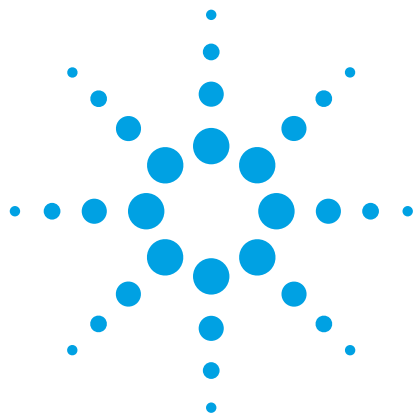




Agilent Cary 630 FTIR による 医薬品の迅速な同定と適格性評価

アプリケーションノート

低分子医薬品

著者

Dipak Mainali and Alan Rein
Agilent Technologies, Inc.



はじめに

製薬業界では、品質管理および品質保証において、原材料 (有効成分および添加剤)、中間生成物、および最終製品を正しく同定し、その適格性を適切に評価することが重要になります。また、原料供給のグローバル化により、基準に満たない原料や、偽造品、汚染された原料、または不正表示された原料が生産工程に紛れ込まないように阻止するために、特定のチェックポイントで純度と真正性を迅速に確認できる分析法への関心が高まっています。

フーリエ変換赤外 (FTIR) 分光光度計は、こういった原料の分析に非常に有効です。非破壊分析により、原料の同定と適格性評価をすばやく正確に実行し、受け入れ可能かどうかを判断できるからです。この分析法では、例えば、赤外ライブラリの検索など単純なスペクトルマッチング法により、特定の未知サンプルを明確に同定することが可能です。ライブラリ検索では、数学的アルゴリズムにもとづいて、特定の原料のスペクトルと、ライブラリデータベースに登録されているリファレンススペクトルとの相関性が測定され、サンプルと類似リファレンススペクトルとの 5~10 % の違いを検出できます。ただし、適格性評価には、類似した原料、特に違いが 1~5 % 程度の原料を判別するために、さらに徹底的かつ厳密な分析が必要です。

このアプリケーションノートでは、アジレントの革新的な MicroLab ソフトウェアに搭載されている非常に高感度の分類手法、部分最小二乗判別分析 (PLS-DA) について取り上げます。PLS-DA を用いることで、単純なライブラリ検索法では得られない優れた感度と特異性で対象の原料を分類し、その適格性を評価することができます。ここでは、純粋な有効成分 (アセチルサリチル酸) と、3 種類の添加剤で汚染されたアセチルサリチル酸について、適格性評価の結果を示します。この高感度の分析法は、原料が受け入れ可能かどうかを判断するための適格性評価および規格外の原料の特定に最適です。



Agilent Technologies

機器

この測定では、多用途に対応できるコンパクトな高性能 FTIR 分光光度計、Agilent Cary 630 FTIR (図 1) を使用しました。この分光光度計は、製薬業界の QA/QC やメソッド開発アプリケーションに適しており、米国、欧州、日本、中国、およびインドの各国薬局方、ならびに国際薬局方で規定されている要件に適合しています [1]。使いやすく、頑丈でコンパクト (可搬型) な筐体を持ち、このシステム用に設計された位置調整済みの多様なサンプリングインタフェースを利用できるため、品質管理/保証のためのルーチン測定に大きな利点をもたらします。



図 1. ATR サンプリングアクセサリを装着した Agilent Cary 630 FTIR

本分析では、1 回反射型ダイヤモンド減衰全反射 (ATR) サンプルインタフェースを使用しました。このアクセサリは、サンプルの前処理が必要ないため、医薬品原料の分析に適しています。ダイヤモンドセンサにサンプルを載せ、サンプルプレスによって良好な接触を確保するだけで、高品質のスペクトルが得られます。また、耐摩耗性に優れ、ごく少量のサンプルで分析を実行でき、サンプル間のクリーニングも容易です。ATR を用いた医薬品原料の分析は、USP (米国薬局方) でも引用されています [2]。

医薬品アプリケーションにおける Agilent Cary 630 および Agilent MicroLab ソフトウェアの利点

- Cary 630 FTIR の波長精度、分解能、およびその他の仕様は、米国、欧州、日本、中国、およびインドの各国薬局方、ならびに国際薬局方で規定されている要件を優に満たしています。
- Cary 630 FTIR では、米国およびその他の薬局方で同定目的での使用が定められている ATR、拡散反射、および透過サンプリングインタフェースを利用できます。
- Cary 630 FTIR は、メンテナンスが最小限で済みます。ラボの作業台での使用時や搬送時にもほとんど場所を取りません。
- Cary 630 FTIR に搭載されている Agilent 21 CFR Part 11 MicroLab PC ソフトウェアは、製薬業界で求められるデータセキュリティおよびロギング機能を備えています。
- 自動据付時/稼働時適格性評価 (自動 IQ/OQ) ソフトウェアを利用すれば、機器の性能を日常的に確認することができます。
- MicroLab ソフトウェアは、メソッド主導で動作し、画像を豊富に用いた視覚的なインタフェースを備え、直感的な操作が可能です。そのため、トレーニングコストを最小限に抑え、オペレータのミスを低減し、経験の浅いユーザーでも短時間で使いこなせるようになります。

2 つの異なるバッチの純アセチルサリチル酸 (純度 99 % 以上) を同じベンダから入手しました。3 種類の一般的な添加剤 (コーンスターチ、微結晶セルロース、ラクトース水和物) で汚染されたサンプルの調製には、最初のバッチのアセチルサリチル酸を使用しました。重量濃度約 1~20 % の各添加剤を純アセチルサリチル酸に別々に加え、キャリブレーションおよびバリデーション用の標準溶液を調整しました。純アセチルサリチル酸の 2 つのバッチの異なるサンプルから得た合計 14 個のスペクトルをもとに、純粋クラスを表しました。同様に、コーンスターチ、微結晶セルロース、およびラクトース水和物による汚染アセチルサリチル酸のサンプルセットから得た 18 個、13 個、および 19 個のスペクトルをもとに、アセチルサリチル酸の不純クラスを表しました。

純アセチルサリチル酸および汚染アセチルサリチル酸は、サンプルを粉砕せずにそのまま、1 回反射型ダイヤモンド ATR サンプリングアクセサリを装着した Cary 630 FTIR 分光光度計で分析し、スペクトルを記録しました。スペクトル範囲 $4,000\sim 650\text{ cm}^{-1}$ で記録した各スペクトルは、分解能 4 cm^{-1} 、積算回数 74 回で測定したもので、合計測定時間は 30 秒でした。

バリデーション標準溶液は、純アセチルサリチル酸と、キャリブレーションモデルに含まれる添加剤で汚染された原料、およびキャリブレーションサンプルには含まれていない原料(ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、炭酸カルシウム、およびサリチル酸)で構成されています。分類法は PLS-DA にもとづき、前処理アルゴリズムとして中心化 (mean centering) と 9 ポイント Savitzky-Golay 一次導関数を使用しました。

結果と考察

PLS-DA は、教師付き分類法です。ほぼ同一のスペクトルを分離する場合には、主成分分析 (PCA) や SIMCA (Soft Independent Modeling of Class Analogy) よりも高感度であると考えられています [3]。PLS-DA キャリブレーションモデルを作成するには、各化合物クラスのサンプルの代表的なスペクトルが必要です。また、特定の原料に対する堅牢なキャリブレーションモデルを得るには、ベンダ、バッチ、または製造プロセスが異なるサンプルなど、その原料で一般的に生じる変動原因が、純粋なサンプルを表すキャリブレーションセットサンプルで網羅されていなければなりません。

PLS-DA による一般的な分類では、1 つのターゲットグループが他のグループから分離されます。ただし、今回は、純アセチルサリチル酸のスペクトル群を用い、各種の汚染アセチルサリチル酸を個別に判別しました。検量線を別々に作成することで、汚染物質濃度の低いサンプルと純アセチルサリチル酸を区別できるという利点が得られます。

図 2 は、純アセチルサリチル酸のスペクトル群と各汚染サンプルのクロスバリデーションにもとづく分類結果です。純アセチルサリチル酸を、コーンスターチ、微結晶セルロース、およびラクトース水和物による汚染アセチルサリチル酸から適切に分離するためのファクターは、それぞれ 5、6、および 5 でした。

図 2 から、データセットが 2 つのデータ群に明確に分かれているのがわかります。判別のため PLS 回帰を適用する際に、純粋サンプルおよび汚染サンプルに対してそれぞれ任意値 10 および 20 を与えました。プロットから分布仮定にもとづく閾値 (y 値) を選択し、純アセチルサリチル酸と不純アセチルサリチル酸の分類および適格性評価のための条件を MicroLab ソフトウェアで設定しました。

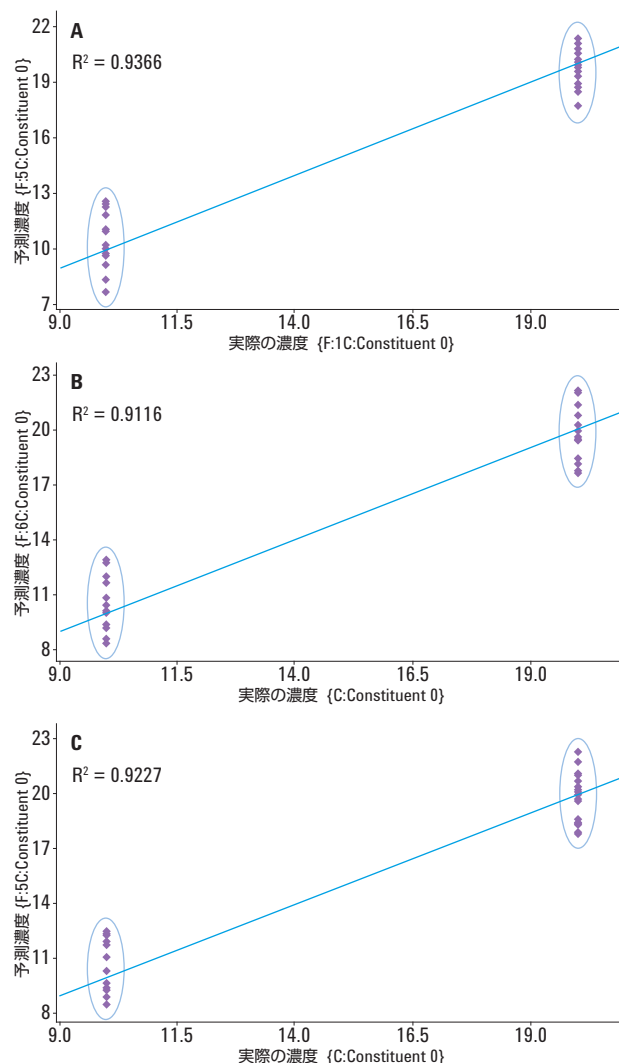


図 2. 純アセチルサリチル酸と、コーンスターチ (A)、微結晶セルロース (B)、およびラクトース水和物 (C) による汚染アセチルサリチル酸の PLS-DA 分離

MicroLab 独自のロジック設定機能により、複数のモデルを組み合わせて、未知のバリデーションサンプルを純アセチルサリチル酸または不純アセチルサリチル酸に分類し、適格性評価する 1 つのメソッドにしました (図 3)。

最終的なメソッドでは、サンプルが純粋か、0.5 % までの低濃度の不純物が含まれているかを予測し、試験対象サンプルを 100 % 正しく分類することができました。実施したメソッドでは多くの情報が得られ、結果をわかりやすい画像で表示することができます。MicroLab メソッドの結果画面 (図 4) に示すように、許容可能な結果のサンプルは緑色で、不純サンプルは赤色で強調表示されます。

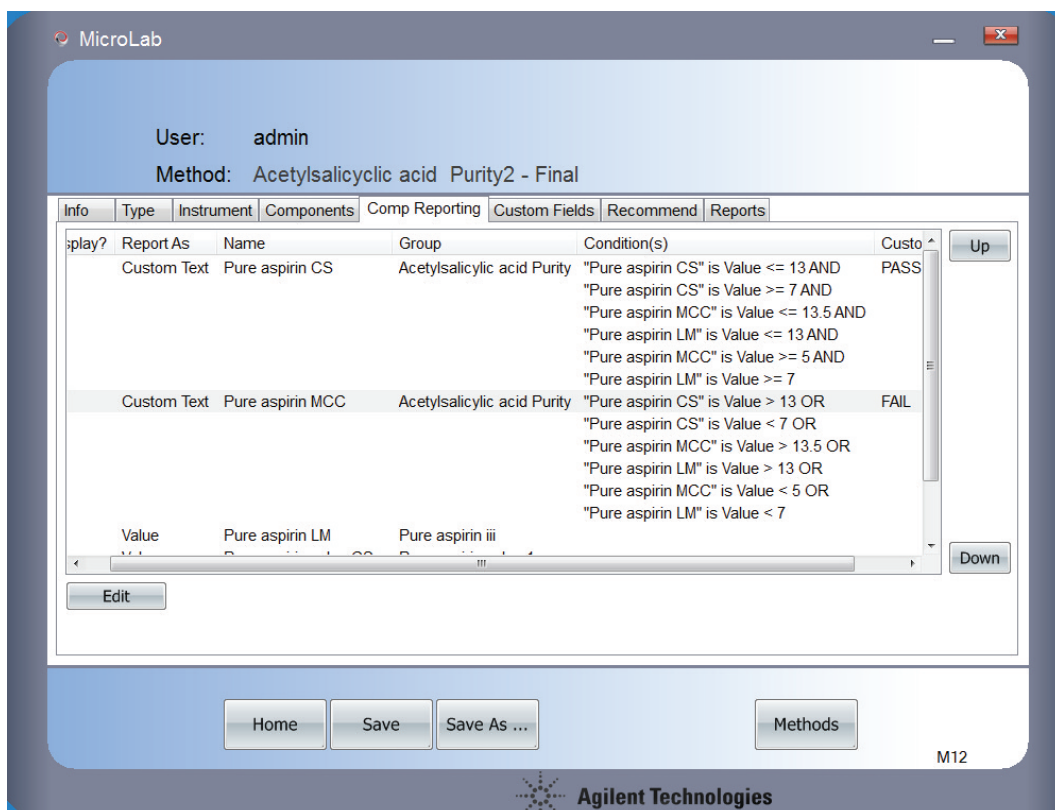


図 3. Agilent MicroLab ソフトウェアのロジック設定機能により、適切な判別に必要な条件にもとづいて結果画面に成分をレポートできます。

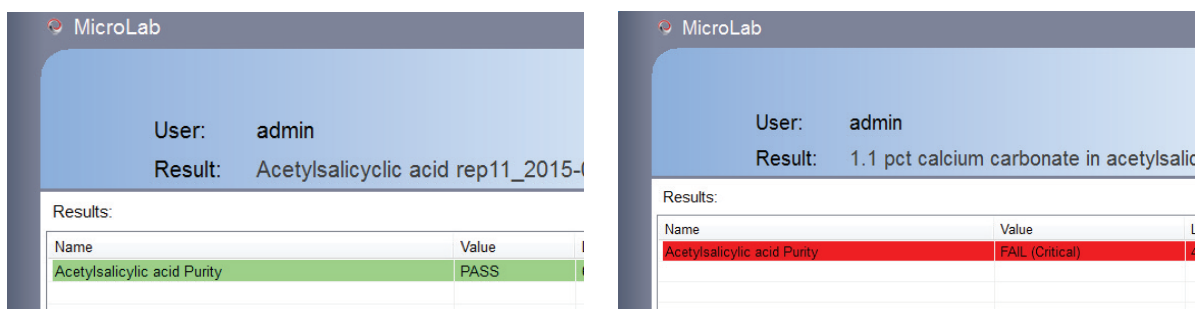


図 4. Agilent MicroLab ソフトウェアの最終的なメソッド。アセチルサリチル酸の純度の結果が合格 (PASS) または不合格 (FAIL) で示されています。このメソッドは、その他のアプリケーションでも原料の適格性を評価するために利用できます。

結論

今回の分析より、ATR サンプリング技術および PLS-DA 法を搭載した Agilent Cary 630 FTIR 分光光度計が、医薬品アプリケーションにおける原料および成分の分析、特性解析、および確認に適していることが実証されました。

ここで開発したメソッドでは、高感度の PLS-DA 分類法と Agilent MicroLab ソフトウェア独自のロジック設定機能を組み合わせることで、優れた感度と特異性で純粋な有効成分、添加剤、および混合物を適格性評価できました。医薬品開発で用いられるその他の対象成分についても同様に、適格性評価のためのメソッドを簡単に開発することができます。

規格外の原料を製造プロセスから排除することは、製品の品質と安全性を確保するうえで不可欠です。Cary 630 FTIR なら、特化したアプリケーションでスペクトルライブラリ検索、判別分析、定量分析のどの分析法を使用する場合も、必要とされる医薬品原料の同一性および仕様の確認を効率的に実行することができます [4]。

参考文献

1. F. Higgins, J. Seelenbinder. *Cary 630 FTIR Pharmacopoeia compliance*; Application Note, Agilent Technologies, Inc. Publication No. 5990-9379EN, **2011**.
2. W. Dziki; J. Dodd. Pharmaceutical applications of mid-infrared spectroscopy in GMP compliance. *Journal of GXP Compliance* **2008**, 12, 48-55.
3. F. H. Long. Spectroscopic qualitative analysis methods for pharmaceutical development and manufacturing. *American Pharmaceutical Review* **2011**, 14.
4. F. Higgins; J. Seelenbinder. *Quantitative measurement of active pharmaceutical ingredients using the diffuse reflectance Cary 630 FTIR*; Application Note, Agilent Technologies, Inc. Publication No. 5990-9414EN, **2011**.

詳細情報

これらのデータは一般的な結果を示したものです。アジレントの製品とサービスの詳細については、アジレントのウェブサイト (www.agilent.com/chem/jp) をご覧ください。

ホームページ

www.agilent.com/chem/jp

カスタマコンタクトセンタ

0120-477-111

email_japan@agilent.com

本資料掲載の製品は、すべて研究用です。本資料に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに変更されることがあります。アジレントは、本文書に誤りが発見された場合、また、本文書の使用により付随的または間接的に生じる損害について一切免責とさせていただきます。

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2026

Printed in Japan, August 27, 2026

5991-6072JAJP



Agilent Technologies