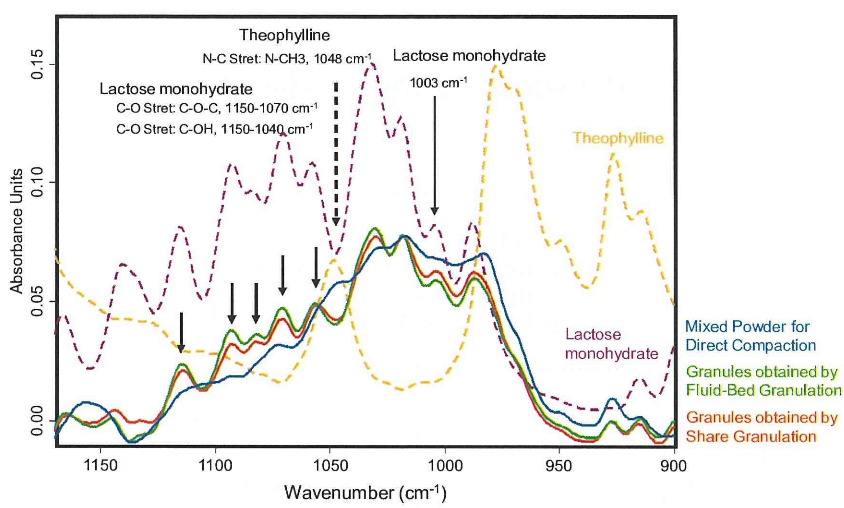


32



NIR spectra on C-H combination obtained from MP for DC (Blue solid line), Gra by SG (Red solid line), and Gra by FB (Green solid line) (The orange and purple lines represents NIR spectra obtained from TP and LT reference standards, respectively.)
(A: Offset spectra, B: Second derivative spectra)

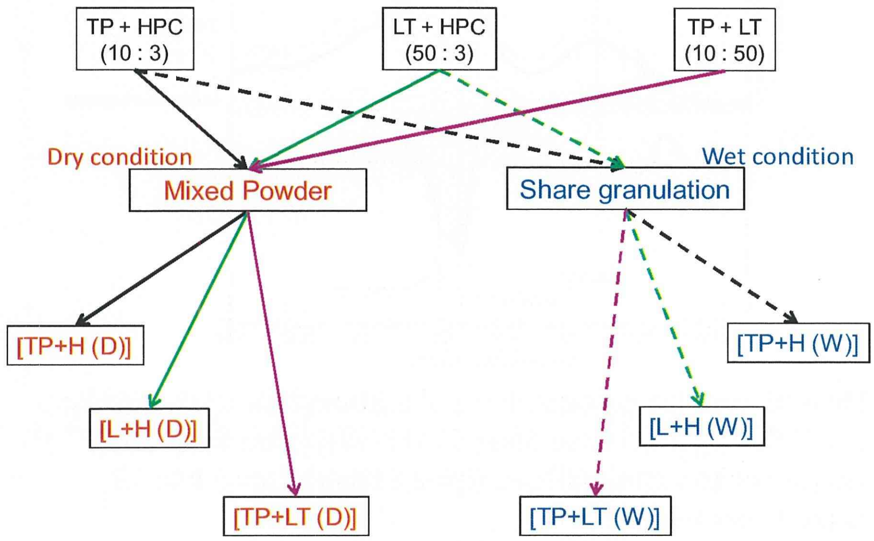
33



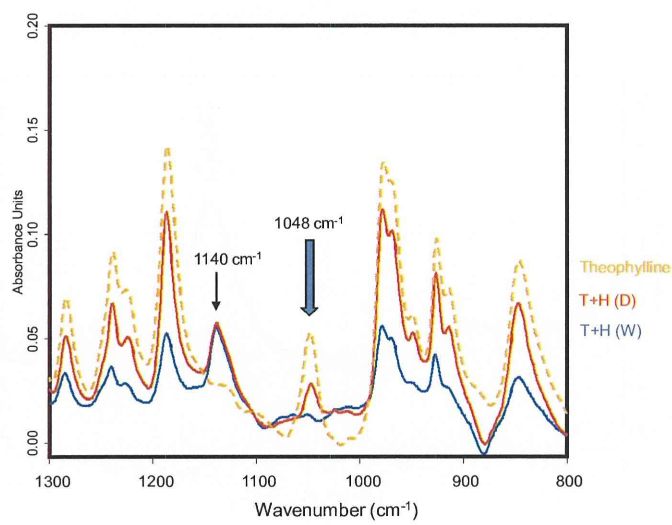
ATR-IR spectra of MP for DC (Blue solid line), Gra by SG (Red solid line), and Gra by FB (Green solid line) (Orange and purple lines represents NIR spectra obtained from TP and LT reference standards, respectively.)

34

The experimental design 2

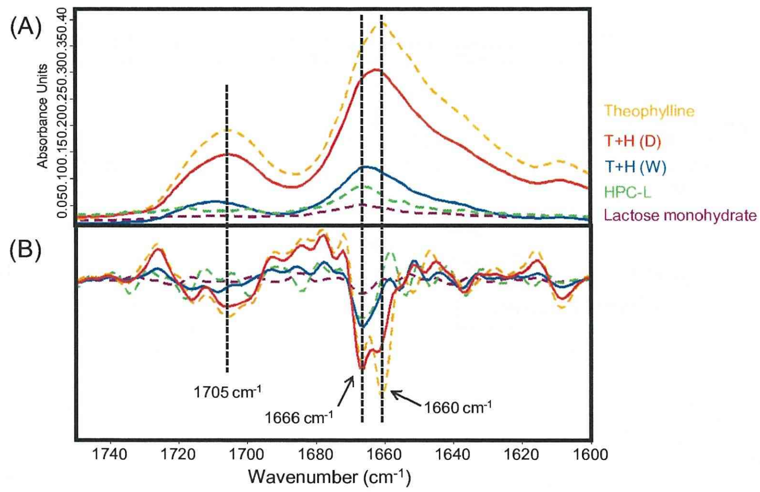


35



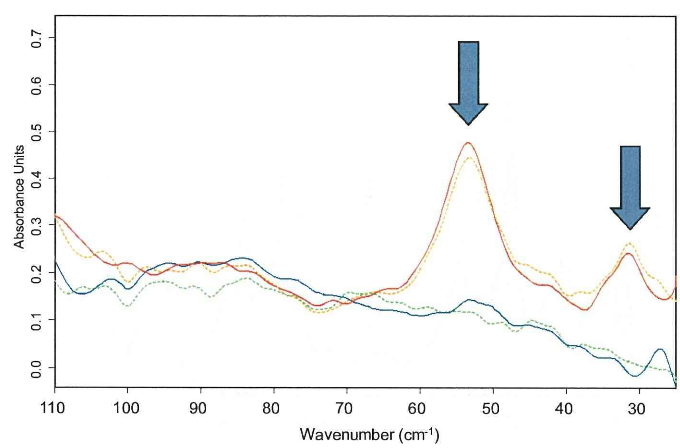
Offset ATR-MIR spectra of [T+H (D)] (red solid line), [T+H (W)] (blue solid line) and TP Reference standard (orange broken line).

36



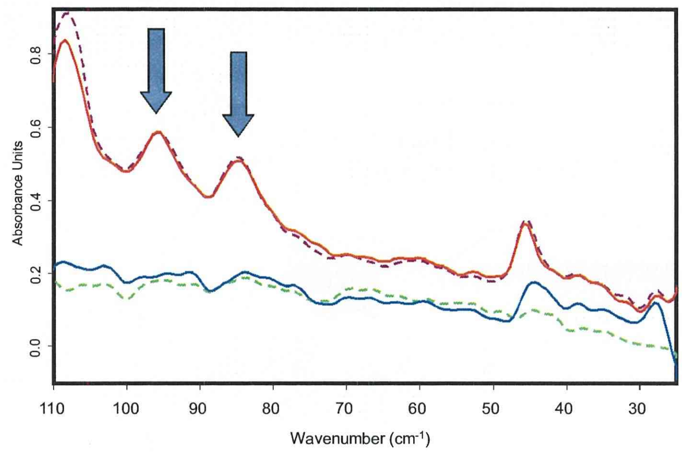
ATR-MIR spectra on stretching of carbonyl function obtained from [T+H (D)] (red solid line), [T+H (W)] (blue solid line), TP (orange broken line), HPC-L (green broken line) and LT (purple broken line)
(A: Offset spectra, B: Second derivative spectra)

37



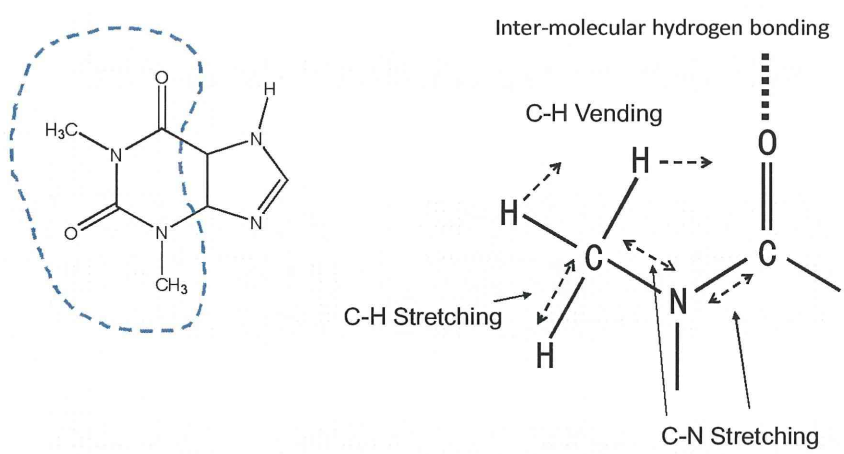
Offset FIR/THz spectra obtained from [T+H (D)] (red solid line), [T+H (W)] (blue solid line), TP (orange broken line), and HPC (light green broken line).

38



Offset FIR/THz spectra obtained from [LT+H (D)] (red solid line), [LT+H (W)] (blue solid line), LT (purple broken line), and HPC (light green broken line).

39



Sketch of expected interaction of an inter-molecular hydrogen bonding on amide function

40