

透過型ラマン分光法を用いた製剤の非破壊定量分析に関する研究

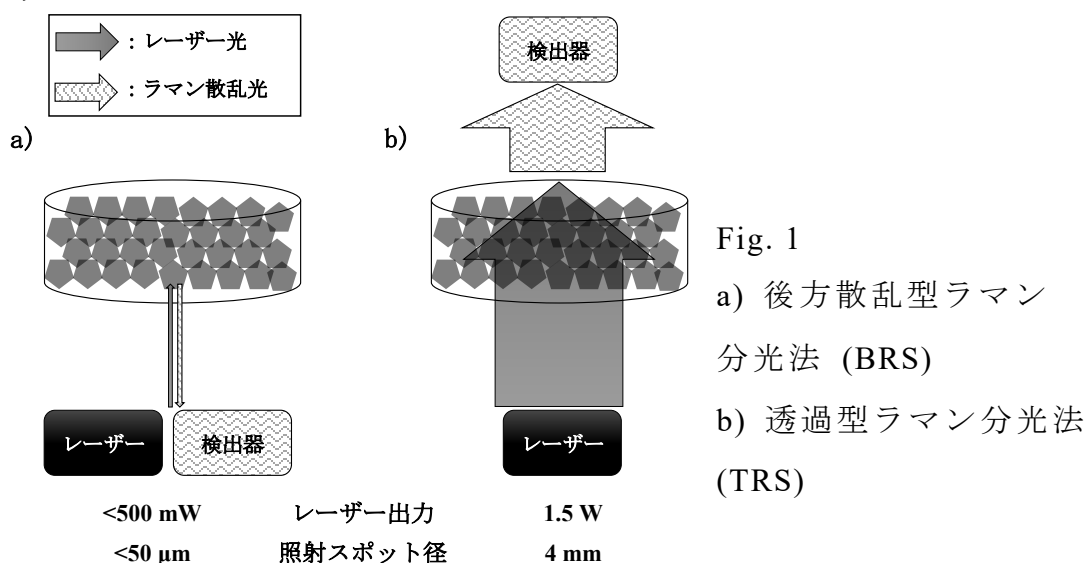
## Research on Non-destructive Quantitative Analysis of Drug Product

### Using Transmission Raman Spectroscopy

令和元年度入学 大橋 令 (Ohashi, Ryo)

医薬品の安全性及び有効性を担保するために、製剤中の薬物含量の品質管理は必要不可欠である。薬物含量の定量分析には、一般的に HPLC などの破壊分析が実施される。近年医薬品産業においてプロセス分析技術 (PAT) の導入が進んできた。PAT の一種として、製剤中の薬物含量の非破壊定量分析が挙げられる。非破壊分析は破壊分析よりも薬物含量を迅速で測定することができる。医薬品産業では、非破壊定量分析の手法の一つとしてラマン分光法が活用されている。透過型ラマン分光法 (TRS) はラマン分光法の一つであり、医薬品の PAT ツールとして近年導入が検討され始めた。従来の手法である後方散乱型ラマン分光法 (BRS) が試料表面のラマンスペクトルを検出するのに対して、TRS は試料内部を含む全体の情報を反映したラマンスペクトルを取得することが可能である (Fig. 1)。その特性により、TRS は BRS よりも予測誤差の小さい薬物含量の検量モデルを構築可能と報告されている。一方で、既存の TRS の研究成果の多くは、単純な製造法により製した固形製剤を対象としたものである。複雑な製造法である湿式造粒法を選択する場合、プロセスパラメータや物性指標の数が増大するため、検量モデルの予測性能に影響を及ぼす因子の特定は容易ではない。また、半固形製剤では薬物の分散状態が固形製剤とは異なり、試料の形状も一定に定まらないため、検量モデルの構築可否は明らかでな

い。本研究は TRS の適用範囲の拡大を目的として実施された。そのために、TRS の検量モデル作成の難易度が高いと予想された前述の製剤を研究対象とした。



### 1. 湿式造粒プロセスの変動が透過型ラマン分光法による定量分析に及ぼす影響<sup>1)</sup>

医薬品として最も汎用される剤形の錠剤を研究対象とした。製造法として湿式造粒法を適用した低含量製剤の錠剤に対して、TRSにより実用的な精度で薬物含量の検量モデルを構築可能であること、並びに製造工程のプロセスパラメータの変動が検量モデルの真度に及ぼす影響を調査した。真度の計算は米国薬局法の定義に従った。Fig. 2に本研究のフローを示す。

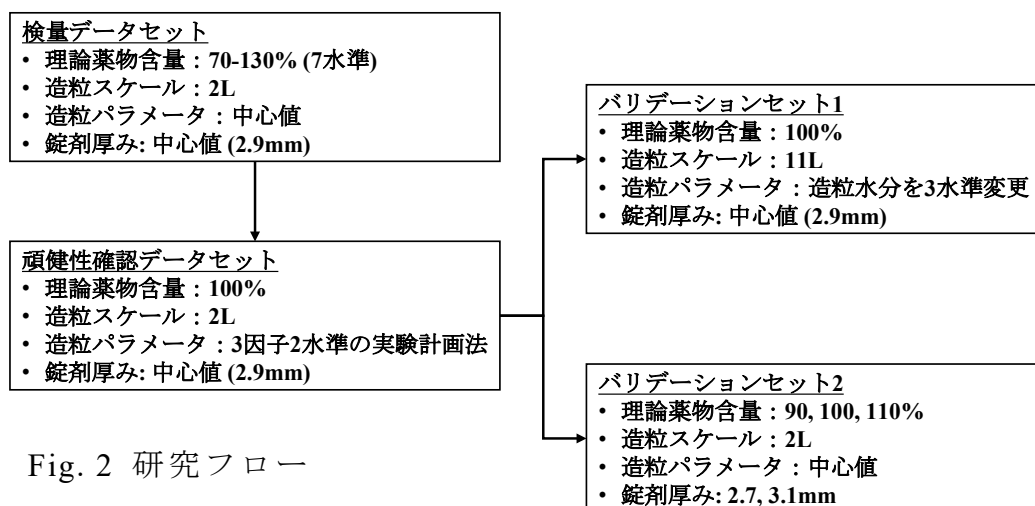


Fig. 2 研究フロー

モデル製剤として、アセトアミノフェンを 1%w/w 含有する錠剤を使用した。検量データセットとして理論含量 70-130% (0.7-1.3%w/w) のモデル製剤を製造し、TRS により取得したラマンスペクトルの各波数の散乱強度を説明変数、薬物含量を目的変数とした多変量検量モデルを、部分的最小二乗回帰分析 (PLSR) を用いて構築した。湿式造粒工程のプロセスパラメータを、3 因子 2 水準の実験計画法に基づき変更して製造した頑健性確認データセットについて、含量の真度を評価した。その結果、パラメータの一つである造粒水分 (固形分に対する精製水の割合) の変動が、検量モデルの真度に有意な影響を及ぼすことを見出した。一方で、造粒水分が変動した場合においても、真度は米国薬局方の基準値である  $100 \pm 5\%$  以内であった (Table 1)。従って、造粒水分の変動により生じる予測誤差は許容可能であると考察した。造粒スケールを変更して製造した錠剤 (バリデーションセット 1) に対しても、構築した検量モデルは良好な真度を示した。以上の結果より、TRS により構築した薬物含量の検量モデルは、造粒工程のプロセスパラメータの変動に対して頑健であることが示唆された。

Table 1 頑健性確認データセットの真度

造粒水分 (%)	インペラ回転数 (rpm)	結合液添加速度 (g/min)	真度 (%) (予測値/実測値 × 100) (平均値, N=8)
37	300	25	98.6
37	500	25	98.9
37	300	15	99.2
37	500	15	97.8
29	300	15	101.2
29	500	15	100.6
29	300	25	103.6
29	500	25	102.9
33	400	20	102.5
33	400	20	102.1
33	400	20	101.6

造粒工程より下流の製造工程である打錠工程について、プロセスパラメータである錠剤厚みを変更した錠剤（バリデーションセット 2）の含量を予測した。その結果、錠剤厚み 2.7 mm の理論含量 90%及び 110%の錠剤に対して、全波数領域 (59-1671  $\text{cm}^{-1}$ ) のラマンスペクトルにより構築した検量モデル A は、真度  $100 \pm 5\%$ の基準値を満たさなかった (Table 2a)。一方で、添加剤のマニトールに特徴的なスペクトルピークを示す波数領域を使用せずに構築した検量モデル B は、錠剤厚みが増加した場合においても、真度  $100 \pm 5\%$ の基準を満たす良好な予測結果を示した (Table 2b)。

Table 2 バリデーションセット 2 の真度

a) 検量モデル A

理論含量 (%)	錠剤厚み (mm)	錠剤硬度 (N)	真度 (%) (予測値/実測値 × 100) (N=8)
90	2.7	52	89.8
	3.1	165	103.5
100	2.7	46	95.9
	3.1	121	104.6
110	2.7	52	94.9
	3.1	160	102.7

b) 検量モデル B

理論含量 (%)	錠剤厚み (mm)	錠剤硬度 (N)	真度 (%) (予測値/実測値 × 100) (N=8)
90	2.7	52	98.5
	3.1	165	99.1
100	2.7	46	102.8
	3.1	121	100.6
110	2.7	52	100.6
	3.1	160	98.9

構築した検量モデルを用いて、打錠工程中に経時的にサンプリングした錠剤の含量均一性を評価した結果、破壊試験である HPLC による評価結果と同一の結論を得た。以上の結果から、TRS は打錠工程の非破壊 PAT ツールとして有用であることが示された<sup>1)</sup>。

## 2. 透過型ラマン分光法による軟膏剤の非破壊定量分析<sup>2)</sup>

TRS を用いた研究事例が報告されていない剤形である軟膏剤を対象とした。既存の PAT ツールでは定量分析が困難である，薬物を低濃度で含有する結晶分散型軟膏について，TRS による薬物含量の検量モデル構築を試みた。加えて，構築した検量モデルをモデル製剤と同一組成の市販製品に適用することにより，TRS により構築した検量モデルの汎用性を考察した。モデル製剤として，アシクロビル及び白色ワセリンから構成される結晶分散型軟膏を選定した。モデル製剤中の薬物濃度は，結晶分散型軟膏において非破壊定量分析が困難と推察された 3%w/w とした。検量モデル構築のために，検量データセットとして理論含量 70-130% (2.7-3.3%w/w) の 7 水準の検体を作製した。検量モデルの真度を評価するために，バリデーショセットとして，理論含量 85-115% (2.85-3.15%w/w) の 3 水準の検体を作製した。更にモデル製剤と同じ組成を有する市販製品をバリデーショセットに追加した。複数のラマンスペクトルの前処理手法，及び検量モデル構築に使用するラマンスペクトルの波数領域を比較検討したうえで，Fig. 3 に示す PLSR の多変量検量モデルを構築した。

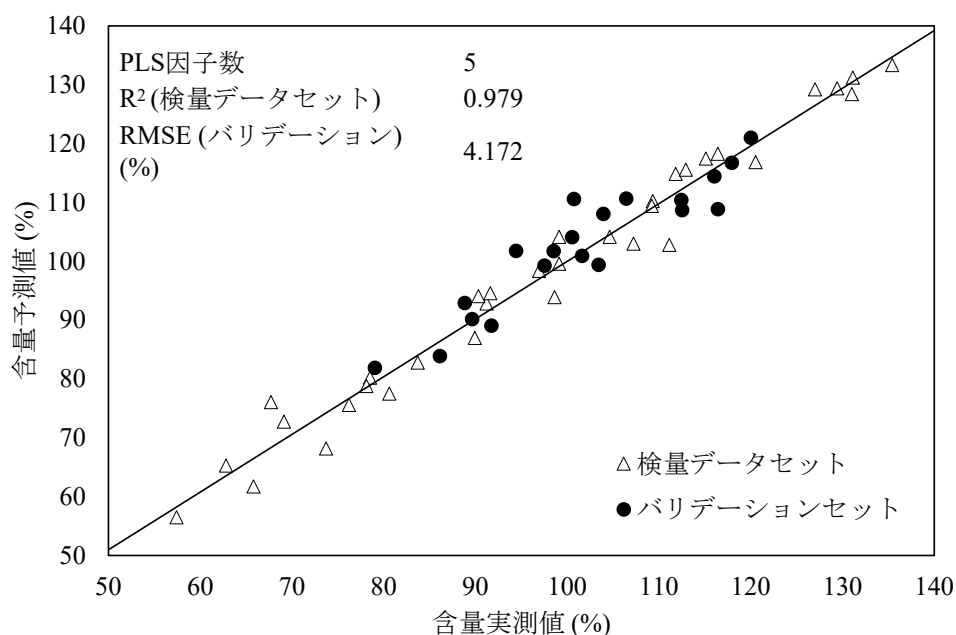


Fig. 3 軟膏剤中の薬物含量の実測値及び予測値プロット

Table 3 に示すように、検量モデルは理論含量 85%, 100%及び 115%の未知試料のモデル製剤に対して良好な予測結果を示し、真度はそれぞれ 100.7%, 99.3%及び 99.8%であった。市販製品に対する真度は 104.2%であり、実用上許容可能な予測結果を示した。自製したモデル製剤と市販製品の物質特性を比較した結果、原薬粒子径及び粘度に差異を見出したことから、それらの因子が予測結果に影響を及ぼした可能性が考えられた。以上より TRS は、薬物濃度の低い結晶分散型軟膏の開発及び製造に有用な新規 PAT ツールであることが示された<sup>2)</sup>。

Table 3 バリデーションセットの真度

理論含量 (%)	含量実測値 (%)	含量予測値 (%)	真度 (%) (予測値/実測値 × 100) (N=5)
85	87.0	87.6	100.7
100	105.2	104.3	99.3
115	114.6	114.3	99.8
100 (市販製品)	100.7	104.8	104.2

## 総括

湿式造粒法により製造した錠剤及び結晶分散型軟膏に対して、TRS による薬物含量の検量モデルを構築可能であることを示した。製剤中の薬物濃度が低い場合でも含量を予測可能であることが、既存技術に対する TRS の優位性であることを見出した。以上の成果は、医薬品の非破壊定量分析手法として、TRS の適用範囲の広さを示すものである。

## 《参考文献》

- 1) Ohashi R., Koide T., Fukami T., *Eur J Pharm Biopharm.*, **191**, 276-289 (2023).
- 2) Ohashi R., Fujii A., Fukui K., Koide T., Fukami T., *Eur J Pharm Sci.*, **169**, 106095 (2022).