

透過型ラマン分光を用いた 複数の API を含有する錠剤の定量



著者

Julia Griffen and Andrew Owen
Agilent Technologies, Inc.

概要

最終投与形態の医薬品中の複数の成分を 1 回の高速非破壊的測定で予測する機能により、大幅なコスト削減と分析時間の短縮が可能になります。これは特に、含量均一性試験、分析、同定 (ID) などの試験で複数の医薬品有効成分 (API) の定量が必要な場合にメリットがあります。ここでは、一般的な風邪およびインフルエンザ向けの製品に基づいて、5 つの成分 (3 つの API と 2 つの賦形剤) の定量を 9 秒の測定で実施した例について示します。API の公称濃度は 1 ~ 85 % w/w の範囲でした。

はじめに

医薬品の標準的な固形製剤には、最低 1 つの医薬品有効成分 (API) と何種類もの賦形剤がさまざまな濃度で含まれています。定量分析に最も広く使用されている手段は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) であり、これは多くの場合、標準的な参照手法です。HPLC は非常に優れた手法ですが、サンプル前処理に多くのリソースと消耗品が必要であり、さらに分析が完了するまでに時間がかかります。この製剤ではフェニレフリン成分用の別の分離手順と分析試験が必要であり、賦形剤の分析において HPLC は一般的には使用されていません。透過型ラマン分光 (TRS) は、含量均一性試験、分析、医薬品同定向けの規制に対応した代替手法であり、化学的な前処理や経験豊富な分析科学者を必要とせず、錠剤とカプセルを高速で非破壊分析できます。

通常、定量されるのは API のみですが、賦形剤と API のモニタリングが役に立つ場合があります。例えば、医薬品の特定のバッチがいずれかの賦形剤について異なる場合、溶出などの重要な品質特性のいずれかに影響を与える可能性があります。このような付加的な情報が、透過型ラマンメソッドでは追加のコストや複雑な手順をほとんどかけずに得られます。

実験方法

この例の医薬品は一般的な風邪およびインフルエンザ向けの製剤で、5 つの成分 (3 つの API と 2 つの賦形剤) が含まれており、その公称濃度は表 1 に示すとおりでした。この製品は HPLC およびガスクロマトグラフィー機器で分析するとコストがかかり、分析が完了するまでに数日かかります。

複数の成分を定量するために TRS を使用する際には、完全なキャリブレーションセットが必要です。この例のキャリブレーションでは、20 種類のサンプルから構成される直交型 5 レベル構造を使用しました。モデルを評価するために、さまざまな濃度の 5 つの個別のバリデーションサンプルに対して試験を実施しました。

粉末化した材料を計量、粉碎、混合、圧縮して錠剤にしました。サンプルはサンプルトレイに載せてから、Agilent TRS100 ラマンシステムに導入し、自動分析を実施しました。サンプルごとに 2 つの錠剤を、1.0 W レーザー出力 (830 nm) を使用して 9 秒でスキャンしました。図 1 は、成分が原因でスペクトルにばらつきがある領域を示しています。

表 1. 風邪およびインフルエンザ向けの製剤

成分	パーセント
フェニレフリン	1 %
カフェイン	4 %
パラセタモール	85 %
ステアリン酸マグネシウム	1 %
Tabletose	9 %

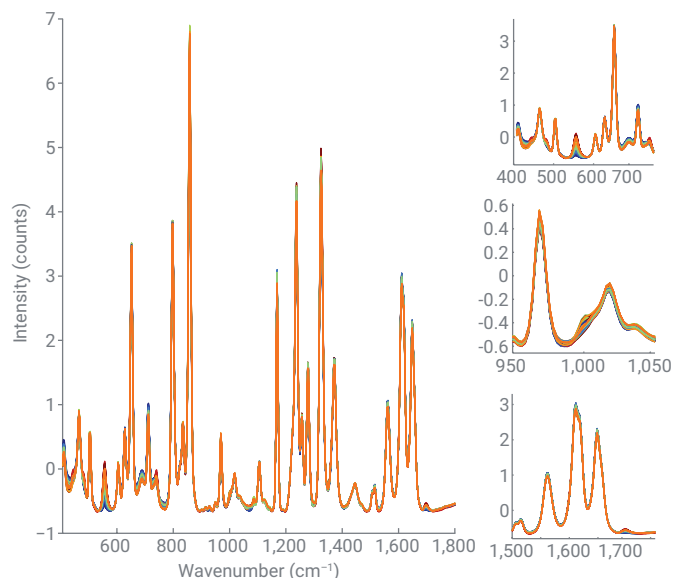


図 1. スペクトルのばらつきを示すためにベースライン化および正規化したキャリブレーションスペクトル

結果と考察

キャリブレーションスペクトルを使用して、混合物の成分ごとに予測モデルを構築しました (図 2)。

この結果から、すべての成分に対して、API に適切なモデルパラメータを使用した PLS モデルを構築できることがわかります。すべての成分のうち、ステアリン酸マグネシウムが最も不適切なモデルでした。これは、成分のラマン散乱能力の不十分さと 1% w/w という濃度の低さによるもの

です。最も重要なのは、フェニレフリンモデルが非常に適切であることで、スペクトルはアセトアミノフェン成分に影響を受けているにもかかわらず、1回の測定において許容可能なモデル性能を示しています。

図 3 に、モデルのバリデーション結果と個別のサンプルの予測値を示します。この結果は、すべての物質が適切に予測され、強力なラマン散乱に対して高い性能を達成したことを示しています (API とカフェインは最高含有率の賦形剤として予測)。

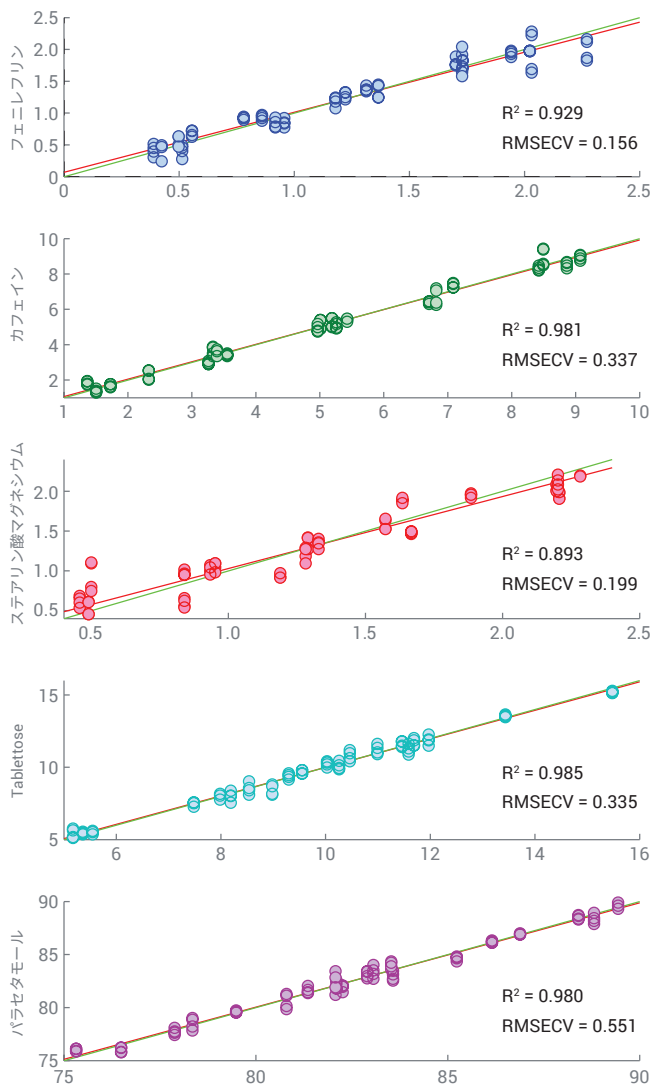


図 2. 成分ごとの PLS キャリブレーションモデルと統計値

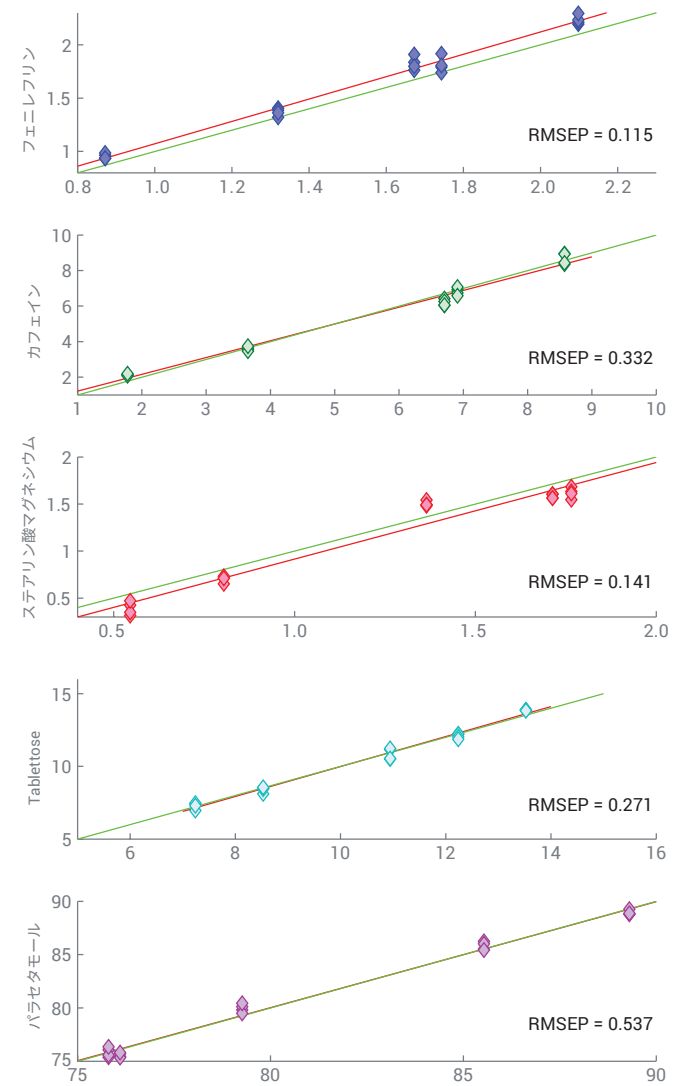


図 3. 成分ごとの PLS バリデーション結果

結論

このアプリケーションノートでは、1つのインタクトな錠剤中に存在する複数の API を TRS によって容易に定量できることを実証しました。1 バッチが 10 個の錠剤の含量均一性試験、分析、同定に要した時間は、約 2 日 (クロマトグラフィーメソッドを使用) から 5 分未満に短縮され、ルーチン試験に経験豊富な分析リソースは必要ありません。

追加の作業をほとんど実施しなくても、メソッド内で賦形剤の濃度も測定されており、これはプロセスモニタリングアプリケーションに対して有益な特性となります。

TRS は、濃度が低い成分の場合でも、複数の API を即座に効率的に定量するための効果的かつ強力なツールです。

参考文献

1. J. Griffen, A. Owen, P. Matousek. Comprehensive quantification of tablets with multiple active pharmaceutical ingredients using transmission Raman spectroscopy – A proof of concept study. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2015**, 115, 227–282.

【お問い合わせ先】

Agilent ラマン製品に関する販売およびサポートは、
ジャパンマシナリー株式会社に委託しております。
お問い合わせはジャパンマシナリー株式会社までお願いいたします。

ジャパンマシナリー株式会社

電話番号:

03-3730-4891

お問い合わせフォーム:

<https://www.japanmachinery.com/contact/>

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、
医薬品医療機器等法に基づく登録を行っておりません。
本文書に記載の情報、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・テクノロジー株式会社
© Agilent Technologies, Inc. 2018
Printed in Japan, February 1, 2018
5991-8858JAJP