

## テラヘルツイメージングによる医薬品の 品質特性解析

### [1] 組織

代表者：坂本 知昭

(国立医薬品食品衛生研究所)

対応者：佐々木 哲朗

(静岡大学電子工学研究所)

### [2] 研究経過

医薬品製剤における有効成分の水和などの擬似結晶形の転移は、有効成分の水への溶解性を変化させ、品質を評価する物性評価の1つである錠剤からの有効成分の溶出性に影響を与えることがある。溶出性の変化は、服用時における有効成分の体内への吸収に影響を与えることがあり、医薬品の品質劣化により有効性及び安全性が保証できなくなる危険性がある。このような背景から医薬品の構成成分における擬似結晶形の管理は、重要な品質管理パラメータの1つとなっている。

本プロジェクトでは、医薬品の品質上重要である製造工程中の擬似結晶形転移現象について、真空乾燥下で非晶質化した有効成分（テオフィリン）の無水物への再転移に着目し、結合剤の粘性と再転移に要する時間との関連性についてテラヘルツ分光法を用いて調べることにより、製錠工程における医薬品の品質欠陥防止に有用な情報の提供を行うこと目的として研究を行った。さらに、加熱乾燥における水和物から無水物への擬似結晶形転移メカニズムを調べる一環として、テラヘルツイメージング技術を用いて

錠剤中での拡散過程を調べることにより、テラヘルツ分光及びイメージング技術を用いた医薬品製剤の品質解析手法の開発を行い、製薬・化学分野におけるテラヘルツ分光・イメージング技術の産業応用を目指すことを目的として研究を行った。

#### (2-1) 研究方法

様々な粘度のセルロース誘導体に水を加えて糊化し、得た医薬品成分の顆粒物を真空環境下で乾燥した。この乾燥工程において、差周波テラヘルツ発振器を用いて顆粒物を経時測定を行うことにより、水和医薬品からの脱水及び非晶質化に対するセルロース誘導体の糊化作用の影響を評価した。また、錠剤中の擬似結晶形の分布ならびに水和物から無水物転移の拡散過程について、テラヘルツケミカルイメージングシステムを用いて評価した。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

水和物に対する無水物の吸収強度比を水和物から無水物への転移率として算出し、結合剤粘度及び乾燥温度を変えた時の転移率への影響について評価した。乾燥温度70℃と50℃においてある乾燥時間での各粘度と転移率を比較すると粘度の増加に伴い転移率が増加する傾向が認められた。また結合剤を含まない方の転移率が高いことがわかった。これらの結果から、結合剤の糊化作用でテオフィリン分子と結合剤が

分子間相互作用を形成しており、これにより非晶質から無水物への転移が遅延するものと考えられた。しかしながら、粘度が増加すると分子間相互作用も強くなり非晶質から無水物への転移が遅延すると思われたが、粘度の増加に伴って転移率が高まる結果を得た。この点については、詳細は今後の検討課題であるが、テオフィリンと分子間水素結合を形成する数が多くなることで、転移が始まると速やかに転移が進行するものと推察している。

錠剤中の水和物から無水物への転移現象は加熱部位周辺から始まったが、転移の経時変化は必ずしも均等で連続的な放射状の拡散ではなかった。サーモグラフィーを用いた熱分布では加熱部分からの熱拡散は少ないことから、加熱部分周辺から始まった水和物から無水物への擬似結晶形転移が周囲の水和物の無水物化を促進していることが示唆された。テラヘルツイメージの経時変化では、非対称な転移の拡散現象が観察されたが、この点については、例えばテオフィリンの分布あるいは試料を取り巻く外気の影響などに起因するのではないかと推察しているが、拡散モデルを構築することにより、この非対称な転移拡散の考察を試みるのが今後の検討課題として残された。

### (3-2) 波及効果と発展性など

本プロジェクトにより、非晶質から無水物への擬似結晶形転移に対する結合剤の影響を調べることができた。特に、製錠用顆粒物の調製で重要な添加剤である結合剤の粘度と擬似結晶形転移の関連性の評価は今後、錠剤の溶出性などの物性に基づく品質不良の検知に結びつく可能性があり、医薬品の製造工程におけるテラヘルツ波技術の可能性を広げる成果を得ることができた。また、テラヘルツケミカルイメージング

技術の導入により、錠剤中の擬似結晶形の分布や転移過程を調べるのが可能であることが示された。今後、製剤の開発段階における品質特性の評価に活用するだけでなく、工程における製造品質の確保や予測不能なリスク発生時におけるトラブルシューティングにも適用可能であることが示された。

## [4] 成果資料

### 誌上発表

該当なし。

### 学会等発表

- 1) Sakamoto, T., Sasaki, T., Katori, N., Goda, Y., Effect on Viscosity of Cellulose Derivatives against Pseudo-polymorphism Conversion of Amorphous Theophylline using a Terahertz Spectroscopy, 39<sup>th</sup> International Conference on Infra-red, Millimeter, and Terahertz Waves, Arizona, USA (2014.9)
- 2) Sakamoto, T., Application of terahertz imaging in pharmaceutical sciences, The 16th Takayanagi Kenjiro Memorial Symposium, Shizuoka (2014.11)
- 3) 坂本知昭、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、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、名古屋市 (2014.12)
- 4) 坂本知昭、佐々木哲朗、香取典子、合田幸広、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、第62回応用物理学会春季学術講演会、平塚市 (2015.3)

## 出張報告

氏 名：坂本 知昭

所 属：国立医薬品食品衛生研究所

期 間：2014年12月10日（水）～12月12日（金）

用務先：静岡大学 電子工学研究所

用務内容：研究打合せ、テラヘルツ測定

主たる対応者：佐々木 哲朗