

SDi2 を用いた FaSSiF 中でのインドメタシンの溶出挙動のモニタリング

フィジオマキナ株式会社 応用技術研究所 CTO 武田日出夫 Hideo Takeda

【はじめに】

表面溶出イメージングシステム SDi2 は、紫外光と可視光によりフロースルーセル内の薬剤の溶出挙動を画像化することができる溶出試験システムである。溶出試験においては、人工腸液や界面活性剤を含む緩衝液のように UV-Vis の吸収を持つ試験液を用いる場合も多い。そこで、SDi2 において UV 吸収を有する試験液を使用した場合に、フロースルーセル内のイメージングと定量を実施することができるのか検証を行った。

【表面溶出イメージングシステム SDi2】

表面溶出イメージングシステム SDi2 の概略図を図 1 に示す。フロースルーセル内の薬剤固定部分には窓があり、LED を照射して背面の検出器にて吸光度をリアルタイムで測定する。LED は UV(255nm, 280nm, 300nm, 320nm)、Vis(520nm)から 2 波長選択することができる。

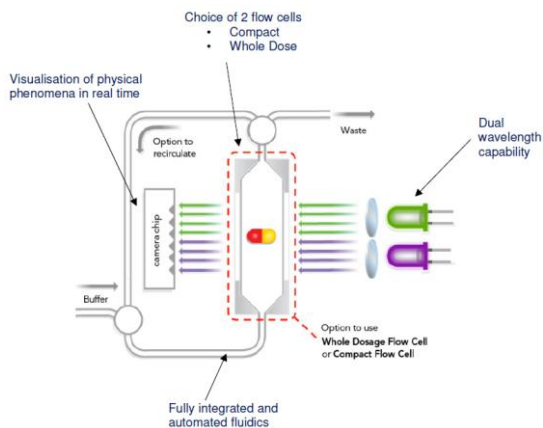


図 1. SDi2 の概略図。試験液はフロースルーセルの下方から上方に向かって流れ、Open Loop もしくは Closed Loop にて試験液が循環する。

【検量線の作成】

モデル化合物として、BCS Class II の難溶性化合物であるインドメタシンを用いた。フロースルーセル内に既知濃度のインドメタシンを含む FaSSiF を Open Loop で循環させ、濃度-吸光度プロットから検量線を作成した。

FaSSiF 由来の UV 吸収の影響を低減するため、280nm の波長を選択して検量線を作成した。R²≧0.998 の良好な直線性を有する検量線を取得することができた。

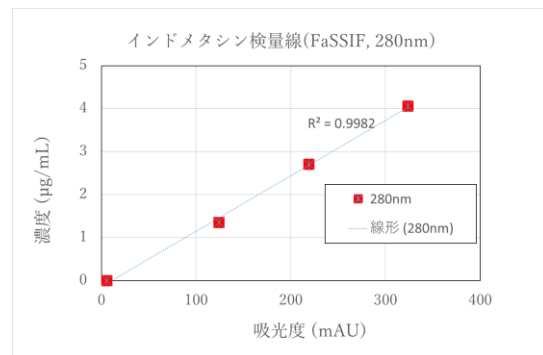


図 2. SDi2 で取得したインドメタシンの検量線
測定波長：280nm

【溶出試験の実施】

溶出試験には、HPMCAS とインドメタシンの混合物を溶融成型した直径 5mm のペレットを用いた。ペレットを図 3 のようにクリップで固定し、フロースルーセル内に挿入し、以下の条件で溶出試験を行った。比較のため、Blank FaSSiF (FaSSiF と同じ pH のリン酸緩衝液)を用いて同条件にて試験を行った。

溶出試験条件：

試験液	FaSSIF (pH6.5)
循環方式	Closed Loop
試験液量	300mL
ポンプ流速	25mL/min
温度	37°C
試験時間	2 時間



図 3. ステンレスクリップで固定された試料

【溶出試験結果】

溶出試験開始 1 分後の SDi2 でのイメージング結果を図 4、図 5 に示す。280nm でのイメージングではペレットから FaSSIF 中へ溶け出すインドメタシンの様子が可視化できた。520nm でのイメージングでは、溶解したインドメタシンは吸収を持たないため、クリップと半透明のペレットとのみが映った状態である。(参考として試験後のフロースルーセルの画像を図 6 に示す。)

インドメタシン濃度の計算には、図 4 の上部に灰色で示されている領域を用いた。Closed Loop 試験のため試験液は試験時間中常に循環しており、試験経過とともに吸光度は増加した。図 2 の検量線に基づいて計算したフロースルーセル内のインドメタシン濃度を図 7 に示す。

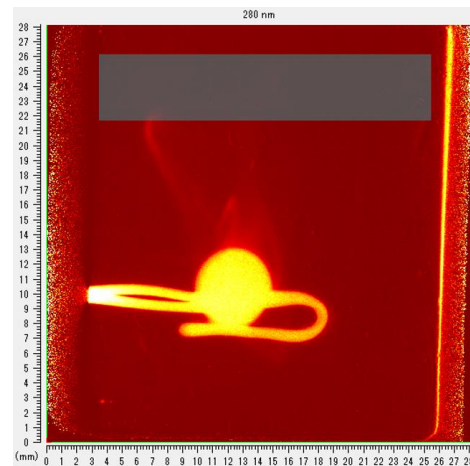


図 4. 試験開始 1 分後のフロースルーセル内
測定波長：280nm、試験液：FaSSIF

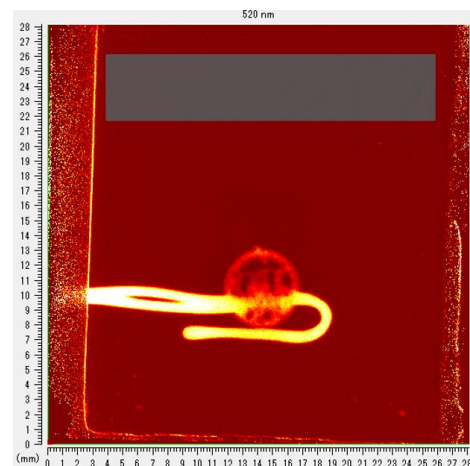


図 5. 試験開始 1 分後のフロースルーセル内
測定波長：520nm、試験液：FaSSIF

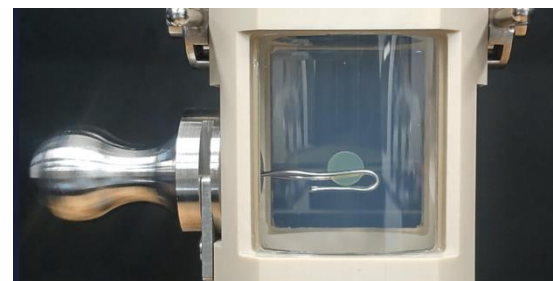


図 6. 試験終了後のフロースルーセル内の様子

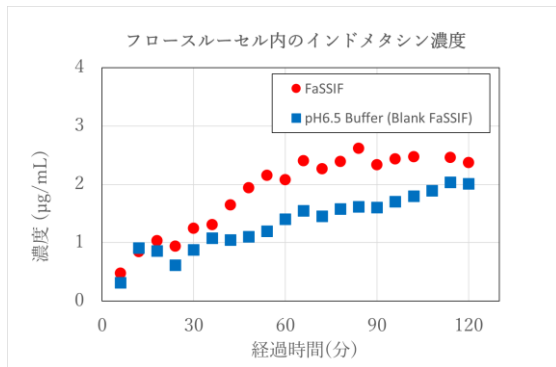


図7. フロースルーセル内のインドメタシン濃度

● : 試験液 FaSSiF、■ : 試験液 Blank FaSSiF

SDi2 においては、フロースルーセル内をリアルタイムでモニタリングするので、プロットの時間間隔は10秒~3600秒(1時間)の間で選択することができる。図7は360秒間隔で濃度をプロットした結果である。

試験液自体の UV 吸収の有無に関わらず、~数 $\mu\text{g}/\text{mL}$ という濃度領域での定量を行うことができた。

【まとめ】

試験液自体が UV 吸収を有する場合であっても、SDi2 にてイメージング、定量を行うことが可能であることを確認した。SDi2 では、UV と Vis を組み合わせることで薬剤の膨潤、崩壊、カプセルからの薬剤放出など様々な現象を可視化しながら定量を行うことができる。無機塩からなる緩衝液のみでなく、人工腸液など試験液の選択肢が広がることで、さらに医薬品分析への応用が期待できる。

