

1. 実施課題番号 : 2006B0130
2. 実施課題名 : テラヘルツ波長領域の放射光を用いたマッピング解析法による医薬品分散状態の評価
3. 実験責任者 : 製剤機械技術研究会 会長 寺田勝英
4. 使用ビームライン : BL43IR
5. 実験結果 :

### 【目的】

医薬品製剤においては、医薬品を水溶性高分子等とともに造粒し、顆粒とする方法が汎用されている。このような製剤の品質管理のためには、医薬品の製剤中の分散状態を微視的に評価することが求められている。しかし、従来の手法は、非晶質である点などから製剤中に混在する製剤添加剤の評価が難しく、結果として主成分である医薬品を検出する方法に限られていた。造粒顆粒中の各構成成分の分布を微視的に観測する方法としては、高輝度かつ広い波長領域の赤外光で微小領域の分光が可能な BL43IR を使用し、スペクトルマッピングにより構成成分の分散状態を評価する方法が挙げられる。

これまでの研究から、BL43IR を使用し、テラヘルツ波長領域までのスペクトルマッピングを行うことにより、固体分散体中のトログリタゾンの分布、PVP の分布を視覚化可能であることが確認できた。しかし前回の測定では、測定時間に制限があったため、 $300\ \mu\text{m} \times 300\ \mu\text{m}$  と測定範囲が十分確保されず、試料全体が反映されたデータにはなり得なかった。また、測定に用いたサンプルは（その存在状態も加味すると）構成成分が複数あったため、スペクトルのピーク分離が非常困難であった。

今回の実験では、前回同様4種のラセミ混合物の存在が知られているトログリタゾン-PVP 顆粒を試料とし、製造条件と試料中の医薬品、製剤添加剤の分布状態を BL43IR においてスペクトルマッピングにより測定した。<sup>1)</sup>さらに、ケモメトリックスの手法を用い、スペクトルデータの効率的な解析手法の検討を行なった。

### 【実験】

実験としては、ポリビニルピロリドン (PVP) との固体分散体中に分散する有効成分 (トログリタゾン) のマッピング測定を、BL43IR の赤外顕微分光ステーションにおいて行った。

測定に用いた顆粒は以下の条件により製造した。

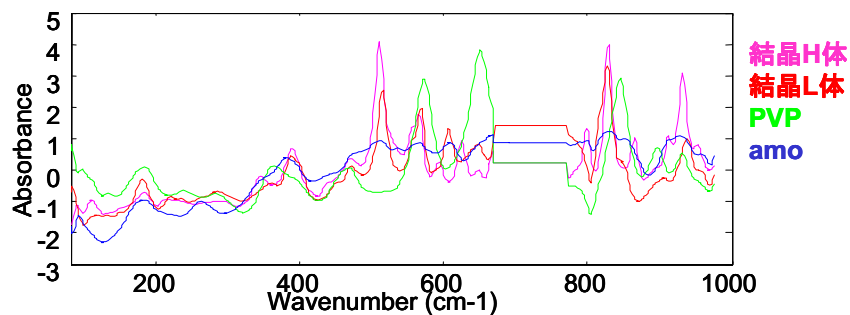
- 物理的混合末 (PM)
- 0%RH で調湿後、130°C で密封加熱した固体分散体 (0-130SD)
- 75%RH で調湿後、105°C で密封加熱した固体分散体 (75-105SD)
- 75%RH で調湿後、150°C で密封加熱した固体分散体 (75-150SD)

トログリタゾンは本製造条件では、2種のラセミ混合物、RR/SS で構成された融点約 120°C の L 結晶、RS/SR で構成された融点約 175°C の H 結晶および、非晶質状態をとることが確認されている。これらのサンプルについて、測定波長領域を、120 から 12 テラヘルツとし、透過配置で測定を行った。検出器としては、Si bolometer 検出器を用いた。測定領域は  $400\ \mu\text{m} \times 400\ \mu\text{m}$  とし、 $25\ \mu\text{m}$  ステップで測定した。測定された各スペクトルは、規格化及び 2 次微

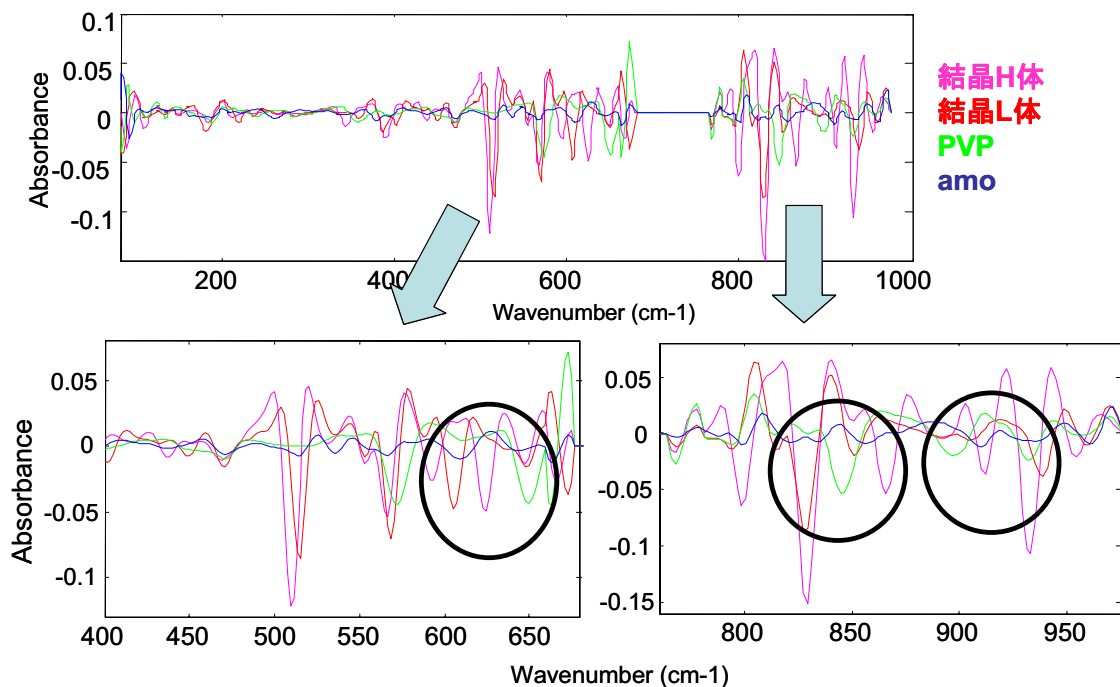
分処理後、PLS 解析を行い成分を同定、定量した。さらに、同定後のスペクトルについてマッピングし、構成成分の分散、存在状態を評価した。

**【結果・考察】**

各サンプルの原スペクトルを Fig.1 に示す。この状態では、各構成成分のピークの重なりが多く、定量性のある評価は困難と考えられた。Fig. 2 は、原スペクトルを規格化後、2次微分したスペクトルである。この処理により、図中○で示した波数領域では、各構成成分が明確に分離可能であった。



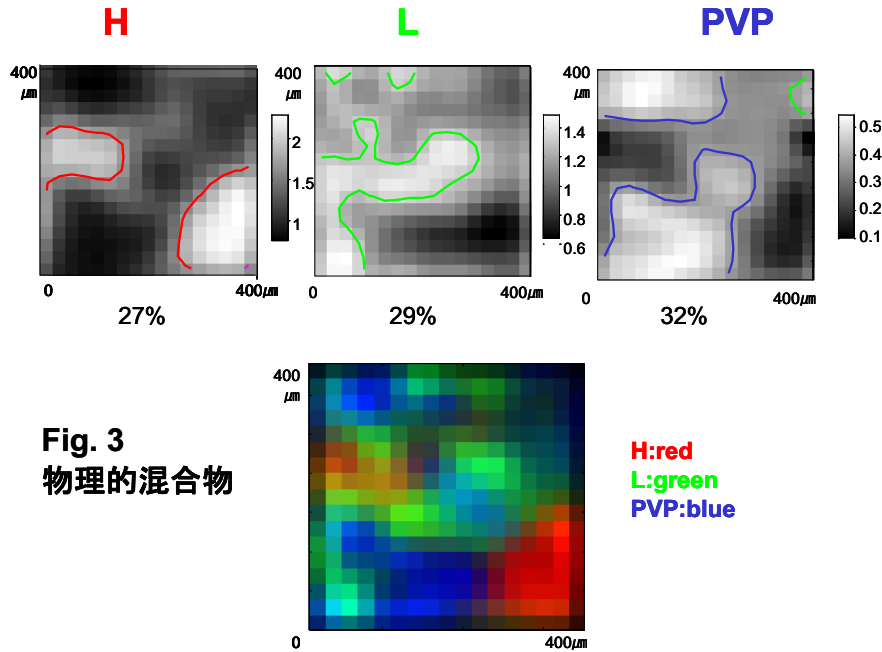
**Fig. 1 各構成成分の原スペクトル**



**Fig. 2 各構成成分の2次微分スペクトル**

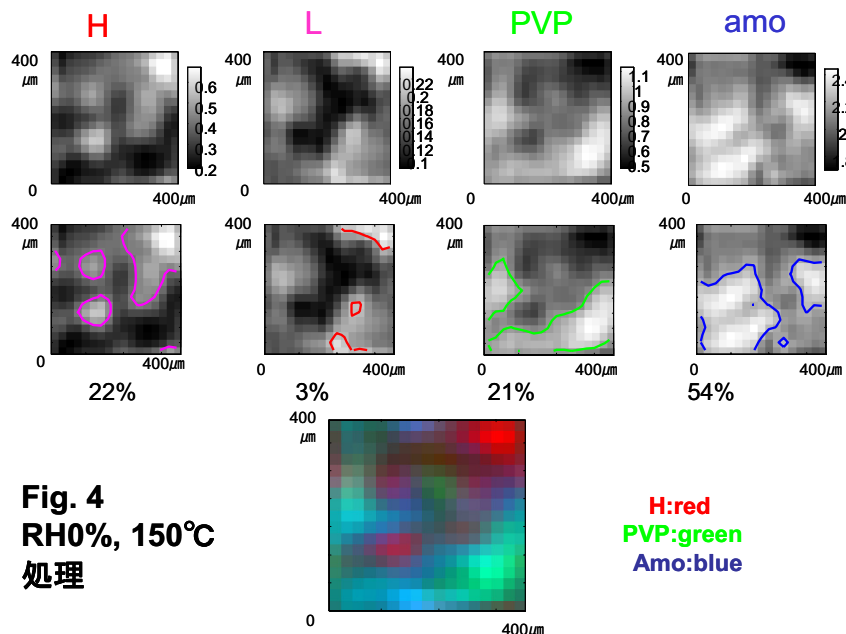
物理的混合物中に等量含まれる各成分について、スペクトルマッピングを行なった結果を Fig.3 に示す。図中の左から、H、L、PVP の存在状態が示されている。各 3 成分の存在

領域を Red-Green-Blue の各色で表し合成した結果は、各成分間の境界が明確であり物理的混合物の状態を良好に反映していると考えられた。さらに、PLS 解析により試料中の各成分量を定量した。その結果、H:L:PVP の比率は、27%:29%:32%となり、良好な混合比率が再現されていることが確認された。



**Fig. 3**  
物理的混合物

一方、相対湿度 0%で乾燥後、150°Cで製造した試料のマッピング結果を Fig.4 に示す。PLS による各成分の定量値は、H:L:PVP:amorphous で 22%:3%:21%:54%となった。本試料は、L 結晶の融点以上まで密封加熱処理されており、試料中では L は 3%とほとんど検出されず、非晶質成分が 54%と増加したことが確認された。さらに、RGB 画像から、Red で示された H 結晶は確認された。また light blue の領域が 20%程度確認され、この部分は PVP と amorphous 両成分が、ほぼ類似した位置に分散していること、すなわち、非晶質化したトログリタゾンは PVP 中に溶解していることを示していると考えられる。



**Fig. 4**  
RH0%, 150°C  
処理

同様なマッピングを各試料について行ない、トログリタゾンの分子状態(H, L, amorphous)を確認した結果を、Fig.5 に示す。L 結晶の融点以上での加熱処理、相対湿度 75%での加湿処理を行った試料は、L 結晶の量が低下することも確認された。L 結晶の融点以下の処理温度 105°Cでも、トログリタゾンの非晶質成分が検出された結果は、加湿により過冷却液体状態になった PVP にトログリタゾンが溶解したためと推察された。

		H	L	PVP	amo
0%	105°C(PM)	29	31	34	
	130°C	31	0.3	18	52
	150°C	22	3	21	54
75%	105°C	28	16	24	32
	130°C	35	8	17	40
	150°C	23	1	22	53

**Fig. 5 各試料の構成成分の存在比率(%)**

これまでの中赤外領域でのスペクトル測定では、PVP などの高分子医薬品添加剤については、結晶性が低いこともあり十分な精度でのマッピング測定は困難であった。今回の遠赤外領域での測定により、PVP および、トログリタゾンの結晶形態と非晶状態が明確に区別可能となり、医薬品及び添加剤の結晶状態が主成分の分散状態に大きく関与していることが明らかとなった。また、本試料のような非常に類似した多成分の分散状態を詳細に評価する場合には、今回利用した PLS 法のようなケモメトリックス手法が有用であることも明らかになった。しかし、本評価方法は、再現性について十分な検討ができていないので、今後さらに検討する必要があると思われる。

**【参考文献】**

- (1) Hasegawa, S., Hamaura, T., Furuyama, N., Kusai, A., Yonemochi, E., Terada, K. (2005) Effects of water content in physical mixture and heating temperature on crystallinity of troglitazone-PVP K30 solid dispersions prepared by closed melting method. *Int. J. Pharm.*, 302, 103-112.