

医薬品包装材料の品質管理と USP <661.1> 章コンプライアンス

品質管理および偽造医薬品の検出のための
Agilent Cary 630 FTIR を用いた包装材料の同定

著者

Frank Higgins
Fabian Zieschang
Agilent Technologies Inc., USA

はじめに

包装材料の組成および品質は、医薬品および薬物の性能、機能、製造コストに重大な影響を及ぼす場合があります。不適切な包装が原因で、医薬品中の医薬品有効成分（API）がより早く劣化し、貯蔵寿命が短くなることがあります。包装プロセスや包装材料供給の早期の段階で、問題や不純物、または不適切なポリマー組成を検出することにより、欠陥のある最終製品を消費者から回収するという、多額の費用を要するリコールを防止することができます。

中赤外の FTIR 分光光度計は、医薬品、コーティング剤、化学製品業界で使用されるポリマー、充填材、添加物の化学組成の同定に長年用いられてきました。中赤外スペクトルは、多くの場合、物質の化学的指紋と呼ばれます。これは、この手法が提供する詳細な情報と、既知の組成を確認する際の特異性によるものです。FTIR 分光分析は、迅速かつ容易に実施できる手法であり、ポリマーやその他の包装材料のスクリーニングに広く使用されています。FTIR 分光分析は、次の用途に使用することができます。

- － 規制に従った、医薬品包装用原材料の適格性評価および同定
- － 包装の製造時における材料の品質保証（QA）
- － 純正品と出所不明の製品との間で、プラスチック包装の組成の違いを比較することによる、偽造が疑われる医薬品の同定

Cary 635 FTIR対応

同じメソッドで
同等以上の結果



このアプリケーションノートは、医薬品包装で使用するポリマーの分析のための Agilent Cary 630 FTIR 分光光度計の使用に焦点を当てています。このアプリケーションノートでは、次のような情報を提供しています。

- 市販の風邪薬およびインフルエンザ薬の先発品と後発品の包装の FTIR スペクトルの違い。プリスターパックで使用するポリマーのスペクトルの不一致から、FTIR 分光光度計が包装の品質管理 (QC) の問題を解明する方法。
- 包装材料の分析による偽造医薬品の検出。高品質の偽造医薬品およびその包装へのアクセスは、非常に制限されています。そのため、本研究で分析した材料は、偽造品と純正品の包装に見られる組成の違いを代表するものです。
- USP 医薬品包装規制の <661.1> 章『Plastic Materials of Construction (プラスチック構成材料)』に従った、Cary 630 FTIR のアプリケーション (1)。

USP <661.1> 章

USP <661.1> 章『Plastic Materials of Construction (プラスチック構成材料)』では、あるプラスチック材料が医薬品包装システムの構成に適しているかどうかを判断するための試験方法を規定しています (1、2)。

この章では、赤外線分光分析 (IR) を用いて、医薬品包装システムを構成するのに使用されるプラスチック材料を同定することを要求しています。IR 分光光度計は、「透過モードで測定できるか、または内部反射アクセサリを搭載できる」必要があります (1)。

USP 総則 <854> では、中赤外分光光度計の機器適格性評価の要件について概説しており、減衰全反射 (ATR) 分光分析を内部反射手法の 1 つとして説明しています (3)。さらに、USP 総則 <197> では、FTIR を適切な同定手法と認めており、「公定モノグラフにおいて化学的同定に最も広く使用されている手法」と位置付けています (4)。

Cary 630 FTIR 分光光度計は、USP が要求する性能仕様に適合しています。また、USP <661.1> 章 (または、<661.1> 章の早期導入が実施されていない場合は USP <661> 章) に従い、医薬品包装システムの構築に使用されるプラスチック材料を同定するのに使用することができます。USP <661.1> 章は、2025 年 12 月 1 日に正式に制定されています。ただし、USP 総則 <659> では、<661.1> 章の早期導入を認可しています。<661> 章に規定された要件は、<661.1> 章が採用されるまで適用されます (5、6)。

使用機器

本研究では、KBr 光学系を備え、ダイヤモンド ATR モジュールを搭載した Agilent Cary 630 FTIR を使用しました^a。Agilent MicroLab FTIR ソフトウェアを使用してデータを取り込み、サンプルスペクトルをスペクトルライブラリ内の標準ポリマーのスペクトルと自動的に比較しました。MicroLab ソフトウェアは、説明画像と直感的なソフトウェア設計を用いて、分析ワークフローを手順に従ってガイドする、使いやすいソフトウェアです (図 1)。



図 1. FTIR 分析用の MicroLab ソフトウェアは、取り付けられたサンプリングモジュールを自動的に認識し、適切なパラメータを適用します。このソフトウェアは、説明画像を用いて、分析ワークフローを手順に従ってナビゲートします。データ取り込み後に直接表示される色分けされた結果により、データを迅速かつ直感的に確認することができます。

MicroLab Pharma は、Cary 630 FTIR 用のオプションソフトウェアパッケージです。このソフトウェアは、規制環境内のユーザーを支援しており、21 CFR Part 11 や EU Annex 11 などの電子記録に関する規制への準拠を実現するのに役に立つツールを提供します。

^a ZnSe 光学系を備えた Agilent Cary 630 FTIR は、<661.1> 章で規定されている 3800~650 cm⁻¹ のスペクトル範囲にも対応しています。また、この章に従った、プラスチック構成材料の同定にも使用することができます。

材料と実験方法

プリスターパックに包装された市販の液体カプセルの風邪薬とインフルエンザ薬は、薬局で購入しました。全部で5種類の後発医薬品およびストアブランド医薬品と、4種類の先発医薬品を購入しました。各プリスターパックサンプルの透明ポリマープリスターの内側と外側（図 2A）の分析を実施した後、外面ホイル（蓋）の印刷されていない部分（図 2B）の分析を実施しました。

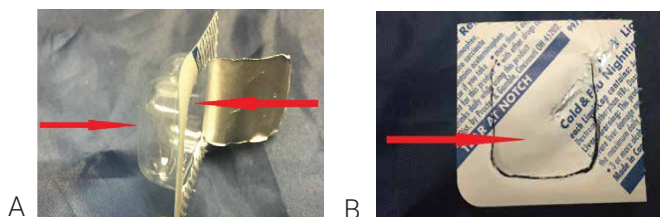


図 2. FTIR により分析した、液体カプセルの風邪薬とインフルエンザ薬のプリスターパック領域は、次のとおりです。(A) 透明ポリマープリスターの内側と外側、および (B) 外面ホイル（蓋）の印刷されていない領域。

これらのサンプルの FTIR スペクトルは、Cary 630 FTIR ダイヤモンド ATR モジュールを使用して、次の測定パラメータにより取り込みました。

- － スペクトル範囲：4000 ～ 650 cm^{-1}
- － 各スペクトルは積算回数 64 回で測定
- － 分解能 4 cm^{-1}

結果と考察

包装材料の特性解析

市販の後発医薬品と先発医薬品の包装を比較しました。多くの場合、プリスターパックの透明プラスチック材料は、ポリマー二層で構成されています（図 2A）。蓋またはホイル（図 2B）が、プラスチックプリスターに接着剤で貼り付けられており、医薬品を密閉しています。完全なプリスター包装により、医薬品に対して乾燥し安定した環境を提供します。プリスターに使用される二層ポリマーの組成は、プリスターパックの水蒸気の透過性に大きな影響を与えます。水蒸気の透過性の程度は水蒸気透過率 (WVTR) として測定します。

ポリ塩化ビニル (PCV) の同定

硬質ポリ塩化ビニル (PCV) は、業界標準のプリスターパック材料であり、WVTR が低く熱成形特性が優れています。このため、PCV はテストした各プリスターパックの少なくとも一層で使用されていました。最もベーシックで安価なプリスターパックの構成は PVC/PVC 二層で、テストした 5 つの後発品の風邪薬の 1 つで使用されていました。本研究の後半で説明するように、内側の層として PVC が使用されているすべての先発医薬品において、外側のプリスター層には、ポリクロロトリフルオロエチレン (PCTFE) が使用されていました。

図 3 では、後発品の外側のプリスター層（赤色）に、先発品の内側のプリスター層（紫色）を重ね合わせて比較しています。1736 cm^{-1} での弱いエステルカルボニルバンドの存在により示されるように、プリスターポリマーは、約 2 ～ 3 % のポリアクリレートやポリ酢酸ビニルなどの共重合体を含む PVC です。図 3 に示すように、この共重合体の濃度はメーカーによって異なります。そのため、1736 cm^{-1} のバンドは、QC チェックや純正の包装材料の確認に使用することができます。

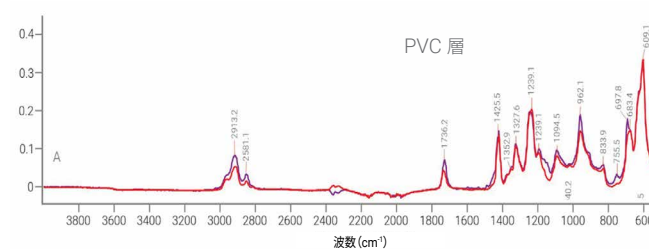


図 3. ダイヤモンド ATR モジュールを備えた Cary 630 FTIR で取り込まれた、市販の風邪薬の透明プリスターポリマーの FTIR スペクトル。後発品の外側のプリスター層（赤色）に、先発品の内側のプリスター層（紫色）を重ね合わせて表示しています。1736 cm^{-1} のバンドは、約 2 ～ 3 % のポリアクリレートやポリ酢酸ビニルなどの共重合体が存在していることを示しています。

試験した一部の PVC 層では、スチレンブタジエンが共重合体として同定されましたが、製品間で濃度に多少のばらつきが見られました（結果は示していません）。スチレンブタジエン共重合体は、多くの場合、スチレンブタジエンゴム (SBR) またはスチレンブタジエンスチレン (SBS) と呼ばれます。SBR は、プリスターパックの熱成形や物理的性能特性を向上させるために、PVC 配合組成に付加されるものと考えられます。

図 4 では、別の先発品の内側の PVC のスペクトル（赤色）に、後発品の外側の PVC のスペクトル（青色）を重ね合わせて表示しています。赤色のスペクトルではさらに、SBR 吸収バンドが 3026 cm^{-1} 、2915 cm^{-1} 、2850.5 cm^{-1} 、1639 cm^{-1} 、1601 cm^{-1} 、1492 cm^{-1} 、964 cm^{-1} 、911 cm^{-1} 、755.5 cm^{-1} 、698 cm^{-1} で観察されます。これらの吸収バンドの強度は、PVC 中の SBR の濃度と正比例しています。Cary 630 FTIR および MicroLab FTIR ソフトウェアを使用することにより、SBR の濃度を高精度で測定することができます。

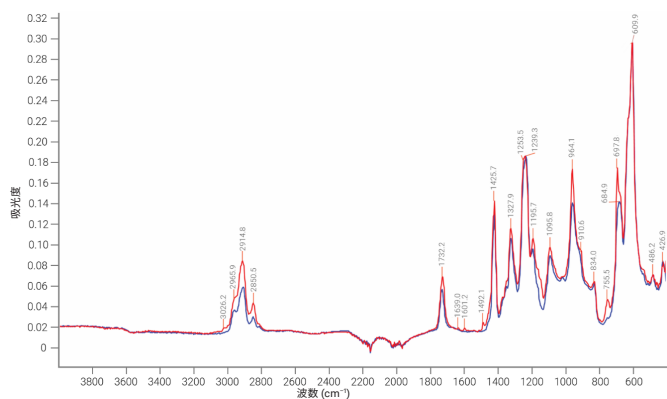


図 4. 後発品の PVC の外側のプリスター層（青色）と先発品の内側のプリスター層（赤色）の FTIR スペクトルの重ね合わせ。先発品の材料では、PVC に SBR 共重合体を付加していることが示されました。

SBR 含有量を自動的に計算してレポートする MicroLab メソッドにより、共重合体中の SBR のルーチン分析において、迅速かつ容易なワークフローを実現します。このソフトウェアでは、未知の材料と既知の材料との違いの程度を示すために、緑色、黄色、赤色のしきい値を設定することができます。QA/QC や偽造品分析においては、警告レベルを「良好」、「限界」、または「重大」に設定することができます（図 5）。

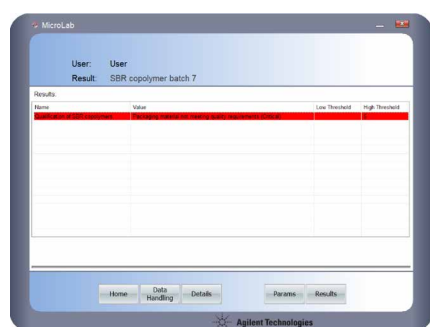


図 5. MicroLab ソフトウェアは、包装材料サンプルの SBR 含有量を自動的に計算します。データ取り込み直後に、メソッドのしきい値設定に従い、対処が必要かどうかに応じた結果が色分けされてレポートされます。

プリスターポリマー中の少量の SBR 共重合体を検出する FTIR の機能は、偽造品の同定手法として使用することができます。包装の真正性を簡単に検証するために、特定の赤外線サインのある化合物を、医薬品の一次または二次包装に付加することができます。

ポリ塩化ビニリデン（PVDC）の同定

一般的に、後発品のプリスターパックの外側の層には PVC が使用され、製品や蓋に接触する内側の層にはポリ塩化ビニリデン（PVDC）が使用されます。PVDC の層により、WVTR は 5 ～ 10 倍低くなりますが（7）、プリスターパックの製造コストは高くなります。図 6 は、Cary 630 ダイヤモンド ATR で取り込んだ、後発医薬品サンプルの 1 つの PVDC 組成層の FTIR スペクトルを示しています。

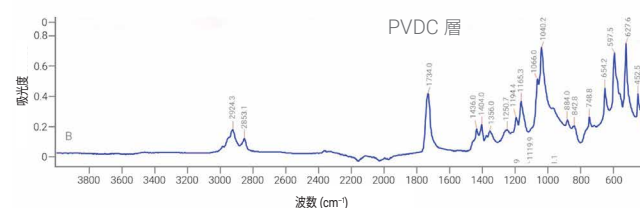


図 6. PVDC と同定された、後発医薬品の透明プリスターパックの接触する内側の層の FTIR スペクトル

予想に反して、他の後発医薬品のプリスターパックの 1 つでは、外側の層に PVDC コーティングが施されており、薬が接触する内側の層が PVC でした。プリスターパックの組成の違いは、偽造品の再包装作業においては見落とされやすいため、医薬品が純正品ではないことの証拠として、FTIR データが使用されます。

ポリクロロトリフルオロエチレンの同定

すべての先発品の風邪薬には、3 番目のタイプのプリスターパック組成が使用されていました。図 7 に示すように（緑色のスペクトル）、ポリクロロトリフルオロエチレン（PCTFE）が外側の層で使用されており、PVC が内側の層で使用されていました。PCTFE は、PVC と比較して WVTR が 15 倍低くなりますが、同等の WVTR を示す PVC/PVDC 材料よりも 4 ～ 5 倍高価になります（8）。

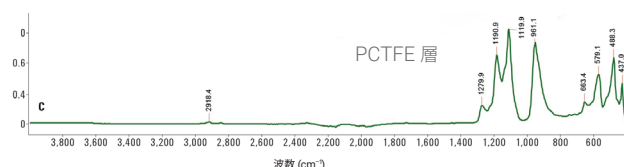


図 7. PCTFE と同定された透明プリスターの FTIR スペクトル

偽造品の包装の同定における FTIR のアプリケーション

FTIR 分析の最も重要な利点の 1 つは、単一サンプルの複数の部分を高速測定できることです。この機能により、製造時における追加の QA が可能になり、偽造品アプリケーションにおいて改ざんの証拠が提供されます。図 8 は、プリスターパックの裏当て紙の分析を用いて、FTIR により偽造品の包装を同定した例を示しています。先発品であっても後発品であっても、ほとんどのプリスターパックの裏には、アルミホイルに貼り付けられた結晶セルロース紙が使用されています（図 8、赤色）。ある先発品のプリスターパックの IR 分析（図 8、青色）は、高濃度の混合材料を含むポリマー裏当て材を使用していることを示しました。

ポリマー裏当て材の IR スペクトルにより、スチレンアクリレート共重合体（ 3060 cm^{-1} 、 3026 cm^{-1} 、 1729 cm^{-1} など）と、高濃度の炭酸カルシウム（ 1420 cm^{-1} 、 874 cm^{-1} ）およびカオリン粘土（ 3690 cm^{-1} 、 1026 cm^{-1} 、 910 cm^{-1} など）を同定しました。比較的低濃度のスチレンアクリレート共重合体の検出は、IR-センシティブなポリマーを添加することが、偽造品のプリスターパックを効果的に同定する指標となることも示しています。

指紋のような特徴的な FTIR スペクトルにより、包装の取り替えが発生したかどうかを迅速に特定することができます。ATR サンプルングモジュールを備えた Cary 630 FTIR を使用することにより、一次包装と二次包装の両方を測定して、既知の参照標準と比較することができます（5）。一次包装とは、プリスターパックなど、製品と直接接触する包装のことであり、二次包装とは、風邪薬の箱など、一次包装材と直接接触する包装のことです。

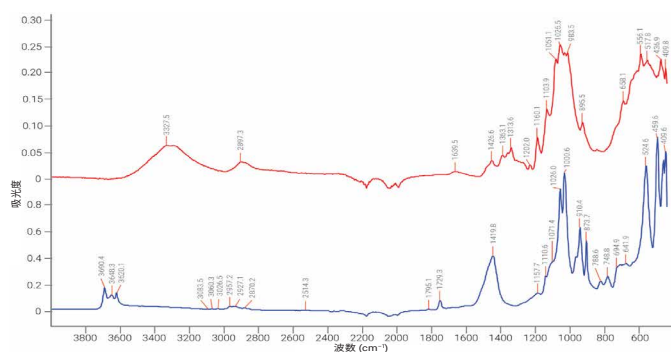


図 8. ダイヤモンド ATR モジュールを備えた Agilent Cary 630 FTIR を用いて取り込んだ、風邪薬プリスターパックの裏当て紙の FTIR スペクトルの重ね合わせ。赤色：微結晶セルロース。青色：スチレンアクリレート共重合体。ほとんどのプリスターパックで結晶セルロースの裏当て（赤色）を使用していますが、1 つの先発品ではスチレンアクリレート共重合体（青色）を使用しており炭酸カルシウムとカオリン粘土の非常に強いバンドも観測されています。

Agilent Cary 630 FTIR および USP <661.1> 章コンプライアンス

USP <661.1> 章では、「包装システムを構成するのに、十分に特性解析された材料を使用することが、その包装システムが使用目的に適していることを保証するための主要な手段である」ことを認めています。包装システムの構成にプラスチック材料を検討する場合、その材料を、<661.1> 章に従って特性解析する必要があります。次の特性を規定する必要があります。

- ポリマーの同定
- 生物学的活性
- 一般的な物理化学的性質
- 組成
- 抽出可能な元素

<661.1> 章では、赤外線分光分析による次のポリマーの同定について説明しています。

- 環状オレフィン
- ポリアミド 6
- ポリカーボネート
- ポリエチレン
- ポリエチレンテレフタレート
- ポリエチレンテレフタレート G
- ポリ(エチレン-酢酸ビニル)
- ポリプロピレン
- ポリ塩化ビニル
- ポリ塩化ビニル、可塑化

USP では、FTIR により測定可能なこれらのポリマーの参照標準を販売しています。<661.1> 章の範囲においては、サンプルの吸光スペクトルが、USP 参照標準物質の吸光スペクトルと実質的に同等である場合、そのサンプルは同定されています。リストに含まれていない物質は、「未記載物質」と呼ばれます。未記載物質は、特性解析して、<661.1> 章に記載された物質と同等の許容基準に適合する必要があります。

USP <197> 章によれば、未知サンプルのスペクトルを、同時に測定された USP 参照標準のスペクトル、または USP 参照標準の保存されているスペクトルと比較することが可能です。保存されている USP 参照標準のスペクトルと比較に使用する場合、未知サンプルのスペクトルは、参照物質のスペクトルを取り込んだ際と同等の機器および動作条件を用いて取り込む必要があります。

Cary 630 FTIR を使用する場合、USP 認定の標準ポリマーの FTIR ATR スペクトルを、MicroLab ソフトウェア内のスペクトルライブラリに追加することにより、ポリマー同定を実施します。そのうえで、未知ポリマーの IR スペクトルを測定して、USP <661.1> 章のライブラリに対して検索します。図 9 に示すように、MicroLab ソフトウェアは、未知サンプルの IR スペクトルを、USP <661.1> 章のライブラリスpektrルと自動的に重ね合わせて表示します。

一致の品質は、0 ~ 1 の範囲のヒットクオリティインデックスを提供するアルゴリズムを用いて、自動的に定量されます。完全一致の場合は 1.000 になります。ただし、同一のポリマーであれば、通常、ヒットクオリティインデックスは > 0.98 になります。

図 9 で測定された PVC サンプルは、先発品の風邪薬の内側のプリスターポリマー層から採取しています。0.996 というほぼ完全一致のインデックスは、PVC と SBR の共重合体を示しています。添加物や共重合体の配合など、テストサンプルと参照標準との間のわずかな違いは、ヒットクオリティインデックスの結果に影響を与えます。例えば、SBR を含まない PVC プリスターパックポリマーは、リストでは 2 番目のヒットで示されており、0.964 という非常に低いヒットクオリティインデックスを示しています。

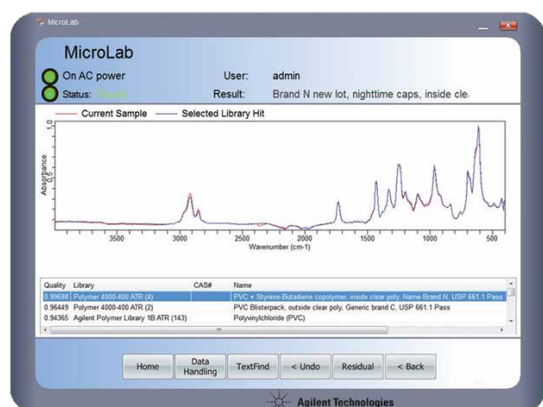


図 9. Cary 630 FTIR MicroLab ソフトウェアによる FTIR ATR ライブラリ検索の結果。未知サンプル（赤色のスペクトル）は、プリスターポリマーです。先発品および後発品のプリスターから作成された、USP <661.1> 章の既知のポリマーのライブラリに対して検索を実施しました。ヒットクオリティが一番高いものは、ライブラリの物質である PVC と SBR の共重合体（青色のスペクトル）とほぼ完全に一致しています（ヒットクオリティ 0.99698）。

結論

Agilent Cary 630 FTIR とダイヤモンド ATR モジュールを組み合わせると、先発品および後発品の風邪薬用のプリスターパック材料の違いを、迅速かつ容易に特定することができます。

本研究では、先発医薬品に使用される一次包装は、後発医薬品のプリスターに使用される一般的な PCV よりも高価なプリスターポリマー二層組成で構成されていることがわかりました。同じ PVC 材料であっても、異なる先発品のプリスターには異なる量のスチレンブタジエン共重合体が含まれており、Cary 630 FTIR で検出して高い精度で測定することができます。

MicroLab ソフトウェアでのライブラリ検索メソッドを用いた Cary 630 FTIR のポリマーの同定能力により、USP <661.1> 章で要求されるポリマースクリーニングが実施できることが示されました。このソフトウェアにより、ポリマーテストサンプルの FTIR スペクトルを、USP <661.1> で規定されている参照材料のライブラリにあるスペクトルと自動的に比較し、ヒットクオリティインデックスの値を提供しました。ヒットクオリティインデックスの値は、サンプルが USP ポリマー参照標準とどの程度一致しているのかを示す、客観的で定量化可能な指標です。

今回の作業で観察されたスペクトルの違いの多くはわずかなものですが、きわめて重要です。これにより、包装に使用されるポリマーの意図的ではない違いを特定することができ、それが製品の品質問題や多額の費用を要する製品リコールにつながる可能性があります。また、偽造医薬品を示す場合もあります。包装材料がメーカーの標準と一致していない場合、薬物もメーカーのものでない場合があります。

Agilent Cary 630 FTIR が、偽造医薬品、QC、USP <661.1> 章コンプライアンスの問題を特定するための機能と適応性を備えていることが実証されました。

参考文献

1. USP 43-NF 38 General Chapter <661.1>, Plastic Materials of Construction. Chapter will become official December 1, 2025
2. USP 43-NF 38 General Chapter <1661>, Evaluation of Plastic Packaging Systems for Pharmaceutical Use and their Material of Construction
3. USP 34-NF 38 General Chapter <854>, Mid-Infrared Spectroscopy
4. USP 43-NF 38 General Chapter <197>, Spectrophotometric Identification Test
5. USP 43-NF 38 General Chapter <659>, Packaging and Storage Requirements
6. USP 43-NF 38 General Chapter <661>, Plastic Packaging and their Material of Construction
7. R. Pilchik, Pharmaceutical Blister Packaging, Part I: Rationale and Materials, Pharm. Technol. 2000, 24 (11), 68–78
8. Sepha Ltd. And Service Industries, “Considerations For Selecting Blister Packaging Materials For Pharmaceutical Products” Pharmaceutical Online, 2012, retrieved from <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/selecting-blister-packaging-materials-for-pharmaceutical-products-0001>

詳細

本文書のデータは代表的な結果を記載したものです。アジレント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/ftir をご覧ください。

ホームページ

www.agilent.com/chem/jp

カスタムコンタクトセンタ

0120-477-111

email_japan@agilent.com

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。

DE44361.7338078704

アジレント・テクノロジー株式会社
© Agilent Technologies, Inc. 2026
Printed in Japan, June 15, 2021
5991-6978JAJP