

API含有エクストルージョン フィルムのオフラインおよび オンラインラマン分光法

特長

- PAT イニシアチブに準拠したリアルタイムの in situ プロセス理解
- 固体状態の定性分析および組成の定量分析
- 同じ技術を使用したオフラインのラボ分析とオンラインのプロセス分析

概要

米国食品医薬品局 (FDA) のプロセス分析技術 (PAT) イニシアチブは、「クオリティ・バイ・デザイン」を実現するための枠組みを提供します。このイニシアチブでは、製薬プロセスをリアルタイムかつ in situ (その場) で理解するためにアナライザ技術が使用されます。このプロセス理解は、効果的な管理限界、重要品質特性、合理的な仕様を開発するために利用できます。ラマン分光法は、オフラインのラボ分析とオンラインおよびインラインのプロセス分析に同じように適しているため、PAT アプリケーションに特に役立ちます。

ますます重要性を増している薬物送達システムの 1 つに、治療化合物を局所的に送達するためのホットメルト押出製剤があります。他の多くの分析技術では可塑剤や添加剤の抽出が必要ですが、ラマン分光法ではサンプルの調製が不要です。

実験

本稿では、Rxn-10 プローブおよび非接触式オプティックを備えたラマン分光計を使用して、ケトプロフェンを含むポリエチレンオキシド (PEO) 押出フィルムを、ラボ環境と稼働プロセスラインの両方で分析した結果を評価しました。

オフライン分析

オフライン分析は、押出フィルムにプローブと非接触式オプティックの焦点を合わせることで実施しました。各スペクトルの露光時間は 30 秒でした。図 1 には、ケトプロフェンサンプルの未処理のオフラインラマンスペクトルが含まれています。

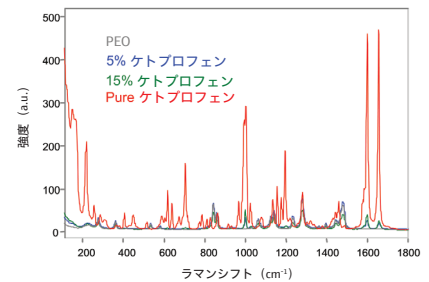


図 1: ケトプロフェンフィルムのオフラインラマンスペクトル

ベースラインの変動をなくすため、データの 2 次微分処理が行われました。主要な変動領域は 985 ~ 1030 cm⁻¹ (図 2) です。

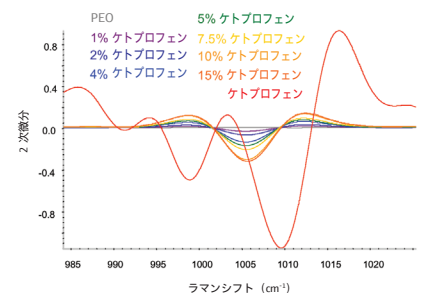


図 2: 注目されるスペクトル領域におけるケトプロフェンの 2 次微分スペクトル

押出フィルム中のケトプロフェンには、結晶性の純粋なサンプルと比較してスペクトルの違いが見られます。このスペクトルの変化は、ケトプロフェンが押出成形により非晶質化するという解釈と一致します。したがって、ラマン分光法では、組成に関する定量的な情報に加えて、サンプルの結晶形態に関する定性的な情報も得ることができます。

① このアプリケーションノートに記載されているラマン分光計とプローブはすべて、Kaiser ラマンテクノロジーを搭載した Endress+Hauser 製品です。

ケトプロフェンフィルムのオフライン分析のキャリブレーション結果を図3に示します。重回帰分析 (MLR) 法を用いて、このデータセットに得られたキャリブレーション係数は 0.9979 となり、このとき 998 cm^{-1} の第1波長シフトと 886 cm^{-1} の第2波長シフトが使用されました。後者のバンドは、比率バンドとして使用されました。優れたキャリブレーション係数は、ラマン分光法によって得られたデータが、このサンプル中のケトプロフェンの既知量とよく相関していることを示しています。

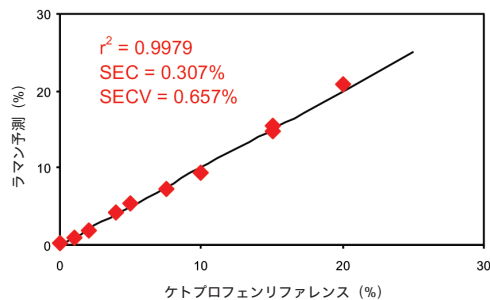


図3：オフラインのケトプロフェン測定のカリブレーションデータ。SEC = キャリブレーションの標準誤差、SECV = クロスバリデーションの標準誤差

オンライン分析

同じラマン分光計を用いて、フィルムの押出しと同時にデータを取得して、オンライン分析を実施しました。ラマンプローブは移動するフィルムの上に設置され、スペクトルが連続的に取得されました。オンライン分析における各スペクトルの露光時間は 60 秒でした。

図4は、ケトプロフェン押出しによる2次微分スペクトルを示しています。オフライン測定と比較して、移動するフィルムラインではより多くのノイズが観測されたため、データ分析では部分最小二乗 (PLS) モデルが使用されました。検量線モデルを図5に示します。3因子 PLS 方程式を用いて、波長シフト範囲を $506 \sim 1616\text{ cm}^{-1}$ とした場合、相関係数は 0.9966 となり、サンプル中の既知のケトプロフェン含有量と優れた一致を示します。データは、 $1409 \sim 1524\text{ cm}^{-1}$ のピーク領域に正規化されました。

PLS モデルの結果は、ケトプロフェンの濃度を製造中にオンラインで正確に測定できることを示しています。

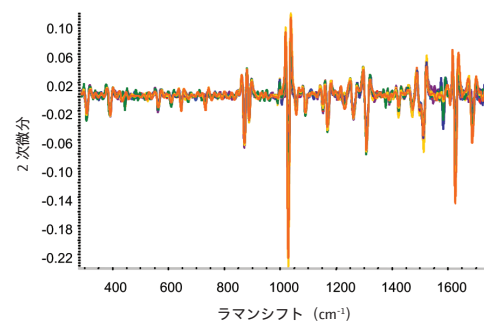


図4：オンラインのケトプロフェン測定の2次微分スペクトル。ケトプロフェンの含有量が 2.5%、5%、7.5%、10%、15%、20% の場合のスペクトルがそれぞれ複数含まれています。

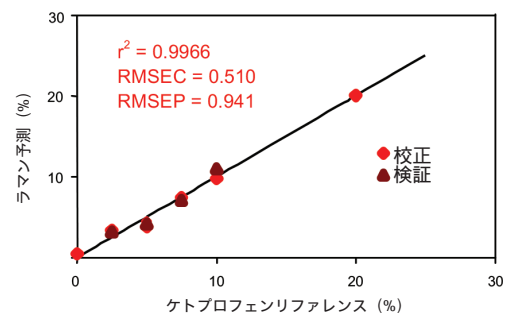


図5：オンラインのケトプロフェン測定のカリブレーションデータ。RMSEC = キャリブレーションの二乗平均平方根誤差、RMSEP = 予測の二乗平均平方根誤差

結論

ラマン分光法は、この PAT アプリケーションに最適であり、リアルタイムのプロセス理解を可能にすることが実証されました。オフラインおよびオンラインの両方でラマン分光法によって得られたデータは、これらのサンプル中の既知のケトプロフェン含有量と極めてよく一致しています。そのため、ラマン分光法は、オフラインのラボ QA/QC サンプルとオンラインのプロセスラインの両方を分析するために効果的であることが証明され、プロセス分析と検量線モデルの効率的な開発を実現します。

参考資料

1. <http://www.fda.gov/cder/ops/pat.htm>