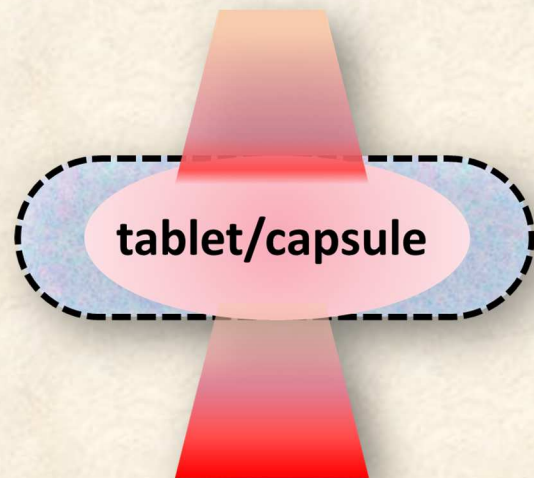
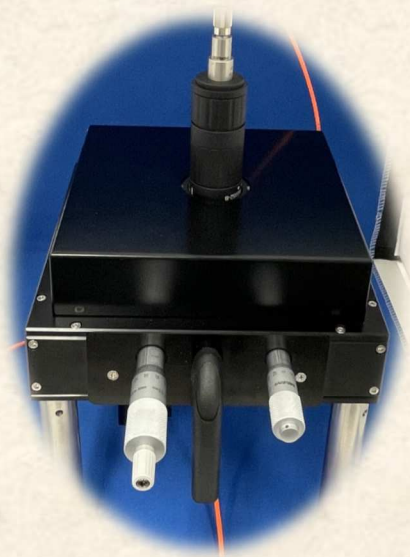


前方散乱ラマン分光法の 有用性の評価

錠剤，カプセル応用事例

The evaluation of Forward
Scattering Raman spectroscopy for
tablet and capsules



前方散乱ラマン分光法の有用性の評価 応用編

The evaluation of Forward Scattering Raman spectroscopy for tablet and capsules

緒言

医薬品製造では、医薬品の迅速で非侵襲的かつ非破壊的な分析技術が求められる。ラマン分光法は非接触・非破壊で短時間で分子情報を検出することが可能で近年では材料工学、法医学および生化学といった幅広い分野で使用されており医薬品分野では製造工程および医薬品の品質を科学的に管理するPATの分析ツールとして、さらには医薬品原料の確認試験に用いられるなど広い範囲で用いられる分析技術となっている。(1)

医薬品の錠剤やカプセルの分析では、錠剤のコートニングまたはカプセル材料による干渉により、錠剤またはカプセルの内部の原薬の物理的な状態や成分などの情報を簡単に取得することが困難なことがある。(2) 本研究では、コートニングを施した市販薬や原料の異なるカプセルに原薬を充填したカプセルをモデル製剤とし、前方散乱(透過)ラマン分光法を用いて、錠剤またはカプセルのコートニングによる表面干渉を軽減し成分を分析・評価することが可能なことを明らかにする。

実験に用いた装置および測定条件

ラマン分光計にALL-IN-ONE® (Marqmetrix, Seattle, USA) に前方散乱ユニット(株式会社堀場製作所 京都)をファイバーで接続している。(Fig.1 A, B) 測定条件には、スペクトル分解能は 6cm^{-1} 、励起レーザー波長は785nm、積算回数は1回、そして露光時間は3秒を採用した。試料は標準で装備されている試料台へ設置するだけで、試料の位置調整や高さ調整などは不要であり、同社では本研究で使用した錠剤やカプセル以外のガラス容器入り試料や粉体試料など異なる剤型への対応可能なホルダーも準備している。

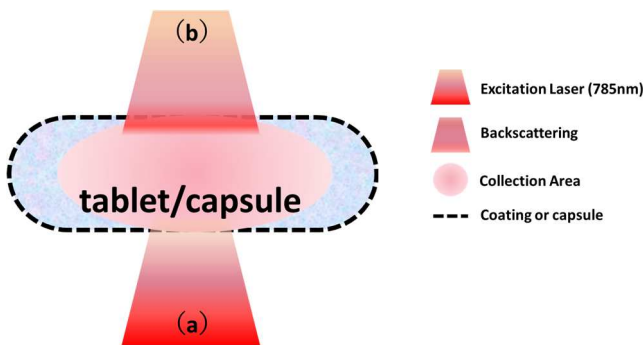


Fig. 2

試料 (モデル製剤)

錠剤として3種類の有効成分を含有し、錠剤表面を酸化チタンでコートニングを施した「EXCEDRIN MIGRAINE」(Fig. 3 A) (4) とカプセル製剤としてゼラチンを原料とする透明なカプセル「NATURAL B/C」と酸化チタンを含有した「WHITE OP B/C」とタピオカを原料とする「PlantCaps®」の3種類のカプセルにカフェインを適量充当したカプセルをモデル製剤とした(Fig. 3 B)。

(A)



MarqMetrix All-In-One
© 2023 MarqMetrix®. All Rights Reserved.

(B)



前方散乱(透過)測定ユニット
堀場製作所製

Fig. 1

前方散乱と後方散乱

Fig. 2に前方散乱の概略図を示す。励起レーザー (a) 前方散乱においては試料の底から励起レーザーは試料内部全体へ照射され、錠剤内部でレーザー照射が繰り返され、試料由来の散乱光 (b) は検出へと導かれる。

後方散乱は試料表面近傍に施工されているコートニング剤の影響を強く受ける欠点がある。一方前方散乱においてはラマンスペクトルを非常に広い範囲にわたって測定することができるという利点もあるが、散乱強度は後方散乱と比較して減衰するという欠点があり、(3) それぞれの分析法の特徴を理解した上で運用する必要がある。

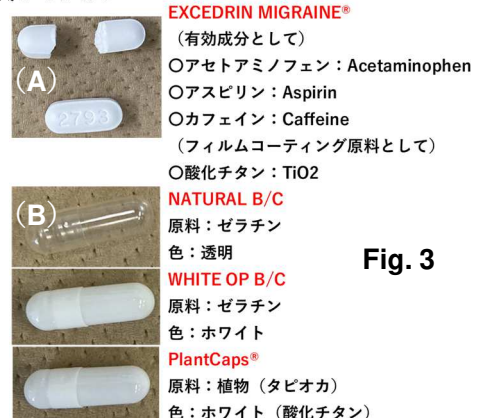


Fig. 3

結果と考察

錠剤

EXCEDRIN MIGRAINE (以降錠剤と呼ぶ) を2分割し内部を後方散乱で測定した結果 (Fig. 3 a)とそのままの状態で錠剤を後方散乱で測定した結果を示す。(Fig. 3 b) 分割した面を後方散乱で測定したスペクトルにはコーティングの影響と考えられる強度の強いピークはRegion Aに確認できない。後方散乱で錠剤をそのまま測定したスペクトルはコーティング由来と考えられるピークが強く表れ (Region A), 一方有効成分由来のピーク強度は弱い。Region (B) そのままの状態で測定するとコーティングの影響で錠剤内部の有効成分情報の取得が困難になったと考えられる。(5)

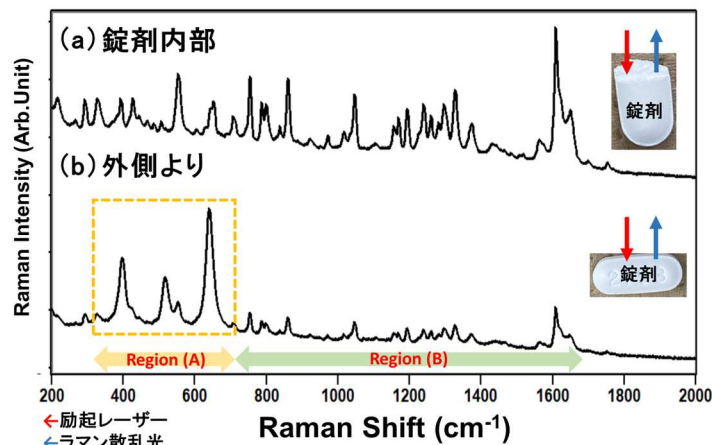


Fig. 3

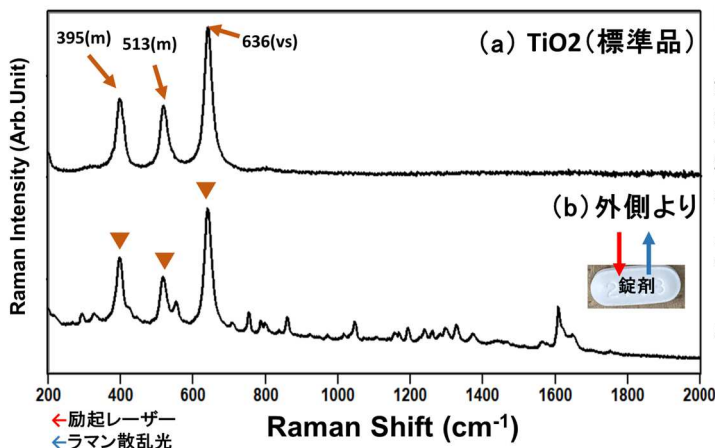


Fig. 4

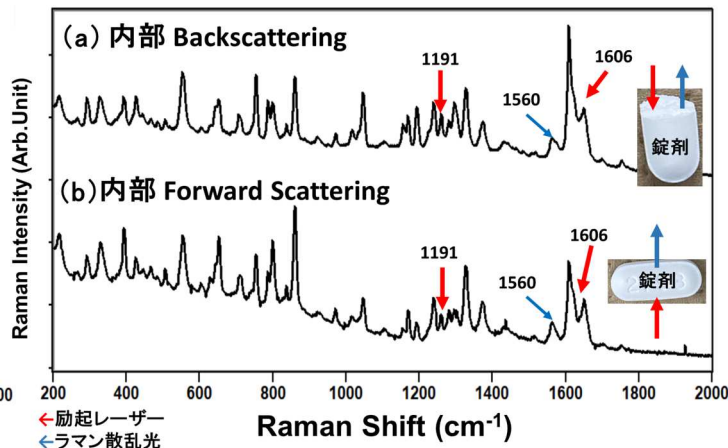


Fig. 5

そこで、標準スペクトルとして酸化チタンのスペクトルをFig. 4 aに錠剤とそのまま測定したスペクトルをFig. 4 bに示す。酸化チタンのラマンスペクトルには395, 513そして636cm⁻¹に強度の強いピークを認め(茶↓), 錠剤のスペクトルにも同等程度の位置と強度のピークを認めることができ(茶▼), この結果から錠剤のコーティング剤は酸化チタンであることが推察できる。

錠剤を分割し、内部を測定した結果をFig. 5 aに示し、分割せず、そのままの状態前方散乱で測定した結果をFig. 5 bに示す。前方散乱で得られたラマンスペクトルは、400~600cm⁻¹付近に強く表れていた酸化チタン由来のピークは微弱で1191と1606cm⁻¹には錠剤成分の1つであるアスピリン由来のピークを認め(7), 1560cm⁻¹にはアセトアミノフェン由来のピークを認めるなど(8), コーティングの影響を受けない分割した錠剤の内部を後方散乱測定したスペクトルと形状が酷似していることがわかった。前方散乱によりコーティング影響を軽減できかつ錠剤成分の情報を強く反映したスペクトルを非破壊で得ることが可能なことが示唆された。

結果と考察

カプセル

Fig. 6 aにゼラチンを原料とするカプセル, bに酸化チタンを含んだゼラチンカプセル, そしてcにはタピオカを原料とし、酸化チタンを含んだカプセルの後方散乱ラマンスペクトルを示す。ゼラチンを原料とするラマンスペクトルに1242, 1446そして1660cm⁻¹にゼラチン由来のピークを認め(青↓)(1), 酸化チタンを含んだカプセルには395, 513そして636cm⁻¹に原料由来のピークを明瞭に認めた(茶↓)。(6) タピオカを原料としたカプセルのラマンスペクトルには、931, 1082, 1341そして1463cm⁻¹に原料由来のピークを認めた。(9) なお、ゼラチンを原料としたカプセルのラマンスペクトルにはベースライン補正を施している。

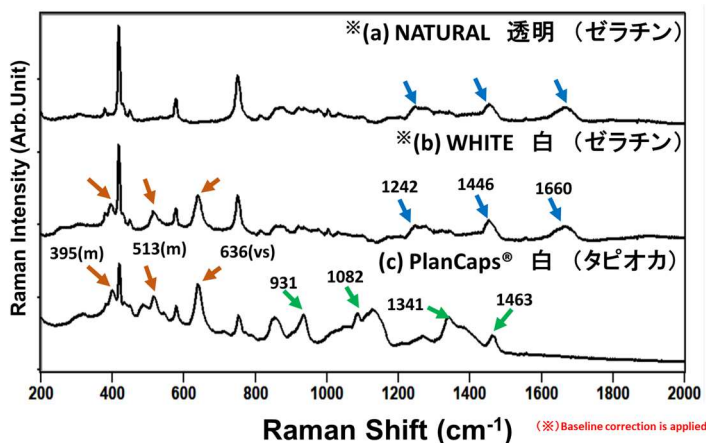


Fig. 6

結果と考察 カプセル (続き)

カフェインを酸化チタンを含有したゼラチンカプセルに充填し、前方散乱と後方散乱で測定したスペクトルをFig. 7 a bに示す。前方散乱ではゼラチン由来と考えられるベースラインの傾斜は軽減され、さらに、蛍光発光によるカフェインのピーク強度の減少も回避できたと考えられる。(Fig. 7 a) (10)

一方、カフェインを充填したゼラチンカプセルを後方散乱測定した場合には、ゼラチン由来のベースラインの傾斜でカフェイン由来のピーク強度(緑↓)が減衰するとなどゼラチンの影響を強く受けたと考えられる。(Fig. 7 b) (11)

また、後方散乱測定のラマンスペクトル(Fig. 7 b)の636cm⁻¹に酸化チタン由来のピーク(茶↓)が確認できるが前方散乱測定のラマンスペクトル(Fig. 7 a)に同様の現象は確認できない。このように後方散乱測定では容器(ゼラチン)由来の蛍光発光やベースラインの傾斜などで容器由来のピークや現象が内容物(カフェイン)と比較して相対的に強くラマンスペクトルに現れたと考えられる。

Fig. 8 に前方散乱で測定したカフェインを充填した各種カプセルのラマンスペクトルを示す。それぞれのラマンスペクトルにはカプセル原料由来のピークは微弱である一方、カプセルに充填し556, 644, そして741cm⁻¹などにカフェイン由来のピークが明瞭に確認できる(朱↓)。(12) またカプセルの種類と問わず、カフェイン由来のピーク強度は同等程度であったことも確認した。

【参考文献】

- (1)久田浩史, 佐久間隆, 大西優, 井上元基, 幸田史仁, & 深水啓朗. (2018). 日本薬局方の医薬品各条における確認試験を志向したラマン分光法の実用性. 製剤機械技術学会誌= *Journal of pharmaceutical machinery and engineering*, 27(1), 5-12.
- (2)Inoue, M., Hisada, H., Koide, T., Fukami, T., Roy, A., Carriere, J., & Heyler, R. (2019). Transmission low-frequency Raman spectroscopy for quantification of crystalline polymorphs in pharmaceutical tablets. *Analytical chemistry*, 91(3), 1997-2003.
- (3)佐々木芳朗, & 仁科雄一郎. (1984). 表面・界面の光散乱分光. *分光研究*, 33(1), 3-14.
- (4)Willett, D. R., Yilmaz, H., Wokovich, A. M., & Rodriguez, J. D. (2019). Low-frequency Raman mapping and multivariate image analysis for complex drug products. *American Pharmaceutical Review*.
- (5)Inoue, M., Hisada, H., Koide, T., Fukami, T., Roy, A., Carriere, J., & Heyler, R. (2019). Transmission low-frequency Raman spectroscopy for quantification of crystalline polymorphs in pharmaceutical tablets. *Analytical chemistry*, 91(3), 1997-2003.
- (6)De Veijs, M., Vandenebeele, P., De Beer, T., Remon, J. P., & Moens, L. (2009). Reference database of Raman spectra of pharmaceutical excipients. *Journal of Raman Spectroscopy: An International Journal for Original Work in all Aspects of Raman Spectroscopy, Including Higher Order Processes, and also Brillouin and Rayleigh Scattering*, 40(3), 297-307.
- (7)Muthuselvi, C., Dhavachitra, M., & Pandiarajan, S. (2016). Growth and characterization of aspirin crystal in the phosphoric acid medium. *J. Chem. Pharm. Res*, 8, 804-814.
- (8)Shimamura, R., Koide, T., Hisada, H., Inoue, M., Fukami, T., Katori, N., & Goda, Y. (2019). Pharmaceutical quantification with univariate analysis using transmission Raman spectroscopy. *Drug Development and Industrial Pharmacy. pharmaceutical machinery and engineering*, 27(1), 5-12.
- (9)Cassava) Javadian, N., Mohammadi Nafchi, A., & Bolandi, M. (2021). The effects of dual modification on functional, microstructural, and thermal properties of tapioca starch. *Food Science & Nutrition*, 9(10), 5467-5476.
- (10)O'Connell, M. L., Ryder, A. G., Leger, M. N., & Howley, T. (2010). Qualitative analysis using Raman spectroscopy and chemometrics: a comprehensive model system for narcotics analysis. *Applied spectroscopy*, 64(10), 1109-1121.
- (11)Masson, L. E., O'Brien, C. M., Pence, I. J., Herington, J. L., Reese, J., Van Leeuwen, T. G., & Mahadevan-Jansen, A. (2018). Dual excitation wavelength system for combined fingerprint and high wavenumber Raman spectroscopy. *Analyst*, 143(24), 6049-6060.
- (12)Edwards, H. G., Munshi, T., & Anstis, M. (2005). Raman spectroscopic characterisations and analytical discrimination between caffeine and demethylated analogues of pharmaceutical relevance. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 61(7), 1453-1459.

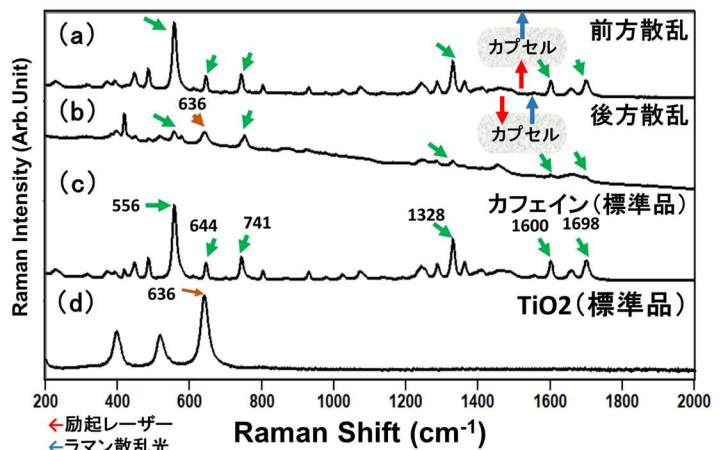


Fig. 7

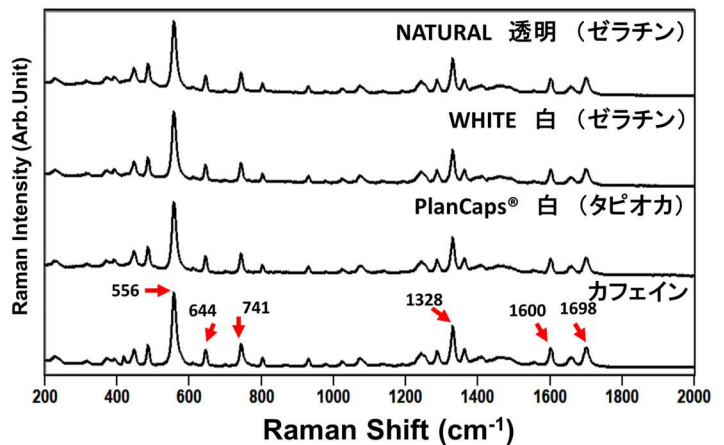


Fig. 8

まとめ

(1) 分光計のファイバー接続ポートに前方散乱ユニット接続しラマンスペクトルの測定を簡単に測定でき、汎用性が高く、市場への広まりが期待される結果となった。

(2) 錠剤やカプセルの測定結果から、前方散乱を使えば、フィルムコーティングの影響を軽減し、さらに広範囲に成分の情報を得られることが明らかになった。今後は、製剤試験の含量均一性試験への適用やソフトカプセル中の有効成分の結晶形の評価など新たな応用範囲に向けた実験・研究を進めてゆきたい。

謝辞

前方散乱ユニットを貸与くださった株式会社堀場製作所東京セールオフィスの廣瀬侑太郎氏に深謝いたします。

モデル製剤の準備やスペクトル測定のご支援をいただきました明治薬科大学 分子製剤研究室の深水教授と学生諸君に深謝いたします。

【日本国内販売代理店】

株式会社テックアナリシス

〒572-0020 大阪府寝屋川市田井西町18-10

電話/FAX 072-380-6245

メールアドレス: hisada@tekanalysis.jp

ホームページ: http://tekanalysis.jp/

携帯電話番号: 090 4037 2065