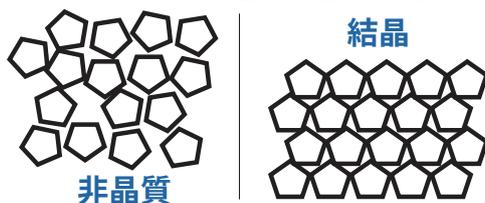


透過型ラマン分光を用いた結晶化度の定量



著者

Julia Griffen and
Andrew Owen
Agilent Technologies, Inc.

概要

医薬品有効成分 (API) の結晶化度が、バイオアベイラビリティと患者への全体的な効能に影響を与える場合があります。このため、最終的な医薬品の結晶含有量を測定できることが非常に重要です。

透過型ラマン分光 (TRS) は、結晶および非晶質 API を識別して定量できます。測定は高速で、透過型サンプリング形状を採用しているため、得られた信号はバルクを代表するもので表面に偏ったものではありません。

はじめに

このアプリケーションノートでは、9種類の粉末混合物の絶対結晶含有量を分析します。この混合物は、非晶質 API を含有する噴霧乾燥固体分散体内の 0～9.4 % w/w 範囲の結晶 API です。検出下限 (LOD) は 0.9 % w/w と算出されました。これにより、Agilent TRS100 ラマンシステムを既存の分析メソッド、例えば粉末 X 線回折 (pXRD) や固体核磁気共鳴 (ssNMR) と比較したうえで、実行可能な代替手法として設定しました。

実験方法

透過型ラマン形状では、ラマン信号がレーザー照射の反対側で収集されるため、サンプル材料のバルクを代表するラマン信号が得られます¹。後方散乱形状では表面に偏った信号が収集されるため、サブサンプリングエラーを引き起こす危険性があります (図 1)。

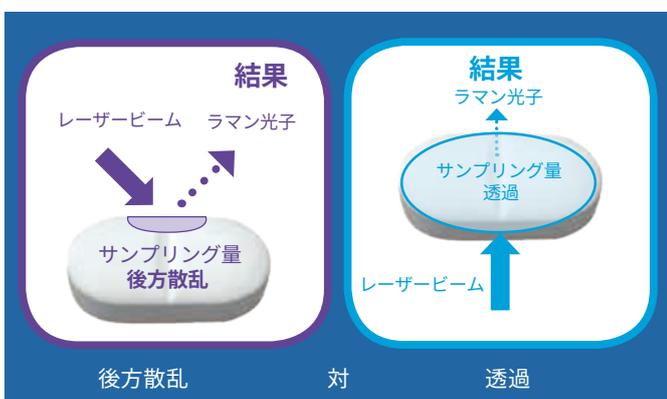


図 1. ラマン形状の概略図

医薬品サンプル (粉末および錠剤) は結晶分布内で天然の不均質性を示すことがあり、透過型形状の全サンプル分析が有効になります。

また、透過型形状を分析の非破壊特性と組み合わせることにより、同じサンプルの長期安定性に関する研究に役立つこともあります。非晶質材料の場合に特にメリットがあります。

TRS は、1 つのバルク分析手法として、その他のソリッドステート手法、例えば、粉末 X 線回折 (pXRD) や ssNMR と比較して有利な手法です。一方、X 線の浸透の深度、測定速度の遅さ、および不十分な LOD という理由から、pXRD の用途はサンプリングに限定されています。また、ssNMR では、高価な機器、大量のサンプル前処理、非常に長い測定時間、専門的な分析が必要になります。いずれの手法も、例えばサンプルの粉碎が必要になるなど、破壊的です。

結果と考察

このアプリケーションノートでは、部分最小二乗法ケモメトリックモデリングを使用してスペクトルを定量的に分析しました (図 2 および 3 を参照)。強い相関関係で適合していることにより ($R^2 = 0.99$)、これらの粉末化サンプル中の結晶含有量の傾向を調べてモデル化することが可能です。このプロットより、LOD は 0.9 % w/w と算出されました。

表 1 に、結晶と非晶質の分析と定量に使用したソリッドステート手法の特性をまとめて示しています。TRS を pXRD や ssNMR のような従来の手法と比較してみると、そのメリットとして汎用性、高速、低 LOD、生産ラインで動作する潜在的能力、および非破壊的測定があります²。

表 1. 結晶化度の定量についての TRS、pXRD、ssNMR の比較

	TRS	pXRD	ssNMR
分析	<ul style="list-style-type: none"> 自動 サンプル全体の代表的な信号 (バルク分析) 定量にはキャリブレーションサンプルが必要 	<ul style="list-style-type: none"> 機器およびサンプル構成に依存したデータ品質と LOD 	<ul style="list-style-type: none"> 高品質の定量データを取り込むには専門知識が必要 正確/高い信頼性 既知のサンプルおよびキャリブレーションは不要
サンプル前処理	<ul style="list-style-type: none"> なし: サンプルをそのままの状態で行なう。例えば、錠剤とカプセル、バイアルまたは袋内の粉末 	<ul style="list-style-type: none"> X 線がサンプルに浸透できるように錠剤を粉碎 粉碎化は結晶材料を変質させてしまう可能性あり 	<ul style="list-style-type: none"> 通常、錠剤は細粒に粉碎してから NMR ロータに導入
サンプル	<ul style="list-style-type: none"> 非破壊 	<ul style="list-style-type: none"> 破壊的* 	<ul style="list-style-type: none"> 破壊的*
データ取り込み	<ul style="list-style-type: none"> 短 (1～5 分) 	<ul style="list-style-type: none"> 中 (約 1 時間) 	<ul style="list-style-type: none"> 長 (約 6～24 時間)
感度 (LOD)	<ul style="list-style-type: none"> 0.2～1 % 	<ul style="list-style-type: none"> 2～5 % 	<ul style="list-style-type: none"> 0.3～1 %
試験ごとのコスト	<ul style="list-style-type: none"> 低 	<ul style="list-style-type: none"> 普通 	<ul style="list-style-type: none"> 高い

* 錠剤は粉碎する必要あり、カプセルシェルは除去済み

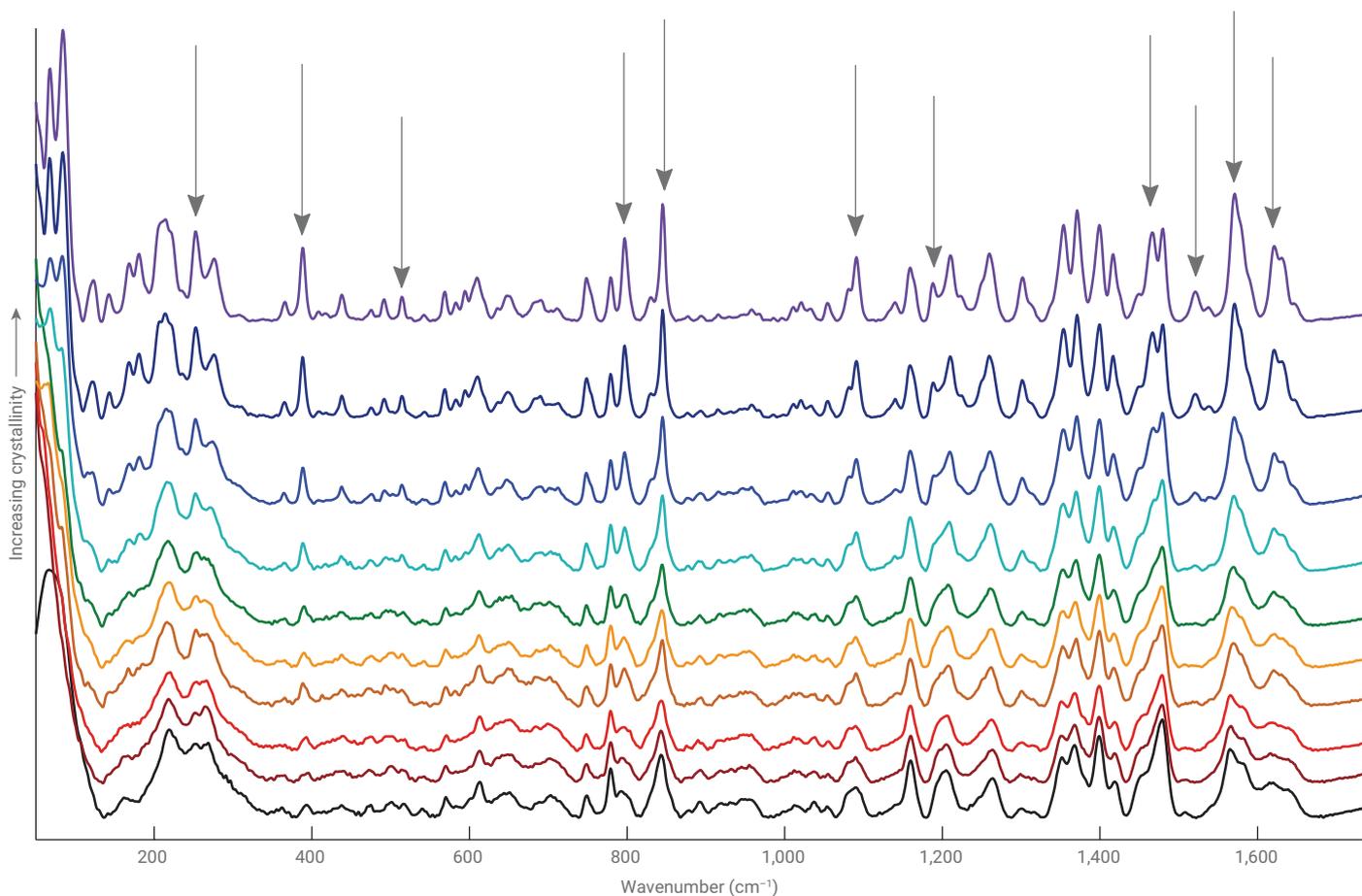


図 2. Agilent TRS100 ラマンシステムで収集された TRS スペクトル。絶対結晶化度が 0 ~ 9.4 % w/w の範囲のさまざまな結晶化度を持つ 9 種類の粉末混合物。スペクトルを視覚化して、結晶化度の変化に対応する特徴的な領域を表示 (印の場所)

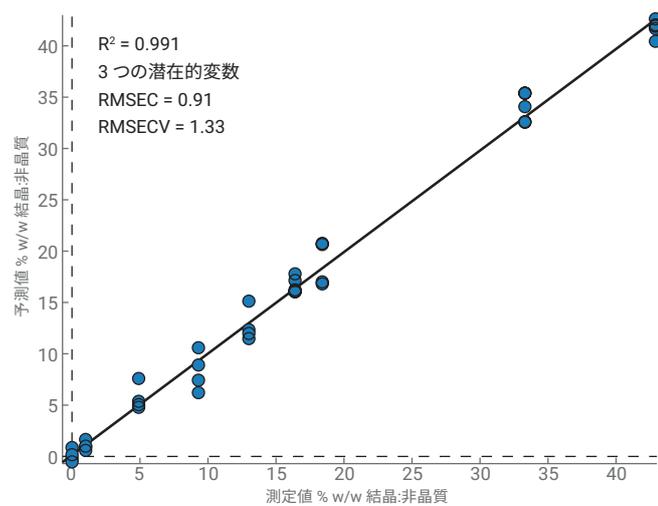


図 3. 予測値と測定値の % w/w 結晶対非晶質の割合を示すプロット

結論

- TRS は、医薬品サンプル中の低濃度結晶 API のバルク定量向けの効果的なメソッドです。
- TRS は高速かつ正確で試験ごとのコストが低いため、Agilent TRS100 ラマンシステムは既存の pXRD および ssNMR ソリッドステートメソッド手法に代わる有効な手法です。

参考文献

1. P. Matousek; N. Overall; D. Littlejohn; A. Nordon; M Bloomfield. Dependence of signal on depth in transmission Raman spectroscopy. Applied Spectroscopy **2011**, 65, 724-733.
2. A. Kumar; L. Joseph; J. Griffen; et al. Fast Non-Destructive Detection of Low Level Crystalline Forms in Amorphous Spray Dried Dispersion Using Transmission Raman Spectroscopy and Comparison to Solid-State NMR Spectroscopy. American Pharmaceutical Review **2016**.

【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
5991-8860JAJP