

医薬品錠剤中の分解物の定量化

概要

患者は通常、医薬品を投与される際に経口摂取可能な錠剤を望みます。世界中で販売されている医薬品の70%を固形剤（錠剤とカプセル）が占めています。

あらゆる医薬品製剤において、分解が重要な問題となっています。有効成分の分解傾向は、安定性試験によって調査されます。このような研究では、一定期間さまざまな条件にさらされたサンプル中の有効成分を測定します。安定性試験における課題の1つは、分解挙動を統計的に評価しなければならないことです。一般的に、サンプルは破壊的に分析されます。試験期間全体を通して同じ投与単位を維持できる非破壊的な方法があれば、評価の精度と利便性が向上します。

近年、ラマン分光法による定量分析への関心が急激に高まっています。しかし、品質管理アプリケーションにおける定量化のためのラマン分光法の使用には、代表的でないサンプリング（サブサンプリング）とサンプルの焦点に一貫性がないという2つの大きな欠点がありました。従来のラマン測定は、小さなスポットサイズの入射レーザーを用いて行われます。このため、静的な固形分測定では、測定値がサンプル全体を代表していることが保証されないため、問題が生じます。

サブサンプリングを最小限に抑えるために、多くのソリューションが提案されています。最も一般的なものは自動化ですが、サンプルの配置に一貫性がないとラマン信号強度が低下する可能性があるため、サンプルを移動させることなく、優れたサンプル分析を実現するソリューションが望まれます。また、サンプルの焦点に対する測定感度も低減できるソリューションが必要とされます。

広範囲測定プローブを備えたラマン分光計は、この両方の欠点に対する新たな解決策となります。本稿では、錠剤製剤中の分解物のラマン定量化アプリケーションについて説明します。

実験

サンプルとなったのは、市販のプロセミド素錠です。分解物は錠剤質量の0%～1.56%の範囲とされ、この分解物レベルの範囲は、異なるバッチの錠剤を異なる条件下で異なる期間保存することにより達成されました。各バッチの公称分解レベルをHPLCで測定し、各バッチの平均値を定量分析の基準値としました。

スポットサイズ3 mmの非接触式プローブを備えた、785 nmで動作するラマン分光計を用いて、サンプルの非侵襲的測定が行われました。各スペクトルは、1スキャン30秒、約150 mWの出力で取得されました。

データのケモメトリクス処理には、Pirouette® (Infometrix、ワシントン州ボセル) が使用され、また、主成分分析 (PCA) を用いてデータのスクリーニングが行われました。定量分析には、部分最小二乗 (PLS) 回帰法が使用されました。

結果

プロセミド錠剤のスペクトルを図1に示します。図中の矢印は、分解物のスペクトル特性が視覚化される領域を示しています。

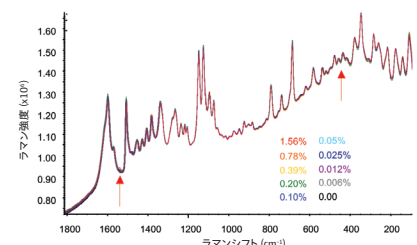


図1：さまざまな分解物含有量のプロセミド錠剤のラマンスペクトル

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。

特長

- 錠剤の非破壊分析
- 分解物の定量化
- サブサンプリングと焦点効果の解消

図2は、図1のスペクトルの2次微分を拡大して重ね合わせたものです。この数学的操作により、ピークの最大値は最小値になります。また、2次微分によりベースラインが正規化されると、スペクトルの比較が容易になります。この処理により、分解物のスペクトル特性がどこから現れ始めるかが明確になります。

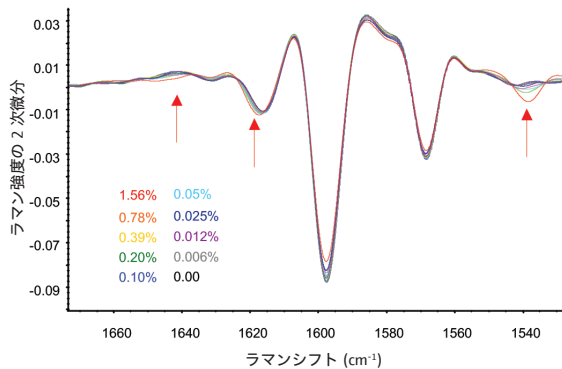


図2: 錠剤スペクトルの2次微分処理

データの定量分析は、4因子PLSモデルを用いて行われました（図3）。相関係数は0.9980、キャリブレーションの二乗平均平方根誤差（RMSEC）は0.030%でした。クロスバリデーションでは、端点のサンプルを除外した場合に、若干の非線形性が示されました。クロスバリデーションの二乗平均平方根誤差（RMSECV）は0.17%でした。キャリブレーションのサンプルを増やすことで、本手法の堅牢性が高まると考えられます。しかし、これらの結果は、分解物レベルをモデル化できることを示しています。

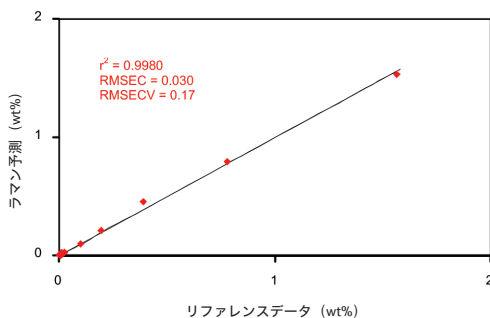


図3: 4因子PLSモデルの結果

図4は、分解物を表す指紋領域内のバンドを特徴付ける、拡大された2次微分スペクトルを示しています。これらのスペクトルから、データは錠剤質量の0.1%未満、場合によっては0.05%程度までリニアであることが示唆されます。

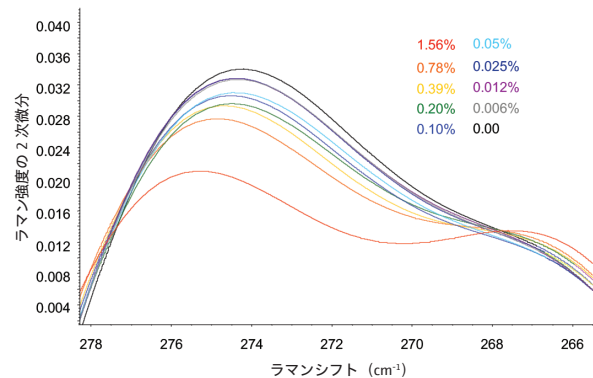


図4: 2次微分スペクトルのリニアリティを実証

結論

本研究により、ラマンプローブを使用することで、固体サンプル中の成分の定量化が可能であることが実証されました。これまで、静的サンプルに対するラボでの定量ラマン分析は、サンプルの焦点が一定せず、代表的なサンプリングができないために阻まれてきました。大きな被写界深度と大きなスポットサイズ（一般的なラマン測定は200 μm未満よりも桁違いに大きい）の両方を実現する新しい設計手法を採用することで、非接触式プローブはこれらの問題を解決します。

錠剤全体に含まれるフロセミドの分解物（錠剤質量の0%～1.56%の範囲）の非破壊定量により、分析対象物の含有量が0.1%以上の場合にはこの手法が有効であることが証明されました。入射する励起放射光に大きなスポットサイズを採用することで、優れた代表サンプリングが可能になり、より信頼性の高い測定が実現します。ここに示された結果により、非接触式プローブがラマン分光法を用いた錠剤製剤の定量分析に適していることが明らかになりました。