

DXR3顕微レーザーラマンによる 経皮吸収型ニコチンパッチの共焦点ラマン解析

著者

Mohammed Ibrahim, Ph.D.
Thermo Fisher Scientific, USA

利点

共焦点ラマン顕微鏡は、多層のポリマーフィルムを分析し、最小限のサンプル調製で非破壊的に医薬品有効成分 (API) を同定する簡便な手段です。

キーワード

共焦点ラマン顕微鏡、経皮吸収パッチ、ケミカルマッピング、多層ポリマー

はじめに

経皮パッチは、皮膚に貼付し、決まった量の薬物を皮膚から血中に吸収させる薬物供給システムで、ニコチン経皮パッチは、禁煙を補助するために使用されるニコチン置換療法の一形態です。

経皮吸収パッチは、剥離剤、粘着剤、メンブレン、バックングという複数の層で構成されます。剥離剤は粘着剤と製剤を保護し、貼付前に剥がされます。粘着剤はパッチを皮膚に接着させる役割です。また、メンブレン層 (または複数の層) には薬物を含み、パッチから皮膚への薬物の拡散速度を制御します。バックングはパッチの最も外側の層で、パッチが装着されている間、製剤を保護します。

このような経皮吸収パッチの組成を把握することは、品質管理や製品改良において、薬物を供給するメカニズムをモニターするために重要です。従来の分析方法は一般的に破壊的で、抽出のためにサンプルを溶解するか (GC-MS、LC-MSなど)、物理的にパッチを断面化する必要がありました (SEM、TEMなど)。Thermo Scientific™ DXR™3顕微レーザーラマンは共焦点ラマン機能を用いて、サンプルを破壊することなく、市販の経皮ニコチンパッチの層を検査できます。

実験

経皮ニコチンパッチ試料を、バックング層を顕微鏡対物レンズ側に、剥離剤を下側にして、金コートしたスライドガラスに装着しました。共焦点分析は、DXR3顕微レーザーラマン (図1) を用いて、ライン深さプロファイリングとエリア深さプロファイリングを測定しました。測定条件は、532 nmレーザー、レーザー出力5 mW、対物レンズ50倍、25 μm ピンホールアパーチャー、自動露光 (S/N = 200) で実施しました。ライン深さプロファイリング (Z-プロファイリング) では、5 μm のステップサイズを用いて220 μm の深度まで測定しました。エリア深さプロファイリングでは、120 μm (X) \times 245 μm (Z) の垂直X-Z エリアを、Z軸方向に5 μm 、X軸方向に20 μm のステップサイズを採用しました。測定ポイントは合計で350点でした。



図1. DXR3顕微レーザーラマン

顕微鏡光学像とラマンプロファイルの結果を関連付けるために、ニコチンパッチの小さな断面片をスライドガラス上に垂直に取り付けました。

Thermo Scientific™ OMNIC™ソフトウェアは、Thermo Scientific™ OMNIC™ Atlas™ソフトウェアを含み、層の組成の同定や膜厚の推定が可能です。データ測定、処理、解析に使用できます。また、多成分スペクトル検索には、Thermo Scientific™ OMNIC™ Spectra Spectral Searchソフトウェアを使用しました。

OMNICソフトウェアを使用して得られたライン深さプロファイルマップを図2aに示します。この図では、深さプロファイルが2次元の等高線マップとして表示され、焦点位置が層を通過する際のラマンピーク（縦線）の変化を表しています。コンターマップの虹色の配色は、ラマンピークの強度を色で表し、赤が最も強度が高く、青が最も強度が低いことを示しています。この結果、合計6つの層が同定され、厚さは15 μm～75 μmでした。

各層の厚さは、アプリケーションノート51718¹⁾に記載されている半値幅 (FWHM) 法により推定しました。図2bは、物理的に断面化した試料の光学画像です。光学画像は、コントラストに基づいて層の厚さを視覚的に表現したのですが、ケミカルイメージの一部の層は容易に識別できていないことがわかります。

図3は、ライン深さプロファイルにおける各層の代表的なラマンスペクトルです。各層の化学組成は、OMNICソフトウェアを使用して、Thermo Scientific™高分解能ポリマーラマンスペクトルライブラリーを用いて検索を行うことにより同定しました。

検索の結果、層1のバックング材はPETでした。層2と層4は、ニコチンの放出制御剤として働く微多孔性のポリエチレン (PE) で構成され、層3は、エチレン/酢酸ビニル共重合体 (EVA) リザーバー層と推定された。層5は、ポリイソブチレン (PIB) の接着剤とPETで構成され、層6の剥離剤もPETで構成されていることがわかりました。

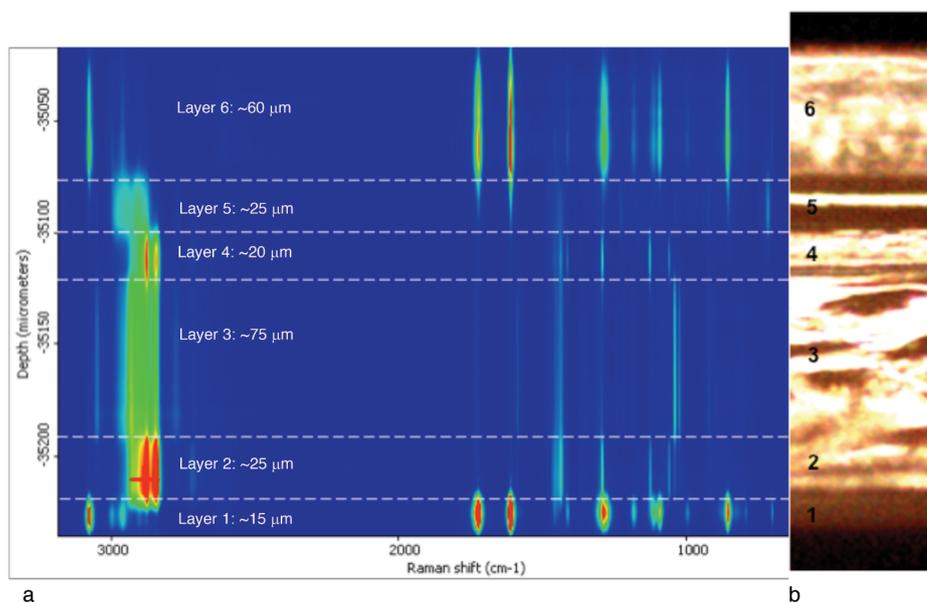


図2. a) 経皮ニコチンパッチのラマンライン深さマップ (Zマップ) b) 断面の光学画像

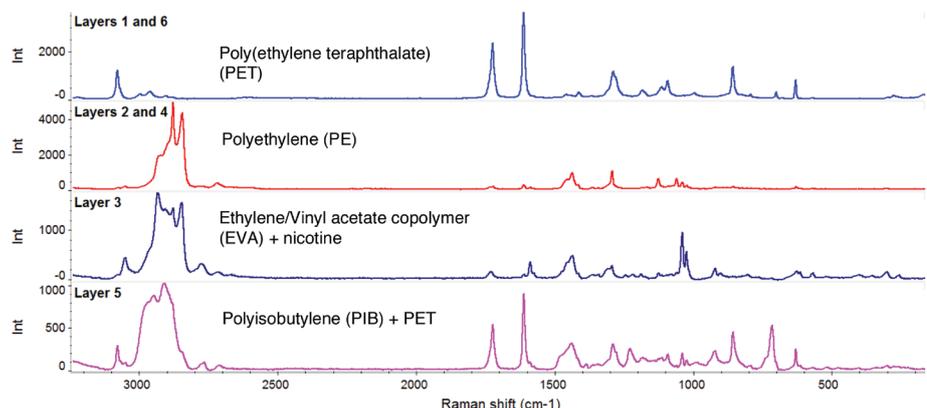


図3. パッチの各層の代表的ラマンスペクトル

EVAリザーバー層（第3層）中のニコチンの存在は、図4に示すように、OMNIC Spectraスペクトルサーチソフトウェアの多成分検索オプションを使用して同定しました。特許取得済みの多成分検索機能では、従来の検索や差スペクトルのプロセスで必要とされるような面倒な操作を行うことなく、混合物中の成分を特定できます。この検索により、EVA（オレンジ）に加えて、S-(-)-ニコチンが第2成分（図4の緑）として特定されただけでなく、2つの成分の複合値（%）も計算されました。合成値とは、合成スペクトルで表される各参照成分の量を示すスケーリング係数です。ただし、この複合値は材料の定量的な含有量として単純に捉えられないことに注意する必要があります。

図5は、同じニコチンパッチ試料の共焦点エリア深さ（X-Z）プロファイリングから得られた相関プロファイルイメージです。各イメージは、マップスペクトルと各層の参照ラマンスペクトルとの相関を用いて得られました。イメージング画像中の赤色は特定の参照スペクトルとの相関が最も高い部分を示し、青色は相関がないことを示します。例えば、EVA+ニコチンの相関イメージング画像（図5、右）では、赤色の層が1つあり、この層がEVA+ニコチンの参照スペクトルとの相関が最も高いことを示しています。これらのイメージング画像における6層の存在は、共焦点ライン深さプロファイル解析の結果（図2）と一致していました。さらに、ここでのX-Z相関イメージング画像は、層の厚さが比較的均一であることを明らかにしています。

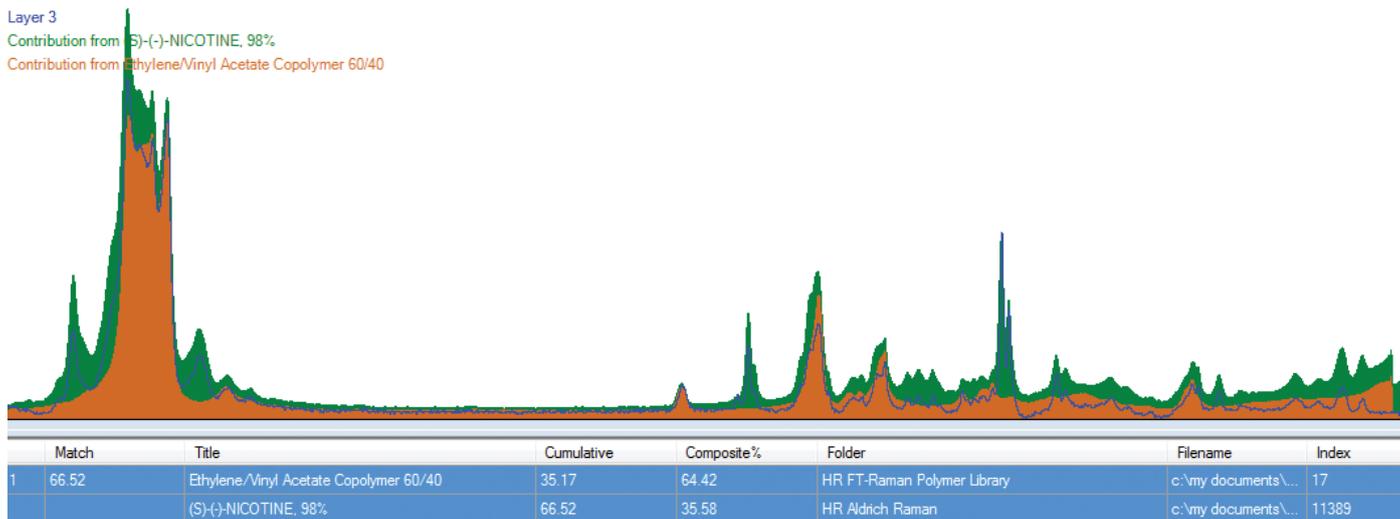


図4. OMNIC Spectraスペクトルサーチソフトウェアによる多成分検索の結果
層3中のEVAコポリマーに加えて、(S) - (-) -ニコチン（～36%）の存在が確認された。

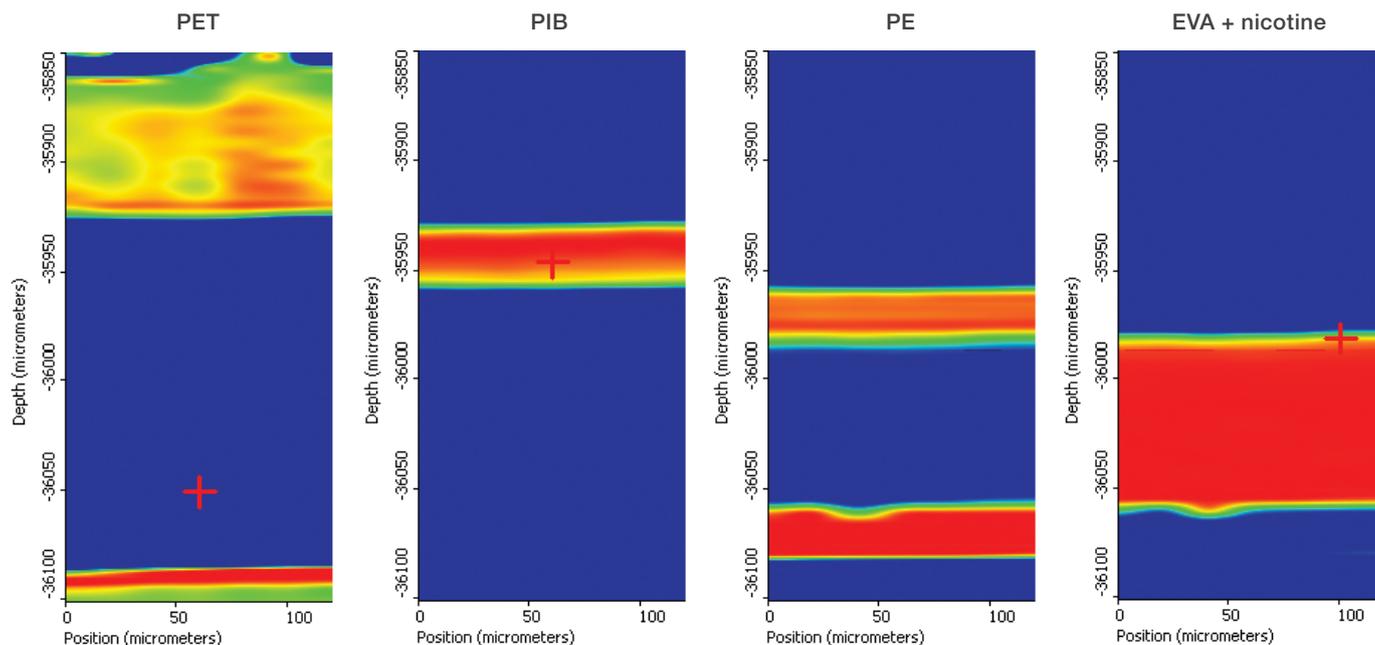


図5. 各層の参照ラマンスペクトルから生成されたX-Z相関プロファイルイメージング画像

結論

経皮ニコチンパッチのような多層ポリマーを分析するための既存の分析技術は、労力と時間がかかるだけでなく、サンプルを破壊する必要もあります。共焦点ラマン分析を使えば、分析は短時間で済み、サンプルの完全性も保たれます。各層の化学組成は、OMNICソフトウェアとOMNIC Spectraスペクトルサーチソフトウェアを用いて同定されました。そして、ニコチンとEVAコポリマーの混合物である第3層の成分を特定しました。

参考文献

1. Guillory P., Deschaines T., Henson P. *Confocal Raman microscopy analysis of multilayer polymer films*, Thermo Scientific Application Note 51718, 2008.

詳細はこちらをご覧ください thermofisher.com/Raman

研究用にもみ使用できます。診断用には使用いただけません。
© 2023 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.
All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified.
実際の価格は、弊社販売代理店までお問い合わせください。
価格、製品の仕様、外観、記載内容は予告なしに変更する場合がありますのであらかじめご了承ください。
標準販売条件はこちらをご覧ください。 thermofisher.com/jp-tc FTIR218-A23120B

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

分析機器に関するお問い合わせはこちら

TEL : 0120-753-670 FAX : 0120-753-671

Analyze.jp@thermofisher.com

facebook.com/ThermoFisherJapan

@ThermoFisherJP

thermofisher.com