

振動分光法を用いた医薬品原薬および製剤の評価に関する研究

Evaluation of Active Pharmaceutical Ingredients and  
Pharmaceutical Products Using Vibrational Spectroscopic  
Method

平成 28 年度入学 久田 浩史 (Hisada, Hiroshi)

指導教員 深水 啓朗

製剤中に含まれる原薬およびその結晶多形，ならびに添加剤を分析できる手法として，前処理不要，非破壊・非接触で測定可能という特徴を持つ近赤外分光法（NIR）やラマン分光法が注目されている．NIR は，近赤外領域の光を測定対象に照射し，分子振動に基づく吸収を観測する．得られた吸収スペクトルに統計学的な解析を施すことで多成分を同時に定性および定量できることから，医薬品の品質管理に有望な分析手法として，特に原薬や添加物の定量に多数の実績がある．一方，ラマン分光法は，照射光とは異なる波長に生じるラマン散乱を測定・分光する手法である．NIR と同様に，光を照射した際に生じる分子振動等のエネルギー変化を観測しているが，NIR と比較して水分吸収の影響を受けにくく，より局所的な測定が可能などの利点を持つ．近年，レイリー散乱光を効率的に除去できるノッチフィルターの開発により，低波数（LF）領域のラマンスペクトルが簡便に測定可能となった<sup>1)</sup>．官能基の情報を反映している通常領域のラマンスペクトルに対して，LF 領域では特に格子振動や分子間相互作用といった結晶構造に関する情報が得られる．

本研究では医薬品原薬ならびに製剤に対して、ラマンおよび NIR 分光法を適用し、その有用性について評価した。第 1 章では、原薬の結晶形あるいは製剤中に含まれる有効成分を対象としてラマン分光測定を行い赤外分光法の測定結果と比較することで、ラマン分光法の確認試験としての可能性について検討した。第 2 章では配合錠を分割した後の半錠について、日本薬局方 (JP17) に記載されている製剤均一性試験などで評価するとともに、NIR ならびに LF ラマンイメージングの有用性について検討した。

## ラマンおよび赤外分光法を用いた有効成分および製剤原料の識別 2)

ラマンおよび赤外分光法の製剤分析における分光特性を理解する

ために、JP17 記載の結晶多形および擬似多形について検討した。カフェイン無水物および水和物のラマンスペクトルならびに赤外吸収スペクトルを Fig. 1 に示す。ラマンスペクトルにおいて、 $1698\text{ cm}^{-1}$  に C=O の伸縮振動、 $1361\text{ cm}^{-1}$  に N-CH<sub>3</sub> の伸縮振動、 $1330\text{ cm}^{-1}$  付近に CC+CN の伸縮振動および  $1600\text{ cm}^{-1}$  付近に C=C の伸縮振動に由来したピークが観察された。特筆すべき点として、無水物のみにおいて  $1656\text{ cm}^{-1}$  に中程度の強度のピークが観

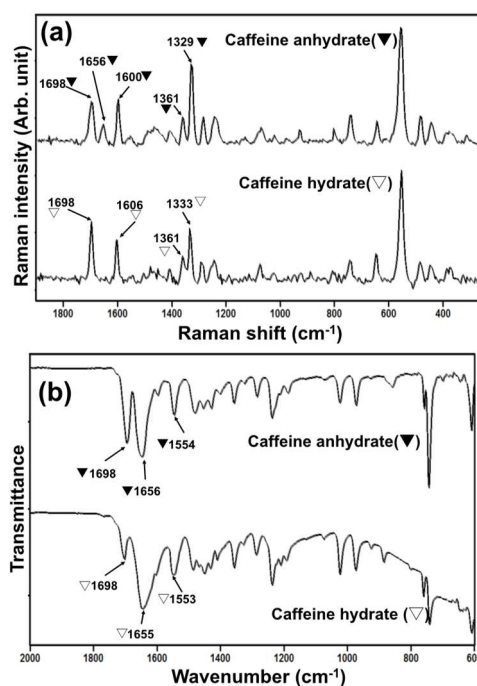


Fig. 1 Raman (a) and Infrared spectra (b) of Caffeine The weak and small differences between polymorphs marked with (▼), (▽) in the spectrum are described in detail.

して、無水物のみにおいて  $1656\text{ cm}^{-1}$  に中程度の強度のピークが観

察された。一方，赤外吸収スペクトルにおいては 1650～1700  $\text{cm}^{-1}$  付近に C=O の伸縮振動，1554  $\text{cm}^{-1}$  付近に CC+CN の伸縮振動に由来したピークが観察されたが，両者間におけるピーク位置あるいは強度差はわずかであった。

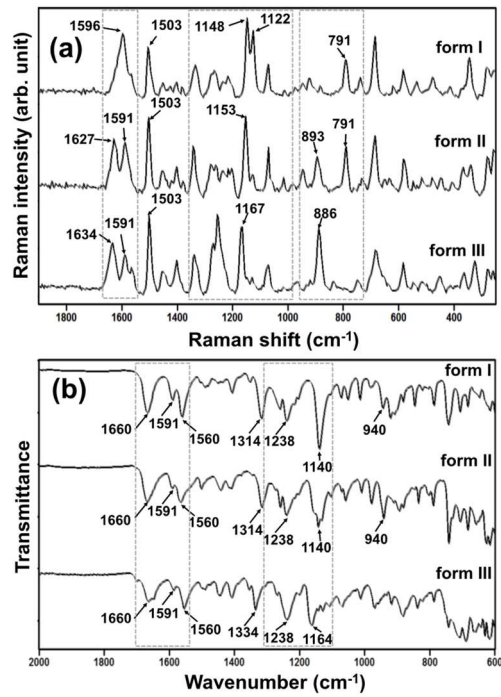


Fig. 2 Raman (a) and Infrared spectra (b) of Furosemide Dashed line regions show spectral differences between the polymorphs.

Fig. 2 はフロセミドの結晶多形のラマンスペクトルならびに赤外吸収スペクトルを示す。

ラマンスペクトルにおいて，I形では 1148 および 1122  $\text{cm}^{-1}$ ，II形では 1153  $\text{cm}^{-1}$ ，および III形では 1167  $\text{cm}^{-1}$  に特徴的なピークが観察された。赤外分光法では I形と II形のスペクトルは酷似しており，III形のみ特徴的に現れる 1300 および 1150  $\text{cm}^{-1}$  付近のピークで識別が可能であった。ラマンスペクトルでは各結晶形に特有のピークが観察されるのに対し，赤外吸収スペクトルではピークの強度比あるいはピーク幅といった吸収パターンの違いにとどまることがわかった。これらの結果よりラマンスペクトルの測定は，試料を調製する必要がない上に成分に特異的な散乱ピークが認められることから，確認試験として有望な分析法であると考えられた。

### ラマン分光法および NIR を用いた配合錠中の有効成分の分布<sup>3)</sup>

多くの錠剤に分割するための割線が付与され，投与量の調整をす

る分割調剤が頻繁に行われている。しかしながら、錠剤の分割は主に薬剤師により行われるため、製剤の物性によっては均等に分割できていないことも考えられる。本研究では複数の有効成分を含む配合錠について、分割した錠剤の含量均一性を検討するため、割線の特徴、有効成分の含量あるいは錠剤硬度等の製剤特性を調べるとともに、NIRならびに原薬結晶形に着目したLFラマンイメージングによる分析の有用性について検討した。3種類の配合錠それぞれ5錠を分割し、得られた試料10個について、JP17収載の含量均一性試験を行った結果をTable 1に示す。HPLCを用いて有効成分であるレボドパ(L-DOPA)およびベンセラジド(BNS)含量を定量し、それぞれの判定値を算出した。その結果、L-DOPAおよびBNS含量の判定値は、それぞれ11.0~21.9%および13.3~17.5%となり、イーシードパール錠(EC)ではJP17に規定されている値(15.0%)より大きく、不適合となった。分割した各錠剤の含量を各試料の質量で補正したところ、L-DOPAおよびBNS含量の判定値が、それぞれ6.4~9.2および6.1~8.6となり、JP17の規定を満たした。したがって、錠剤および分割した半錠中の薬物含量は均一であるが、錠剤の分割に難があることが示唆された。摩損度は各錠剤とも基準を満たしていたが、硬度に関してはECが他と比較して低い値を示した。ECは割線の深さが0.45

mmと他の2製剤と比較して明らかに深いことから硬度の低下に

Table 1 Tests conducted on combination tablets in this study

Tablet Tests for preparations	MADOPAR®		EC-DOPARL®		NEODOPASOL®	
	L-DOPA	BNS	L-DOPA	BNS	L-DOPA	BNS
content uniformity test acceptance value (%)	11.0	13.3	21.9	17.5	14.9	14.2
content uniformity test corrected by weight(%)	9.2	8.6	6.4	7.0	9.0	6.1
mass variation test (%)	10.7	10.5	19.2	19.2	14.5	14.8
friability Test (%)	0.41		0.14		0.02	
hardness test (N)	73.5 ~ 83.3		33.3 ~ 41.4		56.8 ~ 68.6	
size of cleavage line (width / depth in mm)	0.81 / 0.27		1.17 / 0.45		0.84 / 0.25	

影響していると考えられた。以上の結果より、分割後の錠剤では質量偏差に留意すべきことが示唆されたが、薬物が均一に分散していることを確かめるためにイメージング測定を行なった。NIR スペクトルを EC 表面上でランダムに取得すると 3 種類のスペクトルが得られ、それらには L-DOPA 由来の  $4664\text{ cm}^{-1}$ 、コーンスターチまたは乳糖由来の  $5168\text{ cm}^{-1}$  および BNS または乳糖由来の  $6328\text{ cm}^{-1}$  のピークが観察され

た。これらの各成分に特異性の高いピークを用いて作成したケミカルイメージでは各錠剤と

も各成分が均一に分散していることが推測された (Fig. 3)。

一例として、ネオドパール錠の LF ラマンイメージングの結果を Fig. 4 に示す。各成分の LF ラマンスペクトルは Fig. 4a に示すように、信号強度が強く成分間における差も明らかであった。NEO の錠剤表面をマッピング測定し、主成分解析から得られた各成分の分散状態イメージング画像を Fig. 4b に示す。各成分が均一に分散している様子が観察された

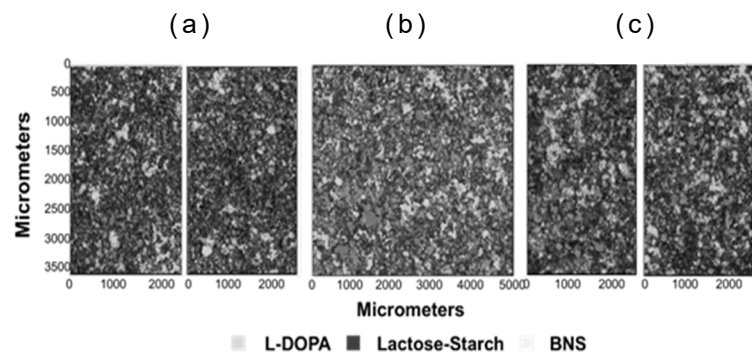


Fig.3 Chemical Image of L-DOPA,Lactose-Starch and BNS within MAD(a),EC(b) and NEO(c)

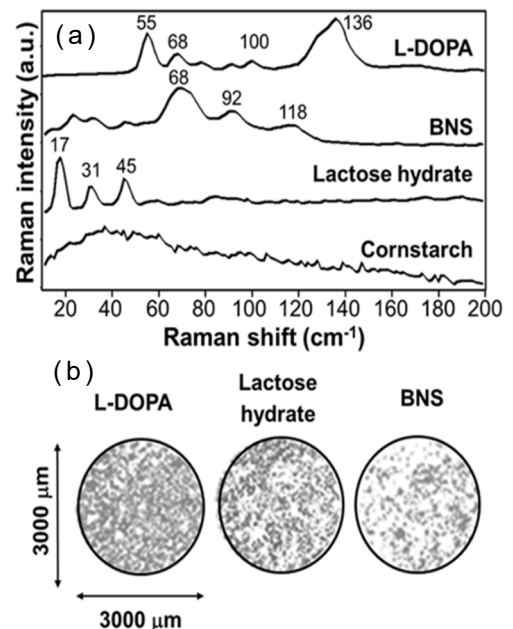


Fig.4 Distribution map by Low frequency spectra of L-DOPA,BNS and Lactose within the NEO tablet

## 総括

ラマン分光法は原薬結晶形の識別に赤外吸収スペクトル法と同等またはそれ以上の性能を有することを明らかにし，JP などの一般試験法として適切な分析能を有することが示唆された．含量均一性の評価に分光イメージング法を適用し，NIR および LF ラマンイメージングにおいて複数の有効成分が均一に分散しているイメージを得ることに成功した．このことは錠剤を構成する成分の分散性ひいては含量均一性の視覚的な評価を可能とし，実用的な評価法として普及することが期待される．

## 参考文献

- 1) Inoue M., Osada T., Hisada H., Koide T., Fukami T., Roy A., Carriere J., Heyler R., *Anal. Chem.*, **91**, 13427–13432 (2019).
- 2) 久田浩史，佐久間発，大西優，井上元基，牟田史仁，深水啓朗，製剤機械技術学会誌，**27**, 5-12 (2018).
- 3) Hisada H., Okayama A., Hoshino T., Carriere J., Koide T., Yamamoto Y., Fukami T., *Chem. Pharm. Bull.*, *accepted.* (2019).