



医薬品包装材料の品質管理と USP 661.1 コンプライアンス: Agilent Cary 630 FTIR

アプリケーションノート

医薬品分析および研究

著者

Frank Higgins
Agilent Technologies, Inc.

はじめに

包装材料の組成および品質は、医薬品および薬物の性能、機能、製造コストに重大な影響を及ぼす場合があります。不適切な包装が原因で医薬品中の医薬品有効成分 (API) がより早く劣化し、貯蔵寿命が短くなることがあります。問題点、不純物、不適切なポリマー化合物を包装工程の早い段階で検出することにより、消費者に届く最終製品においてより高い代償を伴う損失を防ぐことができます。

中赤外の FTIR 分光光度計は、医薬品、コーティング剤、化学製品業界で使用されるポリマー、充填材、添加物の化学組成の同定に長年用いられてきました。中赤外線スペクトルは、既知の組成に関連付けられる豊富なデータと特異性のために、材料の化学的指紋とよく呼ばれます。FTIR 分光光度計は、ポリマーなどの包装材料を包装工程のあらゆる段階でスクリーニングするために迅速かつ容易に導入できる技術です。今回の分析では、Agilent Cary 630 FTIR 分光光度計を Microlab ソフトウェアと組み合わせて使用しました。Microlab には、21 CFR part 11 規制で GMP の要件として規定されたセキュリティ機能と監査機能を提供する Agilent SCM/SDA コンプライアンスパッケージが付属しています。このメソッド主導のソフトウェアパッケージを用いると、製品ポリマーと既知の USP 検証済みポリマーとをこれまでよりも簡単に比較することができます。



Agilent Technologies

このアプリケーションノートは、医薬品包装で使用されるポリマーの分析のための Cary 630 FTIR 分光光度計の使用に焦点を当てています。

- 市販の風邪薬およびインフルエンザ薬の先発品と後発品の包装の FTIR スペクトルの違いを示します。プリスターパックで使用されるポリマーのスペクトルの不一致から、FTIR 分光光度計が製品品質管理の問題の解明でどのように役立つかを解説します。
- 包装材料の分析による偽造医薬品の検出について議論します。高い品質の偽造薬物は犯罪調査と関連するため法規制機関からの入手は困難です。このため、このアプリケーションノートでは偽造品と純正品の包装において観察される組成上の違いの可能性がある代表的なサンプルについて材料分析を行っています。
- USP 661.1 の医薬品包装規制に対する Cary 630 FTIR システムの適用を示します。USP 661.1 章 “Plastic Materials of Construction (プラスチック構成材料)” [1] は、医薬品の包装に用いられるプラスチック材料および成分を評価するための標準を示し、包装システムと包装システムが接触する製品との相互作用の影響と安全性について説明しています。このアプリケーションノートでは特に FTIR 分光光度計によるポリマーの同定に焦点を当てています。USP では医薬品有効成分 (API) について FTIR 減衰全反射法 (ATR) の手法を USP 総則 <197> [3] および <851> [4] で承認しています。

メソッドと測定

プリスターパックに包装された市販の液体カプセルの風邪薬やインフルエンザ薬はさまざまな小売店から購入しました。全部で 5 種類の後発医薬品およびストアブランド医薬品と、4 種類の先発医薬品です。ある先発医薬品について分析し、5 か月前に購入しておいた同じ医薬品と比較しました。同様に、ある後発医薬品について 2012 年に購入したものと 2016 年に再購入したものを分析してスペクトルの違いについて比較しました。各プリスターパックサンプルの透明ポリマープリスターの内側と外側 (図 1A) の分析を行った後、外面ホイルの白色紙 (図 1B) の分析を行いました。

これらのサンプルは Cary 630 FTIR 分光光度計と KBr オプティクスを用いて分析しました。スペクトルは、 4 cm^{-1} の分解能で 64 回積算し、1 回反射ダイヤモンド ATR サンプル技術により、 $4,000\text{ cm}^{-1}$ ~ 400 cm^{-1} の全中赤外領域で測定しました。

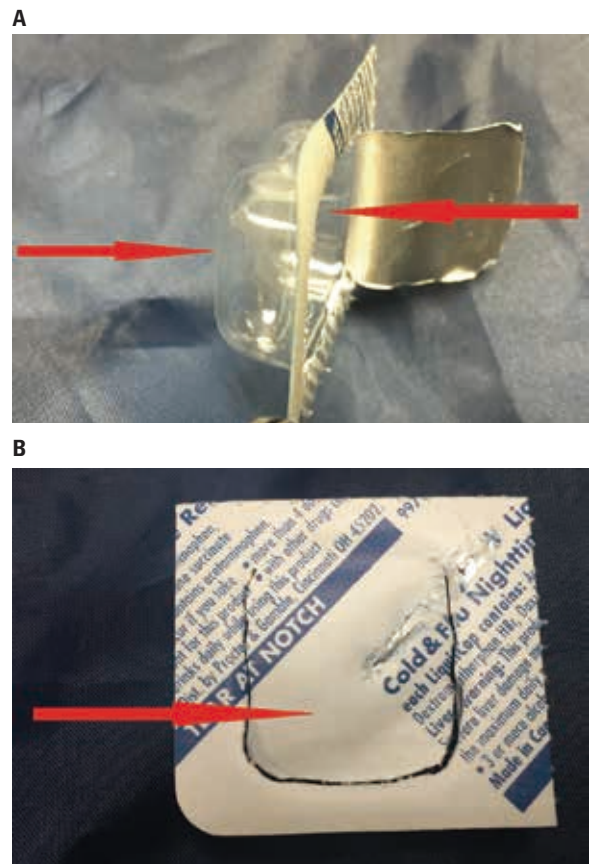


図 1. 風邪およびインフルエンザの液体カプセル医薬品で測定されたプリスターパックの領域: 透明ポリマープリスターの内側と外側 (A) および外側のホイルの白い紙の部分 (B)。

結果と考察

Agilent Cary 630 FTIR による市販の後発医薬品と先発医薬品の包装の比較

プリスターパックの透明プラスチック材料は主に二層で構成されています(図 1A)。ふたまたはホイル紙(図 1B)がプラスチックプリスターに接着剤で貼り付けられ、乾燥し安定した環境で医薬品を密閉しています。二層のポリマーの組成は、プリスターパックの水蒸気の透過性に大きな影響を与えます。水蒸気の透過性の程度は水蒸気透過率(WVTR)として測定します。硬質ポリ塩化ビニル(PCV)は業界標準のプリスターパック材料で、WVTRが低く熱成形特性が優れています。このため、PCVはテストした各プリスターパックの少なくとも一層で使用されていました。最もベーシックで安価なプリスターパックの構成はPVC/PVC二層で、テストした5つの後発品の風邪薬の1つで使用されていました。図 2AはPVCプリスターのポリマースペクトルです。1,736 cm⁻¹での弱いエステルカルボニルの存在によって2~3%のポリアクリレートやポリ酢酸ビニルなどの共重合体が測定されたことを示しています。この共重合体の濃度はメーカーごとに異なり(図 2A、マロン色対赤色)、品質管理確認または純正品の包装材料の証明としても用いることができます。一般的に、後発医薬品のプリ

スターパックの外側の層はPVCで、製品が接触したりふたとなる内側の層はポリ塩化ビニリデン(PVDC、図 2B)です。PVDCの層によりWVTRは5~10倍低くなりますが[5]、プリスターパックの製造コストは高くなります。後発医薬品用のプリスターパック製品の1つでは外側の層にPVDCコーティングが施され、薬が接触する内側の層がPVCでした。最初は製造エラーの可能性を考えました。テストした製品は2012年に製造されたもので、新しいストアブランドのサンプルは地域のお店で購入したものでした(2016年)。スペクトルは、古いサンプルでも新しいサンプルでも同様のプラスチックプリスター組成を示しました。プリスターパック組成の違いは、偽造品の再包装作業においては見落とされやすく、このため医薬品が純正品でないことの証拠として使用されます。

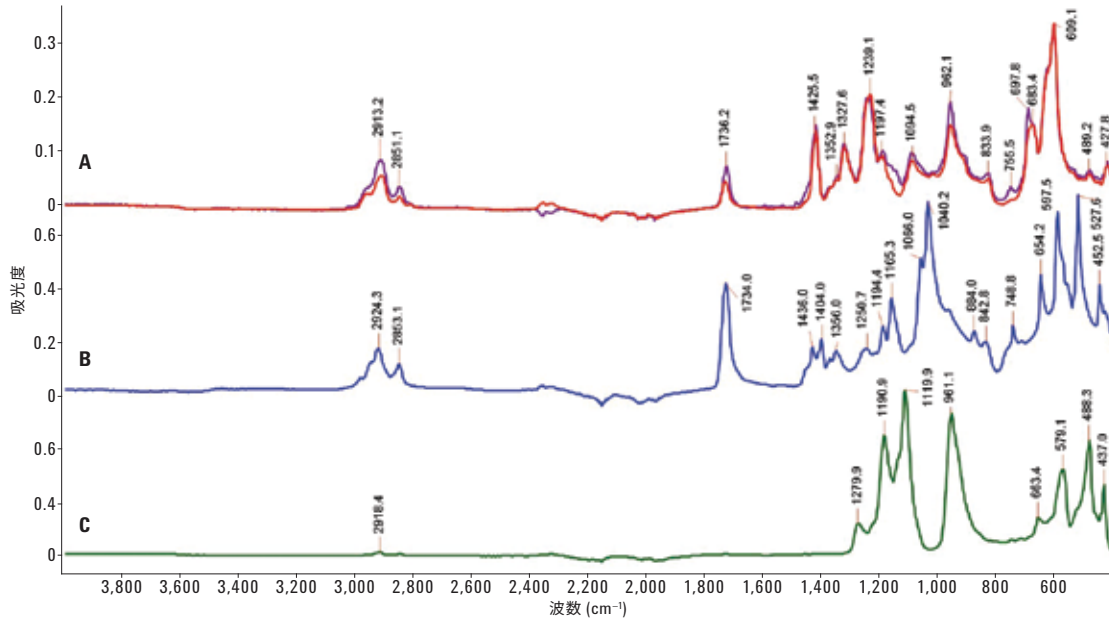


図 2. さまざまな市販の風邪薬の透明なプリスターポリマーを Agilent Cary 630 ダイヤモンド ATR で測定した FTIR スペクトルの重ね合わせ: PVC (A)、PVDC (B)、PCTFE (C)。後発品の外側のプリスター層 (A、赤色) を先発品のプリスターポリマーの内側の層 (A、マロン色) とを重ね合わせ、先発品の材料の SBR 共重合体を付加した PVC を示しています。

先発品の風邪薬すべてに3つ目の種類のプリスターパック組成が見つかりました。ポリクロロトリフルオロエチレン (PCTFE、図 2C の緑色のスペクトル) が外側の層で、PVC が内側の層で使用されていました。PCTFE は PVC のみ使用した場合と比べて WVTR が 15 倍低くなりますが、同等の WVTR を示す PVC/PVDC 材料よりも 4 ~ 5 倍高価になります [6]。

PVC 組成とのもう1つ別の違いが観察され、図 2A のマロン色のスペクトルで示されています。スチレンブタジエン共重合体を含有するものが PVC 層で観測されましたが、製品間で濃度にばらつきがありました。スチレンブタジエン共重合体はスチレンブタジエンゴム (SBR) またはスチレンブタジエンスチレン共重合体 (SBS) と呼ばれることも多く、プリスターパックの熱成形および物理的性能特性を向上させるために PVC 配合組成に添加されるようです。PVC 層での SBR バンドは、図 3 の先発品の内側の PVC (赤色) と後発品の外側の PVC (青色) のスペクトルの重ね合わせで簡単に観察できます。赤色のスペクトルではさらに、SBR 吸収バンドが $3,026\text{ cm}^{-1}$ 、 $2,915\text{ cm}^{-1}$ 、 $2,850.5\text{ cm}^{-1}$ 、 $1,639\text{ cm}^{-1}$ 、 $1,601\text{ cm}^{-1}$ 、 $1,492\text{ cm}^{-1}$ 、 964 cm^{-1} 、 911 cm^{-1} 、 755.5 cm^{-1} 、 698 cm^{-1} で観察されます。こ

れらの吸収バンドの強度は PVC 中の SBR の濃度と正比例し、Cary 630 で動作する MicroLab PC ソフトウェアによって高い精度で測定することができます。QA/QC または偽造薬品の分析用に、SBR 成分を測定して未知化合物の違いの程度を緑色、黄色または赤色の閾値によって、良、マージナル、クリティカルの警告レベルで示すようにメソッドを設定できます。プリスターポリマー中の少量の SBR 共重合体を検出する FTIR の機能は、偽造防止対策として医薬品の一次および二次包装に特定の赤外線サインのある化合物を付加する対策の一例です。

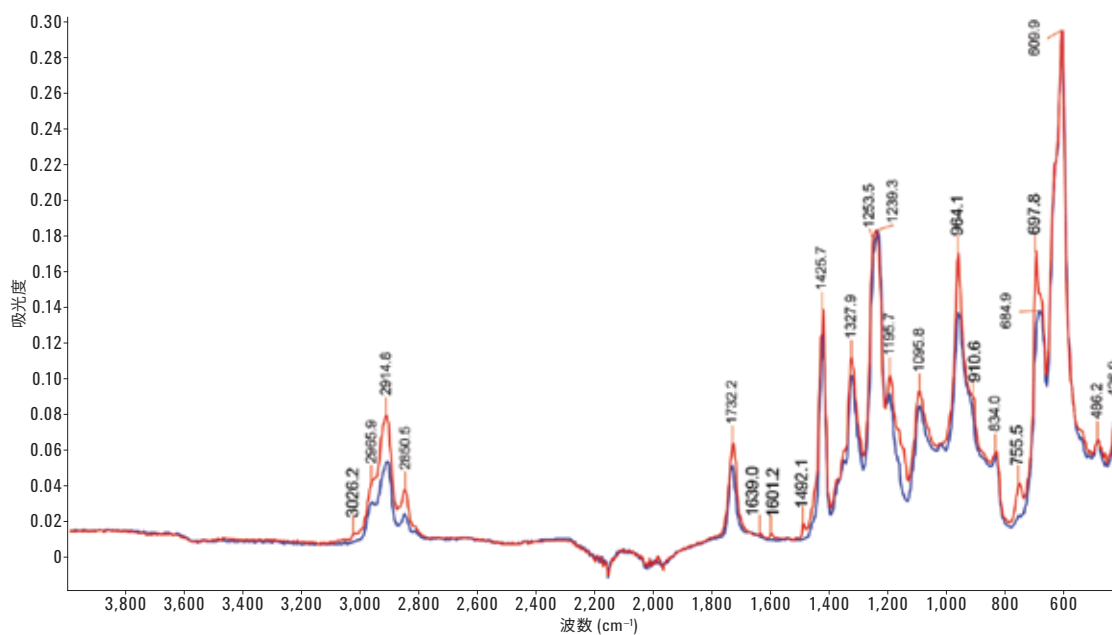


図 3. 後発品の PVC の外側のプリスター層 (青色) と先発品の内側の層 (赤色) の FTIR スペクトルの重ね合わせ。先発品の材料では PVC に SBR 共重合体を付加していることが示されました。

FTIR 分析の最も強力な利点の 1 つは単一サンプルの複数の部分を高速測定できることです。これにより、製造現場での品質の追加確認や偽造品アプリケーションでの不正な変更の証拠に対応できます。一例としてプリスターパックの裏当て紙を分析したものを図 4 に示します。先発品であっても後発品であってもほとんどのプリスターパックの裏には、アルミホイルに貼り付けられた結晶セルロース紙が使用されています (図 4、赤色)。ある先発品のプリスターパックの IR 分析 (図 4、青色) は、非常に高濃度の混合材料を含むポリマー裏当て材を示しました。ポリマー裏当て材の IR スペクトルは、スチレンアクリレート共重合体 ($3,060\text{ cm}^{-1}$ 、 $3,026\text{ cm}^{-1}$ 、 $1,729\text{ cm}^{-1}$ など) と高濃度の炭酸カルシウム ($1,420\text{ cm}^{-1}$ 、 874 cm^{-1}) とカオリン粘土 ($3,690\text{ cm}^{-1}$ 、 $1,026\text{ cm}^{-1}$ 、 910 cm^{-1} など) を示しています。ごくわ

ずかな量のスチレンアクリレート共重合体の検出は、少量で薄い IR-センシティブなポリマーがプリスターパックの偽造品の複製を防止する指標となることも示しています。IR スペクトルの指紋のような明確な特徴的な違いにより、一次 (つまり、プリスターパック) および二次 (風邪薬の箱) 包装の異なる部分の FTIR ATR スペクトルを既知の参照標準と比較することが可能です。

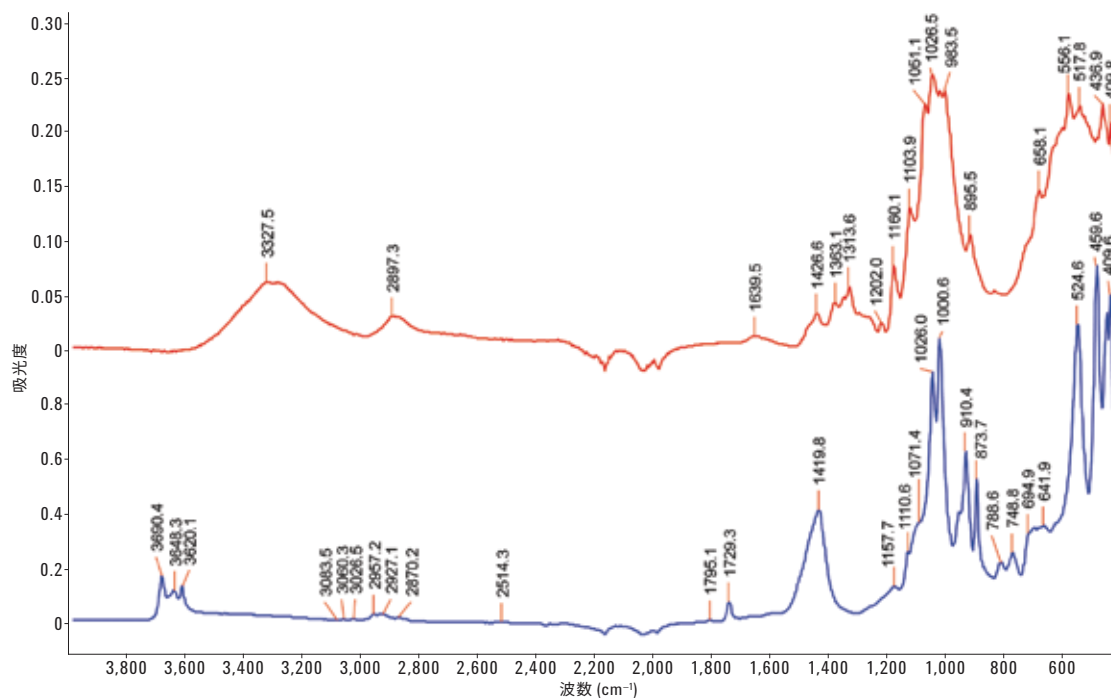


図 4. Agilent Cary 630 FTIR ダイヤモンド ATR を使用して測定した風邪薬のプリスターパックの裏当て紙の FTIR スペクトルの重ね合わせ: 結晶セルロース (赤色) とスチレンアクリレート共重合体 (青色)。ほとんどのプリスターパックで結晶セルロースの裏当て (赤色) を使用していますが、1 つの先発品ではスチレンアクリレート共重合体 (青色) を使用しており炭酸カルシウムとカオリン粘土の非常に強いバンドも観測されています。

Agilent Cary 630 FTIR および USP 661.1 コンプライアンス

USP は「包装システムを構成するための十分に特性解析された材料の使用は、包装システムが目的の用途に適していることを保証するための基本的な手段です。なぜなら、包装システムの性質および特性を性能要件に対して照合できるからです」と認識しています [1]。USP の 661.1 章は次のことに基づいて包装材料の特性分析のための手法を規定しています。

- ベースポリマーの同定
- 材料の生体適合性 (生物学的反応性)
- 材料の一般的な物理化学的性質
- 添加剤
- 抽出可能金属 [1、2]

USP 661.1 では、ポリマーが透過モードまたは ATR モードで同定されることを要件としています [2]。

USP 661.1 では、購入可能な参照標準物質を持つポリマーもリストに挙げています。材料スクリーニングでは、PVC、ポリエチレン (PE)、ポリプロピレン (PP)、ポリエチレンテレフタレート (PET)、ポリエチレンテレフタレート G (PETG)、ポリアミド (ナイロン)、ポリウレタン (PUR)、ポリエチレン酢酸ビニル (PVA)、アクリロニトリルブタジエンスチレン (ABS)、シリコン、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE)、ポリカーボネート (PC)、ポリスチレン (PS)、ポリメチルメタクリレート (PMMA)、ポリスルホン (PSO)、PVDC のベースポリマーの赤外線 (IR) スペクトルによる同定を要件としています。これらの標準ポリマーを FTIR で測定し、未知化合物と比較して同定することができます。未知化合物のスペクトルが、USP 参照物質のスペクトルと一致し追加のピークがない場合、USP 661.1 で規定されたポリマー ID 試験に適合しています。

USP 661.1 ポリマーの同定手順の適用は、USP 認定の標準ポリマーの FTIR ATR スペクトルをスペクトルライブラリに追加することによって完成します。そのうえで、未知ポリマーの IR スペクトルを測定して USP 661.1 ライブラリに対して検索します。その後、ライブラリ検索メソッドは未知化合物の IR スペクトルと USP 661.1 ライブラリスペクトルを重ね合わせます (図 5、それぞれ赤色と青色)。一致度は、各ピークがどの程度適切にマッチしているかを決定する自動化ソフトウェアアルゴリズムによって、0 ~ 1 の間のヒットクオリティインデックスによって定量化されます。理想的な完全一致は 1.000 となりますが、図 5 に示すように同一ポリマーは通常、ヒットクオリティ > 0.98 を示します。図 5 で測定した PVC サンプルは、先発の風邪薬の内側のプリスターポリマー層のもので、完全一致に近い 0.996 のヒットクオリティインデックスは PVC + SB の共重合体を示します。添加物や共重合体形成などのテストサンプルと参照標準の間のわずかな違いによってヒットクオリティの値は低くなります。例えば、SBR を含まない PVC プリスターバックのポリマーはリストでは 2 番目のヒットで示され、0.964 のより低いヒットクオリティインデックスを示しています。アジレントのポリマーライブラリからの PVC ポリマースペクトルは 3 番目にヒットしたもので、ヒットクオリティは 0.944 です。PCTFE または PVDC などのポリマーは USP 661.1 標準のリストにはありませんが、IR ライブラリには追加する必要があり、その後完全な USP 661.1 の物理化学的および生物学的なテストを実行する必要があります。ポリマーが抽出可能物質テストと生物学的テストに合格すると、カスタム参照ポリマー材料としての認定を USP から得ることができ、スペクトルをカスタムの USP 661.1 参照 IR ライブラリに追加できます。

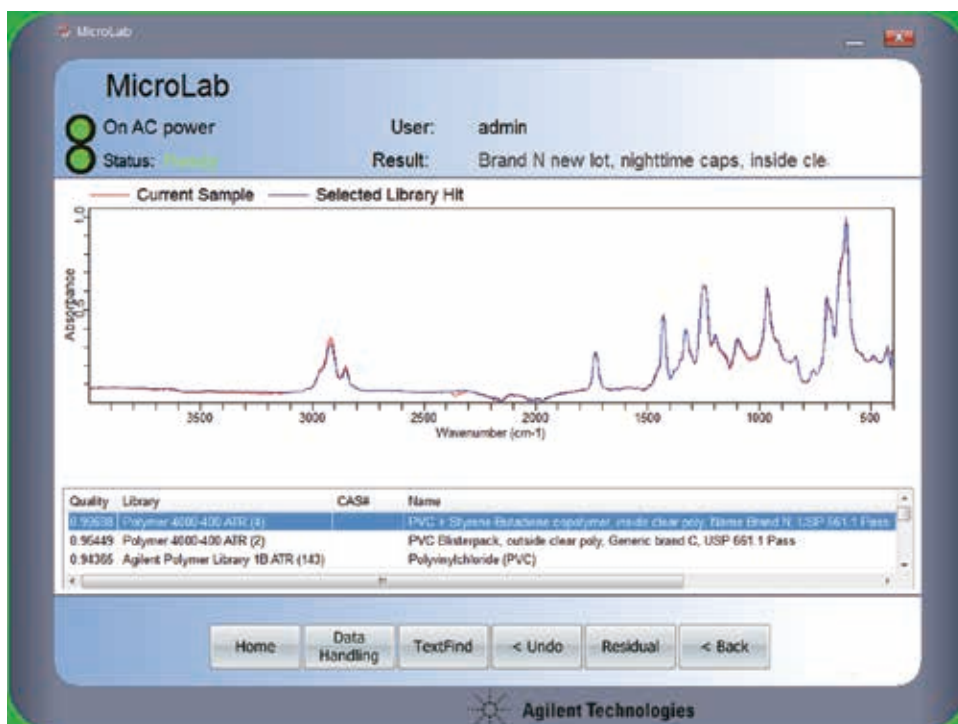


図 5. Agilent Cary 630 FTIR で測定し FTIR ATR ライブラリ検索した結果: 現在のサンプル (赤色) は未知のプリスターポリマーの例で、先発品および後発品のプリスターから作成した既知の USP 661.1 適合ポリマーのライブラリに対して検索されたものです。ヒットクオリティが一番高いものは、USP ライブラリの PVC + SBR 共重合体 (青色スペクトル) とほぼ完全に一致しています。

結論

Agilent Cary 630 FTIR とダイヤモンド ATR アクセサリを組み合わせると、先発および後発風邪薬用のプリスターパック材料の違いを短時間で容易に特定することができます。先発医薬品の一次包装には後発医薬品のプリスターに使用される一般的な PCV よりも高価なプリスターポリマー二層構成が採用されていることが分かりました。同じ PVC 材料であっても、異なる先発品のプリスターには異なる量のスチレンブタジエン共重合体が含まれ、Cary 630 FTIR で検出して高い精度で測定することができます。テストサンプル中の測定可能な一次および二次包装の多くの他の成分の例として、風邪薬のプリスターパックの裏当て紙を比較しました。

MicroLab PC ソフトウェアでのライブラリ検索メソッドを用いた Cary 630 のポリマーの同定能力が USP 661.1 に準拠したポリマースクリーニングであることが示されました。この例で、ポリマーテストサンプルの FTIR スペク

トルは USP 661.1 で規定されている参照材料のライブラリにあるスペクトルと比較しました。この結果のヒットクオリティインデックスの値は、サンプルが参照 USP ポリマーとどの程度一致しているかを示す、客観的で定量化可能な指標です。

今回の作業で観察されたスペクトルの違いの多くはわずかなものですが、きわめて重要です。包装に使用したポリマーにおいて意図的でない違いが示され、製品品質の問題につながる場合があります。偽造医薬品を示す場合もあります。包装材料がメーカーの標準と一致していない場合、薬物もメーカーのものでない場合があります。Agilent Cary 630 FTIR が、偽造薬品、品質管理、USP 661.1 コンプライアンスの問題を解決するための機能と適応性を備えていることが実証されました。

参考文献

1. D. Hunt. “<661.1> Plastic Materials of Construction” (2013)、http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/meetings/workshops/m8008.pdf より
2. D. Jenke, D. G. Hunt, D. Norwood. “Safe Plastic Packaging for Pharmaceutical Products: <661.1> Plastic Materials of Construction” (2013)、https://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/meetings/workshops/09_1330_jenke_dennis.pdf より
3. USP 34-NF 29 General Chapter <197>, Spectrophotometric Identification Test.
4. USP 34-NF 29 General Chapter <851>, Spectrophotometry and Light Scattering.
5. R. Pilchik. “Pharmaceutical Blister Packaging, Part I Rationale and Materials” *Pharmaceutical Technology* (Nov. 2000)、www.pharmaportal.com より
6. H. Leitner. “What are the main considerations when selecting blisterpackaging materials?” *Solvay SolWin* (Sept. 2004)、<http://www.sepha.com/en/downloads/blisterpackaging-materials> より

詳細情報

本文書のデータは代表的な結果を記載したものです。
アジレント製品とサービスの詳細については、アジレントのウェブサイト
www.agilent.com/chem/jp をご覧ください。

ホームページ

www.agilent.com/chem/jp

カスタマコンタクトセンタ

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。

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2016

Printed in Japan, June 9, 2016

5991-6978JAJP



Agilent Technologies