

Agilent Vaya ハンドヘルドラマン 分光装置による不透明な容器越しの 分析特性



著者

Chris Welsby and
Frederic Prulliere
Agilent Technologies, Inc.

概要

今回の実験では、青色バレル内の一般的な賦形剤および有効成分を幅広く測定することにより、Agilent Vaya ハンドヘルドラマン分光装置の不透明な容器越しの分析特性を実証します。空間オフセット型ラマン分光法 (SORS) は、Vaya 独自の容器減算アルゴリズムの基礎となるアジレント独自の技術です。この技術を用いると、容器の干渉を最小限に抑えながら、内容物の特長を最大限、明確にするために、スペクトルを最適化できます。プラスチック製バレル越しに直接原料を検証することにより、専門的な人員や管理されたサンプリング環境を必要とせずに、倉庫での効率的な原料同定 (RMID) ワークフローを実現します。

はじめに

医薬品の賦形剤および有効成分（API）は、プラスチック製ボトル、バレル、袋、ガラス瓶、紙袋など、さまざまな容器で出荷されます。容器や梱包材料は、中に入れる物質の物理的および化学的特性、容器の持続可能性（再利用やリサイクル）、利便性、物質の量に応じて選択します。プラスチック製バレルは一般的に、高密度ポリエチレンプラスチックで製造されており、着色用に色素が添加されています。通常は、紫外線劣化や強い環境光から物質を保護し、物質の流出も制限します。また、低密度ポリエチレン（LDPE）ライナと組み合わせることにより、物質の輸送や保管に使用できます。最も一般的なバレルの色は白色と青色であり、光の透過を抑制するために通常は濃青が選択されます。濃青バレルの遮光特性は、受け入れ時のラマン分光分析法による同定試験の実施にとって困難な条件となります。このアプリケーションノートでは、ラマン分光分析法の新しいサブセットである SORS について紹介します。SORS は、分析対象物の表面下の化学組成を光学的に調査することができます。ここでは、製薬業界における原料の受け入れを最適化して、青色のプラスチック製ドラム越しに直接さまざまな原料を同定するために、SORS をどのように適用できるのかを示します。

空間オフセット型ラマン分光法とは

SORS を使用すると、容器を開けなくても、不透明な容器の壁越しに直接、内容物のラマンスペクトルを取り込むことができます。SORS は、拡散反射媒体を通過する光の移動特性とラマン分光分析法との組み合わせをベースにしています。SORS の基本原理は、ラマン分光装置のレーザー光源と検出器を小さいオフセットで分離することです。この形状では、分光装置が収集する光の大部分は、容器内の物質へのレーザーの散乱により発生するレイリー散乱とラマン光子で構成されています。

図 1 に、レーザーと検出器の間にオフセットを導入することによる光散乱と選別の基本を示します。構成 1 では、レーザー励起領域がシグナル収集領域と重なっています。この形状では、検出されるラマン光子のほとんどが、原料と容器の組み合わせの表面（容器）から発生するため、表面に関連する情報が得られます。このポジションを「ゼロ」と呼びます。得られたラマンスペクトルは主に容器のシグナルであり、内容物の発現の度合いは低くなります。

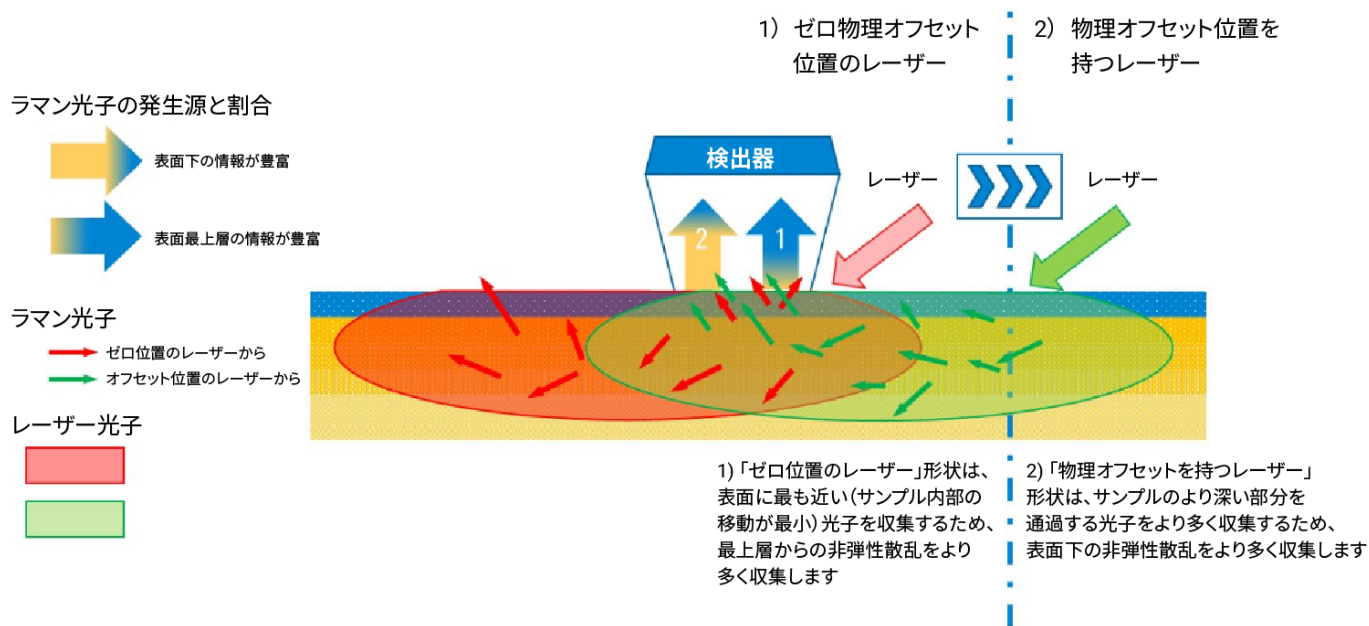


図 1. 空間オフセット型ラマン分光の原理

構成 2 は、空間オフセットまたはオフセットレーザー位置を示しています。ここで、レーザー / 励起領域が数ミリメートルシフトしています。この形状では、収集されたラマン光子のほとんどが容器内部から発生しているため、表面下の化学物質に関する豊富な情報が得られます。得られたラマンスペクトルは、ゼロ位置のスペクトルをスケールリング減算することにより最適化され、表面（容器）の残りの影響を除去することができます。SORS は、通過する容器の化学組成や厚さに関する予備知識を必要としません。

Agilent Vaya ハンドヘルドラマン分光装置

Vaya ハンドヘルドラマン分光装置は SORS を使用することにより、透明および不透明な容器越しに、受け入れ原料を迅速に同定試験することができます。Vaya を使用すると、サンプリング/サンプリング室や容器の開封が不要になり、同定試験プロセスにおいて時間、リソース、コストを削減できます。有害物質に晒されることもなく、消耗品（バイアルや、サンプリング室で使用する PPE と消耗品）も必要なく、クロスコンタミネーションもなく、QC ラボの対応を待つ必要もなく、倉庫周辺の搬送も限定されます。Vaya は、製薬およびバイオ医薬品業界向けに設計されており、21 CFR Part 11、USP <858>、USP <1858>、EP 2.248、中国薬局方ラマン分光分析法（2020 年版）0421 章、日本薬局方（第十七改正、第二追補）ラマン分光分析法の章への準拠に対応しています。

実験手法

サンプル

テクニカルグレードのアセトアミノフェン、クエン酸、イブプロフェン塩、ラクトース一水和物、ポリエチレングリコール 8000、ポビドン、ソルビトールは、Sigma-Aldrich から入手しました。これらの物質を選択したのは、医薬品製造での賦形剤や API として頻繁に使用されており、さまざまなラマン断面（ラマンシグナル強度）を示すためです。例えば、ラクトース一水和物のラマン断面は小さいですが、アセトアミノフェンは比較的大きなラマン断面を示します。受け入れ後、すべての粉末（各 200 g）を、小さい透明の LDPE バッグを一次容器/ライナとして別々に入れました。Vaya の透過モードの特性を実証するために、LDPE 青色バレルを使用しました（図 2B を参照）。Agilent Cary 5000 UV-Vis-NIR 分光光度計（透過モード）で実施した UV-Vis 実験により、青色ドラムが NIR 領域（854 ~ 995 nm）で遮光特性を示すことが明らかになりました。この領域では、Vaya のレーザー（830 nm）とそれに続くラマン光子が青色ドラムと相互作用します。



B



図 2. (A) 検査区域で動作中の Agilent Vaya ハンドヘルドラマン分光装置。(B) 賦形剤を収容する二次容器として使用される代表的なドラム

機器とデータの取り込み

Vaya を使用して青色ドラム越しに SORS 測定を実施し、内部の医薬品原料のスペクトルを分離しました。Vaya に搭載されている容器減算アルゴリズムを使用して、容器のラマン干渉を除去しました。

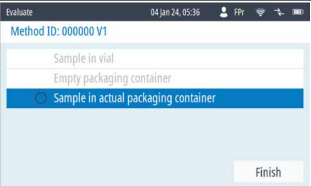
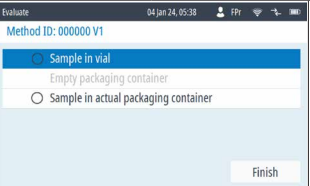
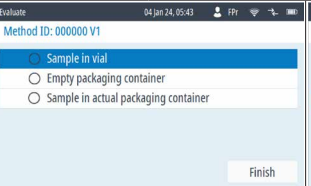
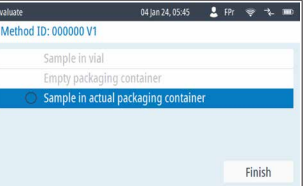
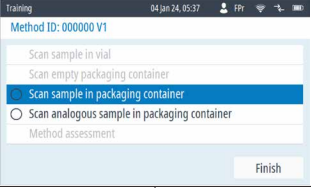
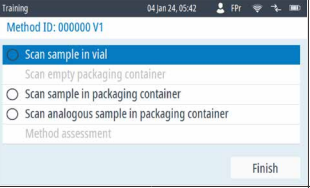
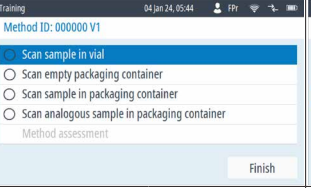
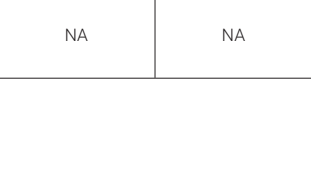
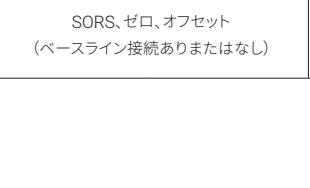
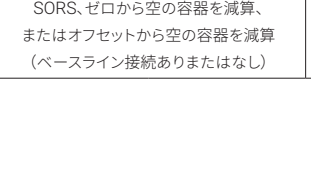
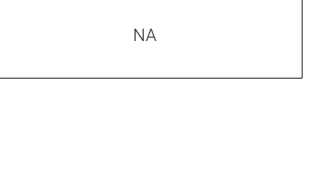



SORS の不透明な容器越しに物質を同定する機能を実証するために、7種類の原料それぞれに対して同定メソッドを作成しました。各原料に対するメソッドでは、対応する原料サンプルを最低 10 回、繰り返しスキャンし、このスキャンに基づいたスペクトルモデルを使用しています。7種類のメソッドは、搭載されているウィザードシステムが推奨するワークフローに従って構築しました。

Vaya が容器減算に対応する方法

Vaya は、分光分析の専門家でなくても使用できるように、ウィザードベースのワークフローによりメソッド開発を支援しており、原料と容器のほとんどの組み合わせに対して最適化されます。

メソッド開発ワークフローでは、測定で透過を行う容器タイプを選択します。容器は、ガラスバイアル、直接（一次および二次容器なし）、紙袋、ガラス、薄いまたは厚いプラスチックという 6 種類から選択できます。その後 Vaya は、適切なレーザー位置（ゼロおよびオフセット）と、容器タイプに基づいた容器減算手法により、デフォルトのスペクトル取り込み手法を自動的に構築します。表 1 の最初の行は、レーザーのデフォルトの位置と、関連するデフォルトの容器減算アルゴリズムを示しています。

表 1. メソッド開発、容器の特性、容器減算アルゴリズム

	ガラスバイアル	非希釈	紙	ガラス	薄いプラスチック	厚いプラスチック	カスタム (v1.2 以上)
デフォルトのレーザー位置と容器減算	ゼロ 0.6 mm	ゼロ 0.0 mm	オフセット 6 mm	SORS 6~0 mm	ゼロ 0.0 mm	SORS 6~0 mm	ユーザーの選択: SORS(カスタムオフセットから カスタムゼロを減算) ゼロ (0~1.5 mm) オフセット (4~6 mm)
評価ステップ							
メソッドステップ							
実行可能な自動容器減算の最適化	NA	NA	SORS、ゼロ、オフセット (ベースライン接続ありまたはなし)	SORS、ゼロから空の容器を減算、 またはオフセットから空の容器を減算 (ベースライン接続ありまたはなし)	SORS、ゼロから空の容器を減算、 またはオフセットから空の容器を減算 (ベースライン接続ありまたはなし)	NA	NA

例えば、デフォルトの厚いプラスチック容器減算アルゴリズムは、SORS（オフセットスペクトルからゼロスペクトルのスケーリングを差し引いたもの）です。表面のゼロ測定値を、内容物（物質）のオフセット測定値から減算することにより、内容物の特徴を表す明瞭なスペクトルが得られます。このスペクトルは、容器内の物質に関する、信頼性が高く堅牢なフィンガープリントのようなものとして同定に使用できます。

Vaya は、デフォルトのオプションに加えて、他のレーザー位置や関連する容器減算アルゴリズムの種類を自動的に選択し、内容物のスペクトル品質を最適化することができます。表 1 に、最適化に使用するさまざまなオプションを示します。最適化は、使用可能なさまざまな減算アルゴリズムから得られるスペクトルと、ガラスバイアル内の内容物の参照スペクトルとの比較に基づいて行われます。この機能は、NIR スペクトル範囲全体にわたってさまざまなレベルの光吸収を示す容器に対して特に有効です。このやり方では Vaya が不要なデータを取り込むのを防ぐため、応答時間も最短になります。

Vaya が最適なレベルの容器減算を実施して、内容物の特徴を明確に示すモデルを実現できるように、最適化されたメソッドを構築することを推奨します。

このプロセスでは、メソッドに対して次のようなスペクトル情報が必要になります。

1. 物質をガラスバイアルに入れた場合のラマンスペクトル（バイアル内サンプルとも呼ばれ、メソッドモデル構築と容器減算アルゴリズム選択の際の比較に使用する標準分析法）。
2. 空の容器のスペクトル（空の梱包容器のスキャンとも呼ばれ、容器減算アルゴリズムが参照容器の減算を要求する際に必要となる、容器モデル参照を開発するためのラマンスペクトル）。
3. 梱包容器内の原料またはサンプルのスペクトル。メソッドモデルの中央値を得るために使用される、容器越しの原料のスキャン（通常は 10 回スキャン）。
4. 梱包容器内の類似サンプルのスペクトル（モデルの選択性を向上させるために追加される、類似内容物のスキャン）。この情報は必須ではなく、開発中のメソッドと混同される危険性のある、類似した構造を持つ物質の有無に応じて使用します。

メソッドに前述の情報（項目 1～3）を追加すると、容器減算アルゴリズムは次のオプションから選択して、分析を最適化します。

1. SORS（オフセットからゼロを減算）
2. オフセットから容器参照を減算
3. ゼロから容器参照を減算
4. オフセット
5. ゼロ

メソッドに追加した情報が最小限である場合（梱包容器内のサンプルのスキャンのみ）、使用可能なオプションは、デフォルトの SORS のみとなります。

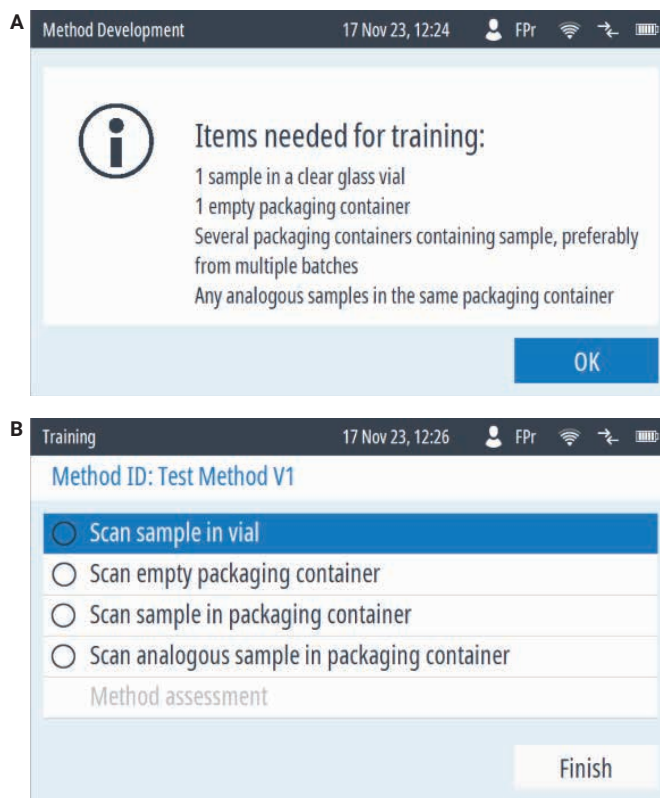


図 3. (A) メソッド構築に必要なサンプルに関するメソッド開発ウィザードの推奨事項、(B) メソッドトレーニングに必要なスキャンに関するメソッド開発ウィザードの推奨事項

結果と考察

図 4 に、完全に最適化されたメソッドを使用して、7 種類の内容物から青色バレル越しに得られたスペクトルを示します。Vaya は、今回の実験で用いた各物質に対する独自のラマンスペクトルを分離することができました。これにより、隔離エリアで直接検証することが可能です。これらの例の場合、Vaya は、SORS の原理と電荷結合素子検出器の感度を利用して、厚い不透明な色付き容器越しの原料同定に固有の、ラマンシグナルの重複という課題に対応しています。課題には、レーザー光子の容器による遮断、ラマン光子の容器による吸収、容器と内容物のラマン断面積比などがあります。

Vaya での同定検証では、容器の内容物をスキャンする前に、サンプルや容器を前処理する必要はありません。Vaya を容器と同じ平面に置き、スキャンを開始します。スペクトルの取り込み中、機器を再配置する必要はありません。青色ドラム越しのスキャン時間は、平均で 50 秒です。

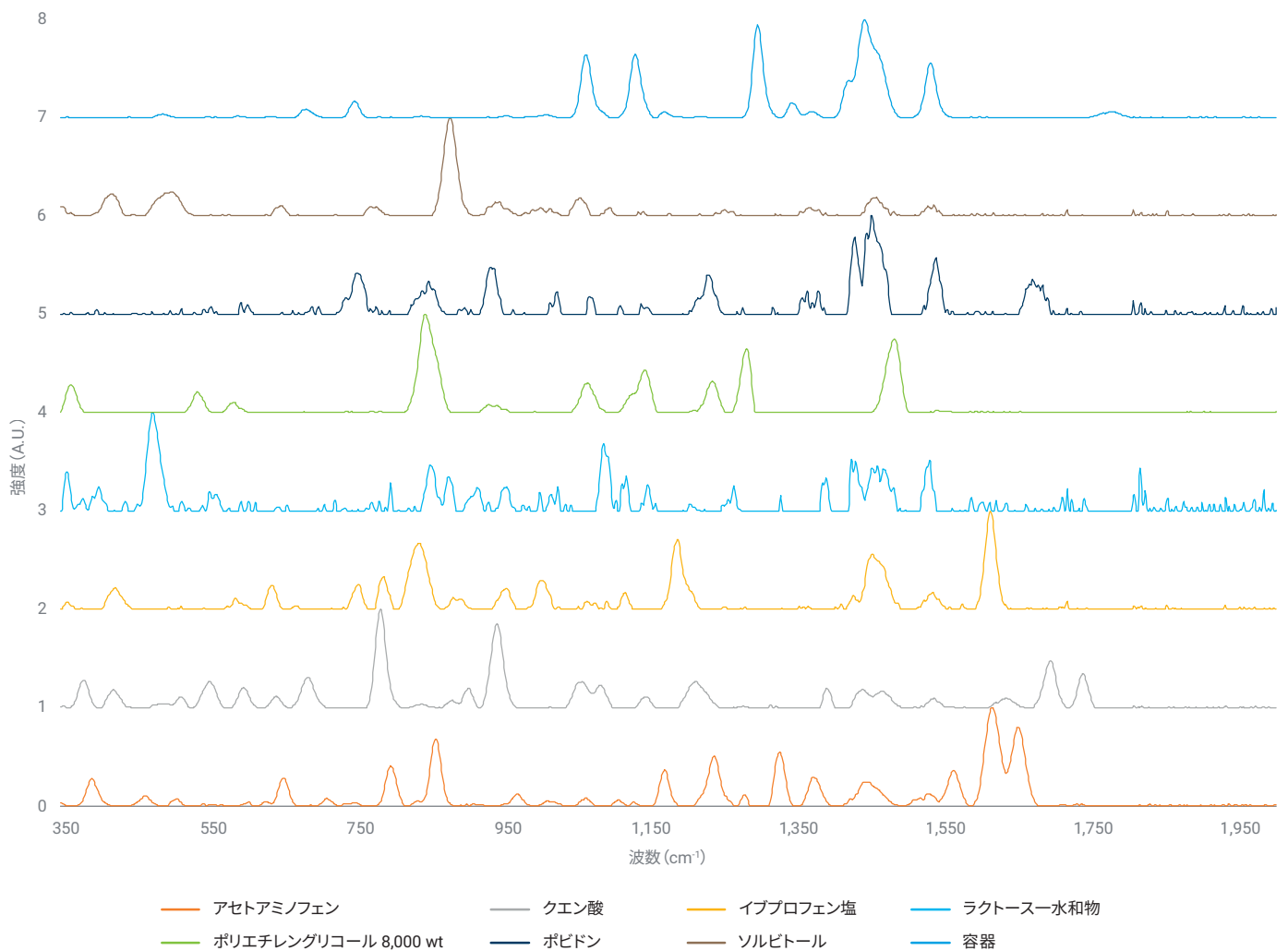


図 4. 青色バレル越しに得られたスペクトル

結論

Agilent Vaya ハンドヘルドラマン分光装置は、青色バレル容器内の多くの物質をスキャンして検証することができます。そのため、このタイプの容器には光を大幅に遮断する特性があるにもかかわらず、明確な合格/不合格結果を得られます。Vaya は、受け入れ時の原料同定検証のための画期的なソリューションです。検査区域でのポイントオブニーズソリューションを提供することにより、受け入れプロセスを大幅に簡略化します。Vaya を使用して受け入れ原料を同定することにより、生産量の増加や、100% 同定のような新しいサンプリング要件に対して、最小限の投資で対応することができます。

【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。

DE07714845

アジレント・テクノロジー株式会社
© Agilent Technologies, Inc. 2024
Printed in Japan, January 4, 2024
5994-7024JAJP