

PROXIMAL BALLPROBE® (広域型プローブ)

複数結晶形を含有する製剤を用いた 広域型ラマンプローブ有効性の評価

実験の目的

2019年にラマン分光法は第十七改正日本薬局方第二追補へ「ラマンスペクトル測定法」として記載された。同分光法は非接触・非破壊で有効成分の定量評価に有効⁽¹⁾なことが知られ、近年は反射法に加え、透過法や^(2, 3)有効成分の結晶多形の評価に有効である報告は多数ある。^(1, 4)プロセスの工程管理とくに有効成分の定量では近赤外分光法が有効であるとの報告⁽⁵⁾もあるが、不均一に分散した有効成分の定量的な評価が困難であるとの報告もある。⁽⁶⁾そこで広範囲の領域からラマン散乱光の収集が可能な広域型ラマンプローブの有効成分の複数の結晶形の定量的評価の実用性を評価・検討を実施した。

実験に用いた試料および装置

本実験では有効成分としてインドメタシン20%と添加剤として乳糖80%を含有したモデル製剤を準備した。インドメタシンの結晶形 (α , γ) の含有量を変化させて有効成分と添加剤を物理的混合を行った後、錠剤成型器で錠剤を準備した。(Table 1) 頻用されている外径1/2標準プローブと広域型プローブを使って得られた検量線のR²乗値を使って広域型プローブの有用性を評価した。Fig. 1に実験に用いたプローブを示す。

錠剤の処方		結晶形の含有率		
	割合(%)	インドメタシン α 形	インドメタシン γ 形	割合 (%)
有効成分 インドメタシン	20	10	90	100
添加剤 乳糖	80	30	70	100
錠剤の総質量は200mg		50	50	100
		70	30	100
		90	10	100

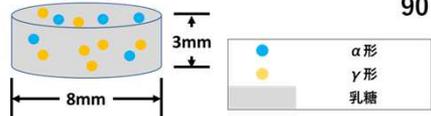


Table 1

1/2インチ標準プローブ 広域型プローブ

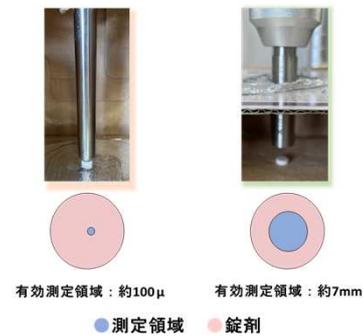


Fig. 1

測定条件および解析

すべての錠剤は同じ測定条件を用いた。スペクトル測定には励起レーザー波長が785nmを搭載したAll IN One® (Marqmetrix Inc. WA U.S.A.)を用い、スペクトル分解能は6cm⁻¹、露光時間は0.1秒で積算回数は10回とした。また測定領域は100~3200cm⁻¹である。ベースライン補正などのデータ処理とPLS2解析にGrams AIとIQバージョン9.3 (Thermo Fisher Scientific Inc. MA U.S.A.)を使用した。解析領域は1726~1550cm⁻¹でバリデーションにLeaveOneOutを採用したPLS2を使って検量線を得た。

結果と考察

①インドメタシンのラマンスペクトル

インドメタシンの α , γ 形と乳糖のラマンスペクトルをFig. 2に示す。インドメタシンには1726~1550cm⁻¹の領域で複数のピークを確認できるが乳糖にはない。さらに α 形は1649cm⁻¹に γ 形には1698cm⁻¹に特異的なピークがあり結晶間でラマンスペクトルの差異も確認した。

錠剤中の各成分のラマンスペクトル

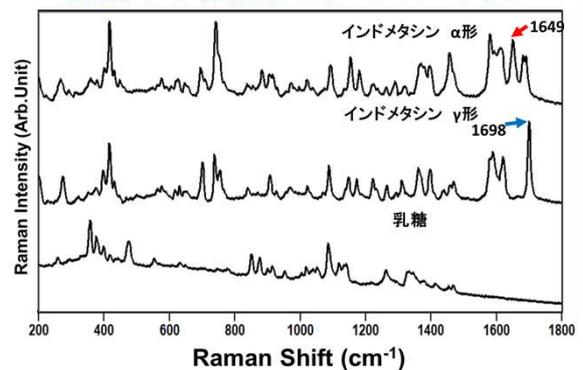


Fig. 2

【参考文献】

- (1) Esmonde-White K. A., Cuellar M., Uerpmann C., Lenain B., Lewis I. R., Anal. Bioanal. Chem., 409, 637–649 (2017).
- (2) Shimamura R., Koide T., Hisada H., Inoue M., Fukami T., Katori N., Goda Y., Drug Dev. Ind. Pharm., 45, 1430–1436 (2019).
- (3) Inoue M., Osada T., Hisada H., Koide T., Fukami T., Roy A., Carriere J., Heyler R., Anal. Chem., 91, 13427–13432 (2019).
- (4) Hédoux A., Guinet Y., Derollez P., Dudognon E., Correia N. T., Int. J. Pharm., 421, 45–52 (2011).
- (5) De Beer T., Burggraef A., Fonteyne M., Saerens L., Remon J. P., Vervaet C., Int. J. Pharm., 417, 32–47 (2011).
- (6) Heinz A., Savolainen M., Rades T., Strachan C. J., Eur. J. Pharm. Sci., 32, 182–192 (2007).

②FactorLoadingとインドメタシンのスペクトル比較

PLS解析から得られたFactorLoadingをFig. 3 a, bに示す。広域型プローブを使って得られたラマンスペクトルのPLS解析から得られたFactorLoading 1は1578や1649cm⁻¹にピークを持ちα形スペクトルにも同等程度の位置と強度を持つピークを確認し、FactorLoading 2は1578や1698cm⁻¹にγ形に特異的ピークを持つことが分かった。(Fig. 3 a) 一方1/2インチ標準プローブから得られたFactorLoading 1にα形に特異的ピークはなく、FactorLoading2にはγ形に特異的な1620cm⁻¹と1588cm⁻¹にピークを確認したが、1698cm⁻¹にピークを確認できなかった。(Fig. 3 b)

FactorLoadingと成分スペクトル比較 (広域型プローブ)

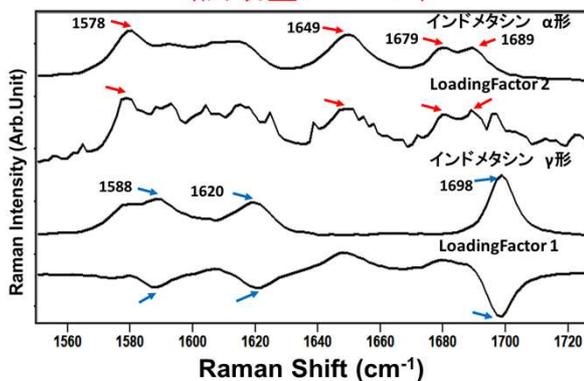


Fig. 3 a

FactorLoadingと成分スペクトル比較 (1/2インチ標準プローブ)

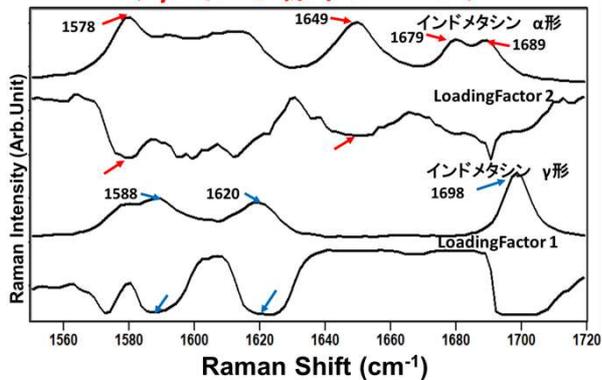


Fig. 3 b

③検量線の比較

PLS解析から得られたα形、γ形の検量線の精度は広域型においては、R²値は0.9944と0.9924 (Fig. 4 a)であった一方、1/2インチ標準プローブでは0.6189と0.7179であり (Fig. 4 b)、両者の精度に明瞭な違いを確認した。また広域型ではサンプル数 (n数) を変化させてもR²乗値違いは微弱であった。(Table 2)

各成分の検量線(広域型プローブ) (インドメタシン α, γ 形) Number of samples : 3

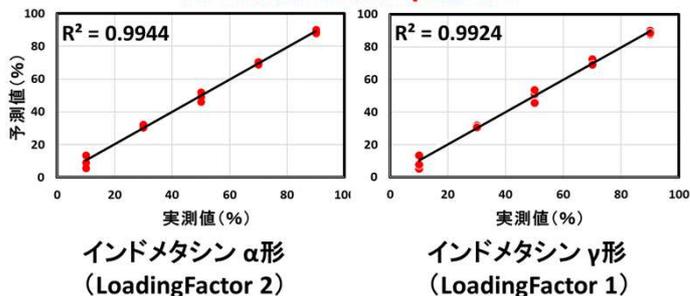


Fig. 4 a

各成分の検量線(1/2標準インチプローブ) (インドメタシン α, γ 形) Number of samples : 3

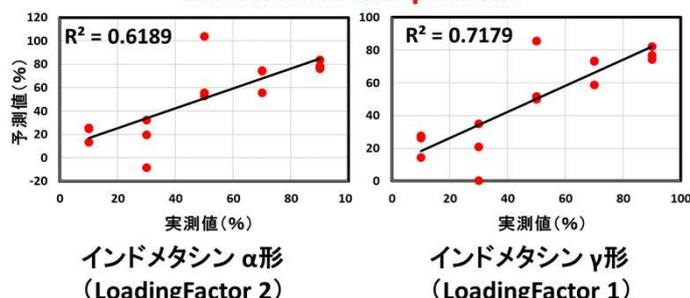


Fig. 4 b

各成分の検量線(広域型プローブ) R²乗値とサンプル数関係

	n=1	n=2	n=3
インドメタシン γ形 Factor 1	0.9895	0.9927	0.9924
インドメタシン α形 Factor 2	0.9881	0.9935	0.9944

Table 2

まとめ

1) ラマン分光法は原薬結晶形の識別、製剤中の有効成分の検出に有効な分析手法であることが分かった。
2) 測定面積を広げた結果、検量線の精度を改善できることを示し、さらに測定回数に精度は大きく影響しないことを明らかにした。本研究ではモデル製剤として錠剤を使ったが、プローブは測定箇所へ移動可能なことから、混合粉末の均一性評価や打錠前の混合末中の有効成分の評価など装置へ取り付けられたIn Lineでの評価に利用できる可能性が期待される結果となった。
謝辞 本研究は明治薬科大学 分子製剤学研究室の院生や学部生の方々にご協力をいただきました。ここに深謝いたします。

【日本国内販売代理店】

デモ、価格などの詳細お問い合わせは
株式会社テックアナリシス
〒572-0020 大阪府寝屋川市田井西町1 8 - 1 0
電話/FAX 0 7 2 - 3 8 0 - 6 2 4 5

メールアドレス : hisada@tekanalysis.jp
ホームページ : http://tekanalysis.jp/
携帯電話番号 : 090 4037 2065