

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

Analysis of Diffusion Process of Pseudo-polymorphism Conversion of an Active Pharmaceutical Ingredient in a Tablet by using Terahertz Chemical Imaging System

○坂本 知昭¹、佐々木 哲朗²、香取 典子¹、合田 幸広¹、(1. 国立衛研、2. 静岡大電研)

○Tomoaki Sakamoto¹, Tetsuo Sasaki², Noriko Katori¹, Yukihiro Goda¹, (1.NIHS, 2.Shizuoka Univ. RIE)

E-mail: tsakamot@nihs.go.jp

はじめに： 医薬品製剤における有効成分の擬似結晶形の変化は有効成分の溶出性などに影響を与え、その製剤のもつ品質、即ち有効性及び安全性に影響を与えることがある。このため、製剤中の有効成分の擬似結晶形は重要な品質管理対象項目の1つとなっている。演者らは製剤設計のための品質解析ツール及び製造工程管理のモニターツールとしてのテラヘルツ波技術の導入研究を行っている。本研究では、テオフィリンの擬似結晶形転移現象を利用し、局所加熱によるモデル錠剤中の擬似結晶形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調べた。

実験： テオフィリン水和物を 10w/w% 含むポリエチレン錠（直径 20mm）を作製し、金属製のクリップで固定し、クリップを 80℃ に加熱した。テラヘルツ光源には半導体 GaP（ガリウムリン）結晶中の差周波発生法による連続波テラヘルツ信号発生装置を用い、単色テラヘルツイメージ像の経時変化を得た。テラヘルツ波は非軸放物面鏡対で集光されてその焦点で試料を透過した後、再び非軸放物面鏡対で集光され、パルスチューブ冷却 Nb 超電導転移端 (TES) ボロメータ (QMC instruments 社 QNbB /PTC) を用いてロックイン検出された。試料は X-Z ステージを用いて 300μm ピッチで 100×

100 点スキャンした。測定の間隔は、水和物と無水物の吸収強度差の大きい 2.74THz で約 1 週間連続して測定を続けつつ、その間に何度か吸収強度差の小さい 1.66、1.96THz でのイメージング測定を実施した。

結果： テオフィリン水和物から無水物への転移現象は金属製クリップの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。また金属製クリップから遠い錠剤の一部では水和物が残存した。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の拡散は少なく、加熱部分周囲から始まった擬似結晶転移がその周辺の水和物の無水物化を促進していることが示唆された。現在、添加剤存在下における擬似結晶形転移の拡散についても検討中であり、年会において併せて報告する。

謝辞： 本研究は厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス 総合研究推進事業、文部科学省革新的イノベーション創出プログラムの一部として行ったものである。本研究の一部は静岡大学電子工学研究所の共同研究プロジェクトの支援を受けて行われた。