

透過型ラマン分光によるソフトゲルカプセルの 定量および同定試験

サンプル前処理不要の高効率でコスト削減の分析法



著者

Chris Welsby

Julia Griffen

Agilent Technologies, Inc.

In collaboration with Bayer I+D,
Alcalá de Henares, Spain.

はじめに

透過型ラマン分光 (TRS) は、医薬品経口固形製剤 (OSD) 製品の含量均一性試験 (CU)、アッセイ、医薬品同定 (ID) 試験に広く利用されている方法です (1、2)。Agilent TRS100 ラマン医薬品分析システムは、化学的な前処理や経験豊富な分析科学者を必要とせずに、錠剤やカプセルの迅速、非破壊分析を可能にして、品質管理 (QC) ラボの運用効率を向上させます。

TRS100 は、透過型ラマンを使用して OSD 医薬品製品のバルク容量分析を提供します。錠剤、粉末、ハードおよびソフトゲルカプセルなどさまざまなサンプルタイプに含まれる医薬品有効成分 (API) や賦形剤を分析できます。

このアプリケーションノートでは、ソフトゲルカプセルの定性 (ID) 分析と定量分析をするための TRS100 の使用方法を説明します。また、キャリブレーション、モデル開発、メソッドバリデーションのプロセスについても説明します。

実験方法

装置構成

ソフトゲルカプセルの分析には、TRS 100 ラマン医薬品分析システムを使用しました。このシステムは、Agilent ContentQC ソフトウェアで制御され、統合型サードパーティケモメトリクスソフトウェアパッケージ、Eigenvector 社の Solo が標準で付属します (3)。本研究の前半では、CU およびアッセイ分析のためのソフトゲルカプセルの定量について検討しました。後半では、異なる有効成分含量のソフトゲルカプセルの同定を検証するための TRS100 の使用方法を紹介しました。

含量均一性試験およびアッセイ

ソフトゲルカプセルの定量には、部分最小二乗法 (PLS) キャリブレーションモデルを使用しました。表 1 にカプセルの処方物を示します。

表 1. ソフトゲルカプセルの処方物

成分	パーセント (%)
API	42.0

キャリブレーション用に、API 濃度が 90、95、98、100、102、105、110 % の表示値 (LC) のキャリブレーションサンプルを準備しました。ソフトゲルカプセルをそのままキャリブレーションサンプルとして作成することは実際には困難なため、代替メソッドを考案しました。空のカプセルシェル (図 1) を平たくつぶして TRS100 サンプルトレイに配置しました。次に、キャリブレーション標準液体ゲルをカプセルシェルの上部に分注しました。透明の粘着フィルムを使用してトレイの底面を密閉し (図 2)、図 3 に示すようにキャリブレーション標準の最終セットが完成しました。



図 1. キャリブレーション標準の準備に使用した空のソフトゲルカプセル

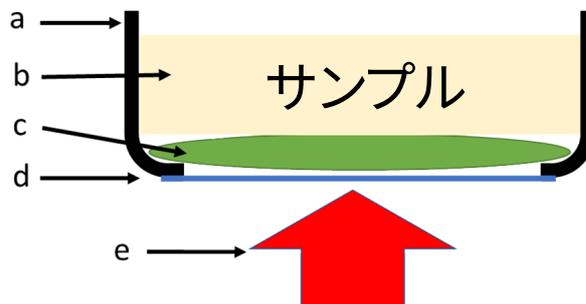


図 2. サンプルセットアップの図。a) Agilent TRS100 トレイ、b) 液体サンプル、c) 空のカプセル、d) 透明テープ、e) Agilent TRS100 のレーザー

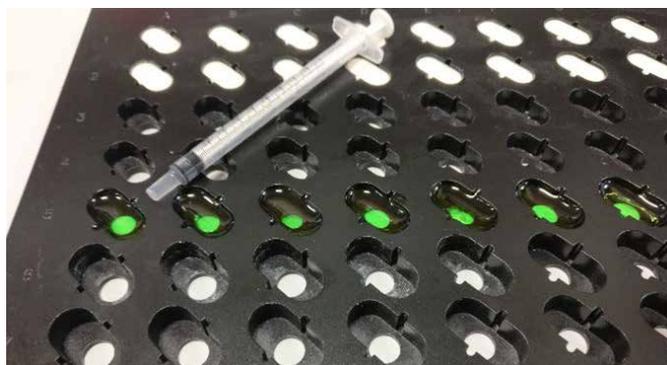


図 3. Agilent TRS100 トレイのキャリブレーションサンプル

この実験のデザインは、このアプリケーションノートの結果のセクションに示されるように、実物のカプセルの良好な近似値を提供しました。

TRS100 を使用し、サンプル 1 個あたり 10 秒間 (照射 2 秒 x 5 蓄積) でレーザー出力を 0.65 W に設定して 7 種類のキャリブレーション標準を分析しました。図 4 の一番下に示したスペクトルが、キャリブレーションデータです。データは一次微分と正規化 (標準正規変量、SNV) で前処理しました。純粋な API および賦形剤 A の微分したスペクトルと比較すると、850、1200、1450、1620 cm^{-1} の周辺でスペクトル変動が API および賦形剤 A の濃度と対応することが観察されました (図 4)。

結果と考察

含量均一性試験およびアッセイ

キャリブレーションサンプルを使用して、PLS 予測モデルを Solo ケモメトリックスソフトウェアで作成しました。選んだモデルでは、1 次微分、正規化 (SNV)、平均中心化処理を行い、650 ~ 1700 cm^{-1} のスペクトル範囲で 2 つの潜在変数を使用しました。キャリブレーションの直線性 (R^2 が 0.995) によって示されるように、良好なモデル値が得られました。また、キャリブレーションの二乗平均平方根誤差 (RMSEC : Root Mean Square Error of Calibration) およびクロスバリデーションの二乗平均平方根誤差 (RMSECV : Root Mean Square Error of Cross Validation) はそれぞれ 0.36 および 0.45 % で、低く類似した値により良好な精度を示しました (図 5)。

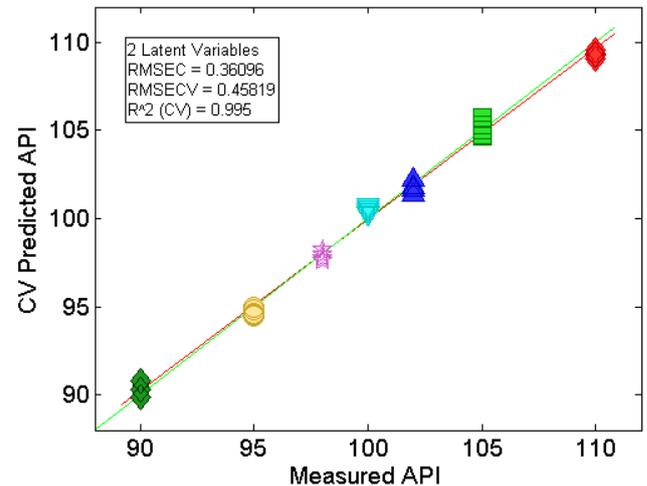


図 5. ケモメトリックスソフトウェアで作成された PLS 定量モデル

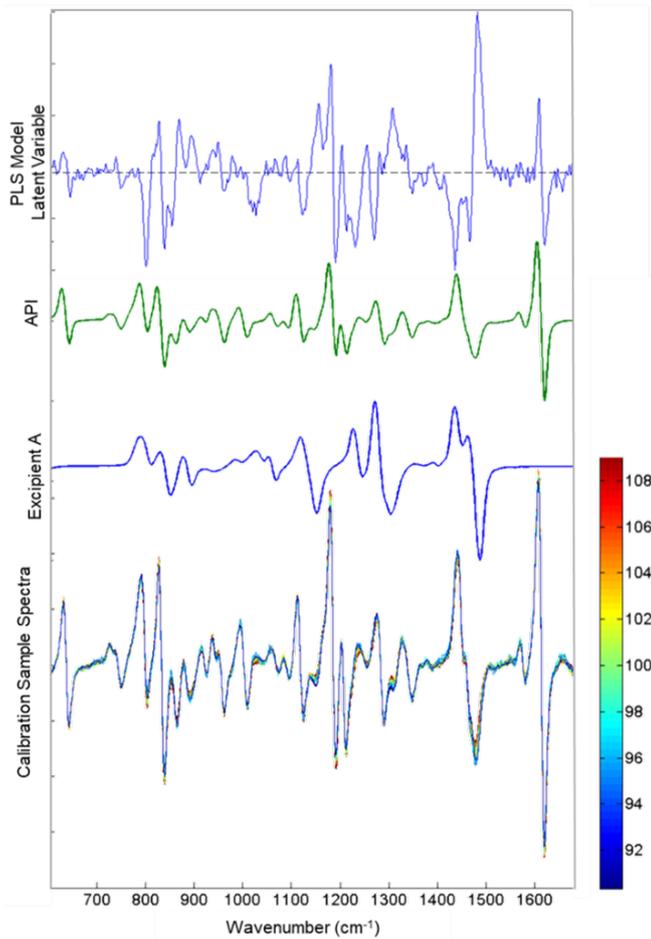


図 4. 一番下から上へ : API の濃度別に色付けされたキャリブレーションスペクトル (1 次微分 SNV)、賦形剤 A、API (1 次微分 SNV)、PLS モデルの潜在変数 1。

同定試験

TRS100 を用いて、キャリブレーションと同一の取り込み設定条件下で 3 種類の異なる有効成分のゲルカプセルを分析しました。これらのサンプルを使用して、TRS100 で同定モデルを得ることができるかどうかを検討しました。

この概念実証の研究では、完全な形の最終剤形全体をテストすることによって、モデルを評価しました。図 6 および表 2 の結果は、ソフトゲルカプセル中の API 濃度の予測精度が優れていることを示しています。API の予測濃度は予測される 100%LC と良好に比較され、平均結果は 100.2 %LC、標準偏差は 0.2 %、および RMSEP は 0.27 % でした。

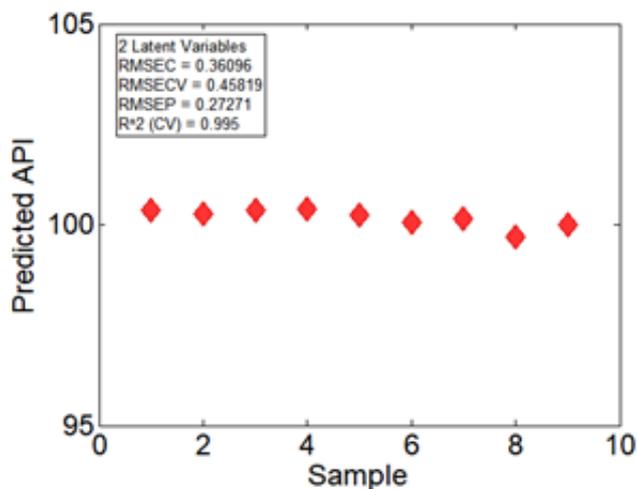


図 6. バリデーションサンプルの PLS モデル予測

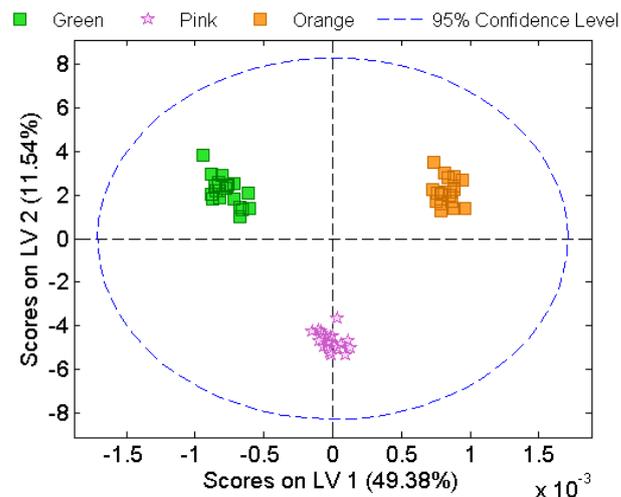


図 7. API の濃度別に適切に同定されたカプセル。色の違いは、ソフトゲル製品の有効成分含量の違いに対応します。

表 2. 表示値のパーセント (%LC) で示される定量 PLS モデルの結果

サンプル	TRS100 の結果 %LC	
1	100.4	
2	100.3	
3	100.4	
4	100.4	
5	100.2	
6	100.1	平均
7	100.2	100.2
8	99.7	標準偏差
9	100.0	0.2

同定試験

TRS100 を使用して、3 つの異なる有効成分含量のゲルカプセルを分析しました。ContentQC ソフトウェアを使用して取り込んだスペクトルデータを、Soloケモメトリックスソフトウェアパッケージにエクスポートして分析しました。図 7 に示すように、PLS-DA クラス化モデルが作成されました。その結果、異なる有効成分含量のゲルカプセル間で明確な分離が示され、容易に同定できました。有効成分含量による異なるサンプルの明確なクラスタリングは、TRS100 がソフトゲルカプセルの同定試験に適していることを示しています。

医薬品 QC ラボへの導入

この概念実証 (POC) の検討により、TRS100 がソフトゲルカプセルの CU、アッセイ、ID 試験に適した候補であることが示されました。QC ラボ環境への導入前には、追加試験が必要となるかもしれません。ラボの分析メソッド開発ガイドラインに従った正確さ、精度、再現性、堅牢性を確保するには、より多くのサンプルが必要となる場合があります。また、主な分析メソッド (一般的には HPLC) とラマンメソッドとの比較検討も必要となる場合もあります。

TRS100 と ContentQC ソフトウェアおよび Solo ケモメトリックスソフトウェアとの組み合わせは、コンプライアンスを実現する包括的なソリューションを提供します。ソフトウェアの機能には、安全なログオン、設定可能なユーザー管理およびユーザー権限に加え、安全なデータベース、設定可能なバックアップ機能が含まれます。

Agilent ContentQC ソフトウェアの他の機能は、製薬会社の品質管理環境での使用に適しています。レポート作成機能を使用すると、測定セッションの最後に CU、アッセイ、ID 試験の結果を 1 つの PDF レポートに出力できます。データは、安全なデータベースに保存されるか、またはネットワーク上の場所やラボ情報管理システム (LIMS) への送信を設定できます。

結論

透過型ラマン分光 (TRS) を使用すると、ソフトゲルカプセルを含む、さまざまな形状の医薬品経口固形製剤を分析できます。

今回の研究により、Agilent TRS100 ラマン定量医薬品分析システムが、ソフトゲルカプセルの含量均一性試験、アッセイ、同定試験に適していることが示されました。

メソッドは高速で、測定時間はわずか 10 秒で、サンプル前処理、溶媒、化学薬品、および消耗品は不要です。メソッドのシンプルさとスピードを考えると、TRS100 は、ソフトゲルカプセルの QC 試験用に、効率的、コスト効率が高く、持続可能なワークフローを提供します。

参考文献

1. Analytical Method Development Using Transmission Raman Spectroscopy for Pharmaceutical Assays and Compliance with Regulatory Guidelines—Part I: Transmission Raman Spectroscopy and Method Development, D. Andrews, K. Geentjens, B. Igne et al., J. Pharm. Innov., 13 (2018)
2. Analytical method development using transmission Raman spectroscopy for pharmaceutical assays and compliance with regulatory guidelines—Part II: Practical Implementation Considerations J. Villaumié, D. Andrews, K. Geentjens, B. Igne et al., J. Pharm. Innov., 14 (2019)
3. Solo, Stand Alone Chemometrics Software, Eigenvector Research, Inc., Accessed 24 August 2021. <https://eigenvector.com/software/solo/>

ホームページ

www.agilent.com/chem/jp

カスタマコンタクトセンター

0120-477-111

email_japan@agilent.com

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いません。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。

DE44460.2028009259

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2021

Printed in Japan, September 27, 2021

5994-4096JAJP