

ラマンイメージングを用いた、 ホットメルトエクストルージョン（溶融混練） 製剤の有効成分評価

キーワード

医薬品有効成分、ホットメルトエクストルージョン（HME；溶融混練）、ラマンイメージング

はじめに

医薬品の発展において製剤処方の開発は重要です。また医薬品有効成分（API）の送達は医薬品自体と同様に重要です。ホットメルトエクストルージョン（HME；溶融混練）は、さまざまな形状の多種多様なプラスチック製品の製造に幅広く用いられている手法です。HMEは比較的新しい手法で、錠剤、顆粒、ペレットや経皮性フィルムのような医薬品の製造において、従来の手法に代わる魅力的な方法として開発されました。

HME法は従来の手法に比べ以下の利点があります。

- ・連続処理による効率的な製造手法であり、直接のインラインモニタリングや製造過程全体の制御を可能にします。
- ・さまざまな用量の製剤を製造するのがより簡単です。
- ・溶解増進、成分送達の改善や放出のための制御が可能です。

HME法は、溶媒を用いないためコスト削減ができ、乾燥する時間を省けます。熱可塑性物質中のAPIの分散具合により治療活性が異なることがありますが、HME法は製品の有効期間を拡張できる熱力学的に安定な固溶体と懸濁液を製造できます。

HME製造プロセスでは、APIとそれ以外の成分の温度を上昇させて（50～180℃）、薬学的に認可された熱可塑性ポリマーと混合します。通常、回転スクリーにより成分が混合され、押出型に送られます。製造のさまざまな段階において特徴的な原料を混合し運搬するよう、回転スクリーには特別に設計されたねじ山が用いられています。融解した材料が均一に押出型を通過するよう温度制御されており、最終の形状は、型と押出成型処理の支柱に依存します。

混合（せん断）と加熱プロセスの間は、原材料用のフィーダーの正確な制御と押し出された製品のモニタリングが望ましい製品を製造するために大変重要です。製造条件の違いがAPIと賦形剤にどのような影響を与えるかを知ることが大切です。各成分の分布と完全性（整合性）を確認することで、信頼性と再現性のある製品をご提供することが可能です¹。

HME製剤を評価するための分析手法

製剤プロセスや処理による効果を理解し、製品の品質をモニターするには迅速かつ簡便な分析手法が重要です。NIR分光分析法はプロセスモニタリングにおいて優れた手法である一方、顕



微ラマンは成分分布の詳細を評価するのにより良い手法であると言えます¹。ラマン分光法を用いることにより、多様な製剤中の異なる成分やコンタミネーションの存在を確認し、同定することができます。ラマン分光法は材料の識別のみに限定されるわけではなく、分子構造情報や構造中の微妙な違いによる化学環境情報、分子配向情報を得るのに有用です。応力や結晶化度のような物理的性質と同じように、結晶形や溶媒和を識別することができます。

シングルポイントラマン（従来型顕微ラマン）による測定は、材料分析の強力な分析手法ですが、ラマンイメージングを用いることで、全く新しい視点でサンプルを分析することができます。イメージング測定により、サンプル全体の成分分布や物性変化を可視化することができるためです。ラマンイメージングは、膨大なスペクトルデータを取得することで、サンプルの化学的・構造的に異なる成分を強調したイメージを作成ことができ、これによりサンプルの迅速な可視化分析が可能です。

測定とサンプルの詳細

ラマンイメージング測定および解析には、Thermo Scientific™ DXR™xiイメージング顕微ラマンと付属のThermo Scientific™ OMNIC™xiラマンイメージングソフトウェアを用いました。OMNICxiソフトウェアは測定条件の最適化を簡単に行うことができ、1点、複数点、自動で測定エリアの選択が行えます。DXRxiイメージング顕微ラマンは、非常に高速にラマンスペクトル測定を行うので、広範囲のラマンイメージング測定を実用的にするだけでなく、日常的（ルーチン）なものにします。また、従来のDXRラマン製品群の利点に加え、高感度なEMCCD検出器に同期するハイスピードステージを搭載しています。これにより、正確で信頼性の高い測定ができ、非常に短時間で多量のデータを得られます。OMNICxiソフトウェアは、領域選択や測定のための簡便な画像インターフェースだけでなく、さまざまなスペクトルの特徴に基づいた、有意義なラマンイメージを作成するための機能も搭載しています。

HME法で造られたサンプルは、イギリスのブラッドフォード大学、Adrian Kelly博士にご提供いただきました。Thermo Scientific™ Pharma 16ホットメルトエクストルーダー（加熱溶融押出機）により作製したものです。HPMCAS（ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル）を可溶性ポリマー担体（キャリア）として用い、APIはイブプロフェンを用いました（25～33%）。D-マンニトール（7～15%）を含む製剤も作製しました。また、エポキシ樹脂中に作製したサンプルを固定し、断面出しを行いました。製品中の成分分布の評価と、製造条件により予想外の変化をしていないかの確認が目的です。

イブプロフェンは通常、医薬品製剤中に二つの立体異性体であるラセミ混合物として存在していますが、二つの異なる光学異性体以外に、別の異なる結晶形が存在することが報告されています²。相（フェーズ）Iは熱力学的に安定である一方で、相（フェーズ）IIは溶融したイブプロフェンの急冷により生じる、珍しい準安定形です。アモルファスガラス質イブプロフェンのラマンスペクトルは、結晶性のものと少し異なります³。ニコチンアミドのような他の材料とイブプロフェンの加熱溶融中の共結晶化についての報告もあります⁴。ポリビニルピロリドン（PVP）のような別の担体による押出成型により、イブプロフェンのラマンスペクトルが変化する様子も確認されています⁵。これは結晶形の相（フェーズ）と分子会合をラマンイメージングにより識別することができた例です。これらの違いが医薬品製剤の有用性にどのような影響を及ぼすかは明らかではありませんが、加熱溶融押出のプロセスにおいてどのような変化が起こっているのか、または起こっていないのかを知ることは大切です。

ラマンイメージング測定結果

図1は、HME製剤の断面全体のラマンイメージです。測定エリアは約6.3×4.6 mmで、測定・可視観察ともに10倍の対物レンズを用いました。サンプル周辺にエポキシの領域が含まれています。イメージのピクセルサイズは25 μmで、スペクトル数は46,736です。短波長レーザーでは強い蛍光が観測されるため、波長780 nmのレーザー（出力24 mW）を用いました。HPMCASは比較的ラマン散乱光強度が弱いため、露光時間0.01秒で100回積算を行いました。

スペクトルのMCR（Multivariate Curve Resolution；多変量カーブ分解）解析によりイメージを作成しました。成分ごとに異なる色が割り当てられ、自動的にライブラリーとの照合が行われることで、各成分が同定されました。HPMCASは紫、イブプロフェンは緑、包埋樹脂のエポキシは黄色で表しています。イメージ解析によるHME作製製剤全体に対する緑成分（イブプロフェン）の面積比は23%です。この医薬品の処方ではイブプロフェンは25%で、イメージ解析ではこれと近い結果が得られています。この種の解析では、若干変動する可能性があるものの、ある種の仮定のもとでサンプル中成分の相対的な量をおおまかに見積もることができます。赤で表した領域のスペクトルには強いニトリルピークが見られ、不純物であるシアノアクリレートが存在することが分かりました。青色の領域はほとんどがHPMCASですが、2本の幅広のピーク（606と454 cm⁻¹）も見られることから、チタン酸塩と推測される無機不純物の存在が示唆されています。MCR解析により、比較的少量の予期せぬ成分を検出、識別することができました。

より詳細なラマンイメージング測定により、低倍率では確認できなかった興味深い情報が得られます。図2は、50倍対物レンズを用いた可視画像とラマンイメージです。より高い解像度（イメージピクセルサイズ 3 μm）で、ラマンイメージング測定を行いました。サンプルの任意のエリア（687×423 μm）に領域を絞り、解像度を上げて測定したため、スペクトル数は32,000以上になりました。サンプル全体を高い解像度で測定することもできますが、必ずしも必要ではありません。また、サンプルの目的箇所が複数ある場合は、OMNICxiラマンイメージングソフトウェアの複数領域指定機能を用いることにより、効率的に測定を行うことができます。この手法は非常に有用です。

高解像度イメージではより詳細な情報を確認することができます。興味深いことに、MCR解析により異なる二つのイブプロフェン領域が解析されました。これら二つの領域（緑と黄色）のスペクトルを確認すると、イブプロフェンスペクトルに有意差が見られます（図3）。これらの差は相対的なピーク比やピーク形状の違いとして確認できます。最も明瞭な違いのあるピークを、図に緑の網掛で表しています。この違いはこのサンプルだけではなく、同様に他のHME作製サンプルにおいても確認されました。スペクトルの違いは、イブプロフェン、ガラス質イブプロフェン、共結晶物質の結晶多形に関する報告と矛盾します。このスペクトル変化が起こる原因として、イブプロフェン微結晶の配向性の可能性が考えられますが、今回は理由が特定できていません。詳細については、さらなる精査が必要です。

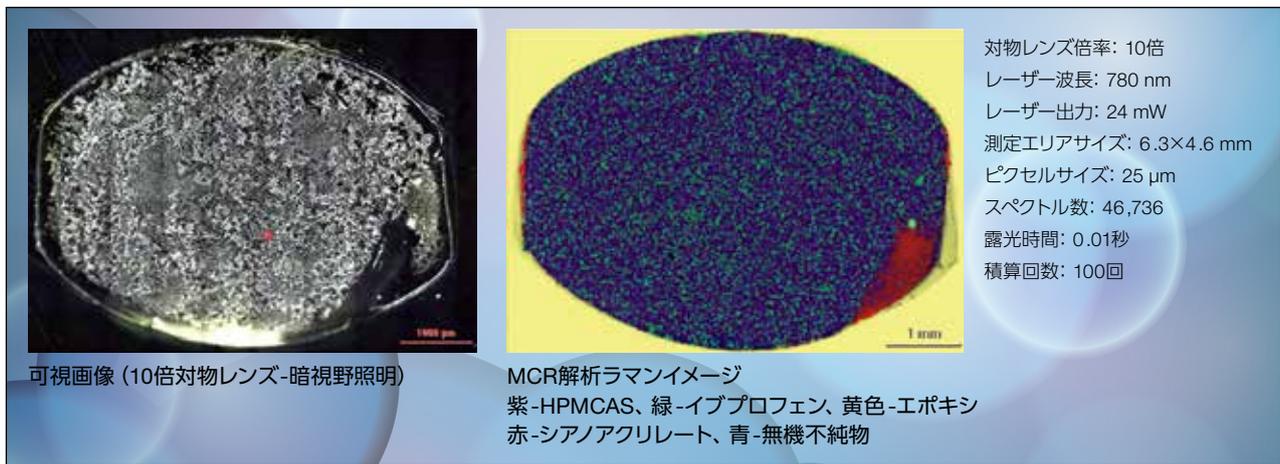


図1. HME製剤の断面全体のラマンイメージ。

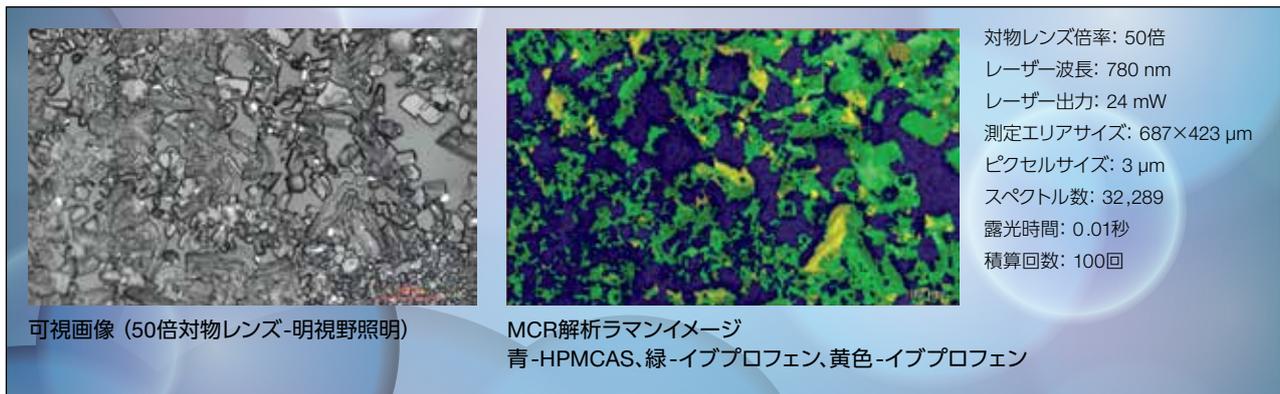


図2. HME製剤断面の詳細ラマンイメージ (50倍対物レンズ)。

図4は、マンニトールとイブプロフェンを含むHME作製製剤のラマンイメージです。サンプルイメージは前述のイメージと似てはいますが、追加成分として、マンニトールが解析されています。成分分布中にかなり大きなマンニトールの粒子が確認され、分散状態が均一でないことがわかります。右側の図は高解像度で測定したラマンイメージです。高解像度で測定することで、視覚的に興味深いイメージとなりますが、有用な追加情報は得られませんでした。これにより、高解像度での測定は通常は非常に有効ですが、必ずしも必要ではない場合もあることがわかりました。しかし、目的とする領域に絞って測定すれば、効率的に有用な情報を得ることができます。

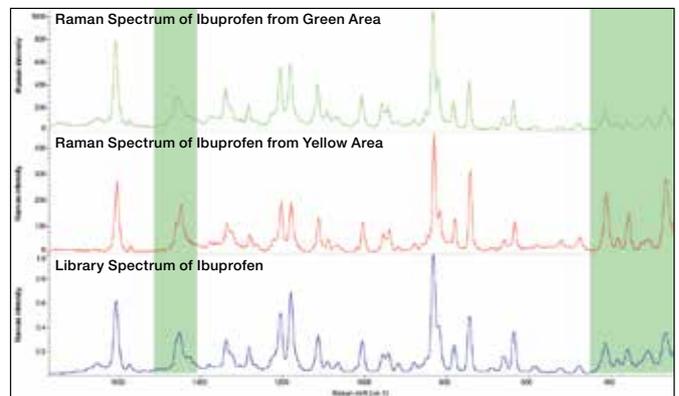


図3. スペクトルの有意差。
 MCR解析ラマンイメージで緑および黄色に分類された領域から抜き出した代表スペクトルと、イブプロフェンのライブラリースペクトルとの比較。

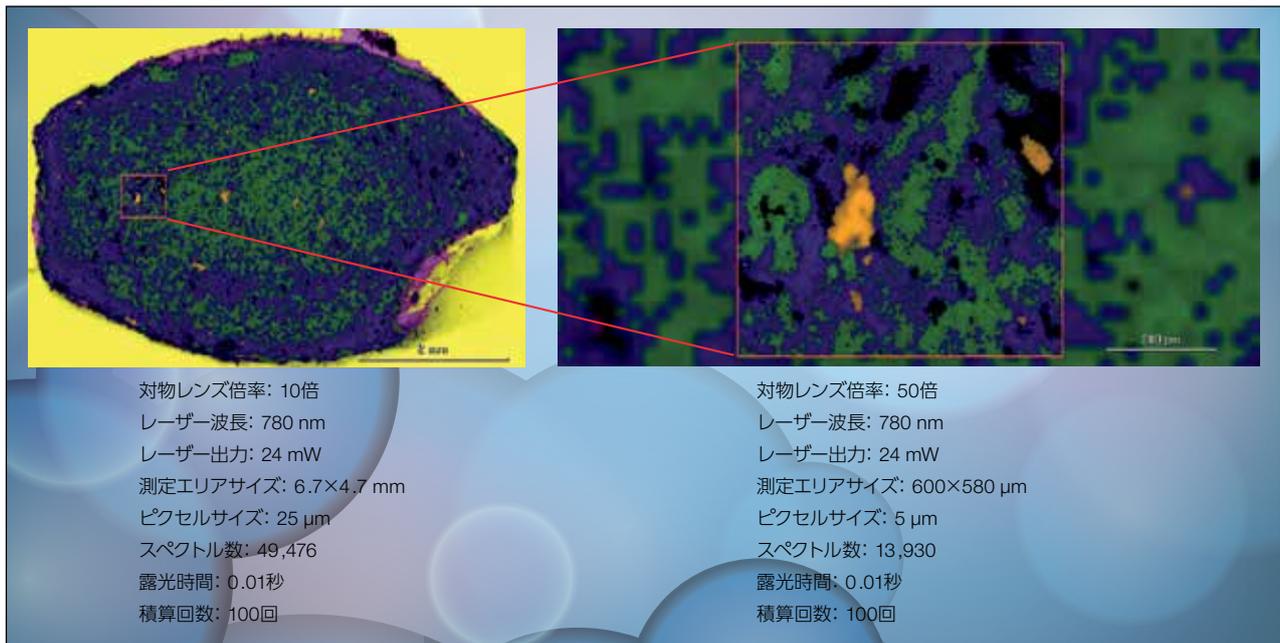


図4. マンニトールとイブプロフェンを含むHME製剤断面のMCR解析イメージ。
青-HPMCAS、緑-イブプロフェン、橙-マンニトール、黄色-エポキシ、赤紫色-シアノアクリレート。

まとめ

ホットメルトエクストルージョン (HME; 熔融混練) は医薬品処方における製品の用量、形状などの制御を含め、従来手法に勝る多様な利点を持つ革新的な手法です。しかし新しい技術は同時に新しい課題を孕んでいます。新しい製造手法が成分にどのような影響を与えるかを知り、HME作製製品中の成分の分布を評価することが重要です。ラマンイメージング測定により成分の同定および確認を行うだけでなく、製剤中成分分布の可視化を行うことができます。分析結果の可視化は、溶媒和、結晶化度、結晶多形、分子会合や共結晶化のような異なる相に基づくイメージを含むものにまで及びます。どんなアプリケーションにも使いやすいDXRxiイメージング顕微ラマンとOMNICxiソフトウェアの組み合わせにより、高品質のイメージを測定・解析することが可能です。

参考文献

1. *Monitoring the Output of Pharmaceutical Hot Melt Extruders with Near-infrared Spectroscopy*, **T. Chirkot, S. Halsey, A. Swanborough**: Application Note 51836, Thermo Fisher Scientific.
2. *Solid-Solid Transformation in Racemic Ibuprofen*, **E. Dudognon, N.T. Correia, F. Daneda, M. Descamps**: Pharm Res. 30, pp. 81–89 (2013).
3. *Raman spectroscopy of racemic ibuprofen: Evidence of molecular disorder in phase II*, **A. Hedoux, Y. Guinet, P. Derollez, E. Dudognon, N.T. Correia**: International Journal of Pharmaceutics 421, p 45–52 (2011).
4. *Cocrystallization and Simultaneous Agglomeration Using Hot Melt Extrusion*, **R.S. Dhumal, A.L. Kelly, P. York, P.D. Coates, A. Paradkar**: Pharm Res. 27 pp. 2725–2733 (2010).
5. *Confocal Raman-Spectroscopy: Analytical Approach to Solid Dispersions and Mapping of Drugs*, **J. Breitenbach, W. Schrof, J. Neumann**: Pharmaceutical Research 16 (7), pp. 1109–1113 (1999).

研究用にもみ使用できません。診断用には使用いただけません。
© 2014, 2022 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 FTIR024-B2209CE

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