

19

Summary

1. FIR/THz spectroscopy was applied to investigate CQAs of TPAH for process understanding.
2. TPAH is converted to monohydrate during a wet granulation process. This phenomenon will be one of critical quality factors for this process.
3. Robust quality ranges (Design Space) of process parameters against theophylline tableting process will be estimated using CQAs such as a drying temperature and time. And FIR/THz spectroscopy will provide useful information to estimate them.

19

20

Acknowledgement

This study was supported in part by a research grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and a research grant for Research on Health Sciences Focusing on Drug Innovation from Japan Health Science Foundation.

Thank you for your attention!

20

7th International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy 発表要旨

Vibrational spectral analysis of pharmaceutical ingredients during a tableting process by cross-sectional use of near-, mid-, and far-infrared/terahertz electro-magnetic waves for process understanding


Tomoaki Sakamoto¹, Tetsuo Sasaki², Hiroko Kimura², Yasuto Fujimaki³, Tadao Tanabe⁴, Yukio Hiyama¹, Noriko Katori¹, Haruhiro Okuda¹

¹*National Institute of Health Sciences*, ²*Shizuoka University*, ³*Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute*, ⁴*Tohoku University*

A profound understanding of quality attributes of pharmaceuticals and introduction of suitable monitoring tools into a pharmaceutical manufacturing process contribute to achieve secure quality assurance system. This concept which has been proposed by the ICH (International Conference on Harmonization) Quality series guidelines for a pharmaceutical industry has important role to think out a pharmaceutical development strategy with a globalization of pharmaceutical industry. In order to find critical process parameters (CPPs) for process control, knowing what kinds of process parameters should be monitored is important. Therefore, an introduction of an analytical technology which can find critical quality attributes about an active pharmaceutical ingredient (API) and/or medical additives in a pharmaceutical development stage is important. In this study, the authors focused on theophylline (TP) (anhydride; TPAH) as API which will be converted from anhydride to monohydrate under high humidity condition. Dehydration of TP during a drying process was investigated. According to the authors' study performed by terahertz spectroscopy, TPAH is converted to its monohydrate form (TPMH) during a wet granulation, and drying temperature and time are important control parameters to re-convert TPMH to its original form. It was also found that TPMH was converted to amorphous form in vacuum, and amorphous form was converted to anhydride form by heat. From spectral information of TP using NIR and MIR, a time-dependent change of peak positions in C-H combination derived from C-H stretching and C-H bending or aromatic in-plane C-H bending was observed. This observation will provide useful molecular information of TP during a dehydration process. Moreover, the new THz absorption which is not characterized as TPAH or TPMH was observed on the spectrum obtained from dried powder of TPMH in vacuum. The authors predict that this new absorption may be derived from formation of a new hydrogen bonding based on stereo-chemical structure of TP molecules which is not anhydride or monohydrate. The authors will present applicability of a vibrational spectral analysis to find CPPs and to obtain molecular information of API and other medical additives for pharmaceutical process understanding.

This study was supported in part by a research grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.


7th International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy ポスター発表資料



Vibrational spectral analysis of pharmaceutical ingredients during a tableting process by cross-sectional use of near-, mid-, and far-infrared/terahertz electro-magnetic waves for process understanding

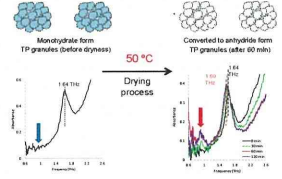
Tomooki Sakamoto¹, Tetsuo Sasaki², Hiroko Kimura², Yasuto Fujimaki³, Tadao Tanabe⁴, Yukio Hiyama¹, Noriko Katori¹, Haruhiro Okuda¹

¹Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, Tokyo 158-8501, Japan
²Research Institute of Electronics, Shizuoka University, Shizuoka 432-8561, Japan
³Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute, Tokyo 135-0064, Japan
⁴Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials, Tohoku University, Miyagi 980-8577, Japan

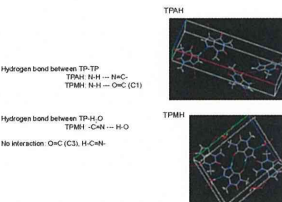


Introduction

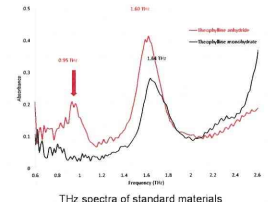
Hydration and dehydration of theophylline which is one of xanthine compounds during a pharmaceutical tableting process sometimes cause a quality problem such as a delay of dissolution rate. Our past research results suggest that theophylline was converted from anhydride to monohydrate during a wet granulation process. Although hydrated theophylline was re-converted to original form (anhydride) during a drying process with heat, monohydrate was converted to amorphous form during a drying process in vacuum condition which has weak thermal energy. The authors focus on dehydration of monohydrate under a mild drying condition in vacuum and talk about an influence of a binder, hydroxypropylcellulose (HPC), against theophylline during a wet granulation process.



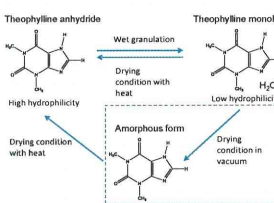
Time-dependent change of THz spectra of theophylline during a drying process at 50 °C



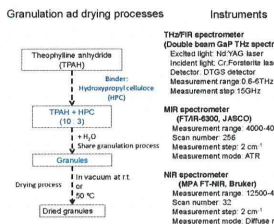
Crystal structures of TPAH and TPMH calculated by Density Functional Theory (DFT)



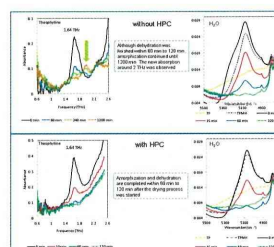
Thz spectra of standard materials



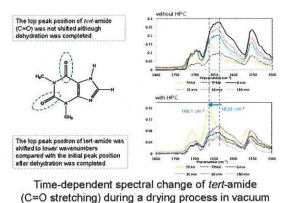
Hydration and dehydration of theophylline under various conditions during a pharmaceutical manufacturing process



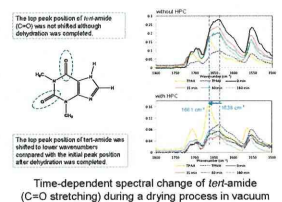
Granulation and drying processes



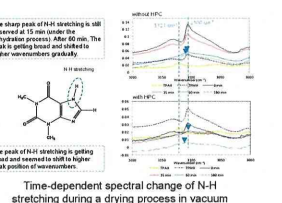
Instruments



Time-dependent spectral change of *tert*-amide (C=O stretching) during a drying process in vacuum



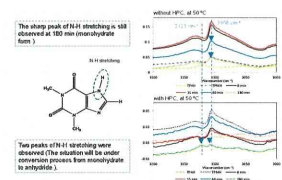
Time-dependent spectral change of *tert*-amide (C=O stretching) during a drying process in vacuum



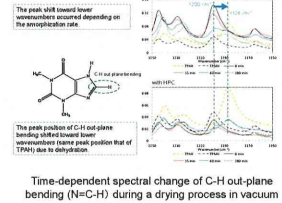
Time-dependent spectral change of N-H stretching during a drying process in vacuum

Conclusion

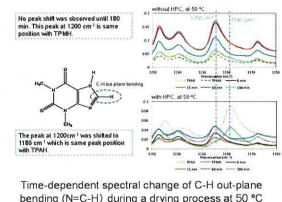
- Time-course THz measurement suggests that amorphization rate of TP in vacuum will be promoted by TPC
- HPC may cut the hydrogen bonding between the third amide (C=O) and N-H stretching of TP molecules.
- Thermal energy will promote cutting of hydrogen bonding between the third amide and N-H stretching by HPC.
- Cross-sectional study of vibrational spectral analysis using THz/far-infrared, mid-infrared and near-infrared electro-magnetic wave will support about the results of DFT calculation.



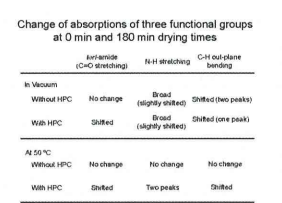
Time-dependent spectral change of N-H stretching during a drying process at 50 °C



Time-dependent spectral change of C-H out-plane bending (N=C-H) during a drying process in vacuum



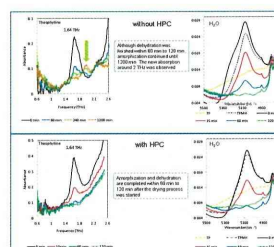
Time-dependent spectral change of C-H out-plane bending (N=C-H) during a drying process at 50 °C




	tert-amide (C=O stretching)	N-H stretching	C-H out-plane bending
In Vacuum			
Without HPC	No change	Broad (slightly shifted)	Shifted (two peaks)
With HPC	Shifted	Broad (slightly shifted)	Shifted (one peak)
At 50 °C			
Without HPC	No change	No change	No change
With HPC	Shifted	Two peaks	Shifted

Change of absorptions of three functional groups at 0 min and 180 min drying times

Time-dependent changes of THz spectra of TPMH and NIR absorption of hydrated TPMH





東京地方独立行政法人 東京都市立産業技術研究センター
 TOKYO METROPOLITAN INDUSTRIAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE

Analysis of hydration and dehydration on xanthine related compounds during pharmaceutical granulation process using terahertz spectroscopy

Tomoaki Sakamoto^{*}, Tetsuo Sasaki^{**}, Hiroko Kimura^{**}, Yukio Hiyama^{*}, Noriko Katori^{*}, and Haruhiro Okuda^{*}

^{*} Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, Tokyo 158-8501, Japan

^{**} Research Institute of Electronics, Shizuoka University, Shizuoka, 432-8011, Japan

Email: tsakamot@nihs.go.jp

Abstract— Hydration and dehydration processes during a pharmaceutical granulation process of xanthine related compounds were investigated using terahertz/far-infrared, mid-infrared and near-infrared electromagnetic waves. Certain kinds of xanthine related compounds and binders gave hydration and/or dehydration.

I. INTRODUCTION AND BACKGROUND

Xanthine related compounds are used as an active pharmaceutical ingredient (API) or a compounding ingredient for pharmaceutical products. One of famous xanthenes, theophylline, is applied for bronchial asthma. Theophylline anhydride is used as API, but it is known that anhydride form in tablet will be converted to monohydrate form under high humidity. Solubility in water of monohydrate form is lower than that of anhydride form. This physico-chemical property of monohydrate form sometimes causes out-of-specification of one of release tests such as a dissolution test. In this study, the authors focused on a pseudo-polymorphism conversion such as hydration and dehydration of theophylline during a wet granulation process, and observed these phenomena time-dependently using GaP terahertz generation system. Moreover, cross-sectional analysis using terahertz/far-infrared, mid-infrared and near-infrared electro-magnetic wave was performed for vibrational spectroscopic interpretation to investigate hydration and dehydration mechanism. The NIR spectra and the MIR spectra were obtained by a diffuse-reflectance mode and an attenuated total reflection (ATR) mode, respectively.

II. EXPERIMENTAL

A. Granulation process and theophylline granules

A share granulation process was used in this study. Hydroxypropyl cellulose (HPC) and hydroxypropylmethyl cellulose were used as binders. To the mixture of 10 g of theophylline anhydride and 1.2 g of HPC added 4 ml of

water during the granulation, or to the mixture of 10 g of theophylline anhydride and 1.2 g of HPMC added 6 ml of water during a granulation. Wet granules were dried under decompressed circumstance at room temperature, or were dried by dry air under ambient atmosphere at room temperature, 50 °C or 70 °C.

B. Analytical condition

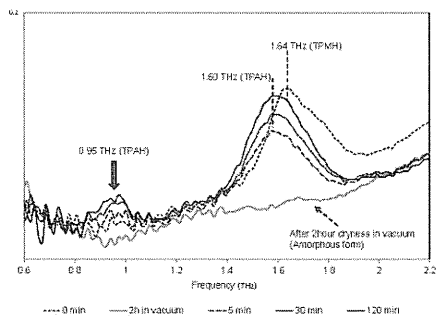
For NIR or MIR measurement, MPA Fourier-transform NIR spectrometer (Bruker Optik GmbH, Ettlingen, Germany) or FT/IR-6300 Fourier-transform IR spectrometer (JASCO, Tokyo, Japan) was used. For FIR/THz measurement, a Gallium-Phosphorus (GaP) THz signal generator system equipped with pyroelectric DTGS detectors was used. This THz generator system was developed and constructed by Nishizawa et al. The measurement range, resolution and scan number were set at 12500 cm⁻¹ to 4000 cm⁻¹, 2 cm⁻¹ and 128, for NIR measurements, 4000 cm⁻¹ to 400 cm⁻¹, 1 cm⁻¹ and 64 for MIR measurements, respectively. For THz measurements, a spectrum was obtained from 0.6 THz (20 cm⁻¹) to 5 THz (167 cm⁻¹) at 15 GHz measurement steps. NIR spectra or MIR spectra were obtained by diffuse-reflectance or attenuated total reflectance (ATR) mode, respectively. For THz transmittance measurement, the jig (attachment) was made to obtain a suitable spectrum of the granules, and the granules with the particle size which was below 100 μm were used.

III. RESULTS

On the THz spectrum obtained from wet theophylline granules made from theophylline anhydride and a binder, one of two major absorptions of theophylline anhydride at 0.95 THz disappeared. This waveform was quite similar with monohydrate form. This observation indicates that anhydride form is converted to monohydrate form during a wet granulation process. Monohydrate form was reconverted to anhydride form during drying processes with heat. Under dried air flowing condition or in vacuum condition without heat, monohydrate form was converted to amorphous form. However, the dried granules which

contain amorphous form of theophylline were re-converted to anhydride form by heating at 70 °C (Figure 1). Based on the NIR and MIR spectra obtained from the granules by time-course measurement during drying processes, the absorptions that shift of the peak position in the range of C-H combination were assigned as C-H stretching and C-H bending vibration.

Figure 1: Time-dependent change of THz waveforms of granules during a drying process at 70 °C after 2 hours dryness in vacuum.



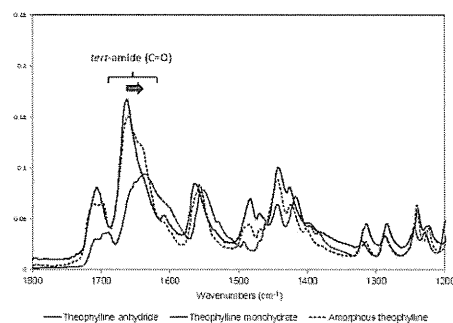
During a drying process, O-H combination band derived from bound water in granules disappeared gradually within 120 min. Granules which contain amorphous form of theophylline obtained after 120 min in vacuum drying process contained no water. Dehydration and conversion from monohydrate form to amorphous theophylline in granules were completed within 120 min during in vacuum drying process. However, the conversion time from monohydrate to amorphous theophylline (without HPC) was ten-fold longer than that of granules despite dehydration was completed within 120 min. Moreover, the new absorption at 2 THz appeared during a dehydration process. The authors predict that this observation was resulted from forming of a new hydrogen bond between two theophylline molecules. And this hydrogen bonding would prevent rapid conversion from monohydrate to amorphous form.

The waveform of amorphous theophylline was changed to the waveform which is same as anhydride form within 5 min with a drying temperature at 70 °C. On the other hand, the conversion time from amorphous form to anhydride form was 240 min when a drying temperature was 50 °C. About twenty degrees Celsius lower drying temperature gives approximately forty-eight-fold longer conversion time. This observation suggests that the new-formed hydrogen bonding has strongly-tightened.

The peak position of *tert*-amide (C=O) absorption obtained from theophylline monohydrate is shifted to

approximately 30 cm^{-1} lower wave numbers than that of anhydride form. However, the peak position of *tert*-amide (C=O) absorption obtained amorphous theophyllone which was obtained by drying in vacuum from monohydrate form shows same peak position of the absorption obtained from anhydride form (Figure 2). This observation suggests that *tert*-amide (C=O) forms inter-molecular interaction with a water molecule in monohydrate form. The authors predict that this inter-molecular hydrogen bonding is related to disappearing of absorption at 0.95 THz which is forming hydrogen bond forming of crystalline structure of theophylline anhydride. Further investigation will be necessary to corroborate this prediction.

Figure 2: Absorptions of *tert*-amide (C=O) obtained from theophylline anhydride, monohydrate and amorphous form.



IV. CONCLUSION



Cross-sectional vibrational spectroscopic analysis using terahertz/far-infrared, mid-infrared and near-infrared is useful to investigate hydration/dehydration of theophylline and related compounds during a pharmaceutical wet granulation process.

ACKNOWLEDGMENT

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

38th International Conference on Infrared Millimeter and Terahertz Waves 口頭発表資料

1

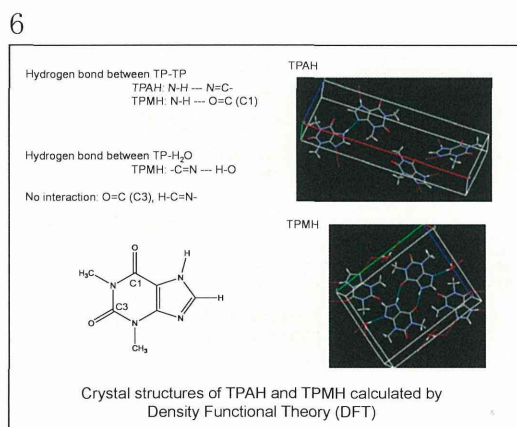
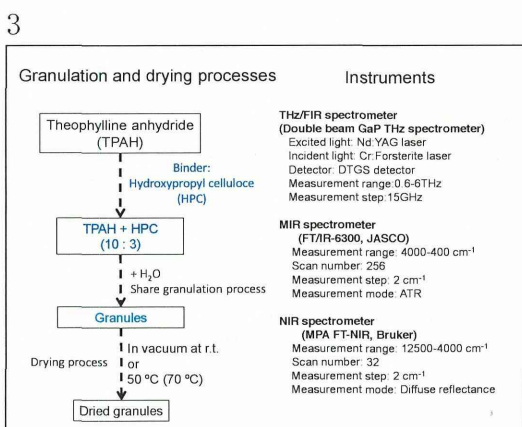
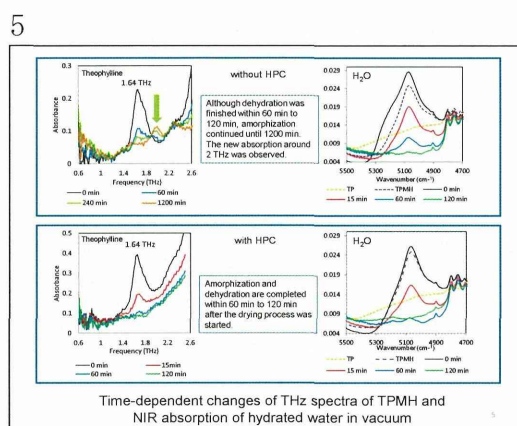
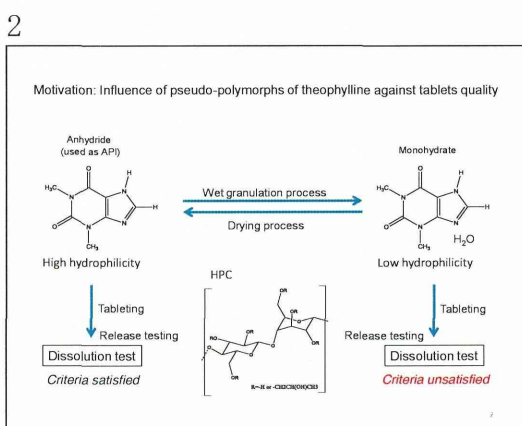
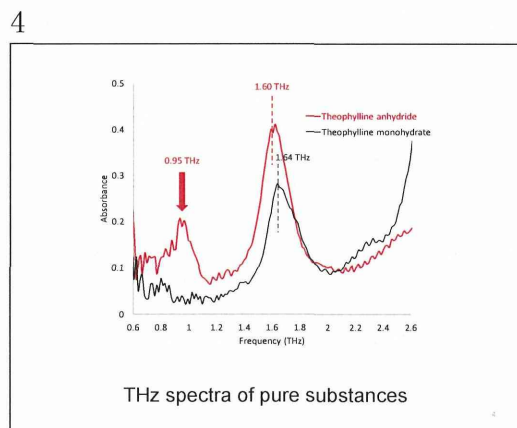



Analysis of hydration and dehydration on xanthine related compound during a pharmaceutical granulation process using terahertz spectroscopy

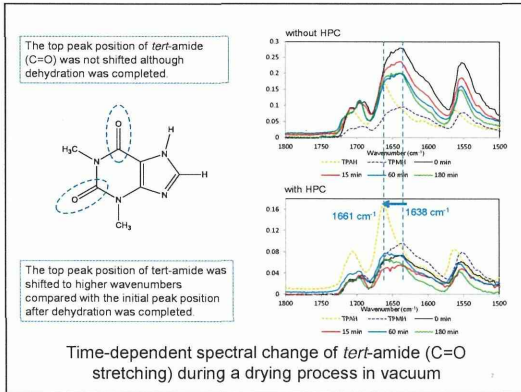
Tomoaki Sakamoto¹, Tetsuo Sasaki², Hiroko Kimura², Yukio Hiyama¹, Noriko Katori¹, Haruhiro Okuda¹

¹Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, Tokyo 158-8501, Japan
²Research Institute of Electronics, Shizuoka University, Shizuoka 432-8561, Japan

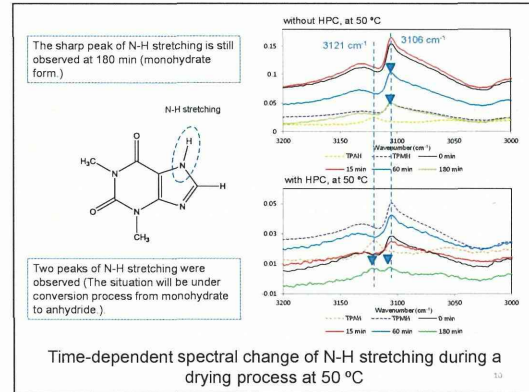
38th International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz waves, 1-6 Sep. 2013, Mainz, Germany



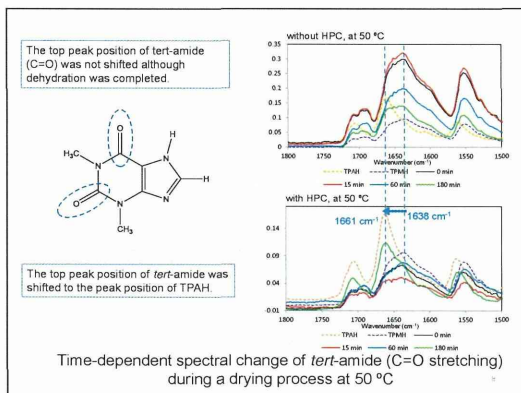
7



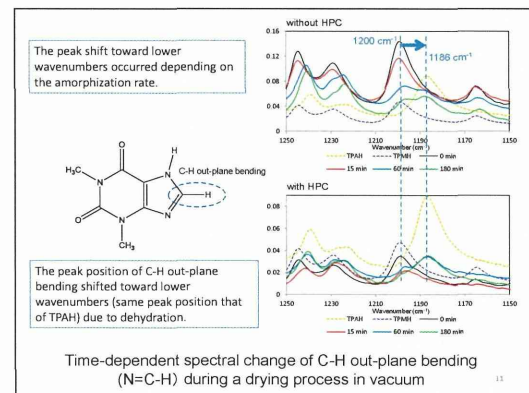
1 0



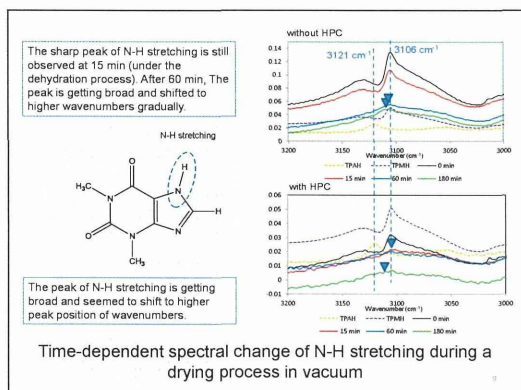
8



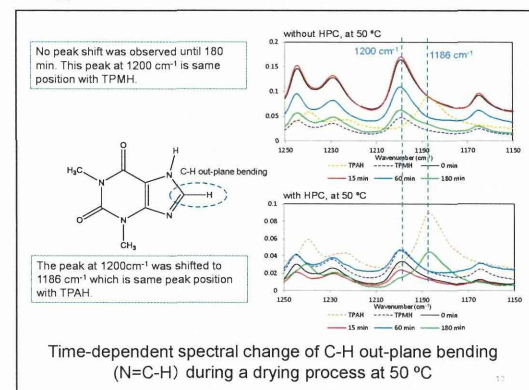
1 1



9



1 2



1 3

Summary

- Time-course THz measurement summary suggests that amorphilization rate of TP in vacuum will be accelerated by TPC.
- HPC may cut the hydrogen bonding between the third amide (C=O) and H-N stretching of TP molecules.
- Thermal energy will contribute to cut hydrogen bonding between the third amide and N-H stretching by HPC.
- Cross-sectional study of vibrational spectral analysis using THz/far-infrared, mid-infrared and near-infrared electro-magnetic wave will support about the results of DFT calculation.

13

1 4

Thank you for your attention!

Acknowledgement

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

14

日本分光学会テラヘルツ分光部会シンポジウム発表要旨

テラヘルツ及び赤外分光法を用いた医薬品成分の品質特性解析

坂本知昭¹, 佐々木哲朗², 木村寛子², 香取典子¹, 合田幸広¹¹国立医薬品食品衛生研究所²静岡大学

tsakamot@nihs.go.jp

【**緒言**】医薬品の製品品質の評価においては、規格試験を満足することはもちろんのこと、開発時の設計品質が適切に反映された製造品質が確保・維持されていることが重要である。特に製剤品質特性の深い理解及び製造工程における品質特性のモニタリングは、製造及び出荷に至るまでの工程を通して、リスク管理に基づくより強固な品質保証体制を構築することに有用であるとされている。演者らはテラヘルツ波が、半透過的に非破壊測定で、製薬分野で使用される多くの有機化合物に測定に利用可能であり、フォノンバンドならびに分子間相互作用に由来する分光情報を与えることに着目し、他の赤外領域における分光情報と併せて重要工程因子が製剤の品質特性に与える影響を分子レベルで解明することを目的とした研究を行っている。本シンポジウムでは、気管支ぜんそく等治療薬であるテオフィリンを用いて、工程中に水和したテオフィリンの脱水に対する乾燥条件の影響、及び擬似結晶形転移における結合剤の作用に関する振動分光学的解析結果の一部を報告する。

【**方法**】テオフィリンと水の混合末ならびにテオフィリンと結合剤の混合物に水を加えて湿式撹拌造粒法により製した製薬用顆粒を真空または 50℃の乾燥条件において脱水し、経時的に遠赤外/テラヘルツ光及び中赤外光を用いてスペクトルを取得した。遠赤外/テラヘルツスペクトルは半導体 GaP 結晶中の赤外レーザー差周波発生法によるナノ秒パルス THz 信号発生装置を光源とする分光スペクトル測定装置を用いて取得した。中赤外スペクトルは ATR ユニットを付属した FT/IR-6300 フーリエ変換赤外分光器（日本分光製）を用いて取得した。測定範囲、分解能は、遠赤外/テラヘルツ光測定及び中赤外光測定について、それぞれ 0.5THz（約 16 cm⁻¹）～6THz（約 198cm⁻¹）及び 4000 cm⁻¹～400cm⁻¹、15GHz（約 0.5cm⁻¹）及び 2cm⁻¹に設定した。

【**結果及び考察**】結合剤を加えて製した顆粒物（テオフィリン水和物と結合剤）と結合剤を加えずに製した混合末（テオフィリン水和物）を緩やかな真空乾燥条件下で脱水した場合、混合末と比べて顆粒物では非晶質化への転移時間が大幅に短縮し、結合剤の存在下で擬似結晶形転移が促進されることが明らかとなった。また脱水完了までの時間がやや短縮される傾向が観察された。さらに顆粒物の脱水後にテオフィリンの擬似結晶形転移に関連する第三アミド及び第二アミン由来の基準振動に非晶質化に関連する変化が観察され、脱水後に非晶質化が進行することが示唆された。さらに、特に第三アミド由来の基準振動に明確なシフト現象が脱水完了後に観察され、一水和物結晶を構成する第三アミドの分子間相互作用が切断された可能性が示唆された。一方、混合末の非晶質化過程では、脱水後（非晶質化の進行後）も第三アミドと第二アミンが関与する一水和物の結晶構造を構成する分子間相互作用が維持されていることが推察された。以上の結果から、結合剤が一水和物の結晶構造を構成する水素結合ネットワークを切断し、非晶質化を促進することに寄与しているものと考えられた。

【**謝辞**】本研究の一部は厚生労働科学研究補助金研究（H23-医薬一般-010）より行った。

日本分光学会テラヘルツ分光部会シンポジウムポスター発表資料



テラヘルツ及び赤外分光法を用いた医薬品成分の品質特性解析

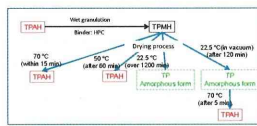
○坂本知昭¹, 佐々木哲朗², 木村寛子², 香取典子¹, 合田幸広¹

¹国立医薬品食品衛生研究所薬品部, ²静岡大学電子工学研究所

緒言

演者はテラヘルツ波が、半透過的に非破壊測定で、製薬分野で使用される多くの有機化合物に測定に利用可能であり、フォノンバンドなどに分子間相互作用に由来する分光情報を与えることに着目し、他の赤外領域における分光情報と併せて医薬品製造における重要工程因子が製剤の品質特性に与える影響を分子レベルで解明することを目的とした研究を行っている。本シンポジウムでは、気管支ぜんそく等治療薬であるテオフィリンを用いて、工程中に水和したテオフィリンの脱水に対する乾燥条件の影響、及び擬似結晶形転移における結合剤の作用に関する振動分光学的解析結果の一部を報告する。

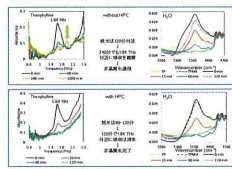
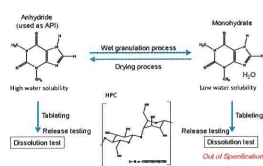
様々な乾燥条件におけるテオフィリンの擬似結晶形転移



まとめ

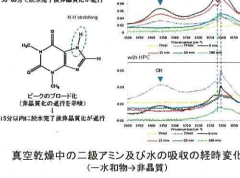
- 結合剤の存在で乾燥工程における擬似結晶転移が促進される。
- 脱水過程結合剤の存在下において、真空乾燥における非晶質化は脱水完了後に行われ、加熱乾燥における無水物への転移は脱水過程中に進行する可能性が示唆された。
- HPCの存在により脱水時間が短縮される傾向が観察された。
- HPCがない場合には、脱水完了後(非晶質化が揃った後)も三級アミドは二級アミンと相互作用を維持している可能性が示唆された。
- HPCがある場合には、脱水完了後に三級アミドと二級アミンの相互作用は消失している可能性が示唆された。

錠剤の品質特性に影響を与える製錠工程中のテオフィリンの擬似結晶形転移

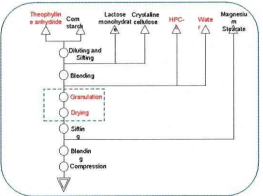


真空乾燥下におけるテオフィリンのテラヘルツ吸収及び結晶水由来の近赤外吸収の経時変化

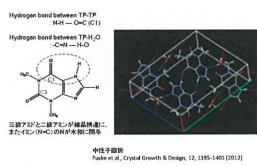
真空乾燥中の二級アミン及び水の吸収の経時変化



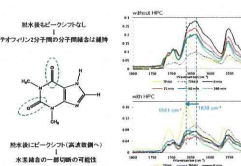
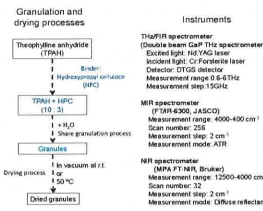
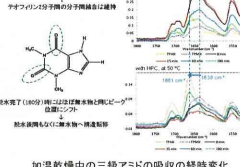
テオフィリン錠剤の製造フロー



テオフィリン-水和水物の結晶構造

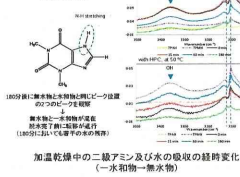


加熱完了(180分)まで脱水に大きな変化なし



真空乾燥中の三級アミド(C=O)の吸収の経時変化

加熱乾燥中の三級アミドの吸収の経時変化



第29回近赤外フォーラム発表要旨

製薬用顆粒物調製における結合剤作用の分子振動分光学的解析

坂本知昭¹、佐々木哲朗²、木村寛子²、香取典子¹、合田幸広¹

¹国立医薬品食品衛生研究所、²静岡大学

Molecular vibration spectral analysis of the action of a binder during a wet granulation and a drying process

Tomooki Sakamoto¹, Tetsuo Sasaki², Hiroko Kimura², Noriko Katori¹, Yukihiko Goda¹

¹National Institute of Health Sciences, ²Shizuoka University

1. 目的

結合剤は製薬用顆粒の調製に重要な役割を果たすが、造粒効果（糊化）は結合剤と構成成分との分子間相互作用により発揮される。製薬工程では、このような分子間相互作用によりしばしば製剤の品質特性が影響を受けることがあり、品質基準・規格への不適合などのトラブルの原因となることがある。著者らはテラヘルツ/遠赤外光を用いた製薬用顆粒物調製工程におけるテオフィリンの一水和物から非晶質化過程に関する研究の中で、非晶質化速度に結合剤が影響を及ぼしている可能性を見出した。そこで、赤外振動領域を網羅した分子振動の変化を調べることで、脱水過程における擬似結晶転移への結合剤の関わりについて分子レベルでの解析及び考察を試みた。

2. 方法

テオフィリンと水の混合末ならびにテオフィリンと結合剤の混合物に水を加えて湿式攪拌造粒法により製した製薬用顆粒を真空または 50℃の乾燥条件下において脱水し、経時的に遠赤外/テラヘルツ光、中赤外光及び近赤外光を用いてスペクトルを取得した。遠赤外/テラヘルツスペクトルは半導体 GaP 結晶中の赤外レーザー一差周波発生法によるナノ秒パルス THz 信号発生装置を光源とする分光スペクトル測定装置を用いて取得した。中赤外スペクトル及び近赤外スペクトルは ATR ユニットを付属した FT/IR-6300 フーリエ変換形赤外分光器（日本分光製）及び MPA フーリエ変換形近赤外分光器（ブルカーオプティクス製）を用いてそれぞれ取得した。測定範囲、分解能は、遠赤外/テラヘルツ光測定、中赤外光測定及び近赤外光測定について、それぞれ 0.5THz (約 16 cm⁻¹) ~ 6THz (約 198 cm⁻¹)、4000 cm⁻¹ ~ 400 cm⁻¹ 及び 12000 cm⁻¹ ~ 4000 cm⁻¹、15GHz (約 0.5 cm⁻¹)、2 cm⁻¹、2 cm⁻¹ に設定した。X 線結晶構造データを基にした構造最適化計算には、量子化学計算ソフトウェア CRYSTAL09 を用い、周期境界条件を取り入れて DFT 計算を行った。

3. 結果及び考察

真空下の穏やかな乾燥条件下における C-H 結合音の経時変化を Fig. 1 に示した。4270 cm⁻¹ 付近に検出されたテオ

オフィリン一水和物 (TPMH) に特徴的な吸収は経時的に 60 分後までに 4276 cm⁻¹ にシフトし、その後はピーク位置に変化は認められなかったが、吸収強度は経時的に小さくなった。4270 cm⁻¹ の吸収を除く C-H 結合音域の吸収の変化はほとんど見られなかった。また、脱水後にテオフィリンの擬似結晶転移に関連する第三アミド及び第二アミン由来の基準振動に非晶質化に関連する変化が観察され、脱水後に非晶質化が進行することが示唆された。さらに、結合剤を含まないテオフィリン一水和物の非晶質化過程では、脱水後（非晶質化の進行後）も一水和物の結晶構造を構成する分子間相互作用が維持されていることが推察されたが、4270 cm⁻¹ の吸収のシフト現象は結合剤の有無にかかわらずに観察された。一方、50℃の加熱乾燥条件下では、4270 cm⁻¹ のシフト現象は観察されず、周囲の C-H 結合音にシフト現象が観察された。50℃の加熱乾燥条件下では、一水和物は無水物へ転移することから、4270 cm⁻¹ に由来する吸収のシフトは非晶質化に特徴的な現象であることが明らかとなった。本年度では、これらの結果のほか、分子振動の解析に基づく結合剤のテオフィリンの擬似結晶転移に及ぼす影響について報告する。

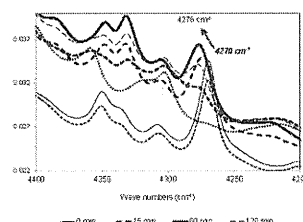




Fig. 1 Time dependent change of C-H combination during a drying process in vacuum

謝辞

本研究の一部は厚生労働科学研究補助金研究 (H23-医薬-一般-010) より行った。

第29回近赤外フォーラムポスター発表資料

製薬用顆粒物調製における結合剤の分子振動分光学的解析

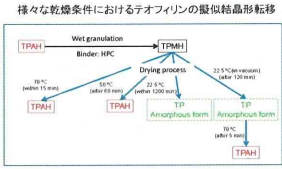
○坂本知昭¹、佐々木哲朗²、木村寛子²、香取典子¹、合田幸広¹
¹国立医薬品食品衛生研究所、²静岡大学

諸言

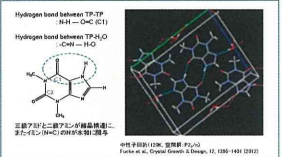
結合剤は製薬用顆粒の調製に重要な役割を果たすが、造粒効果(糊化)は結合剤と構成成分との分子間相互作用により発揮される。製薬工程では、このような分子間相互作用により生じた製剤の品質特性に影響を及ぼすことがあり、品質基準・規格への不適合などのトラブルの原因となる。著者はテラヘルツ/遠赤外光を用いた製薬用顆粒物調製工程におけるテオフィリンの一水化物から非晶質化過程に関する研究の中で、非晶質化速度に結合剤が影響を及ぼしている可能性を見出した。そこで、赤外振動領域を標識した分子振動の変化を調べることで、脱水過程における疑似結晶転移への結合剤の関わりについて分子レベルでの解析及び考察を試みた。

まとめ

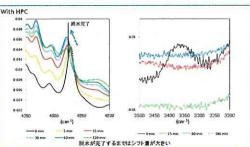
- 真空乾燥下でシフトする吸収(4270cm⁻¹)はCH結合音(-CH₂基由来)であった。
- HPCの添加により脱水時間が短縮され、また同時にCH結合音のシフトが乾燥開始直後から起こっていることが示された。
- HPCがない場合には、4270cm⁻¹のCH結合音のシフトは乾燥開始後5分以降で観察されるのがわかった。
- CH結合音のシフト量は脱水過程で大きく、脱水完了後は緩やかとなった。
- HPCがない場合には、脱水完了後(非晶質化が始まった後)も三級アミドは二級アミンと相互作用を維持している可能性が示唆された。
- HPCがある場合には、脱水完了後に三級アミドと二級アミンの分子間相互作用の一部は消失している可能性が示唆された。
- CH結合音のシフトはCH変角はさみ振動のシフトに依存しており、脱水及び非晶質化過程においてCH₂基の結合する三級アミドが周囲の分子環境の影響を受けてCH変角はさみ振動に影響を与えた可能性が示唆された。



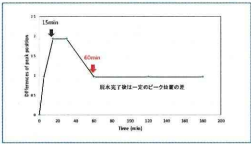
様々な乾燥条件におけるテオフィリンの疑似結晶形態転移



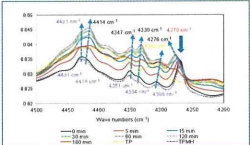
テオフィリン一水化物の結晶構造



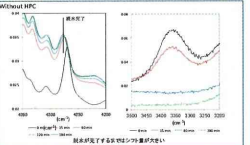
HPCを加えて製した顆粒物から得たC-H結合音と水の吸収の経時変化



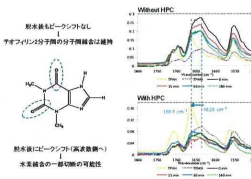
HPCの有無によるC-H結合音のピーク位置の差 (with HPC - without HPC)



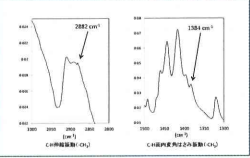
C-H結合音領域の正規化NIRSスペクトルの経時変化 (真空乾燥)



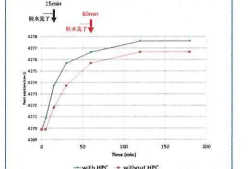
加水混合末から得たC-H結合音と水の吸収の経時変化



真空乾燥中の三級アミド(C=O)の吸収の経時変化 (一水化物→非晶質)



4270 cm⁻¹付近のC-H結合音を形成する基準振動 (ν_{C-H} + δ_{C-H})



HPCの有無によるC-H結合音のピーク位置の変化

謝辞

本研究は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推進事業(H23-医薬-一般-010)の一部として行ったものである。

第29回近赤外フォーラム、2013年11月27日～29日、文部科学省研究交流センター、つくば市

日本薬学会第134年会発表要旨

分子振動解析による水和医薬品の脱水及び非晶質化に対する 結合剤作用の分子科学的考察

坂本知昭¹, 佐々木哲朗², 木村寛子², 香取典子¹, 合田幸広¹

¹国立医薬品食品衛生研究所, ²静岡大学

【目的】結合剤は製薬用顆粒の調製に重要な役割を果たすが、その効果（糊化）は結合剤と構成成分との分子間相互作用により発揮される。著者らは、造粒効果及びこの効果が製剤品質特性に与える影響を調べるため、医薬品構成成分の分子振動解析を行っている。本年会では、吸湿による水和・脱水現象が知られているテオフィリンを用い、結合剤が水和医薬品の脱水及び非晶質化に対して与える影響について分子科学的解析を行ったので報告する。

【方法】テオフィリン無水物に結合剤（Hydroxypropyl Cellulose: HPC）加えた後、水を添加して攪拌し、顆粒物を得た。また、水のみを加えて攪拌し、加水混合物を製した。これらについて、室温下で真空乾燥を行い、経時的に取り出した試料について分光測定を行った。測定は、テラヘルツ／遠赤外光、中赤外光及び近赤外光を照射し、それぞれの領域で得られる分子振動情報を取得した。

【結果及び考察】テラヘルツ／遠赤外、及び中赤外分光情報から、結合剤添加により非晶質化が促進され、脱水時間が短縮される傾向が示された。また、水和物の結晶構造に特徴的な三級アミドと二級アミンの分子間結合は脱水後も非晶質化の過程において維持されていることが示唆された。一方、近赤外分光情報から CH 結合音において非晶質化に特徴的な吸収のシフトが観察され、本シフトには CH 変角振動が関与していることが明らかとなった。この現象は、非晶質化過程において、メチル基が結合する三級アミド周辺の分子環境の変化が影響しているものと考えられた。

【謝辞】本研究は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推進事業の一部として行ったものである。

29 pm L-028 分子振動解析による水和医薬品の脱水及び非晶質化に対する結合剤作用の分子科学的考察

坂本知昭¹、佐々木哲朗²、木村寛子²、香取典子¹、合田幸広¹
¹国立医薬品食品衛生研究所、²静岡大学電子工学研究所

背景と目的

- 気管支喘息治療薬テオフィリンの品質不良の検知
- 非晶質化・脱水メカニズムの分子科学的解明
- 製剤物性・品質の予測による開発期間短縮
- 品質トラブル時の原因解明へのデータ蓄積
- テラヘルツ吸収の理解

明瞭に現れた結合剤の影響

約120minで脱水が完了
非晶質化 + 新たな吸収 (2.0THz付近)

約60minで脱水が完了
非晶質化

まとめと展望

- テラヘルツ分光スペクトル測定を用いて、薬剤テオフィリンの糊化・乾燥工程における結合剤の作用を検知した。
- 近赤外分光、中赤外分光、粉末X線回折を用いた解析から、水和物の会合の一部は結合剤により脱水後に切断され、非晶質化が進行することが示唆された。
- 結合剤は水和物で会合に寄与しない三級アミドと分子間相互作用を形成していることが示唆された。

- ◆ テラヘルツ分光スペクトルのプロセスモニタリング・評価への in situ導入
- ◆ 近赤外～テラヘルツの複合的分子振動情報の活用による製剤物性・品質の予測と品質トラブル原因究明
- ◆ 分光ビッグデータの創薬への活用

実験

結合剤：ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)

テオフィリン無水物 (TPAH) + H₂O 造粒 → テオフィリン水合物 (TPMH)

TPAH + HPC (10:3) + H₂O 造粒 → テオフィリン水合物 (TPMH)

常温・真空 or 50°C/70°C・大気圧 → 乾燥顆粒

常温・真空 or 50°C/70°C・大気圧 → 乾燥顆粒

● テラヘルツ分光測定装置 (GaP THz Spectrometer, 自作)
 励起光: Cr:Forsteriteレーザー
 検出器: 室温動作 DTGS
 測定範囲: 0.6 ~ 6.1 THz
 測定解像: 15GHz
 測定モード: ダブルビーム透過

● MIR 分光計 (FT/IR-6500, JASCO)
 測定範囲: 4000-400 cm⁻¹
 Scan number: 256
 測定解像: 2 cm⁻¹
 測定モード: 透射反射率

● 粉末XRD (RINT Ulima III, Rigaku)
 光源: CuKα
 走査範囲: 10° ~ 50°
 ステップ: 0.02°

テオフィリンの分子構造においてどの官能基が非晶質化に関与しているのか？

1. 三級アミドの基準振動
2. 二級アミンの周囲の分子(CH₂)結合音の変化に注目

結果と考察

真空乾燥中の三級アミドの経時変化

真空乾燥中の二級アミンの経時変化

顆粒物から得たNIRスペクトルの経時変化 (真空乾燥)

顆粒物から得たNIRスペクトルの経時変化 (70°C及び50°C乾燥)

HPCの存在下で高波数側へピークシフト
→ 水素結合が一部外れた可能性

HPCの存在下でピークシフトはほとんど観察されず
→ 脱水の完了後に非晶質化が進行

局所振動解析結果に基づく考察

- ① 脱水と同時に高波数側にシフト
- ② 三級アミドの分子間結合が切断
- ③ 脱水完了後も三級アミド吸収のシフトなし
- ④ 脱水完了後も分子構造を維持
- ⑤ 二級アミン吸収は脱水後にブロード化
- ⑥ 二級アミンの分子間結合は切断されない
- ⑦ CH₂由来のC-H結合音が非晶質化に基づきシフト
- ⑧ 隣接C-N伸縮振動の影響によりシフト

テオフィリン水合物とHPCの分子間相互作用

Theophylline monohydrate + HPC

局所振動解析から推察される非晶質化におけるテオフィリン2分子の位置関係

2887 cm⁻¹ C-H伸縮振動 (-CH₂)
 1383 cm⁻¹ C-H面内変角はさみ振動 (-CH₂)
 テオフィリン化学構造中の [N-CH₂] に由来する吸収
 4270 cm⁻¹付近のC-H結合音を形成する基準振動 (ν_{CH} 1/6 10⁶)

平成 25 年度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

医薬品品質システムにおける医薬品製造・品質管理手法の系統化及び国際調和に関する研究
-品質システムの実践・導入に関する研究-

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第三室 小出 達夫

研究要旨 本研究では管理戦略の中で特定されたパラメータ及び特性を測定、分析する若しくは製造プロセスの稼働性能及び製品品質に影響を与える変動原因を特定するためのツールとなりうる新たな評価技術として、近赤外分光法を利用した顕微分光ケミカルイメージングシステムを取り上げ、その品質システムへの導入およびその課題を検討した。近赤外イメージングを医薬品品質管理に導入するための問題点の改善及び適切な手法の検討を行うため、一般的な製剤であるクラリスロマイシン錠について、実際に近赤外イメージングを用いて測定を行った。本年度は、先発品とは添加剤の異なるクラリスロマイシン錠の後発品についても、近赤外イメージングを用いて PCA による含有成分の分布及びその特性解析を行い、製剤処方異なる場合における解析への影響について検討した。

製剤中の添加剤が異なると、第1主成分もその影響を受けることが示され、第1主成分から混合均一性の情報が得られることが確認された。また、添加剤によっては第2、第3主成分にスペクトル情報が抽出され、その分布特性がイメージ図として示された。よって PCA が近赤外イメージングシステムによる含有成分の分布特性解析及び製剤の品質評価を行うための有効な手法のひとつとなることが示された。そしてこの結果を活用して製品ライフサイクルを通して製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングを継続的に行うことにより、継続的改善が進み、品質保証が高まると考えられた。

研究協力者
香取典子 国立医薬品食品衛生研究所
深水啓朗 日本大学 薬学部
山本佳久 帝京平成大学 薬学部

A. 研究目的

医薬品規制国際調和専門家会議 (ICH) により作成された「医薬品品質システム」(Q10)ガイドラインは、適切な品質特性を有する製品を供給するためのシステムを確立し、製造プロセスの稼働性能及び製品品質について恒常的な保証を与え、継続的な製品品質及び製造プロセスなどの改善を行う、いわゆる管理できた状態の確立及び維持

を目的としたものである。そして管理できた状態が維持されていることを確実にするために、製造プロセスの稼働性能及び製品品質をモニタリングするシステムを計画し、実行しなければならないと記述されている。製造プロセスの稼働性能及び製品品質をモニタリングするシステムには、管理戦略の中で特定されたパラメータ及び特性を測定、分析するためのツールが必要である。また、管理戦略の中で特定されたパラメータ及び特性を分析し、変動を低減し、又は管理し得る継続的改善活動のために、製造プロセスの稼働性能及び製品品質に影響を与える変動原因を特定するためのツールも必要となる。本研究ではそのためのツール

となりうる新たな評価技術として、近赤外分光法を利用した顕微分光ケミカルイメージングシステム（以下、近赤外イメージングとする）を取り上げ、その品質システムへの導入およびその課題を検討することとした。

近赤外イメージングは、微少な画素（ピクセル）一つ一つの近赤外スペクトルを測定し、得られた大量のスペクトルデータを解析して抽出された化学的情報と位置情報を組み合わせてケミカルイメージを作成することによって、不均一固体である固形製剤中の含有成分の分布を視覚化することができるシステムである。そして視覚化することにより固形製剤、特に錠剤において製剤設計や製造工程の不具合が原因となる含有成分の分布の異常が検出できる。そのため医薬品の品質をわかりやすい形で示すことができる有用な手法と言える。これまでに様々な近赤外イメージングのための解析手法が提案されているが、近赤外イメージングにおける解析の場合には、近赤外分光法を用いた定量などに用いられる多変量解析等とは異なる手法が必要とされる。しかしその解析手法の理解が進んでいないために、基準物質の確保や解析結果の解釈など実際の運用において問題のあるケースが見られ、その改善が課題となっている。そこで近赤外イメージングを医薬品品質管理に導入するための問題点の改善及び適切な手法の検討を行った。昨年度は、一般的な製剤であるクラリスロマイシン錠の先発品について近赤外イメージングによる測定、含有成分の分布特性解析を外的基準の不要な PCA(principal component analysis) 及び外的基準の必要な (Partial Least Square)により行い、PCA 及び PLS2 それぞれの方法による解析結果を相互に活用することにより単独では得られない情報が得られ、より正確な分布特性評価が行えることを明らかとした。さらに PCA 第 1 主成分が混合性についての品質特性を示すことを明らかとし、第 1 主成分を比較することにより品質特性の評価が可能

であると考えた。

そこで本年度は、先発品とは添加剤の異なるクラリスロマイシン錠の後発品についても、近赤外イメージングを用いて測定を行った。そして PCA による含有成分の分布及びその特性解析を行い、製剤処方異なる場合における解析への影響について検討した。

B. 研究方法

B-1. 試料

本研究の対象として、クラリスロマイシン錠 200mg(先発、アボット)及び代表的な処方を持つ 5社の後発品を用いた。1錠あたりの重量は約 250～290mg であった。その処方を Table 1 に示す。

解析する際に対照として用いる近赤外スペクトルの取得には、市販の試薬を用いた。クラリスロマイシンについては製造元が LKT Laboratories の市販試薬を用いた。同じく添加剤は、乳糖、コーンスターチ、D-マンニトール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、リン酸水素カルシウム、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム製造専用(和光純薬)、ポビドン、クロスポビドン(シグマ・アルドリッチ)、ヒドロキシプロピルセルロース(信越化学)、結晶セルロース(Johnson Matthey)、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム(富士化学)を用いた。

B-2. イメージング測定用サンプル前処理

クラリスロマイシン錠は形状が R 錠でフィルムコーティングされているため、EM Trim(Leica Microsystems)を用いて表面をトリミングして測定切断面の平面化を行った。サンプルとは別に主薬及び添加剤の比較対照若しくは外的基準用のスペクトルを取得するために、各含有成分の試薬それぞれの平錠を作製した。

B-3. 近赤外イメージング測定

近赤外イメージングシステムはリニア MCT アレイ検出器を装備した Spotlight400(Perkin Elmer)を用いた。近赤外イメージング測定は、波数分解

能 16cm^{-1} 、積算回数 4 回、測定波数範囲 $7600\text{-}3800\text{cm}^{-1}$ 、ピクセルサイズ $25\times 25\ \mu\text{m}$ の条件で行った。クラリスロマイシン錠は切断面上の約 $3.5\times 3.5\text{mm}$ の範囲を上記の条件で測定した。比較対照用の近赤外スペクトルは、作製した各含有成分の平錠表面約 $1\times 1\text{mm}$ の範囲を上記の条件で測定し、その平均スペクトルを用いた。

B-4. ケミカルイメージ図の作成

得られたスペクトルはデータ解析ソフト Isys (Malvern) を用いて解析した。データ前処理として SNV (Standard Normal Variate) によるスペクトル標準化を行ってから、PCA による解析を行った。解析から得られたそれぞれのファクターに対するスコア値に基づき、スコアが高い部分は赤色、低い部分は青色のグラデーションでイメージ図を作成した。

C. 研究結果

C-1. PCA を用いた先発品錠剤の近赤外イメージング分析

PCA を用いて解析した先発品の錠剤断面の第 4 成分までのイメージ図を Fig. 1 に示す。また、先発品及の第 1 主成分のローディングプロットを Fig. 2 に示す。昨年度の結果から、第 1 主成分は均一性の良い個所、いわゆる混合性の良さを示している。第 2 主成分は化学情報ではなく、錠剤内空隙による断面作製時の凹凸の形成若しくは含有物の縮まり具合等、物理情報の違いからなる吸光度の強度を反映している。第 3 成分はクラリスロマイシン以外の何らかの添加物、第 4 主成分は、クラリスロマイシンの分布を示していることが明らかとなっている。

C-2. PCA を用いた後発品錠剤の近赤外イメージング分析

PCA を用いて解析した後発品 5 社及のイメージ図を Fig. 3 に示す。また、先発品及び後発品 5 社

の第 1 主成分のローディングプロットを Fig. 4 に示す。第 1 成分はいずれも先発品の第 1 主成分と同様に全体的にイメージ図中のスコア値が高く、クラリスロマイシンの近赤外スペクトルに非常に類似したローディングを示していた。ただし $4600\text{-}4700\ \text{cm}^{-1}$ 、 $5200\ \text{cm}^{-1}$ 、 $6200\text{-}6300\ \text{cm}^{-1}$ 、 $6600\text{-}6800\ \text{cm}^{-1}$ 付近のスペクトルに違いが見受けられた。特に後発品 C において大きな違いが見られた。

第 2 主成分のイメージ図において後発品 B、C、E に比較的大きな直径の粒子が確認された。これらのローディングプロットと比較対照用のスペクトル (Fig. 5) を確認したところ後発品 B はクロスポビドン、後発品 C ではマンニトール、後発品 E はリン酸水素カルシウムと推定された。また、後発品 A や D ではローディングより、先発品同様物理的情報を示すイメージであると考えられた。第 3 成分では、後発品 D において比較的大きな直径の粒子が確認され、ローディングよりラクトースと考えられた。後発品 A、B ではローディングより、先発品と同様に添加剤と思われる情報を抽出していたが、賦形剤の中の何の情報も示しているかはわからなかった。後発品 E はローディングより、第 2 成分と同じくリン酸水素カルシウムと推定された。第 4 成分ではローディングから、後発品 A はクロスポビドン、後発品 B、C、D は先発同様クラリスロマイシンに関する情報が抽出されていた。ステアリン酸マグネシウムは後発品 A を除く全ての製剤に使われているが、先発品の第 5 成分のようにその分布をローディングから推定できた後発品は無かった。また、第 5 成分以下は PCA スコアも低くイメージ図も特徴がなかった。またローディングからも何を示すかを断定できない主成分がほとんどであり、重要な意味を持つ情報を示しているとは考えられなかった。

D. 考察

昨年度の先発品の解析結果では、クラリスロマイシンの近赤外スペクトルに非常に類似したロー

ディングを示した第1主成分が、クラリスロマイシンの分布を示しているのではなく、混合性の情報を示していることを明らかとした。この結果から賦形剤の異なる処方の場合、第1主成分はそれらの影響を受けることが予想された。今回、5種類の添加剤が異なる処方の錠剤について改めて検討を行ったところ、第1成分はいずれも先発品の第1成分と同様に全体的にスコア値が高く、クラリスロマイシンの近赤外スペクトルに非常に類似したローディングを示していたが、それぞれが微妙に異なっていた。特に後発品 C においては明らかに $6200\text{-}6300\text{cm}^{-1}$ にマンニトールの影響が見て取れた。その他の後発品も、添加剤の影響が出やすい 5200 cm^{-1} 付近のローディングプロットの形状が異なっているのが見て取れた。以上の結果は昨年度の考察を支持する結果となり、第1主成分が、含量の多い主薬クラリスロマイシンの分布を示しているのではなく、混合性の情報を示していることが確認された。

近赤外イメージングシステムによる解析では、理論上、原料の粒子径が最小測定単位(ピクセル)より大きければその化合物に特徴的なスペクトルが観察されるのに対し、粒子径が1ピクセルより小さい場合は、ひとつのピクセル中で他の化合物との混合状態となるため、他の成分との混合スペクトルとして観察され、さらに粒子が小さければ小さいほどスペクトル情報が少なくなり検出が難しくなる。後発品に含有されていた賦形剤のマンニトール、クロスポビドン、リン酸水素カルシウム、ラクトースは比較的大きな粒子であったため、特徴的なスペクトルが示され、主成分として抽出されたと考えられる。後発品 E に用いられていたリン酸水素カルシウムは、何らかの状況が異なる2種類のパターンがあったため第2と第3主成分に分かれたのではないかと推測される。一般的に添加剤として用いられるコーンスターチやステアリン酸マグネシウムは、粒子径が数 μm 程度であり、1ピクセルあたりの体積と比べて小さく含量も少ないため、

不明瞭な情報として一部に抽出されたが同定は難しかったと考える。そしてヒドロキシプロピルセルロースやポビドンなどの結合剤は、造粒中に溶解して先発品と同様に検出感度以下となることから情報が抽出されなかったと考えられる。

PCA はデータの分散が最大になるような何らかの指標(主成分)を作成して有意義なデータを抽出、解析する方法であり、各主成分が必ずしも化合物ごとに対応して示されないため、各主成分が何を示すかについてすべてを明らかにすることは困難であることが多い。しかし、各主成分が何を示すかについての理解が難しく、すべてを明らかにすることは困難でも、今回のケースでは第1成分は、均一性の良い個所、いわゆる混合性の良さを示すことから品質特性の評価が可能である。イメージ図中の第1成分のスコアが低い個所は、第2や第3成分に抽出されたクロスポビドンなどの粒子径の比較的大きな賦形剤ではあるが、もし何らかの原因によって混合性が悪く成分が凝集を起こした箇所があれば第1成分のスコアが低くなる箇所が増え、第1成分のイメージ図中に異常が現れると考えられる。このことから、第1成分のイメージのみを調べることで、錠剤中の成分の分布の特徴、製造等の不具合で起きる凝集などがある程度視覚的に把握することが可能である。

以上の結果から、PCA は処方や製造法等の情報が少ない市場スクリーニングを行うような場合には有効な解析手法である。このようなイメージによる情報はこれまでの液体クロマトグラフィー等を用いた一般的な分析とは異なった角度から見た医薬品の品質に関わる情報であるため、一般的な試験では得られない製剤品質の調査のための有用な手段と考えられる。実際に海外では不良医薬品を近赤外イメージングで調査する試みが行われている。しかし、日本では技術的な応用が進んでいなかったため、本研究のようにデータの解釈を含めて検証を行ったことは意義が大きいと考える。今回は品質的にあまり問題のないと思われる市販

の製品を集めて解析に対する検証を行ったため、海外で報告されているような異常なサンプルは見つからなかったが、今後、海外から問題のある医薬品製剤を収集、解析すること、また意図的に不良品を作製、その解析を行い、データを蓄積することで、近赤外イメージング等の製剤の視覚化技術による品質評価が発展すると考える。そして視覚化技術を用いることにより、製造プロセスの稼働性能及び製品品質に影響を与える変動原因を特定すること、また製剤開発、技術移転時や商用生産など、製品ライフサイクルを通して製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングを継続的に行うことにより、工程のトレンド分析及び不具合における原因究明などが進み、継続的改善に繋がり、品質保証が高まると考えられる。また、市販の医薬品について薬剤師、患者等のユーザーへの品質情報提供を迅速に行うことが可能となり、調剤の効率化や患者の不安解消に役立ち、医薬品の安全な供給に貢献できるものと思われる。

E. 結論

市販されている賦形剤が異なる固形製剤において、近赤外イメージングシステムによる含有成分の分布特性解析を PCA により行った。製剤中の添加物が異なると、第 1 主成分もその影響を受けることが示され、第 1 主成分から混合均一性の情報が得られることが確認された。また、添加剤によっては第 2、第 3 主成分にスペクトル情報が抽出され、その分布特性がイメージ図として示された。よって PCA が近赤外イメージングシステムによる含有成分の分布特性解析及び製剤の品質評価を行うための有効な手法のひとつとなることが示された。

F. 研究成果発表

1. 誌上発表

- 1) Y. Yamamoto, T. Fukami, T. Koide, Y.

Onuki, T. Suzuki, K. Metori, N. Katori, Y. Hiyama, K. Tomono, Comparative pharmaceutical evaluation of brand and generic clobetasone butyrate ointments, *Int. J. Pharm.* 463 62-67 (2014)

2. 学会発表

- 1) T. Koide, N. Katori, T. Fukami Y. Yamamoto, H. Okuda, Analyzing the quality of solid dosage forms by using pharmaceutical imaging techniques, FIP World Congress 2013 (2013,9) Dublin, Ireland.
- 2) 小出達夫、香取典子、奥田晴宏、近赤外イメージングによる製剤の混合均一性評価における医薬品原料の粒子径の影響についての検討、日本薬剤学会第 28 年会、名古屋 (2013.5)
- 3) 竹内理沙、斉藤奈央子、深水啓朗、山本佳久、小出達夫、香取典子、鈴木豊史、伴野和夫、「ネット経由で個人輸入される医療用医薬品の品質評価-アトルバスタチン Ca 錠の場合」第 19 回創薬フォーラム若手研究会、12/7 千葉 (2013.12)
- 4) 小島理美、竹内理紗、山本佳久、深水啓朗、小出達夫、香取典子、鈴木豊史、伴野和夫、「加熱融解したアセトアミノフェン坐剤における主薬の均一性」第 19 回創薬フォーラム若手研究会、千葉 (2013.12)
- 5) 小出達夫、深水啓朗、香取典子、奥田晴宏、鈴木豊史、伴野和夫、合田幸広、「超低波数及びアンチストークス領域を用いたラマン分光法による主薬及び医薬品添加物の確認試験に関する研究」日本薬学会第 134 年会 (2014.3 熊本)
- 6) 山本佳久、小島理美、増田彩、竹内理紗、深水啓朗、小出達夫、香取典子、鈴木豊史、伴野和夫、「加熱融解したアセトアミノフェン坐剤における主薬の均一性および溶出性に関する研究」日本薬学会第 134 年会 (2014.3 熊本)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

添付資料

1. 発表要旨; T. Koide, N. Katori, T. Fukami Y. Yamamoto, H. Okuda, Analyzing the quality of solid dosage forms by using pharmaceutical imaging techniques, FIP World Congress 2013.
2. 発表資料; T. Koide, N. Katori, T. Fukami Y. Yamamoto, H. Okuda, Analyzing the quality of solid dosage forms by using pharmaceutical imaging techniques, FIP World Congress 2013.