

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

# 学位論文発表要旨

論文題目: Application of terahertz pulsed imaging for pharmaceutical dosage form analysis

発表者: 丹羽雅裕, 寺田勝英教授

## 1. 目的

テラヘルツ(THz)光は 0.1-4 THz 付近の電磁波である(Fig. 1)。光と電波の境界領域の電磁波であり、光の直進性に加え電波の物質透過性を兼ね備えている。他の分光法に比べ物質内での減衰が少なく、非破壊でサンプル深部の情報が得られるのが大きな特徴である。近年、革新的な半導体 THz 発生源と検出器が開発された事で、情報通信やエレクトロニクス分野に続き、製薬分野でも適用が開始された。

THz 光の製薬分野での活用方法は大きく 2 つに分けられる。1 つは THz 光が分子間相互作用の検出に適している事を利用した医薬品化合物の結晶多形分析である。もう 1 つは、物質透過性の高さを利用した製剤の 3 次元非破壊イメージングである。サンプルに入射された THz 光がサンプル内の屈折率変化(化学組成や物理構造の変化に由来)に応じて反射される特性を利用する事で、サンプル内の物理化学情報を入手する事ができる。いずれも製剤分析に魅力的な用途であるが、特にイメージング技術について製剤分析への応用事例が少ない。

本研究では、製剤分析における THz イメージング技術の有用性検証と適用拡大を目的に、1) 2 層錠の界面品質の定量評価と層剥離リスクの予測、2) フィルムコーティング中の錠剤表面摩損リスクの予測、3) 腸溶性皮膜の物理特性評価の 3 課題について、THz imaging の適用を試みた。

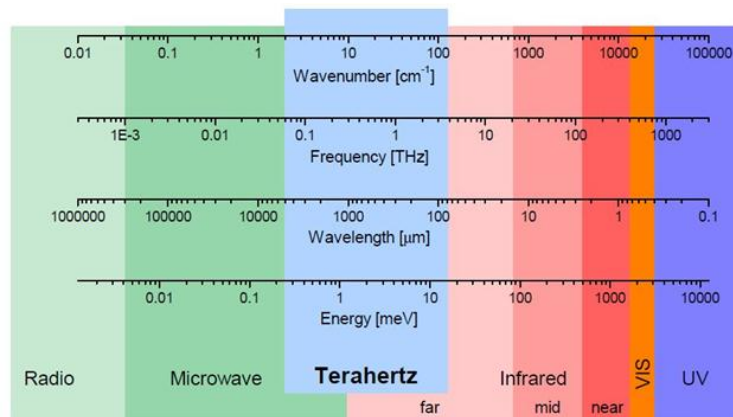


Fig. 1 Terahertz spectrum

## 2. THz イメージングによる 2 層錠の界面品質の定量評価と層剥離リスクの予測

**目的:** 2 層錠では製造および輸送時の振動・衝撃に伴い層剥離が発生する事が問題となっている。この品質欠陥を防ぐ上で、剥離と密接に関連する 2 層界面の品質評価は重要であるが、その評価は困難であった。今回、THz 光の物質透過性に着目し、界面品質の評価と剥離リスクの予測を試みた。

**方法:** 種々の 1 層目、2 層目打圧で製造した 2 層錠の界面品質を、一般に剥離性評価に用いられる摩損度試験、電子顕微鏡(SEM)、X 線 CT スキャン(XRCT)による界面観察、および THz イメージングで評価し、各分析法の定量性や剥離傾向との相関性を比較した。

**結果:** THz イメージングの結果、2 層界面由来のピーク(Time delay: 2.5 mm) が打圧に依存して大きくなる事が示唆された(Fig. 2)。THz イメージングではこのピーク高さを Interface Index という指数として数値化可能である。続いて、2 層目打圧の異なる 5 種の 2 層錠について Interface Index を測定したところ、Interface Index が大きいサンプルほど摩損度試験中の衝撃で剥離が発生しやすい事がわかった (Fig. 3 左)。さらに、摩損度試験では剥離が発生せず、界面品質の識別が困難であった 1 層目打圧違いの 3 種の 2 層錠についても、Interface Index により識別が可能であり、1 層目打圧が高いほど剥離リスクが高くなる事が示唆された(Fig. 3 右)。一方、SEM や XRCT は 2 層界面の crack を視覚的に検出する事ができたが、定性的な評価に留まるため、剥離リスクの大小を識別する事は困難であった。

**結論:** THz イメージングにより 2 層錠の界面品質の定量的な評価が可能であった。本系は、開発段階における剥離リスクの予測や製造時の 2 層界面の品質管理などへの応用展開が期待される。

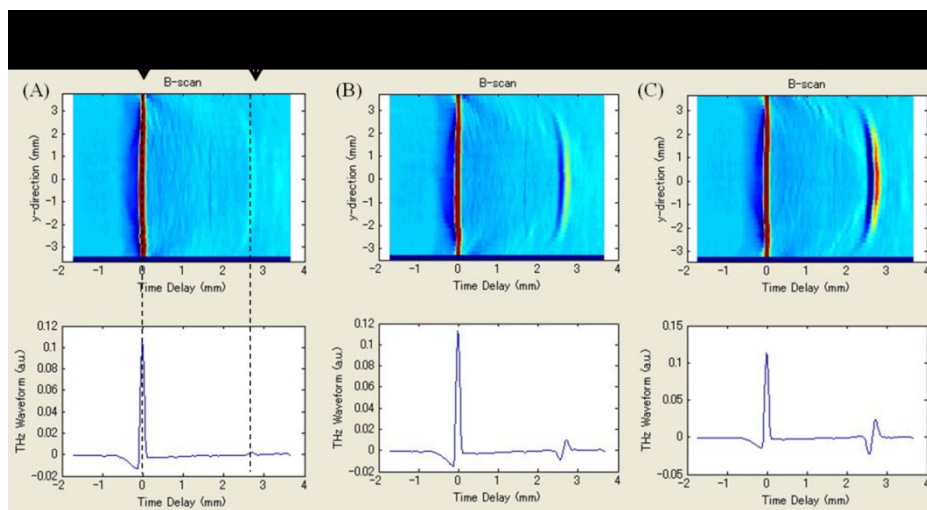


Fig.2 2 層界面の THz イメージング結果 (A: 6 kN, B: 10 kN, C: 14 kN)

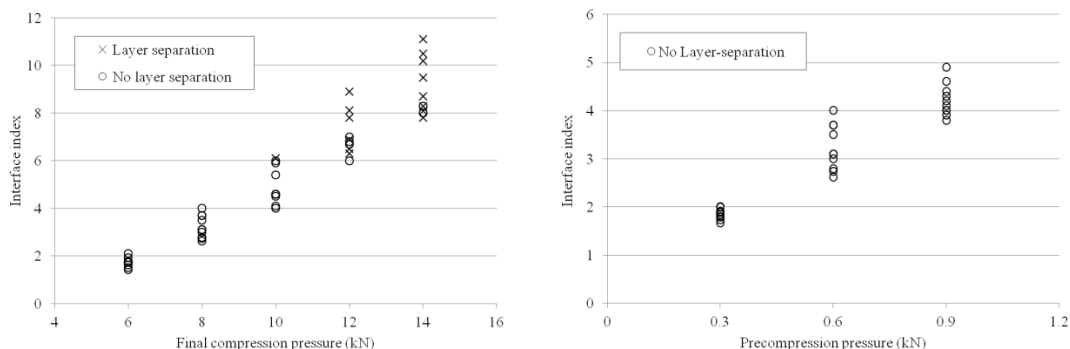


Fig. 3 Interface Index と摩損度試験中の剥離の関係 (左: 2 層目打圧, 右: 1 層目打圧)

### 3. THz イメージングによるフィルムコーティング中の錠剤摩損リスクの予測

**目的:** 錠剤の品質欠陥の1つに外観不良が挙げられる。錠剤の表面強度不足に起因し、製造や運搬時の衝撃で表面が摩損するのが主な原因であるが、表面強度の定量評価が困難であった。本研究では、THz 光の反射強度が錠剤表面の物理特性 (ex. 密度) に依存する事、またその反射強度を TEFPS という指数として定量化可能な点に着目し、表面強度の定量評価と摩損リスクの予測を試みた。

**方法:** フィルム工程にて外観不良の発生した Lot およびしなかった Lot について、フィルム前の素錠の表面品質を、摩損評価に汎用されている摩損度試験、電子顕微鏡(SEM)による表面観察、および THz イメージングで評価し、各分析法の定量性や摩損傾向との相関性を比較した。

**結果:** フィルム工程で外観不良の発生した Lot では、エッジ付近に TEFPS が顕著に低いエリアが検出された (Fig. 5 (B))。TEFPS が低いエリアは、密度が低い or 表面粗度が高いと考えられ、結果として表面強度が弱く、フィルムコーティング中のシェアや衝撃により摩損が発生しやすいことが予想される。次に、フィルム後の摩損部位と TEFPS の相関を精査したところ、TEFPS < 16 のエリアと摩損部位の相関が良かった事から、TEFPS < 16 に該当する面積(pixel 数) の全面積に占める割合を Visual Defect Index (VDI) と定義した。VDI が大きいほどフィルム工程での摩損エリアが広く、結果、外観不良がシビアになる事を意味する。混合時間の異なる4種の素錠について VDI を測定したところ、混合時間に依存して VDI が増加し、長時間の混合が表面強度の低下、すなわち外観不良を促進する可能性が示唆された (Fig. 6)。この結果は、4種素錠のフィルム後の外観不良の重症度と良く相関した事から、VDI により摩損リスクの高い表面部位の予測および摩損リスクの定量化が可能と考えられた。なお、その他の分析手法については、外観不良の視覚的な検出(定性分析)は可能であったものの、定量的な評価 (ex. 摩損リスクの大小の識別)は困難であった。

**結論:** THz イメージングにより錠剤表面強度の定量的マッピングが可能であった。本系は、十分な表面強度を付与するための処方設計や摩損低減のためのコーティング条件設定などに有用と考えられる。

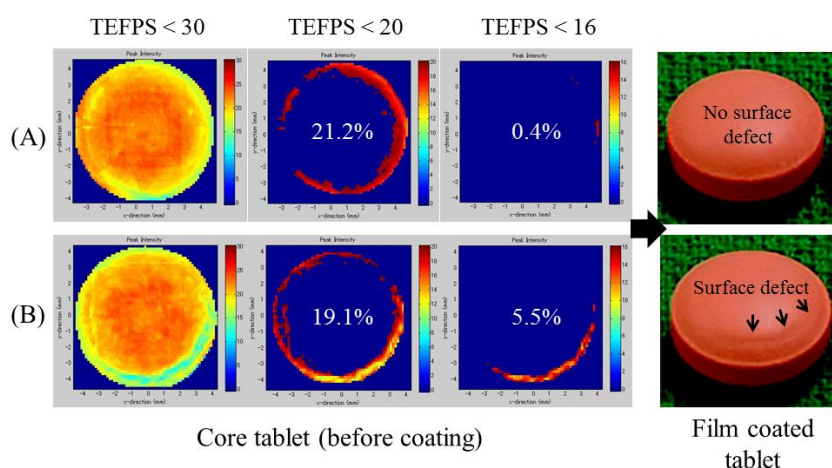


Fig.5 素錠表面の THz イメージング結果 (TEFPS マッピング)

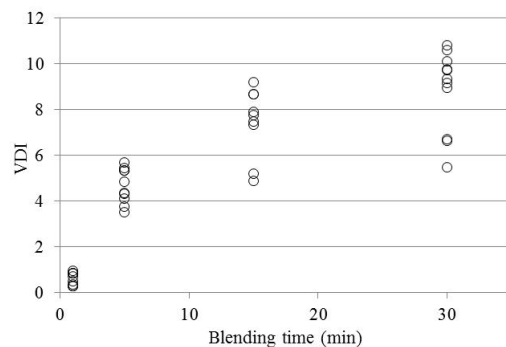


Fig. 6 混合時間と VDI の関係

#### 4. THz イメージングによる腸溶性皮膜の品質評価

**目的:** 腸溶性コーティングは薬物の胃粘膜刺激に由来する副作用の回避や、消化管内における薬物の溶出制御を目的に汎用されている。しかしながら、その処方・製造条件が腸溶性皮膜の物理化学特性(膜厚、密度など)に与える影響については十分な精査が行われていない。

**方法:** 種々のコーティング条件で製造した 8 種の腸溶性皮膜の特性を THz イメージングで評価した。また、THz イメージングで得られる 4 種のパラメーターの妥当性検証を目的に、水分含量、耐酸性評価および電子顕微鏡観察(SEM)を相補的に活用した。

**結果:** THz イメージングに特有の 4 種パラメーターにより、製造条件と腸溶性皮膜の品質の相関関係を評価する事ができた (Table 1)。例えば、Batch 6 (乾燥条件) は TEFPS が顕著に低く膜の緻密性が低いと予想され、これが耐酸性不良(10%以上) の原因と推定された。また、同じコーティング重量でもコーティング条件によって膜厚やその均一性が異なり、乾燥条件ほど腸溶膜が厚く、その均一性が悪い事がわかった(Fig. 7)。腸溶錠をはじめとする機能性コーティングの品質不良に関連しうる種々の膜特性を非破壊かつ一度の測定で評価可能である事は、従来の工程管理手法である増加重量測定やケモメトリックモデルが必要な近赤外分光法に対する THz イメージングの大きなメリットであり、今後の処方・製造法設計の観点で大変強力な武器になると考える。

**結論:** THz イメージングにより、8 種の腸溶錠の皮膜特性の識別や耐酸性不良の原因調査が可能であった。本手法は、コーティング錠全般の設計や品質管理に有用と考える。

Table 1 8 種の腸溶錠の水分含量、耐酸性および THz イメージング結果

Batch #	コーティング条件	水分含量 (%)	耐酸性 (%)		THz イメージング			
			pH 1.2	pH 4.5	Thickness (μm)	Uniformity (μm)	TEFPS (%)	Interface Index (%)
1	Control	1.1 ± 0.0	4.9 ± 0.7	6.2 ± 0.5	55.7 ± 4.4	4.6 ± 1.0	21.7 ± 1.2	8.4 ± 1.2
2	High temperature	0.8 ± 0.1	4.9 ± 1.3	6.4 ± 0.9	57.1 ± 2.3	6.0 ± 1.1	21.9 ± 0.3	6.6 ± 1.0
3	Low temperature	1.6 ± 0.1	5.6 ± 0.3	8.9 ± 0.9	52.1 ± 3.4	4.0 ± 1.1	22.3 ± 0.3	9.3 ± 0.8
4	High spray air	0.9 ± 0.0	5.2 ± 0.3	6.5 ± 0.6	62.6 ± 5.4	7.1 ± 1.4	21.8 ± 0.3	6.6 ± 0.6
5	Low spray air	1.1 ± 0.1	5.8 ± 0.4	8.2 ± 0.6	49.8 ± 1.4	5.4 ± 1.3	22.0 ± 1.6	9.3 ± 1.2
6	Dry	1.0 ± 0.0	39.1 ± 19.0	19.8 ± 19.9	70.8 ± 3.4	12.0 ± 1.0	19.7 ± 0.4	5.7 ± 0.5
7	Wet	1.6 ± 0.1	8.2 ± 5.1	17.6 ± 18.2	50.4 ± 0.9	3.6 ± 0.9	22.2 ± 1.0	10.4 ± 0.9
8	Without TEC	1.1 ± 0.1	N.D	N.D	58.1 ± 6.6	5.0 ± 1.3	19.9 ± 0.6	8.6 ± 0.8

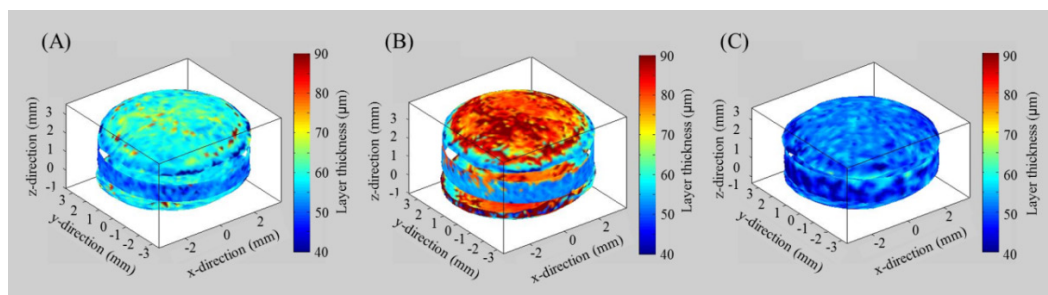


Fig.7 腸溶錠のコーティング均一性評価 (A: batch 1, B: batch 6, C: batch 7)

# 論文題目：テラヘルツイメージング技術の製剤分野への応用

論文提出者：丹羽雅裕

テラヘルツ光は、0.1~4 テラヘルツの周波数領域の電磁波であり、これまでこの領域の光源がなかったこと、高感度検出器がなかったことから産業界であまり利用されることはなかった。近年、革新的な発生源と検出器が開発され、分光装置の開発が加速した。製剤分野においても応用性への検討が進められている。テラヘルツ分光法は、低い周波数の分子内振動や分子間フォノン振動、すなわち結晶の分子間振動を捉えるため結晶形の違いの同定が可能である。また、テラヘルツ波は、透過性が高いため屈折率の差を利用して非破壊でサンプル内の物理化学的な情報を得ることができる。最終製品の品質保証を目標として工程中の中間製品の重要な品質や性能特性を適確に計測し、設計や管理を行おうという新たな枠組みがFDA より提案され、メガファーマでは新たな品質保証のあり方のツールとして、様々な技術を進取的に取り入れようとしている。そこで新たな分析技術であり、非破壊、かつ透過性に優れたテラヘルツ光を製剤のイメージング技術に応用し、製品品質に対するリスク予測、製剤の機能性評価への応用について検討した。

本論文は3部から成る。以下それぞれの内容について述べる。

## 1 2層錠の界面品質の定量評価と層剥離リスクの予測

混合すると安定性が低下する薬物を処方した製剤、薬物の放出性をコントロールした製剤、あるいは患者のコンプライアンスに配慮した製剤として2層錠の製品が利用される。2層錠は振動、衝撃により層剥離が生じる可能性があるが、2層界面の状態と剥離現象を定量的に扱った研究はほとんどない。そこでテラヘルツイメージング測定を応用したところ、打錠圧が強いほど2層界面由来のピークが高いことが確認された。このピーク高さを **Interface Index** として数値化して表したところ、2層目の錠剤の打錠圧、また1層目の錠剤の打錠圧と摩損度試験での剥離現象の発生率と相関していることが確認された。電子顕微鏡、X線CTにおいても2層界面の欠陥を視覚的に確認することはできたが定性的であり、本手法が製品の開発段階、製品の品質管理ともに有用であることが明らかとなった。

## 2 フィルムコーティング中の錠剤摩損リスクの予測

錠剤中の薬物の安定性あるいは機能性を一定に保つために必要とされる場合は、錠剤表面を高分子フィルム基剤でコーティング処理が行われる。その際、もとなる錠剤の成形状態すなわち錠剤内の密度分布、表面粗さなどでコーティング状態、すなわち外観不良が発生する可能性がある。そこで錠剤にテラヘルツ光を照射してその反射強度を TEFPS (terahertz electronic field peak strength) というパラメータで求め、錠剤表面密度と粗さをイメージングした。フィルムコーティング中に外観不良が発生したロットでは、錠剤のエッジ付近に TEFPS が顕著に低い領域が検出された。すなわち密度が低く、表面粗度が高いことを示して

おり、錠剤の表面強度が低いためにコーティング中に衝撃などで摩損することが推察された。フィルムコーティング後の摩損部位と TEFPS の相関性から、TEFPS<16 に該当する面積の全面積の割合を VDI (Visual Defect Index) と定義した。VDI により摩損リスクの高い表面部位の予測と摩損リスクの定量化が可能となった。表面強度を付与するための処方設計や製法設計さらには摩損を抑えるコーティング条件設定などへの応用が可能と考えられた。

### 3 腸溶性皮膜の物理化学特性評価

胃刺激などの副作用を回避したり、消化管内での制御放出を目的として腸溶性製剤が利用される。しかしながら処方設計、製造条件などにより薬物の放出制御が確保できなかつたり、製品品質が不均一であったり、一定の品質確保を行うのは難しい。その理由の一つにコーティング状態をきちんと評価する技術が確立されておらず、コーティング量からコーティング層の厚さを推定しているのが現状である。そこでテラヘルツイメージング技術を応用し、コーティング膜の厚さ、均一性の程度、TEFPS、**Interface Index** を求め、コーティングの製造条件と腸溶性皮膜の品質との相関関係を求めた。コーティング条件の違いで品質の異なるコーティング錠が得られ、乾燥条件が強いと膜厚が厚く、不均一となり、その結果、耐酸性も低下した。このようにイメージング結果をこのようなパラメータで表すことで製品品質を保つことが可能であり、処方設計、製法設計への有用性が推測された。

以上述べたように、丹羽氏は、新規分析技術であるテラヘルツ光によるイメージング技術が製剤分野でどのように応用できるかを明らかにした。すなわち、2 層錠の品質確保に重要となる 2 層剥離現象の回避を目的として 2 層錠の界面由来のピークを **Interface Index** と定義して数値化し、剥離リスクを予測し、2 層錠の製造に対する品質管理への応用を確立した。また、フィルムコーティングにおける摩損リスクを TEFPS というパラメータで評価し、錠剤表面密度と粗さが摩損リスクに影響する要因であることを解明した。本結果を応用して TEFPS<16 に該当する面積の全面積に対する割合を VDI と定義し、摩損リスクを回避するための定量的評価法を確立した。さらに腸溶性皮膜のコーティングに対する品質確保をイメージング技術により検討し、コーティング膜の厚さ、均一性の程度、TEFPS、**Interface Index** というパラメータを重要因子として捉え、製剤の処方設計、製法設計への応用を提案した。

本テーマに関係する主論文 3 報を既に学術論文として公表しており、博士（薬学）に十分に値すると判断する。

2014 年 6 月 25 日

寺田勝英