

複雑なケモメトリックスを用いない Agilent Vaya SORS による 一般的なステアリン酸塩の検証

ハンドヘルド型ラマン分光装置とオンボードソフトウェアツールによる
類似化合物の高速・高効率・プラスチックライナ越しの同定

著者

Soleil Gris , Christopher
Welsby
Agilent Technologies, Inc.

概要

ステアリン酸マグネシウムやステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛は、医薬品の製造に広く使用されています。これらのステアリン酸金属塩は類似した化学的特性を示しますが、製造プロセスでは必ずしも互換性があるわけではありません。したがって、倉庫での受け取り時にそれらを識別して区別することが、プロセスの中断を避けるうえでは重要です。受け取り時にステアリン酸類似体をラマン分光法を用いて正確に区別することは、これまで困難でした。化合物のスペクトル類似性を考慮すると、多くの場合、それらを識別するために使用されるステアリン酸モデルを構築するには、高度な計量化学ソフトウェアが必要になります。

本検討では、空間オフセット型ラマン分光 (SORS) を搭載した Agilent Vaya ハンドヘルド型ラマン分光装置が、複雑な計量化学ソフトウェアパッケージを必要とせず、元の一次包装内のステアリン酸金属塩を同定できることを示します。ハンドヘルド型 Vaya ラマンは、「Analogous Sample (類似サンプル)」ソフトウェア機能と組み合わせた 2 基準の決定アルゴリズムを使用して、ステアリン酸塩の選択的検証を可能にします。

はじめに

ステアリン酸塩は、錠剤の圧縮またはカプセルの形成中に成分が製造装置に付着するのを防ぐ潤滑剤または流動剤として、製薬業界で広く使用されています。ステアリン酸マグネシウムは流動剤の最も一般的な例ですが、ステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸亜鉛もその潤滑特性からよく使用されます。ただし、共通の特性を有しているにもかかわらず、ステアリン酸金属塩は製造プロセスでは互換性がなく、受け取り時に区別する必要があります。ステアリン酸金属塩は図 1 に示すように、一連の 16 個の CH₂ 繰り返し単位 (CH₃-[CH₂]₁₆-COO⁻) を持つ長炭素鎖ポリマー材料であるステアリン酸塩の共通のアニオンを共通して持っています。ラマン分光分析によるステアリン酸金属塩の同定 (ID) テストは、区別や選択性が純粋に対金属カチオンの影響に基づいているため、困難となる場合があります。

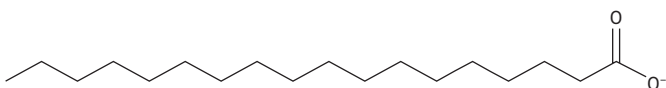


図 1. ステアリン酸アニオンの構造

このアプリケーションノートでは、Agilent Vaya ハンドヘルド型ラマン分光装置が空間オフセット型ラマン分光法 (SORS) を使用して、ステアリン酸類似体に対して堅牢な選択性を実現する方法を説明します。SORS は、化合物を透明な低密度ポリエチレン (LDPE) バッグ越しに正確に検証できます。ステアリン酸塩の検証は、同じく SORS 技術を使用するモバイルラマン機器の Agilent RapID でも行うことができます。

Agilent Vaya ラマンハンドヘルドシステムとは

Vaya は、一般的な医薬品原料容器タイプなどの容器越しのサンプル同定検証に SORS を使用するハンドヘルド型ラマン分光装置です。SORS は、プラスチック製の桶や樽、ガラス瓶、フレキシブル中間バルクコンテナ (FIBC)、プラスチックや紙袋などの包装材料において、高品質の透過性能を実現します (図 2)。このポータブル機器は充電式バッテリーで駆動されるので、手早く交換して作業を継続できます。Vaya には、データ取り込み、データ処理、合否レポートなどの完全に自動化された操作を提供するウィザード駆動のメソッド開発ソフトウェアが含まれています。



図 2. Agilent Vaya Raman ハンドヘルド分光装置は、通常 3 層の紙と PE ライナで構成される紙袋内の材料を同定するために使用されます。

Vaya のメソッド開発：決定アルゴリズム

金属ステアリン酸塩と他の類似材料を区別し、材料の同定を検証するために、Vaya は決定係数 (R²) と線形モデル係数 (LMC) という 2 つの基準に基づく決定アルゴリズムを採用しています。これら 2 つの基準の詳細とその計算方法を表 1 にまとめます。

Vaya を使用した原材料の分析では、原材料のスキャンのスコアが R² および LMC のスレッショールドを上回っていれば、「合格」が得られます。表 1 に詳述されているスコアリングシステムは、高度な選択性を実現し、類似した材料を高度な特異性で検証できるようにします。

表 1. 類似した化学構造を持つ材料を区別するために Agilent Vaya ソフトウェア決定アルゴリズムで 사용되는基準

Vaya 2 基準決定アルゴリズム	
決定係数 (R ²)	線形モデル係数 (LMC)
<ul style="list-style-type: none"> - 決定係数は、メソッドの化合物のモデルラマンスペクトルと未知のラマンサンプルスペクトルから計算されます。従来の計算方法の通り、決定係数は 2 つのスペクトルの相関係数 (R²) として定義されます。 - R² の範囲は 0 から 1 で、R² 値が 1 に近づくほど、未知のサンプルスペクトルとモデルスペクトルの類似性が高くなります。 	<ul style="list-style-type: none"> - 線形モデル係数 (LMC) は、モデルラマンスペクトルと未知サンプルのラマンスペクトル間の 1 次線形回帰モデルを使用して、1 次多項式フィットの傾きとして計算されます。 - LMC の範囲は 0 ~ 1 です。 <ul style="list-style-type: none"> - 1 が理想的な値で、未知サンプルのスペクトルがモデルのスペクトルと高い相関があることを示します。 - 0.7 ~ 1 : この範囲の値は、特異性が最適と考えられます。 - < 0.7 : LMC 値が 0.7 未満の場合は、未知のスペクトルがモデルのスペクトルに適合していないことを示します。
決定基準の計算方法	
<p>ステップ 1. コンテナ内の材料の複数のトレーニングラマンスペクトルの中央値を使用してモデルが生成されます。</p>	
<p>トレーニングスペクトルの中央値を使用したモデルの作成</p> <p> — トレーニングスペクトル 1 — トレーニングスペクトル 2 — トレーニングスペクトル 3 — トレーニングスペクトル 4 — トレーニングスペクトル 5 — トレーニングスペクトル 6 — トレーニングスペクトル 7 — トレーニングスペクトル 8 </p>	<p>モデルスペクトル</p>
<p>ステップ 2. 各波長で、モデルのラマン強度値が未知のラマン強度値と比較されます。検出器のスペクトル範囲 (350 ~ 2,000 cm⁻¹) 内の波長ごとにペア (強度モデル、強度不明) が得られます。</p>	
<p>モデルスペクトルと未知のスペクトルの比較</p> <p> — 不明 — モデル (各波長の全スペクトルの中央値) </p>	<p>各波長でのモデル強度と未知強度の比較 (視認性のために数を減らしています)</p>
<p>ステップ 3A. ペアの R² (強度モデル、強度不明) が計算されます。</p> <p>R² = 0.9848</p>	<p>ステップ 3B. ペア (強度モデル、強度不明) の LMC (一次線形回帰の傾き) が計算されます。</p> <p>y = 0.9769x - 0.0023</p>

Vaya のメソッド開発：類似サンプル

多くのアプリケーションで、2 基準の決定アルゴリズムが適切に機能します。ただし場合によっては、密接に関連した物質のラマンスペクトルが非常に類似した特徴を持つことがあります。このような場合、完全な選択性または差別化を実現するには、図 3 に示すように、メソッド開発で Vaya ソフトウェアの「類似サンプル」機能を使用する必要があります。

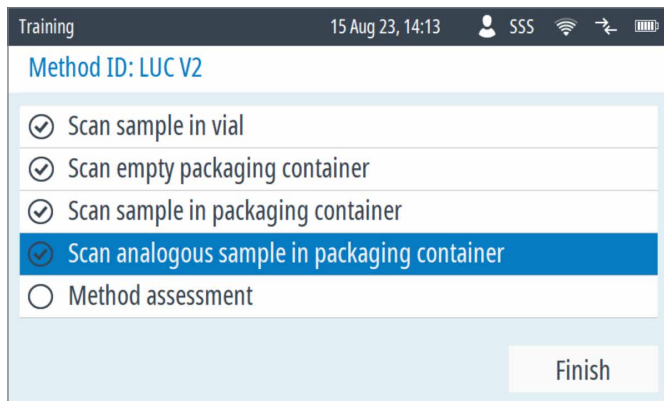


図 3. Agilent Vaya ハンドヘルド型ラマン分光装置メソッド開発ソフトウェアのスクリーンショット

類似サンプルのスペクトルをメソッドに追加するのが、決定アルゴリズムのスレッシュホールドを最適化し、類似材料間の高い選択性を達成する簡単な方法です。類似サンプルのスキャンは、メソッド開発の「トレーニング段階」の中で迅速かつ簡単にメソッドに追加されます。メソッドを作成したら、使用前に評価/テストすることができます。データ処理はすべて、機器ソフトウェアによって自動的に実行されます。メソッド開発中に類似のサンプルスキャンをメソッドに追加するときに Vaya で実行される自動データ処理ステップの説明を表 2 に示します。

表 2. メソッド開発中に類似サンプルスキャンがメソッドに追加されたときに Vaya で実行される自動データ処理ステップの段階的な説明

Vaya のメソッド開発：類似サンプルのデータ処理	
ステップ 1	メソッド開発中に、コンテナ内の対象サンプルのスキャンと、非常に類似した化学構造を持つサンプル（類似サンプル）のスキャンを追加します。メソッドバリデーションの初期段階で、対象物質として誤って同定されたサンプルのスキャンを追加すると効果的です。次に、Vaya ソフトウェアが対象物質と各類似物質の「モデル中央値」を作成します。
ステップ 2	多重線形回帰が、対象物質とすべての類似サンプルのモデル中央値の両方に対してサンプルスキャンデータに適用されます。複数の類似サンプルが追加される場合、未知のサンプルに対して最低の LMC スコアを生成する類似中央値がメソッドから削除されます。このプロセスが、1 つの類似モデルと対象モデルだけが残るまで繰り返し実行されます。
ステップ 3	この線形回帰から、モデル中央値を持つ各サンプルスキャンデータについて、回帰プロットの傾きに等しい LMC スコアが計算されます。これらのスコアは、メソッド LMC のスレッシュホールドを計算するために使用されます。
ステップ 4	未知のバッチスキャンに対して、メソッド開発ステップ 2 および 3 のときと同じアプローチを使用して、対象物質のメソッドおよび類似サンプルのモデル中央値に対して LMC スコアが計算されます。LMC スコアが対象物質メソッドに対するメソッド LMC スレッシュホールドよりも高いと計算された場合、バッチ結果は合格となります。LMC スコアがスレッシュホールドよりも低いと計算された場合、バッチ結果は不合格として通知されます。例えば、残りの 1 つの類似サンプルに対する未知のバッチスキャンの適合性がモデル中央値よりも優れているため、LMC スコアにペナルティが課され、それが原因で低い LMC となる可能性があります。

実験

サンプル

テクニカルグレードのステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛は Sigma Aldrich から購入しました。受け取り時に、ステアリン酸金属粉末を透明な LDPE バッグに一次容器として入れました。

機器およびデータ取り込み

多層紙袋に使用されるライナとして代表的な LDPE 層越しに各ステアリン酸金属塩を同定するメソッドを作成するために、Vaya ハンドヘルド型ラマン分光装置を使用しました。各ステアリン酸金属塩メソッド（合計 3 つ）は、対応するステアリン酸金属塩サンプルの 10 回の繰り返しスキャンから構築されたモデルに基づきます。次に、各メソッドを検証して特異性を確認しました。

USP <1225> 要件に従い、正しいステアリン酸金属塩を含むサンプルを使用して、検証中のメソッドに 5 回陽性負荷試験を実施しました。ソフトウェアは、取得したデータをメソッドに対して自動的に処理し、サンプル同定の確認をしたところ合格となりました。5 回の陰性負荷試験も実施しました。残りのステアリン酸塩のそれぞれに対する各メソッドの検証も成功し、陰性結果が再現可能であることを確認しました。

結果と考察

図 4 は、3 つのステアリン酸金属塩サンプルについて LDPE 越しに得られたスペクトルと、それらの間の明らかな類似性を示しています。SORS を使用して、ビニール袋内の各ステアリン酸塩の低ノイズスペクトルを取得することができました。

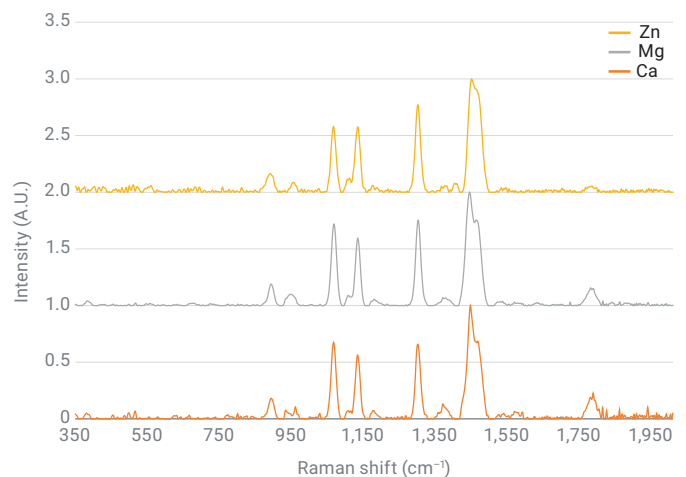


図 4. SORS モードの Agilent Vaya ハンドヘルド型ラマン分光装置によって取得された透明な LDPE バッグに入った 3 つのステアリン酸金属塩サンプルのラマンスペクトル

Vaya メソッドの検証

図 5A の負荷試験マトリックスは、2 基準決定アルゴリズムにより、LDPE ライナ越しにステアリン酸亜鉛からステアリン酸カルシウムとステアリン酸マグネシウムを分離できますが、ステアリン酸カルシウムとステアリン酸マグネシウムを相互に分離することはできないことを示しています。

ステアリン酸亜鉛は、いくつかの重要なスペクトルの違いを示すため、この違いにより、ステアリン酸カルシウムおよびステアリン酸マグネシウムと区別することから、この材料の類似モデルが必要ない理由を説明できます。ステアリン酸カルシウムとステアリン酸マグネシウムのスペクトルは類似しているため、 R^2 と LMC に基づく決定アルゴリズムを使用すると同様のスコアとなり、偽陽性の結果が生じます。

ステアリン酸マグネシウムメソッドの堅牢性を向上させるために、ステアリン酸カルシウムのスペクトルが類似サンプルとして追加されました。同様に、ステアリン酸マグネシウムのスペクトルをステアリン酸カルシウムメソッドに追加すると、図 5B に示すように、両方の化合物で優れた区別ができるようになりました。

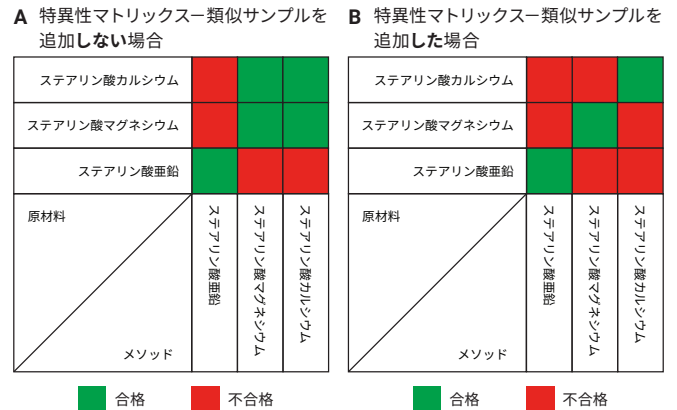


図 5. (A) 特異性マトリックス—類似サンプルを追加しない場合。
(B) 特異性マトリックス—類似サンプルを追加した場合。緑色は、原材料とその原材料を使用して構築されたメソッドをスキャンした場合の「合格」結果を示します。赤は「不合格」を示します。これは、開発されたメソッドとは異なる原材料をスキャンするときに発生する状態です。

結論

本検討により、SORS を備えた Agilent Vaya は、オフライン計量化学ソフトウェアを使用せずに、ステアリン酸類似体の同定を LDPE ライナ越しに検証できることが示されました。高速で選択性の高いメソッドを用いて、医薬品原料の受け入れから製造まで、迅速な受け渡しが可能になります。

Vaya を用いて、強力な意思決定エンジンと、メソッド開発中の類似サンプルの追加とを組み合わせることにより、類似のスペクトルをともに有する原材料を区別し、正確に検証することができました。このアプローチにより、Vaya は、オンボードソフトウェアツールを使用してステアリン酸カルシウム、マグネシウム、亜鉛を正しく検証するために必要な選択性を実現しました。

倉庫環境において、Vaya ハンドヘルド型ラマン分光装置は、検査の完全性の低下や運用コストの増大を招くことなく、原材料の必須品質検査のスループットを加速させます。

【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て委託しております。
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。

DE46981799

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2023

Printed in Japan, November 30, 2023

5994-6962JAJP