

近赤外分光法による含量均一性評価に関する研究

谷口洋子*, 日比野剛*, 三宅由子*, 長谷川正樹*

Study on Evaluation of Content Uniformity in Powder Mixture Using Near Infrared(NIR) Spectroscopy

Yoko TANIGUCHI, Tsuyoshi HIBINO, Yuko MIYAKE and Masaki HASEGAWA

1. はじめに

平成 13 年度より薬事関係研究推進事業の一環として、固形製剤の物性評価技術に関する研究を実施してきた。ステアリン酸マグネシウム(Mg-St)をはじめ、固形製剤中成分の混合分散性、含量均一性に関する検討を行ってきたが¹⁻³⁾、平成 16 年度から乾式造粒法による製剤の含量均一性について検討を開始した。昨年度は主薬が入っていない乳糖/デンプン系製剤中の乳糖について定量法の検討を行い、化学分析法のフェノール硫酸法と近赤外分光法(NIR 法)について検討した⁴⁾。

近年、製剤分野では工程管理の一手法として、原料、中間製品及び製品中の成分を非破壊でしかも迅速に定量ができるNIR法が注目されている。本法は工程中における成分の均一分散性をリアルタイムに評価できるということから、製剤工程のバリデーションやPAT (Process Analytical Technology) に応用できるという点で重要性の高い方法といえる。しかし、NIR法による定量分析はデータ処理ソフトのケモメトリックスに多くを負い、従来定量法との不連続性が懸念される。

そこで、本年度は主薬としてアセトアミノフェン(AAP)を用い、従来定量法として紫外可視分光法(UV法)を採用し、NIR法の定量分析法としての適性について検証することを目的として行った。今回、主薬含量を1%とし、主薬と賦形剤の2成分系で分析を行い、賦形剤等の影響を調査するために両定量法を比較検討したので報告する。

2. 実験方法

2. 1 試料

実験に用いたAAPは粉末、微粉、顆粒の3グレードを採用した。使用した原料の実体顕微鏡写真を図1に示す。賦形剤は乳糖(200M)、デンプン(コーンスターチ)及び結晶セルロース(セオラスPH-101, 以下MCCと記す)を用いた。主薬AAPの微粉及び粉末は目開き500 μ mのフルイを用い、あらかじめ解砕して使用した。AAPの平均粒径を表1に示す。

表1 アセトアミノフェンの平均粒径

AAPグレード	平均粒径 (μ m)
粉末	62.5
微粉	33.0
顆粒	441.6

2. 2 AAPとの2成分系試料の調整方法

AAPを、0, 0.25, 0.50, 0.75, 1.0, 1.25%相当量を薬包紙によりそれぞれのチャック付きポリ袋(120mm \times 170mm \times 0.04mm)に秤取し、ここに各賦形剤10gを量り込んで予混合を行い、これに残りの賦形剤を加え全量を100gとした。これを手混合により200回混合し(混合時間約3分)、NIR測定に供した。

2. 3 近赤外スペクトルの測定

近赤外分光光度計(NIRSystems model6500)を用い、前項で調整した混合末を標準サンプルカップに充填し、400~2500nmの反射スペクトルを測定した。1測定あたりのスキャン回数は32回とした。1試料あたりの測定は3回行い、測定の都度リファレ

* 医薬品研究グループ

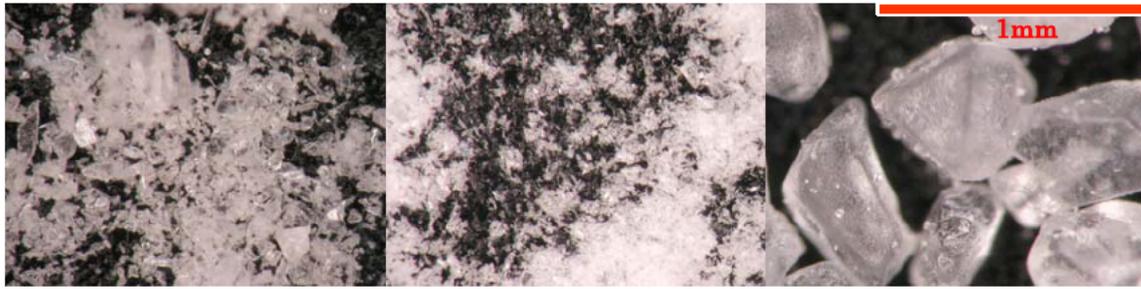


図1 AAPの実体顕微鏡写真 左から粉末グレード，微粉グレード，顆粒グレード

ンス測定を行った。

2. 4 UV法による吸光度測定

あらかじめスペクトル測定を行い，極大吸収波長243nmを測定波長とした。予備測定を行った結果，当波長において共存する賦形剤等の影響はほとんど認められなかった。検量線用標準液の調整には試薬品のp-アセトアミドフェノールを使用した。検量線式は $ABS=0.0645C$ ， $r^2=1.0000$ であった。測定試料は3回のNIR測定後のサンプルから1gまたは100mgを採取し，蒸留水40～20mLを用いて溶解懸濁後，超音波処理を1分間行い分散・溶解した。これをNo.5Cのろ紙を装着したガラス濾過器を使用し，軽い減圧でろ過後100mLとし，UV測定に供した。

3. 結果と考察

3. 1 NIR法による分析

主薬AAP粉末のNIRスペクトルと主なピークを図2に示す。ピーク位置は低波長側から順に，1136，1640，1670，2022，2042，2152，2264，2326，2380及び2464nmであった。

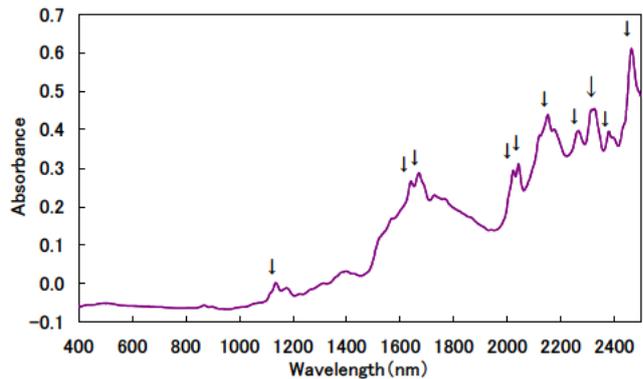


図2 粉末AAPのNIRスペクトルと主なピーク

図2に示した10点のピーク波長で作成した測定結果の相関係数 (R^2) と標準誤差 (SEC) を表2に示す。波長の相関係数の結果からデンプン系が最も相関がよく，次いで乳糖系であった。MCC系では R^2 が0.9を越えるピークは存在しなかった。自動検出した波長では，いずれの賦形剤と混合した場合でも0.99以上の高い相関を示した。

AAPのピーク波長を基に作成した検量線のうち，相関のよい順に3波長の検量線を図3に示す。図3に

表2 粉末AAPの主なピーク波長及び自動検出波長で作成した測定結果の相関係数と標準誤差

波長 (nm)	乳糖		波長 (nm)	デンプン		波長 (nm)	MCC	
	R^2	SEC		R^2	SEC		R^2	SEC
1136	0.9658	0.0863	1136	0.9841	0.0571	1136	0.8275	0.1881
1640	0.9194	0.1325	1640	0.9897	0.0459	1640	0.3668	0.3604
1670	0.9607	0.0925	1670	0.9928	0.0383	1670	0.5325	0.3096
2022	0.8715	0.1672	2022	0.9753	0.0712	2022	0.1604	0.4149
2042	0.7758	0.2209	2042	0.9713	0.0767	2042	0.0209	0.4481
2152	0.9292	0.1242	2152	0.9791	0.0655	2152	0.4897	0.3235
2264	0.6474	0.2770	2264	0.9728	0.0747	2264	0.0199	0.4483
2326	0.9774	0.0702	2326	0.9783	0.0668	2326	0.0008	0.4527
2380	0.8167	0.1997	2380	0.9674	0.0817	2380	0.0412	0.4434
2464	0.9704	0.0803	2464	0.9912	0.0424	2464	0.0005	0.4527
自動検出			自動検出			自動検出		
1702	0.9937	0.0369	1702	0.9938	0.0355	1676	0.9923	0.0397

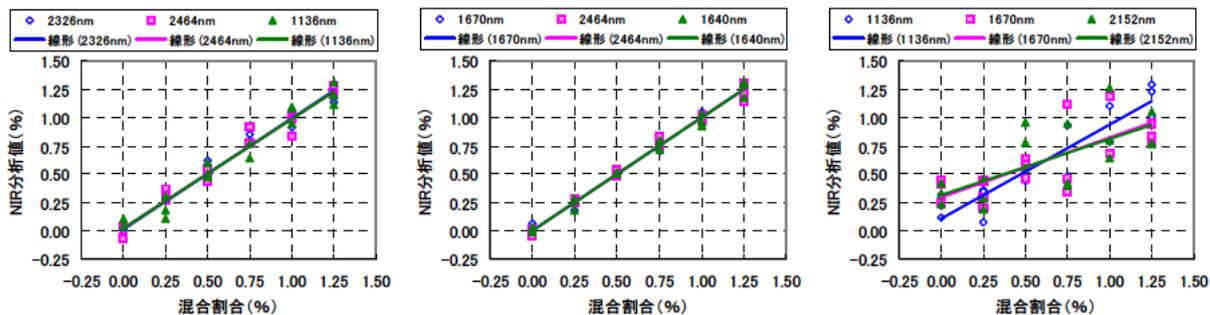


図3 粉末AAPのピーク波長で作成した測定結果（左：乳糖，中：デンプン，右：MCC）

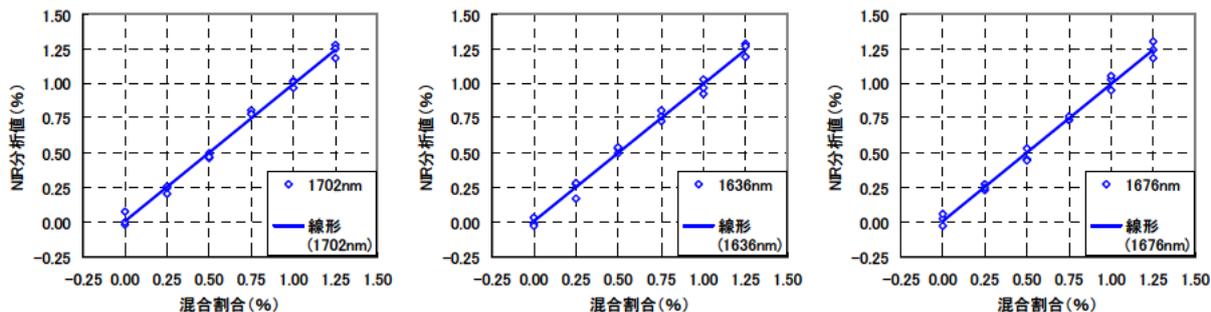


図4 自動検出された波長で作成した測定結果（左：乳糖，中：デンプン，右：MCC）

示すように乳糖系とデンプン系では近似直線は重なったが、MCC系では一致しなかった。データ処理ソフトが自動検出した波長で作成した検量線を図4に示す。図4に示すように相関のよい理想的な近似直線であった。しかしながら、自動検出の場合、図2に示したAAPのピーク波長とは異なっており、吸収のないところで検量線を求めている。ピークが存在しない波長を検出波長として求めた結果は目的成分の測定ができたことを保証できない。目的成分のピーク波長近傍で、良い相関を示す波長を選択して行

うべきである。

主薬AAPが微粉グレードについて、相関の良い方から3波長の検量線の相関係数と標準偏差、及び検量線を表3、図5に示す。同様に顆粒グレードについて、表4、図6に示す。表3、4、及び図5、6より、粉末グレードと比較して微粉グレードではより相関が良い検量線を与え、顆粒グレードでは検量線の相関係数が0.9に達するものはなく、いずれの賦形剤においてもばらつきが顕著であった。

表3 微粉AAPの主なピーク波長及び自動検出波長で作成した測定結果の相関係数と標準誤差

波長 (nm)	乳糖		波長 (nm)	デンプン		波長 (nm)	MCC	
	R2	SEC		R2	SEC		R2	SEC
2464	0.9910	0.0428	2464	0.9954	0.0307	2464	0.9838	0.0576
2326	0.9884	0.0487	1136	0.9906	0.0439	1670	0.9784	0.0666
1670	0.9719	0.0759	1670	0.9899	0.0454	2152	0.9702	0.0782
自動検出			自動検出			自動検出		
2462	0.9915	0.0417	2464	0.9954	0.0307	1698	0.9964	0.0273

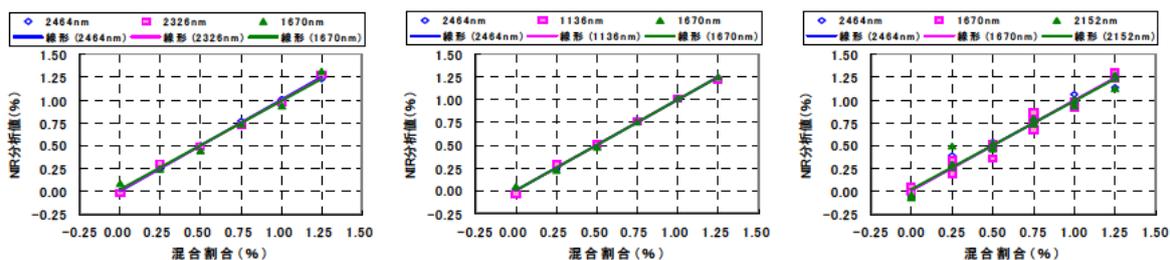


図5 微粉AAPのピーク波長で作成した測定結果（左：乳糖，中：デンプン，右：MCC）

表4 顆粒AAPの主なピーク波長及び自動検出波長で作成した測定結果の相関係数と標準誤差

乳糖			デンプン			MCC		
波長 (nm)	R2	SEC	波長 (nm)	R2	SEC	波長 (nm)	R2	SEC
1136	0.8715	0.1623	1136	0.8774	0.1586	1136	0.8275	0.1881
1670	0.5212	0.3133	1670	0.5196	0.3139	1670	0.5325	0.3096
2326	0.4191	0.3452	1640	0.4621	0.3321	2152	0.4897	0.3235
自動検出			自動検出			自動検出		
1134	0.8761	0.1594	1142	0.8865	0.1526	1134	0.8290	0.1873

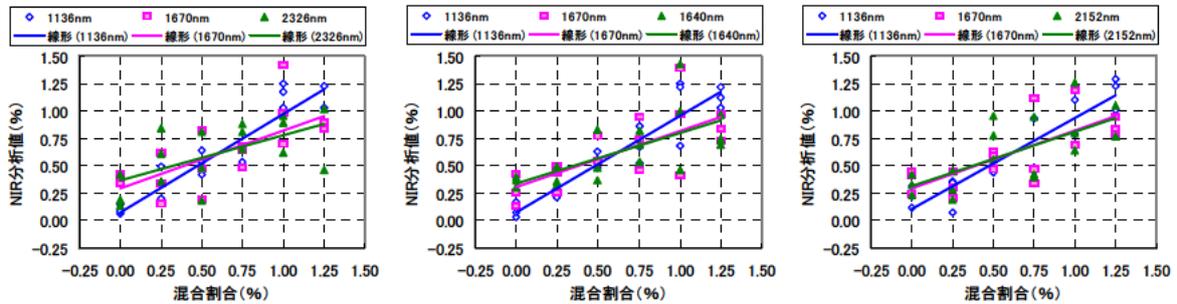


図6 顆粒AAPのピーク波長で作成した測定結果（左：乳糖，中：デンプン，右：MCC）

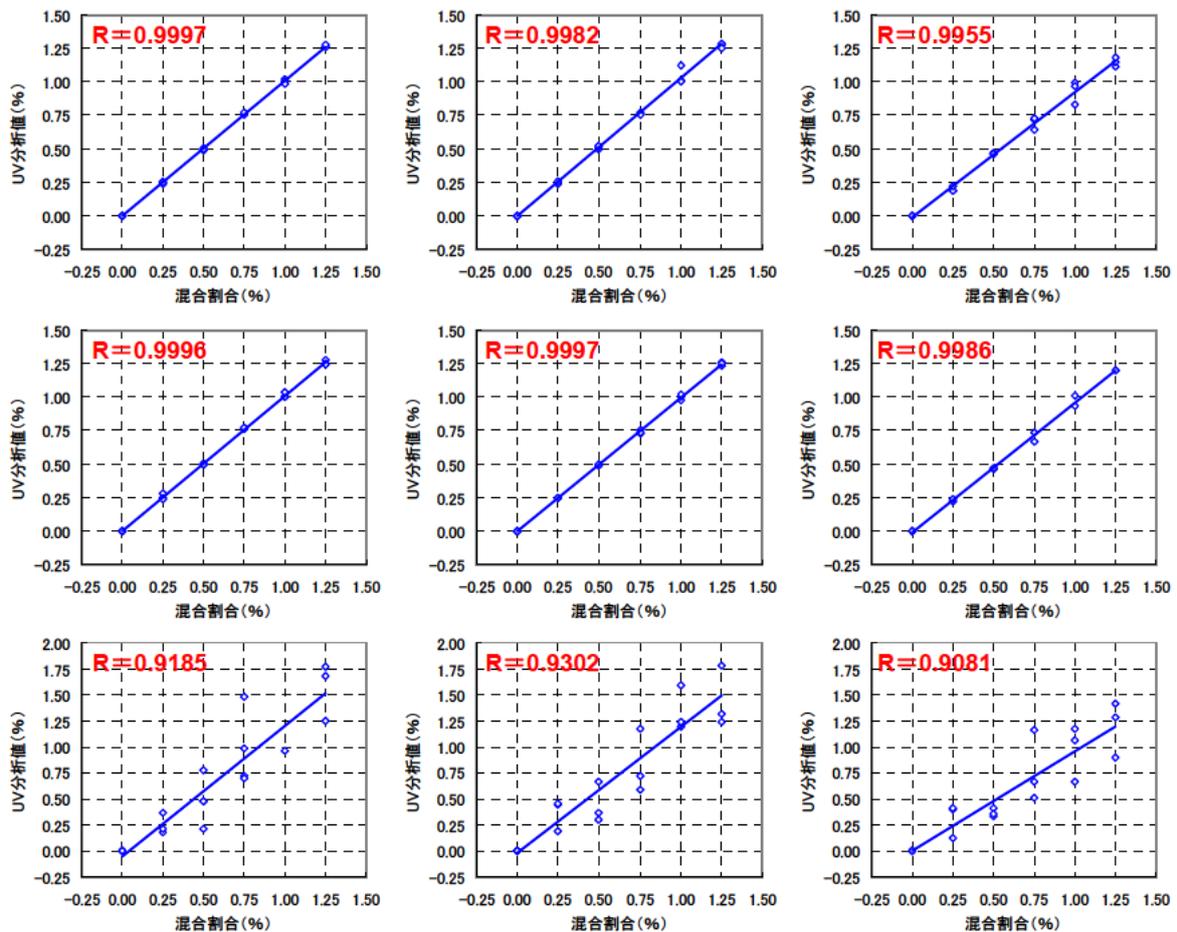


図7 UV法で作成した分析結果（上段から粉末，微粉，顆粒グレード，左から乳糖，デンプン，MCC）

3. 2 UV法による分析

図7に混合末中のAAPのUV法による分析結果を上段から粉末，微粉及び顆粒の順に示す。粉末グレ

ードでは乳糖，デンプン系は共に良い相関を示したが，MCC系ではややばらつきがみられた。微粉グレードではいずれの賦形剤でも良い相関であった。顆

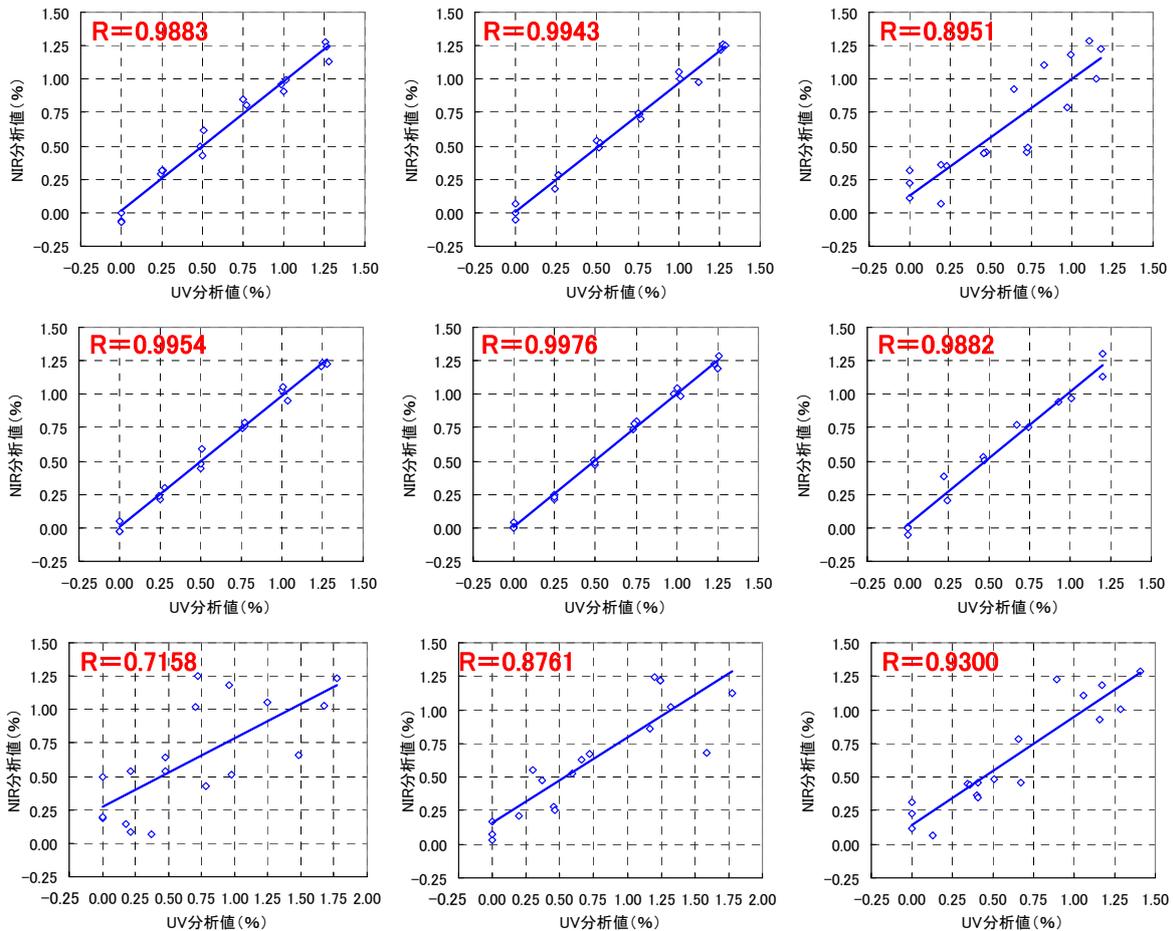


図8 NIR分析値とUV分析値の比較(上段から粉末, 微粉, 顆粒グレード, 左から乳糖, デンプン, MCC)

粒グレードではUV法においても、いずれの賦形剤でも測定値がばらつき、良好な分析結果は得られなかった。その原因として図1に示すように顆粒グレードは大きな結晶の粒であるため、混合しても混合末中の均一性が悪く、定量分析の結果に反映されたと推量された。

3. 3 NIR法とUV法の比較

図8にNIR分析値とUV分析値の相関を上段から粉末, 微粉及び顆粒の順に示す。図8に示すように、粉末及び微粉グレードの乳糖, デンプン及び微粉のMCCで良い相関を示した。顆粒グレードと粉末のMCCで相関が悪かった。顆粒グレードで相関が悪い原因については前節で述べた。粉末グレードのMCCの場合は、NIR法の結果のばらつきが相関に影響した。両定量法の相関性はほぼ良好であった。

4. おわりに

主薬含量を1%とし、主薬のアセトアミノフェン(AAP)は3グレード(粉末, 微粉及び顆粒), 3種類の賦形剤(乳糖, デンプン及び結晶セルロース)を用い、これらの2成分系混合末中のAAPの定量を

NIR法及びUV法により検討を行った。

NIR法では、AAPのピーク波長から解析した場合とデータ処理ソフトにより自動的に検出した場合について検討した。自動検出の結果は目的成分を捉えているかについて検証が必要であることがわかった。

AAPの3グレードと賦形剤との組み合わせによる検討では、粉末及び微粉グレードの場合は乳糖, デンプンとの組み合わせにおいて良い相関の検量線が得られ、MCCとの組み合わせではややばらつきがみられた。顆粒グレードは混合均一性が悪いため、いずれの賦形剤でもばらついた。

今回の結果からAAPの定量性は従来法であるUV法がNIR法より優っていた。両定量法の相関はほぼ良好であった。

NIR法の適用は検量線さえ用意されていれば測定が迅速なため、製造現場の日常分析の場面で威力を発揮できることは容易に考えられ、工程中における成分定量の迅速化のためには極めて有用な方法であると考えられる。しかし、研究開発段階で採用するには多くの影響因子の検討を要すると推察され、その都度、検量線を得るための煩雑な作業と妥当性の検討

が必要なことから、NIRの有用性は一様に断じることとはできないと考えられた。

参考文献

- 1)谷口洋子ほか：“固形製剤の物性評価技術に関する研究”,平成 13 年度標準処方研究会講演要旨集,p55-60(2001)
- 2)谷口洋子ほか：“植物性ステアリン酸マグネシウムの付着特性と混合特性”,平成 14 年度標準処方研究会講演要旨集,p47-52(2002)

- 3)谷口洋子ほか：“顆粒及び錠剤における乳糖の分散性に関する研究”,平成 15 年度標準処方研究会講演要旨集,p23-26(2003)

- 4)谷口洋子ほか：“多角ロールプレスを用いた乾式造粒における乳糖及びステアリン酸マグネシウムの系内分散性に関する研究”,平成 16 年度標準処方研究会講演要旨集,p17-22(2004)

(本研究は法人県民税の超過課税を財源としています)