

表1 検査モデル用錠剤の処方

Model tablets

Diameter :  $\varnothing$ 8mm  
 Thickness : 3mm  
 Weight : 200mg  
 Batch size : 4000g

	Ingredient	8% Tab	9% Tab	10% Tab	11% Tab	12% Tab
API	Acetaminophen	8%	9%	10%	11%	12%
Diluent	Lactose monohydrate	73%	72%	71%	70%	69%
Binder	HPC-L	3%	3%	3%	3%	3%
Disintegrator (Internal)	LH-21	5%	5%	5%	5%	5%
Disintegrator (External)	LH-21	10%	10%	10%	10%	10%
Lubricant	Magnesium Stearate	1%	1%	1%	1%	1%
合計		100%	100%	100%	100%	100%

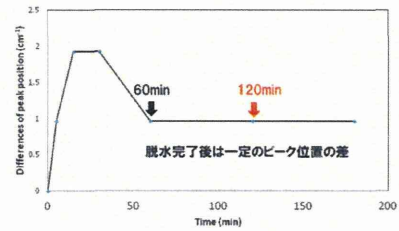


図3 結合剤の存在によるCH結合音のピーク位置の差 (結合剤添加-HPCなし)

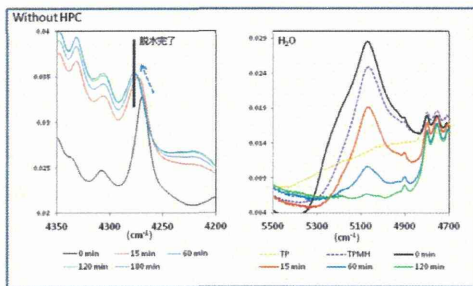


図1 加水混合末(テオフィリン水和物)から得たCH結合音と水の吸収の経時変化

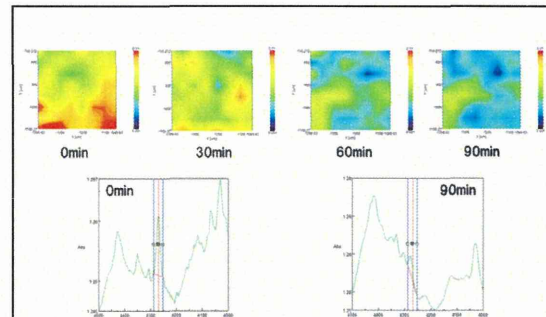


図4 CH結合音(4270cm<sup>-1</sup>)のピーク高さの分布の経時変化

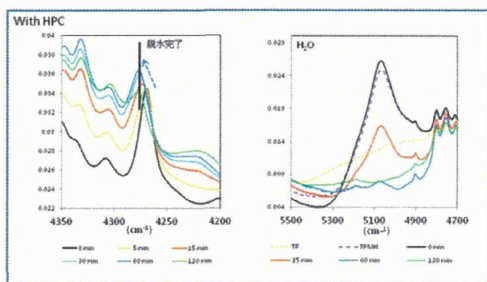


図2 結合剤を加えて製した顆粒物から得たCH結合音と水の吸収の経時変化

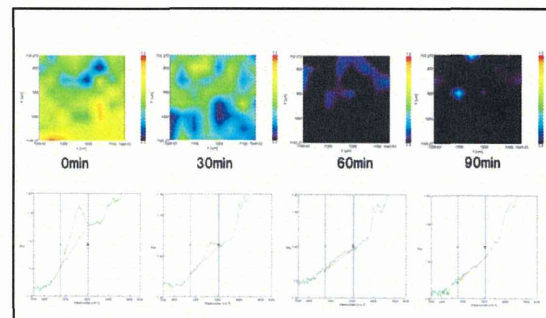


図5 テオフィリン水和物ディスク中の結合水の分布の経時変化 (水のバンド吸収のピーク面積)

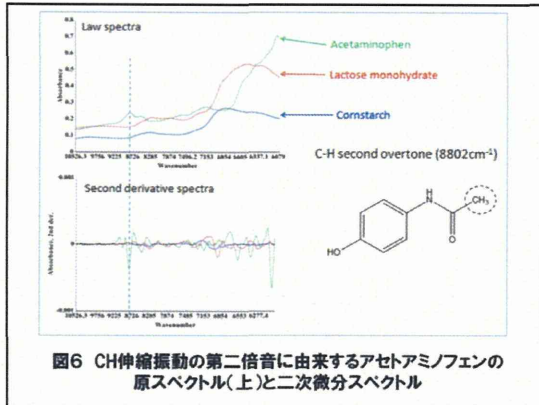


図6 CH伸縮振動の第二倍音に由来するアセアミノフェンの原スペクトル(上)と二次微分スペクトル

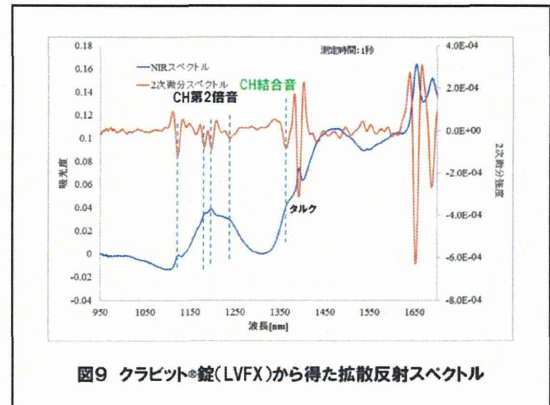


図9 クラビット®錠(LVFX)から得た拡散反射スペクトル

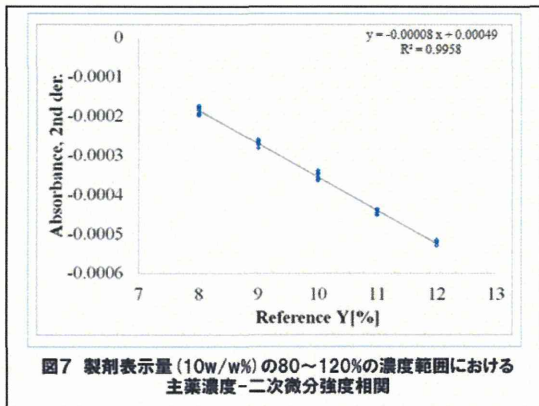


図7 製剤表示量(10w/w%)の80~120%の濃度範囲における主薬濃度-二次微分強度相関

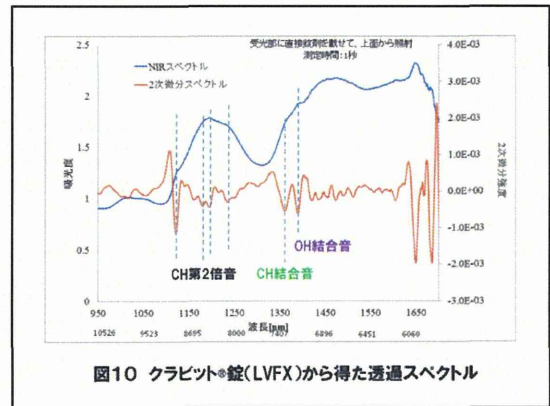


図10 クラビット®錠(LVFX)から得た透過スペクトル

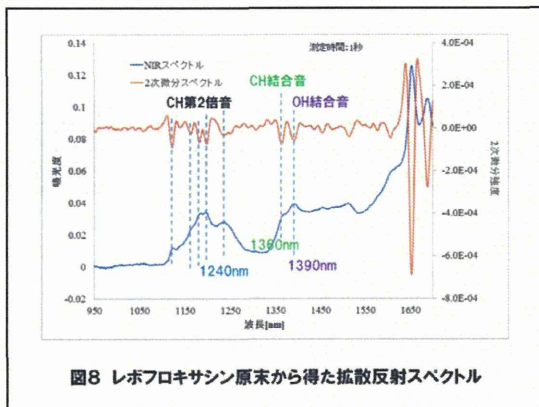


図8 レボフロキサシン原末から得た拡散反射スペクトル

39<sup>th</sup> International Conference on Infrared Millimeter and Terahertz Waves 発表要旨

## Effect on Viscosity of Cellulose Derivatives against Pseudo-polymorphism Conversion of Amorphous Theophylline using a Terahertz Spectroscopy

Tomoaki Sakamoto<sup>1</sup>, Tetsuo Sasaki<sup>2</sup>, Noriko Katori<sup>1</sup>, Yukihiko Goda<sup>1</sup><sup>1</sup>National Institute of Health Sciences, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan<sup>2</sup>Shizuoka University, Hamamatsu, Shizuoka 432-8011, Japan

**Abstract**— Effect on viscosity of cellulose derivatives against pseudo-polymorphism conversion from an amorphous theophylline to theophylline anhydride form during a pharmaceutical manufacturing process was investigated using a terahertz spectroscopy. In order to investigate an effect on viscosity of binders against pseudo-polymorphism conversion of an amorphous theophylline, cellulose derivatives were used as a binder to prepare granules for a tableting. The start times of conversion to anhydride were almost same except the cellulose derivative which has the lowest viscosity. This tendency was similar between two drying temperatures. Pseudo-polymorphism conversion of amorphous theophylline to an anhydride with a binder had tendency progressing faster at a higher drying temperature. The time-course changes of terahertz absorptions suggest that a rate of pseudo-polymorphism conversion was affected by viscosity of cellulose derivatives.

### I. INTRODUCTION

It is important to make granules containing well-diffused ingredients, for preparing a tablet which contains an active pharmaceutical ingredient (API) and other medical additives which are distributed uniformly. Therefore, granulation process before making tablets should be considered. Granules are grown due to an inter-molecular force between a binder and other constituent. The authors have tried to analyze a quality attribute based on a pharmaceutical manufacturing process using an electro-magnetic wave from a terahertz /far-infrared to a near-infrared region. In this study, we examine an effect on gelatinization of cellulose derivatives against pseudo-polymorphism conversion of amorphous xanthine related compound using granules prepared with theophylline and hydroxypropyl cellulose (HPC) or hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC).

A share granulation process was used in this study. Two and a half milliliter of water was added to the mixture of 10 g of theophylline anhydride and 1.2 g of HPC (viscosity: 2-2.9 mPa.s, 3-5.9 mPa.s, 6-10 mPa.s, 150-400 mPa.s, and 1000-5000 mPa.s) during the granulation process, or 6 ml of water was added to the mixture of 10 g of theophylline anhydride and 1.2 g of HPMC during the granulation process. In order to prepare theophylline monohydrate powder, 2.5 ml of water was added to 10 g of theophylline anhydride during the granulation process. Wet granules or wet powder were dried in vacuum circumstance at room temperature for 2 hours in order to obtain amorphous theophylline granules or powder. After this drying process, both samples were dried at 50 °C or 70 °C. The granules or powder were measured using a terahertz spectroscopy or a near-infrared spectroscopy during a drying process.

For NIR measurement, MPA Fourier-transform NIR

spectrometer (Bruker Optik GmbH, Ettlingen, Germany) was used. For FIR/THz measurement, a Gallium-Phosphide (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<sup>-1</sup> to 4000 cm<sup>-1</sup>, 2 cm<sup>-1</sup> and 128, for NIR measurements. For THz measurements, a spectrum was obtained from 0.5 THz (16.7 cm<sup>-1</sup>) to 5 THz (167 cm<sup>-1</sup>) at 15 GHz measurement steps. NIR spectra were obtained by diffuse-reflectance mode. For THz transmittance measurement, the cell (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.

### II. RESULTS

The absorptions at 0.95 THz and 1.60 THz were used in this study, because these are the characteristic absorptions of an anhydride.

The absorption at 1.6 THz appeared at 15 min at 50 °C and 70 °C when HPC which has viscosity of 1000-5000 mPa.s was used (Fig.1).

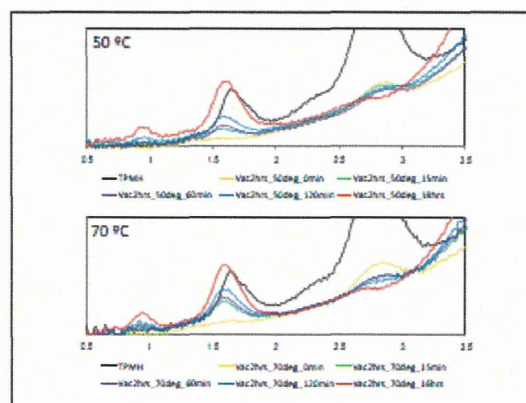


Fig. 1 Time-dependent changes of terahertz spectra obtained from the granules using HPC (viscosity: 1000-5000mPa.s) during a drying process at 50 °C or 70 °C.

When the drying temperature was at 50 °C or 70 °C, the ratio of the peak intensity of the absorption at 1.6 THz after 15 min to that of the peak intensity after 18 hours was 0.28 or 0.49. Approximately 1.8-fold difference of the peak intensities was observed between two drying temperatures. Moreover, the

ratio of that peak intensity after 120 min was 0.46 (50 °C) or 0.65 (70 °C). The difference between two drying temperatures was about 1.4-fold. These results suggest that there is no significant difference against an increasing rate of pseudo-polymorphism conversion between two temperatures during drying processes. Moreover, the ratio of the maximum peak intensity at 1.6THz of TPMH to that of the peak intensity of granules at 16 hours or 18 hours obtained from each drying temperature (70 °C or 50 °C) was 1.35 or 1.55. This result suggests that no significant difference about conversion rate from an amorphous to an anhydride between two drying temperatures was observed. The other characteristic absorption at 0.95 THz was observed after 60 min or 240 min when the drying temperature was 70 °C or 50 °C. Approximately 4-fold difference of the starting time of pseudo-polymorphism conversion from an amorphous to an anhydride was observed. The ratio of the peak intensity at 0.95THz at 16 hours (70 °C) or 18 hours (50 °C) to that of the peak intensity at 1.6THz was 0.32 or 0.29. The pseudo-polymorphism conversion from an amorphous to an anhydride was not completed at that time because the ratio of both absorptions obtained from pure theophylline anhydride was 0.44.

The time-dependent change of terahertz spectra obtained from the granules which were prepared using HPC (viscosity: 1000-5000 mPa.s or 3-5.9 mPa.s) during the drying process at 70 °C are shown in Fig. 2.

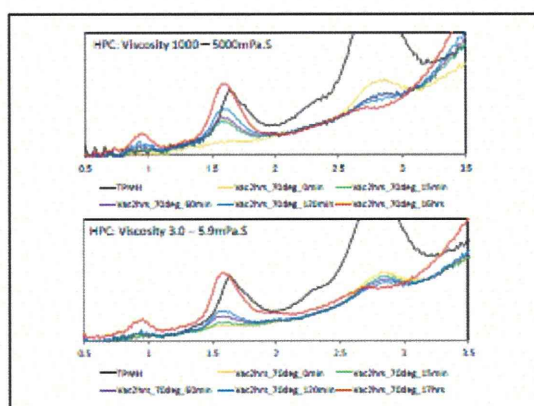


Fig. 2 Time-dependent changes of terahertz spectra obtained from the granules prepared from 2 kinds of HPC (the upper spectra: 1000-5000 mPa.s, the lower spectra: 3.0-5.9 mPa.s). The significant difference about pseudo-conversion rates between two viscosities of HPC is observed.

The absorption at 1.6 THz was observed after 15 min and the peak intensity increased time-dependently. On the other hand, the small absorption at 0.95 THz was observed at 60 min, but the peak intensity of that absorption has no significant difference against the peak intensity at 120 min. The ratio of the maximum peak intensity at 1.6THz of granules (HPC viscosity: 1000-5000 mPa.s or 3-5.9mPa.s) to that of the maximum intensity obtained from TPMH was 0.70 or 0.41. Moreover, the ratio of the peak intensity at 0.95THz at 16 hours (1000-5000mPa.s) or 17 hours (3-5.9mPa.s) to that of the peak intensity at 1.6THz was 0.32 or 0.31. Pseudo-polymorphism

conversion from an amorphous to an anhydride at both viscosities was not completed at the last measurement time.

When HPMC was used as a binder, the absorption at 1.6THz appeared after 15 min during the drying process at 70 °C. The absorption intensity showed no significant change up to 120 min, but the absorption intensity after 16 hours was as same as that of TPMH. Although the absorption at 0.95THz was not observed up to 120 min, that absorption appeared after 16 hours (Fig.3, the lower spectra). In the absence of HPMC, pseudo-polymorphism conversion was completed within 5 min (Fig.3, the upper spectra). These results suggest that HPMC gives significant delay of a pseudo-polymorphism conversion from an amorphous to an anhydride. This tendency was the same as in the case of HPC. The ratio of the maximum peak intensity at 1.6THz at 120 min of granules to that of the maximum intensity of TPMH was 0.55.

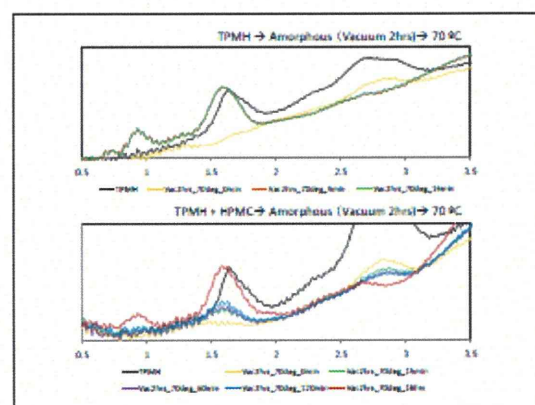


Fig. 3 Time-dependent changes of terahertz spectra obtained from the theophylline amorphous (the upper spectra) and granules prepared using HPMC (the lower spectra). The significant difference against pseudo-polymorphism conversion rate from an amorphous to an anhydride between "without HPMC" and "with HPMC" is observed.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported in part by a research grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare and a research grant (COI stream) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology in Japan.

## Effect on Viscosity of Cellulose Derivatives against Pseudo-polymorphism Conversion of Amorphous Theophylline using a Terahertz Spectroscopy

Tomoaki Sakamoto<sup>1</sup>, Tetsuo Sasaki<sup>2</sup>, Noriko Katori<sup>1</sup>, Yukihiro Goda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Institute of Health Sciences, Tokyo 158-8501, Japan  
<sup>2</sup>Shizuoka University, Shizuoka 432-8011, Japan

### Introduction

Cellulose derivatives have an important role as a binder to prepare pharmaceutical granules. The authors found that HPC (hydroxypropyl cellulose) which is one of cellulose derivatives promotes dehydration and an amorphization of a hydrated theophylline. From this study, it is presumed that an inter-molecular interaction between theophylline and a binder would contribute to this phenomenon. So the authors investigated the relationship between the pseudo-polymorphism conversion rate and viscosity of cellulose derivatives by using a terahertz spectroscopy.

### Conclusion

- A binder suppressed a pseudo-polymorphism conversion rate from amorphous TP to TPAH. The pseudo-polymorphism conversion rate at 70°C was higher than that at 50°C.
- No continuity of correlation between viscosity of binders and conversion rates was observed. Based on the correlation of the viscosity-conversion rate of theophylline, it was divided into two groups by the viscosity of the binders (2.0-10 mPa.s and 150-1000 mPa.s).
- No significant difference of the conversion ratios between 2.0-2.9mPa.s and 3.0-5.9mPa.s at 70 °C drying temperature was observed. However, the good correlation about the viscosity-conversion rates among 2.0-10.0 mPa.s at 50 °C was obtained. It is presumed that the weak inter-molecular hydrogen bonding network formed by a lower viscosity below 6.0mPa.s are affected by heat energy generated by the drying temperature at 70°C.

### Experimental

Theophylline anhydride (TPAH) + Cellulose derivatives (HPC) → Share granulation → Theophylline monohydrate (TPMH) → Drying in vacuum → Amorphous theophylline (Amorphous TP) → Sieving: below 100µm → Drying with heat (50°C or 70°C) → Measurement

### Results

Fig. 1 Chemical structures of cellulose derivatives used in this study

### Fig. 2

Fig. 2 Time-dependent changes of terahertz spectra obtained from amorphous TP (without cellulose derivatives) during the drying process at 50 °C or 70 °C.

### Fig. 5

Fig. 5 Correlation between viscosity and conversion ratio (from 2.0 mPa.s to 10.0 mPa.s) at 120 min. The conversion ratio is calculated by the ratio of absorbance of an anhydride to that of a monohydrate.

### Fig. 3

Fig. 3 Time-dependent changes of terahertz spectra obtained from the granules using HPC (viscosity: 1000-5000 Pa.s) during the drying process at 50 °C or 70 °C.

### Fig. 6

Fig. 6 Correlation between viscosity and conversion ratio (from 2.0 mPa.s to 1000 mPa.s) at 120 min. No continuity of viscosity-absorption ratio correlation from 2.0 mPa.s to 1000 mPa.s is observed.

### Fig. 4

Fig. 4 Time-dependent changes of terahertz spectra obtained from the granules using HPC (viscosity: 2.0-2.9mPa.s and 6.0-10.0mPa.s) during the drying process at 50 °C. A binder which has higher viscosity promotes conversion from an amorphous to an anhydride.

### Fig. 7

Fig. 7 Correlation between the drying time and absorbance ratio (TPAH/TPMH) at 50 °C or 50 °C (from 30 min to 120 min or 240 min). HPC which has the viscosity 6.0-10.0 mPa.s was used. Excellent linearity at each condition is observed.

### Fig. 8

Fig. 8 Correlation between the drying time and absorbance ratio (TPAH/TPMH) at 50 °C or 50 °C (from 30 min to 120 min or 240 min). Good linearity at each condition is observed.

## 第30回近赤外フォーラム発表要旨

## 光学活性医薬品を用いた第二倍音領域の振動分光解析

坂本知昭<sup>1</sup>、村山広大<sup>2</sup>、藤巻康人<sup>3</sup>、北川雅博<sup>4</sup>、小金井誠司<sup>3</sup>、小宮山誠<sup>2</sup>、香取典子<sup>1</sup>、合田幸広<sup>1</sup><sup>1</sup>国立医薬品食品衛生研究所、<sup>2</sup>横河電機(株)、<sup>3</sup>東京都立産業技術研究センター、<sup>4</sup>ユーザイ(株)

Vibrational spectroscopic analysis in second overtone of chiral and racemic synthetic antibacterials

Tomoaki Sakamoto<sup>1</sup>, Koudai Murayama<sup>2</sup>, Yasuto Fujimaki<sup>3</sup>, Masahiro Kitagawa<sup>4</sup>, Seiji Koganei<sup>3</sup>, Makoto Komiyama<sup>2</sup>, Noriko Katori<sup>1</sup>, and Yukihiro Goda<sup>1</sup><sup>1</sup>National Institute of Health Sciences, <sup>2</sup>Yokogawa Electric Co., <sup>3</sup>Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute, <sup>4</sup>Eisai Co., E-mail: tsakamot@nih.go.jp

## 1. 目的

高次倍音を含む低波長側の近赤外領域の分子振動は一般にエネルギーが弱く、この領域の吸収の活用は限定的なものであった。しかしながら、高次倍音を含む低波長側では吸収は弱くなるが、非調和性の強い非対称性伸縮振動のバンドが強く現れ、対称性伸縮振動のバンドは現れないことが多い。この現象により、第二倍音領域の方がバンドのオーバーラップが少なくなるために吸収が独立して検出され、特徴的なバンドを抽出できる可能性が高くなる。著者らは医薬品成分のCH第二倍音を用いることにより錠剤中の主薬成分の簡便な定量分析が可能であることを示した。本研究では、光学活性化合物とラセミ化合物を用いることにより、分子環境の違いに起因する低波長側のNIR吸収を振動分光学的に解析するとともに、錠剤中の主薬成分の定性、定量分析への適用性について検討する。

## 2. 方法

高密度 InGaAs フォトダイオードアレイ検出器を採用したポリクロメーター方式の分散形NIR分光器(プロトタイプ P-NIRs、横河電機株式会社製)を用いた。測定波長、波長分解能、積算回数は950nm~1700nm(10526cm<sup>-1</sup>~5882cm<sup>-1</sup>)、1nm、積算回数は1回に設定した。試料はキノロン系合成抗菌剤であるレボフロキサシン(LVFX)(光学活性体)とオフロキサシン(OFLX)(ラセミ体)を用いた。化学構造に含まれるCH(CH<sub>2</sub>由来)及びOH(COOH由来)に着目し、第二倍音を含む低波長領域に現れるこれらの吸収について比較した。また、これらの主成分を含む錠剤について拡散反射法及び透過法により測定し、当該領域における吸収の検出を試みた。

## 3. 結果

LVFXでは、1680nm (strong: s)、1650nm (s)、1390nm (medium: m)、1360nm (m)、1240nm (m)、1200nm (m)、1180nm (m)、1160nm (weak: w)、1130nm (m)に代表的な吸収が観察された。一方、OFLXでは、1680nm (s)、1670nm (s)、1650nm (s)、1390nm (m)、1360nm (m)、

1350nm (m)、1260nm (m)、1200nm (w)、1180nm (m)、1160nm (w)、1130nm (w)に代表的な吸収が観察された。

OFLXではLVFXと比較して1680nm(5952cm<sup>-1</sup>)付近、1360nm(7353cm<sup>-1</sup>)付近において約10nm低波長側にほぼ同強度の吸収が観察された。これらの吸収はそれぞれCH伸縮振動の第一倍音、CH伸縮振動の第一倍音とCH変角振動の結合音であり、これらの吸収はCH<sub>2</sub>基由来の吸収と帰属できた。OFLXでは、ラセミ構造をもつことで2種類のCH<sub>2</sub>由来の吸収が存在することがわかった。LVFXでは、CH第二倍音(-CH<sub>2</sub>由来)が1240nm付近に観察されたが、OFLXでは、20nm高波長側にシフトした位置に観察された。一方、これらの化合物がもつカルボン酸由来のOHはOH第一倍音とCO伸縮振動の結合音が1390nm付近に検出された。カルボン酸OHの第二倍音は非調和性を1%として計算すると、984nm付近(遊離OH)または1286nm~1340nm(会合OH)に吸収が予測されるが、測定スペクトルに吸収は観察されなかった。LVFXの1390nm付近のOH由来吸収のピーク位置はOFLXにおいても同じであったが、二次微分吸収の半値幅が狭くなり高波長側に小さなピークが観察された。これらの吸収の違いはラセミ化合物と光学活性化合物と分子環境が異なることにより生じるものと推察された。各錠剤の拡散反射スペクトルでは1180nm付近のCH伸縮振動の第二倍音及びカルボン酸由来のOH第一倍音とCO伸縮振動の結合音が検出された。

## 4. 結論

錠剤の拡散反射測定では、CH第二倍音とカルボン酸由来のOHとCOの結合音が検出された。これらの吸収を用いることにより錠剤中の主薬成分の定性分析が可能であることが示された。本学会では現在取得中の透過スペクトルも含めて、第二倍音領域の振動分光解析及び定性定量分析への活用について報告する。

## 謝辞

本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金により行ったものである。

第30回近赤外フォーラムポスター発表資料



光学活性医薬品を用いた第二倍音領域の振動分光解析



坂本知昭<sup>1</sup>、村山広大<sup>2</sup>、藤巻康人<sup>3</sup>、北川雅博<sup>4</sup>、小金井誠司<sup>3</sup>、小宮山誠<sup>2</sup>、香取典子<sup>1</sup>、合田幸広<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立医薬品食品衛生研究所、<sup>2</sup>横河電機株式会社、<sup>3</sup>東京都立産業技術研究センター、<sup>4</sup>エーザイ株式会社

緒言

高次倍音を含む低波長側の近赤外領域の分子振動は一般にエネルギーが弱く、この領域の吸収の活用は限定的なものであった。しかしながら、高次倍音を含む低波長側では吸収は弱くなるが、非調和性の強い非対称性伸縮振動のバンドが強く現れ、対称性伸縮振動のバンドは現れないことが多い。この現象により、第二倍音領域の方がバンドのオーバーラップが少なくなるために吸収が独立して検出され、特徴的なバンドを検出できる可能性が高くなる。本研究では、光学活性化合物とラセミ化合物を用いることにより、分子環境の違いに起因する低波長側のNIR吸収(主として第二倍音域)を振動分光学的に解析することを目的として研究を行った。

結果及び考察

>LVFX(光学活性体)で観察されるCH第2倍音(-CH由来)はOFXN(ラセミ体)と比べて20nm短波長側に検出された。この振動は不斉炭素部分のCH由来であり、両者間における分子配列の違いが反映されたものと推察した。  
>CH第1倍音(芳香環由来)について、化学構造から2つの吸収が予想されるが、ラセミ体では長波長側の吸収の10nm低波長位置に吸収が観察され、この吸収もラセミ体における分子配列の違いが反映されたものと推察した。  
>錠剤の拡散反射測定では、CH第2倍音域の波形が原薬由来の吸収と一致した。また、芳香環由来のCH第1倍音についてはLVFXでは原薬と一致したが、OFXNではピーク強度が異なる結果が得られた。  
>錠剤の透過測定では、CH第2倍音域のほか、OH結合音も観察された。OH結合音はカルボン由来(OH第1倍音+CO伸縮振動)と帰属できることから、医薬品原薬由来の吸収であるものと推察した。

まとめ

>拡散反射及び透過測定においても、CH第2倍音域は原薬に特徴的な吸収が検出可能であることが示された。また、不斉炭素に由来するCH第2倍音が識別できた。  
>透過測定において、タリッド錠の透過二次微分吸収強度がクラビット錠と比較して小さかったが、これは原薬の含有量がクラビット錠の約75%に対してタリッド錠は約50%であり、添加剤の配合量の多さが得られた吸収強度に影響したものと考えられた。

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(H26-医薬B-一般-010)の一部として行ったものである。

本研究で用いた光学活性医薬品とラセミ医薬品

◆レボフロキサシン(LVFX) ◆オフロキサシン(OFXN)

- ✓ 光学活性体(S)-体のみを含む化合物
- ✓ クラビット錠250mg
- ✓ (S)-(-)体、(R)-(+)体を含むラセミ化合物
- ✓ タリッド錠100mg

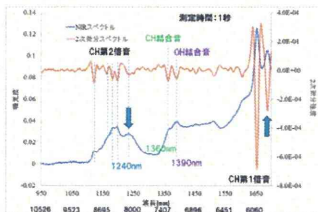
および製造条件

装置及び測定条件

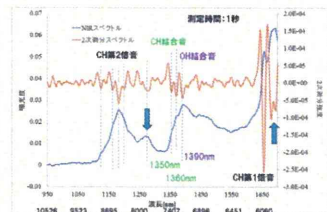
◆NIR分光器(横河電機製P-NIRS017)  
高密度InGaAsフォトダイオードアレイ検出器付層ポリクローマター方式分散形NIR分光器  
測定範囲: 950 nm - 1700 nm  
(10526 cm<sup>-1</sup> - 7500 cm<sup>-1</sup>)  
波長分解能: 1 nm  
積算回数(平均化回数): 1回(測定時間約1秒)

両化合物における代表的な吸収

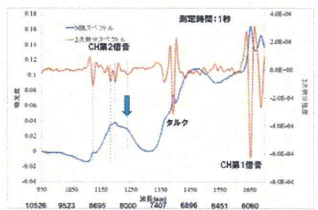
CH結合音(OH第1倍音+CO伸縮振動)  
CH第1倍音(Aromatic)  
CH結合音(第1倍音+変角振動)  
CH第2倍音(-CH)  
CH第2倍音(-CH)  
CH第2倍音(Aromatic)



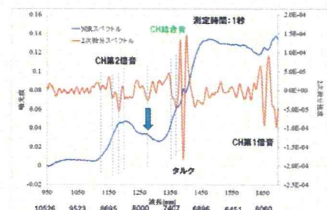
レボフロキサシン原薬の拡散反射スペクトル



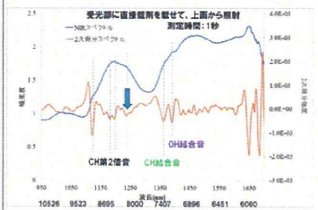
オフロキサシン原薬の拡散反射スペクトル



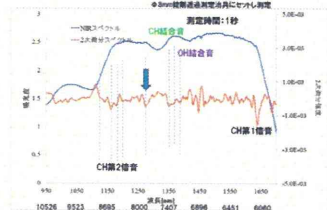
クラビット錠(LVFX)の拡散反射スペクトル



タリッド錠(OFXN)の拡散反射スペクトル



クラビット錠(LVFX)の透過スペクトル



タリッド錠(OFXN)の透過スペクトル

厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）  
平成 26 年度委託業務成果報告（業務項目）

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）

担当責任者 小出 達夫 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 主任研究官

**研究要旨**

本研究では管理戦略の中で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。異なる粒子径の化合物を原料に用いて含量違いのモデル製剤を作製し、近赤外ケミカルイメージングシステムにより測定を行い、主成分分析を用いて含有成分の分布特性の解析を行った。その結果、原料の粒子径や含有量、またスペクトルの前処理方法によって解析結果に違いが見られた。含量が多い化合物であるほど第 1 主成分への影響が大きく、また粒子径が小さい化合物であるほど第 1 主成分から混合均一性の情報が得られやすいことを明らかとした。これはイメージングの空間分解能と原料の粒子の大きさの相対比が原因と考えられた。よって近赤外イメージングシステムにおいて、主成分分析による製剤の品質評価を行う際には、含有成分の物性及び含量も考慮に入れて解析する必要があることが示唆された。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には、導入する評価法の特性が解析結果に及ぼす影響を明らかにして評価法の特性を理解することが必要であり、それによって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、製造プロセスの稼働性能及び製品品質の特定、継続的改善に繋がり、品質保証が高まると考えられる。

研究協力者

深水啓朗 日本大学 薬学部

山本佳久 帝京平成大学 薬学部

香取典子 国立医薬品食品衛生研究所

(順不同)

**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 Q カルテット（Q8,9,10,11）と呼ばれるガイドライン群は、Q10 を中心とする医薬品品質システムを基本とする新しい品質保証の概念に基づいた指針で、旧来の品質保証に比較しより科学的で、新たな製造技術や分析技術の進展に則している。この新

しい概念を取り入れるためには、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確実にすることが必要である。そこで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が必要となる。しかし、従来の規格試験のみでは、新たな製造技術や分析技術の進展に則した、変動原因を



特定するには十分ではない。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うこととした。近赤外イメージングによる測定では、含有成分の分布特性解析を PCA(principal component analysis)のような外的基準の不要な手法及び PLS(Partial Least Square)のような外的基準の必要な手法のどちらかで行われる。そのうち 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、解析する方法であるが、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、すべてを明らかにすることは困難でも、何らかの有益な情報が得られることが多い。実際にこれまでの検討において一部のケースではあるが 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た。

そこで本年度は、主薬、添加剤及びその含量が異なる錠剤についても、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

測定用サンプル錠剤作製には、エテンザミド、コーンスターチ「製造専用」、乳糖 1 水和物（和光純薬）を用いた。それぞれの粒子径は D90 として 56.5、31.2、64.7 $\mu\text{m}$  であった。

### B-2. イメージング測定用サンプルの作製

エテンザミドと乳糖を含量比（重量として）20：80、40：60、60：40、80：20 の割合で混合し打錠を行い、サンプル錠剤を作製した。またコーンスターチと乳糖は 20：80、80：20 の割合で混合し打錠を行い、サンプル錠剤を作製した。サンプルとは別に各化合物の外的基準用のスペクトルを取得するための平錠を作製した。

### 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  $16\text{cm}^{-1}$ 、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。サンプル錠は断面上の約  $4\times 4\text{mm}$  の範囲を上記の条件で測定した。外的基準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。データ前処理を行う場合は SNV(Standard Normal Variate)によるスペクトル標準化を行い、PCA 若しくは PLS2(Partial Least Square type 2)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 を用いた錠剤の近赤外イメージング分析におけるスペクトル前処理の影響について

PCA (スペクトル前処理なし) を用いて解析した錠剤 (エテンザミド：乳糖=20：80) の第3成分までのイメージ図を Fig. 1 に示す。また、その第 1-3 主成分のローディングプロット及び RBG 図を Fig. 2 に示す。第 1 主成分のローディングは乳糖に近いスペクトルを示していた。第 2 主成分は同じくローディングからエテンザミドの分布を示していると考えられた。第 3 主成分は第 2 主成分を反転させたようなローディングであった。また第 1-3 主成分の RBG 図では黒い部分が多く残り 3 成分だけの割り付けはできていなかった。一方、PCA (スペクトル前処理あり) を用

いて解析した錠剤 (エテンザミド：乳糖=20：80) の第 3 成分までのイメージ図を Fig. 3 に示す。また、その第 1-3 主成分のローディングプロット及び RBG 図を Fig. 4 に示す。第 1 主成分のローディングはスペクトル前処理なしの条件の時と同様に乳糖に近いスペクトルを示していた。第 2 主成分も同じくエテンザミドの分布を示していると考えられた。第 3 主成分はローディングが乳糖に類似していたが  $4000\text{cm}^{-1}$  付近が反転していた。また第 1-3 主成分の RBG 図では 3 成分だけの割り付けで図が形成された。

ここまでの検討から、スペクトル標準化を行っても、行わなくともローディングが示す情報は大きくは変わらなかったが、イメージ図中のコントラストが大きく変わることから、以降の解析については標準化を行うこととした。

#### C-2. PCA を用いた錠剤の近赤外イメージング分析における各主成分が示す情報について

PLS を用いて解析した錠剤 (エテンザミド：乳糖=20：80) のイメージ図を Fig. 5 に示す。PCA の結果と比較すると、PLS によるエテンザミドのイメージ図と PCA 第 2 主成分のイメージ図がほぼ一致したことから第 2 主成分はエテンザミドの分布を示すことが明らかとなった。ローディングもこの結果を支持していた。一方、PLS による乳糖のイメージ図と PCA 第 1 主成分のイメージ図もほぼ類似はしていたがわずかに異なる点が見られた。わずかに異なる点は第 3 主成分の分布と同位置であることが確認された。

#### C-3. PCA を用いた錠剤の近赤外イメージング分析における各成分の含量の影響について

PCA を用いて解析した含量違いである錠剤（エテンザミド：乳糖=80：20）イメージ図を Fig. 6 に示す。また、PLS を用いて解析したイメージ図を Fig. 7 に示す。PCA の結果と比較すると、PLS による乳糖のイメージ図と PCA 第2主成分のイメージがほぼ一致したことから第2主成分は乳糖の分布を示すことが明らかとなった。ローディングもこの結果を支持していた。一方、PLS による乳糖のイメージ図と PCA 第1主成分のイメージは異なる点が多く見られた。このことから、第1主成分は含量の多いエテンザミドを示してはいないことが明らかとなった。

PCA を用いて解析した含量違いである錠剤（エテンザミド：乳糖=60：40）イメージ図を Fig. 8 に示す。また、PLS を用いて解析したイメージ図を Fig. 9 に示す。PCA の結果と比較すると、PLS によるエテンザミドのイメージ図と PCA 第2主成分のイメージがほぼ一致したことから第2主成分はエテンザミドの分布を示すことが明らかとなった。一方、PLS による乳糖のイメージ図と PCA 第1主成分のイメージは異なる点が多く見られた。このことから、第1主成分は含量の多いエテンザミドでも乳糖の分布でもないことが明らかとなった。

なお、錠剤（エテンザミド：乳糖=40：60）についてはほぼ錠剤（エテンザミド：乳糖=20：80）と同様の結果が得られたことからここではイメージ図は示さなかった。

#### C-4. PCA を用いた錠剤の近赤外イメージング分析における各成分の粒子径の影響について

PCA を用いて解析した錠剤（スターチ：乳糖=20：80）イメージ図を Fig. 10 に示す。また、PLS を用いて解析したイメージ図を Fig. 11 に示す。PCA の結果と比較すると、PLS

によるスターチのイメージ図と PCA 第2主成分のイメージがほぼ一致したことから第2主成分はエテンザミドの分布を示すことが明らかとなった。一方、PLS による乳糖のイメージ図と PCA 第1主成分のイメージも類似はしている部分もあったが異なる部分も多かった。

なお、錠剤（スターチ：乳糖=80：20）についてはほぼ錠剤（スターチ：乳糖=20：80）と正反対の結果が得られたことからここではイメージ図は示さなかった。

#### D. 考察

PCA による解析において、スペクトルの標準化を行っても、行わなくともローディングが示す情報は大きくは変わっていなかったが、イメージ図中のコントラストが大きく変わり、図から得られる印象が全く異なることから、標準化の必要性は高いと考えられた。標準化の方法は様々なものがあるが、以上の結果からどのような標準化手法を用いてもイメージの図のコントラストが変わるが、出てくる情報には大差は無いと考えられた。

PCA の第1主成分のローディングは含量が多い化合物のスペクトルに類似した傾向を示していたが、当然ながら含量が多ければその化合物のスペクトルにローディングが似ることになると考えられ、実際に今回の実験結果もこの考えを支持するものとなった。しかし第1主成分と特異性の高い PLS による含量の多い成分の分布は一致しなかった。特に各成分の含量が等量に近いときに顕著であった。これまでの検討から第1主成分はイメージ図中のスペクトルの平均からの乖離を示し、より均一性の良い個所、いわゆる混合性の良さを示していると考えられている。このことから第1主成分中には含量の多い化合物の情報を多く含むが、少ない化合物の情報

も含量に応じて含まれるため、含量が均衡するほどに第1主成分とPLSによる含量の多い成分の分布との相違が出ると考えられた。第2主成分はどちらかの化合物の分布と一致した。主に第1主成分に抽出された化合物とは別の化合物の情報が抽出されたと考えられた。第3主成分はRBG図から含量の多い化合物と少ない化合物の双方と重複分布していること、及びこれまでの研究結果から物理的要因の可能性が考えられる。

本検討ではエテンザミド：乳糖とスターチ：乳糖の粒子径違いの化合物についても検討を行った。粒子径が比較的小さいスターチでは大きいエテンザミドと比べて、第1主成分と含量の多い化合物の分布の相違が大きくなる傾向があった。近赤外イメージングによる解析では、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可能性が高くなるため、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る。スターチは比較的粒子径が小さいため、ひとつのピクセル中で乳糖との混合状態が作られ、乳糖との混合スペクトルとして観察されるピクセルが多いため、エテンザミドの場合とは異なった結果が得られたと考えられた。このことから粒子径が小さい化合物であるほど第1主成分に混合均一性の情報が抽出されやすいと考えられた。

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試験からは得られない品質に関する情報であり、これまで解らなかった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あぶり出すことができる

と考えられる。しかし、日本では技術的な応用が進んでいないため、本研究のように結果とデータの解釈の検証を行ったことは意義が大きいと考える。今後、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による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調査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。

## E. 結論

異なる粒子径の化合物を原料に用いて含量違いのモデル製剤を作製し、近赤外ケミカルイメージングシステムにより測定を行い、PCAを用いて含有成分の分布特性の解析を行った。その結果、原料の粒子径や含有量、またスペクトルの前処理方法によって解析結果に違いが見られた。含量が多い化合物であるほど第1主成分への影響が大きく、また粒子径が小さい化合物であるほど第1主成分から混合均一性の情報が得られやすいことを明らかとした。これはイメージングの空間分解能と原料の粒子の大きさの相対比からくるものと考えられた。よって近赤外イメージングシステムにおいて、主成分分析による製剤の品質評価を行う際には、含有成分の物性及び含量も考慮に入れて解析する必要があることが示唆された。

## F. 研究成果発表

### 誌上発表

- 1) 香取典子、坂本知昭、小出達夫、「日本薬局方における品質試験と製造工程管理：プロセス解析工学（PAT）と新たな品質パラダイム」、レギュラトリーサイエンス学会誌、4(2)、177-187（2014）

### □頭発表

- 2) T. Koide, N. Katori, Y. Goda, Evaluation of Distribution of Ingredients in Pharmaceutical Solid Dosage Forms using Time of Flight Secondary Ion Mass Spectrometry  
20th International Mass Spectrometry Conference Geneva (2014.8)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

無し

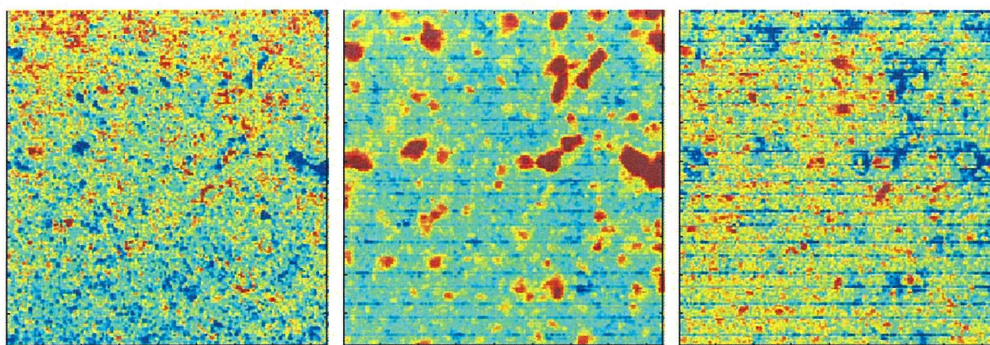


Fig. 1 PCAによるエテンザミド：乳糖（20：80）錠剤のNIRイメージ図（スペクトル前処理無し）  
 左：第1主成分、 中：第2主成分、 右：第3主成分

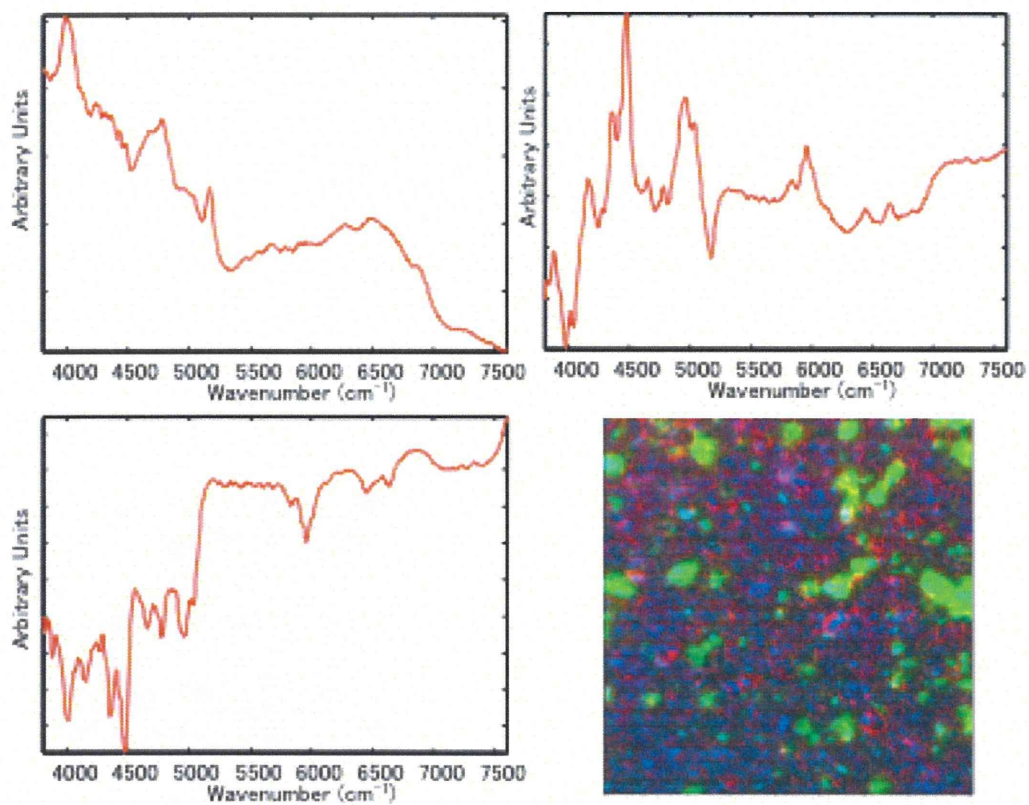


Fig. 2 PCAによるエテンザミド：乳糖（20：80）錠剤のローディングプロット（スペクトル前処理無し）  
 左上：第1主成分、 右上：第2主成分、 左下：第3主成分  
 及びRGBイメージ図（右下）  
 赤：第1主成分、 緑：第2主成分、 青：第3主成分

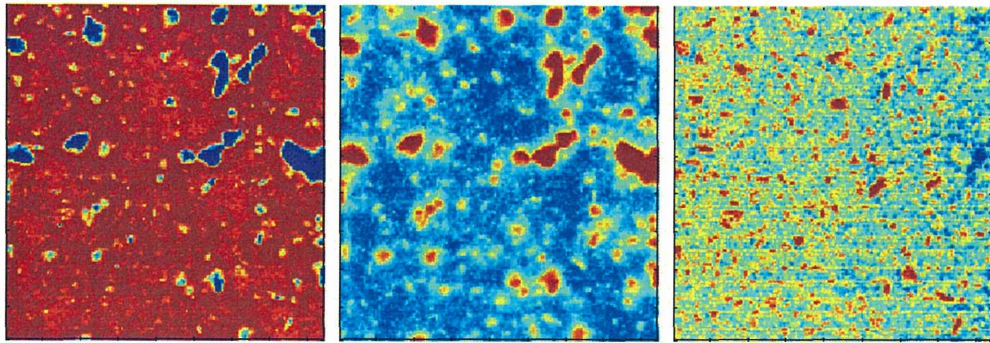


Fig. 3 PCAによるエテンザミド：乳糖（20：80）錠剤のNIRイメージ図（スペクトル標準化）  
 左：第1主成分、 中：第2主成分、 右：第3主成分

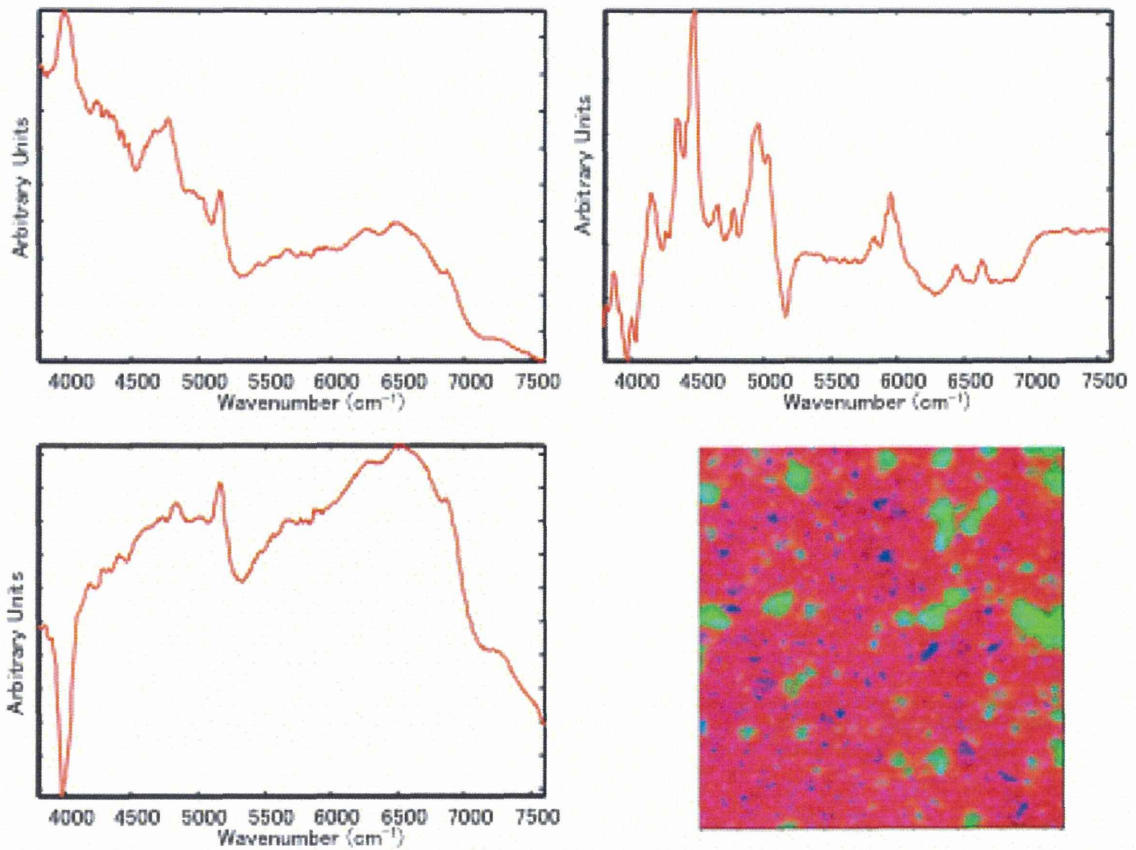


Fig. 4 PCAによるエテンザミド：乳糖（20：80）錠剤のローディングプロット（スペクトル標準化）  
 左上：第1主成分、 右上：第2主成分、 左下：第3主成分  
 及びRGBイメージ図（右下）  
 赤：第1主成分、 緑：第2主成分、 青：第3主成分

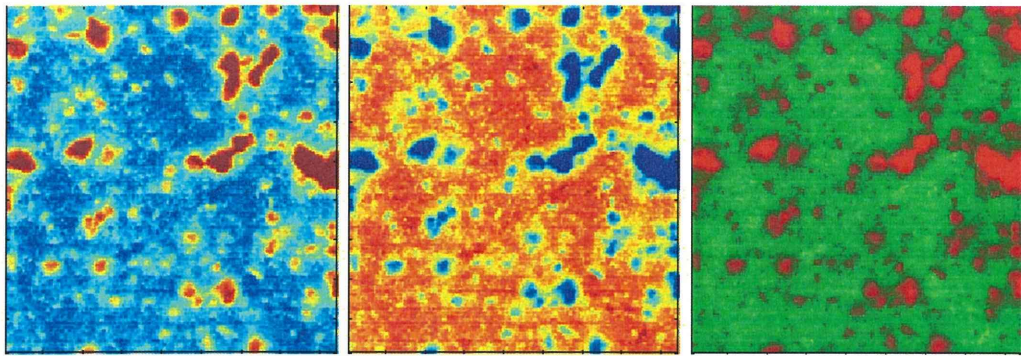


Fig. 5 PLSによるエテンザミド：乳糖（20：80）錠剤のNIRイメージ図  
 左：エテンザミド、 中：乳糖  
 及びRBGイメージ図（右）  
 赤：エテンザミド、 緑：乳糖

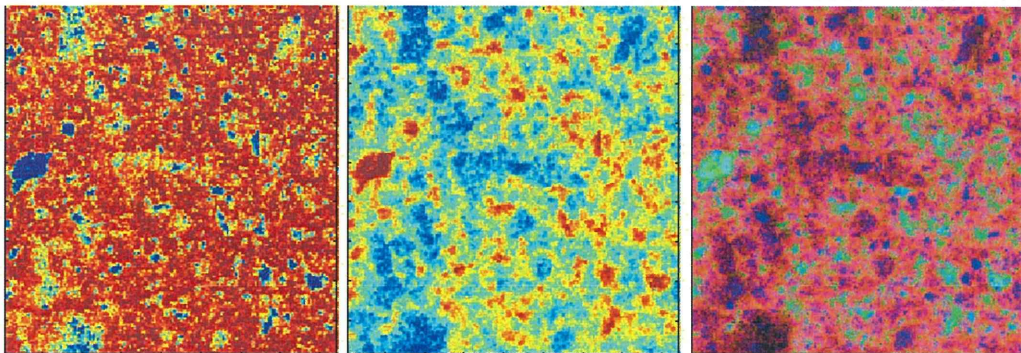


Fig. 6 PCAによるエテンザミド：乳糖（80：20）錠剤のNIRイメージ図  
 左：第1主成分、 中：第2主成分  
 及びRBGイメージ図（右）  
 赤：第1主成分、 緑：第2主成分、 青：第3主成分

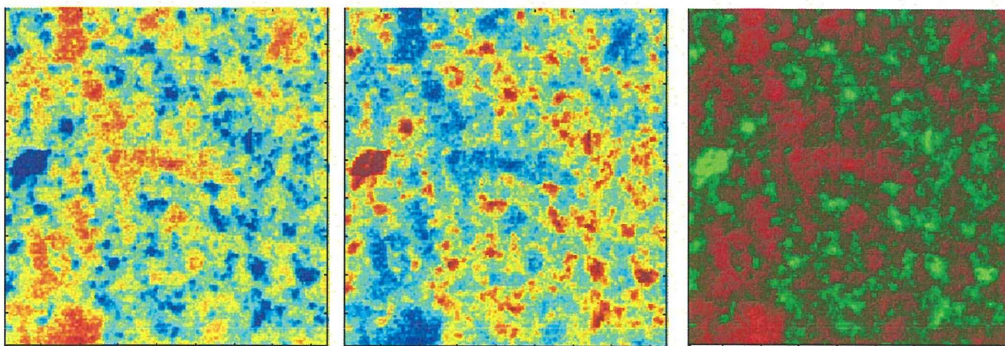


Fig. 7 PLSによるエテンザミド：乳糖（80：20）錠剤のNIRイメージ図  
 左：エテンザミド、 中：乳糖  
 及びRBGイメージ図（右）  
 赤：エテンザミド、 緑：乳糖



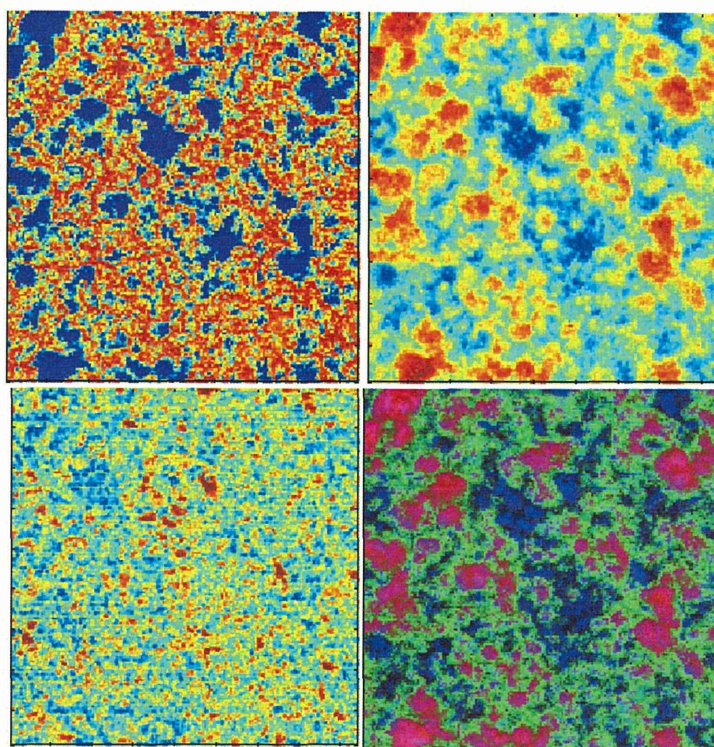


Fig. 8 PCAによるエテンザミド：乳糖（60：40）錠剤のローディングプロット  
 左上：第1主成分、 右上：第2主成分、 左下：第3主成分  
 及びRGBイメージ図（右下）  
 赤：第1主成分、 緑：第2主成分、 青：第3主成分

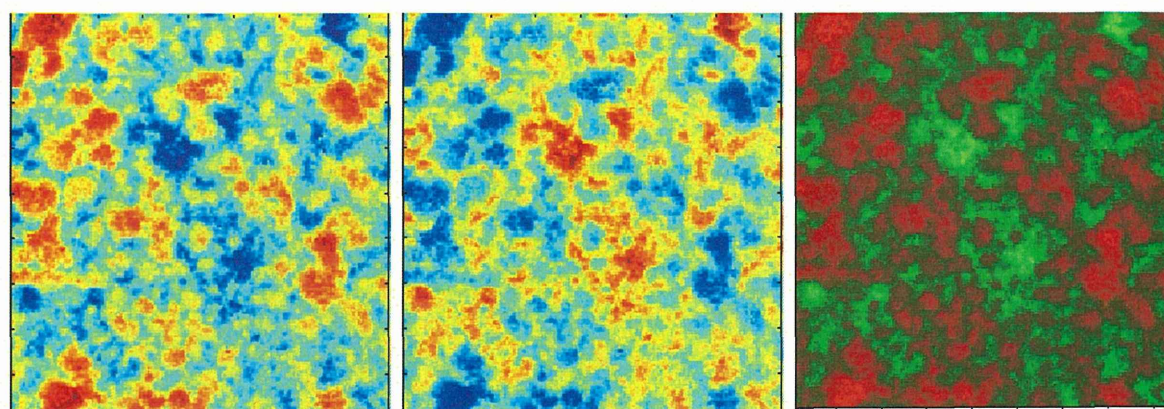


Fig. 9 PLSによるエテンザミド：乳糖（60：40）錠剤のNIRイメージ図  
 左：エテンザミド、 中：乳糖  
 及びRGBイメージ図（右）  
 赤：エテンザミド、 緑：乳糖

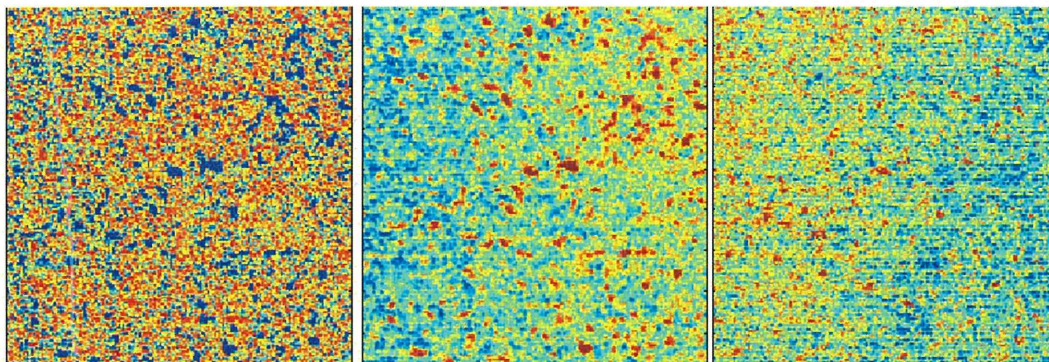


Fig. 10 PCAによるスターチ：乳糖（80：20）錠剤のNIRイメージ図  
 左：第1主成分、 中：第2主成分、 右：第3主成分

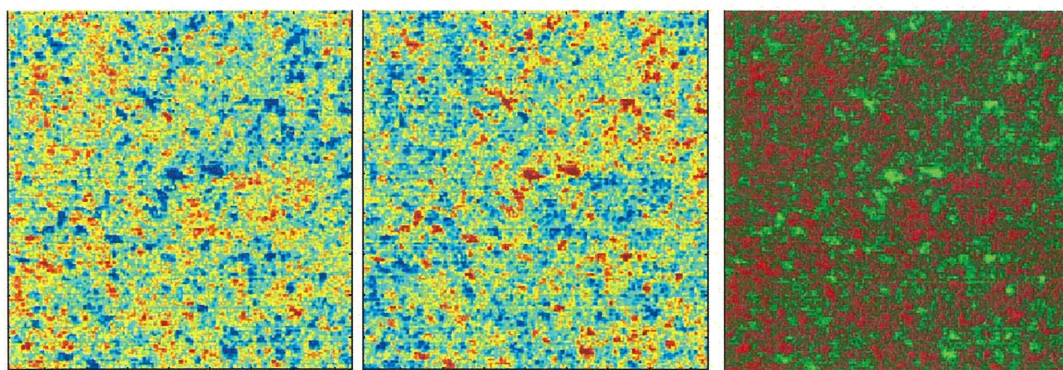


Fig. 11 PLSによるスターチ：乳糖（80：20）錠剤のNIRイメージ図  
 左：スターチ、 中：乳糖  
 及びRGBイメージ図（右）  
 赤：スターチ、 緑：乳糖

学会等発表実績

委託業務題目「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」

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
テラヘルツ波を用いた医薬品の分子センシングと産業応用に向けた取り組み（口頭）	坂本知昭	大阪大学レーザーエネルギー学研究センター第5回高強度レーザー施設共用促進セミナー「医・薬・バイオ分野におけるテラヘルツ技術の新展開」	2014年7月	国内
Terahertz spectroscopy and imaging in pharmaceutical sciences（口頭）	Sakamoto, T	International Symposium on Frontier of Terahertz Sciences, Okinawa	2014年8月	国内
Evaluation of Distribution of Ingredients in Pharmaceutical Solid Dosage Forms using Time of Flight Secondary Ion Mass Spectrometry（ポスター）	Koide, T., Katori, N., Goda, Y.	20th International Mass Spectrometry Conference Geneva	2014年8月	国外
Effect on Viscosity of Cellulose Derivatives against Pseudo-polymorphism Conversion of Amorphous Theophylline using a Terahertz Spectroscopy（ポスター）	Sakamoto, T., Sasaki, T., Katori, N., Goda, Y.	39th International Conference on Infra-red, Millimeter, and Terahertz Waves,	2014年9月	国外
テラヘルツ・赤外波を用いた医薬品のプロセスモニタリング及び品質解析のための分子センシング（口頭）	坂本知昭,	InterOpt2014/BioOpt Japan 2014	2014年10月	国内
日本のPIC/S加盟によるインパクト—公的試験機関に求められる変化—（口頭）	香取典子	ファームテックジャパンセミナー	2014年11月	国内
Application of terahertz imaging in pharmaceutical sciences,（口頭）	Sakamoto, T.,	The 16th Takayanagi Kenjiro Memorial Symposium,	2014年11月	国内
光学活性医薬品を用いた第二倍音領域の振動分光解析（ポスター）	坂本知昭、村山広大、藤巻康人、北川雅博、小金井誠司、小宮山誠、香取典子、合田幸広、	第30回近赤外フォーラム、	2014年11月	国内
製薬におけるテラヘルツ分光及びイメージング技術の応用（口頭）	坂本知昭、	産学行政連携支援テラヘルツ波産業応用研究会第26年度講演会、	2014年12月	国内
PIC/S加盟への対応—これからの公的医薬品試験検査機関のあり方（口頭）	檜山行雄	埼玉県衛生研究所研修講演	2015年2月	国内
テラヘルツケミカルイメージングシステムを用いた錠剤中の医薬品成分の擬似結晶形転移の拡散過程の解析	坂本知昭、佐々木哲朗、香取典子、合田幸広、	第62回応用物理学会春季学術講演会、	2015年3月	国内
テラヘルツ分光及び近赤外分光マッピングを用いた水和医薬品の擬似結晶形転移及び脱水に及ぼすセルロース誘導体の影響に関する研究（ポスター）	坂本知昭、佐々木哲朗、香取典子、合田幸広、	日本薬学会第135年会、	2015年3月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
PIC/S 加盟と医薬品品質システム	香取典子	国立医薬品食品衛生研究所報告	2014年	国内
日本のPIC/S 加盟と薬事行政へのインパクト	香取典子	薬剤学	2014年	国内
プロセスバリデーションの国際的期待と改定バリデーション基準（その1）－ICHガイドライン及び質疑応答・留意事項における国際的期待－	檜山行雄	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	2014年	国内
プロセスバリデーションの国際的期待と改定バリデーション基準（その2）－欧米のガイドラインの発行状況、我が国のバリデーション基準の改定方針と概説	檜山行雄	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	2014年	国内
日本薬局方における品質試験と製造工程管理：プロセス解析工学（PAT）と新たな品質パラダイム」	香取典子、坂本知昭、小出達夫	レギュラトリーサイエンス学会誌	2014年	国内
高速NIR分光器を活用した錠剤含量分析法 -PATの可能性を探る	坂本知昭, 村山広大, 藤巻康人, 小金井誠司, 北川雅博, 小宮山誠, 香取典子, 合田幸広	Pharm Tech Japan	2014年	国内
高速・高感度分散形近赤外分光器を用いた錠剤中主薬成分の定量と工程内導入への適用性	坂本知昭, 村山広大, 藤巻康人, 小金井誠司, 北川雅博, 小宮山誠, 香取典子, 合田幸広,	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	2014年	国内