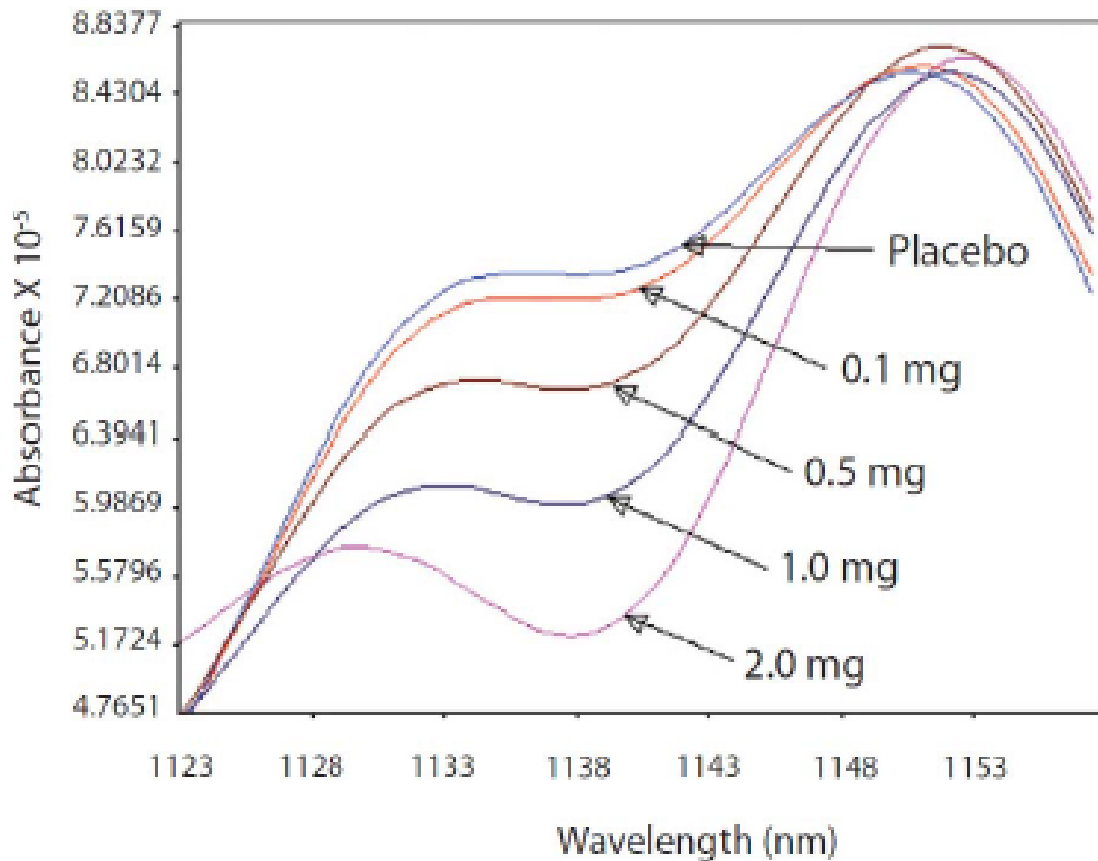


近赤外（NIR）分析による錠剤の含量均一性試験



近赤外（NIR）分析は、測定が速く、正確なため、工程をモニタリングする PAT（Process analytical Technology）ツールの一つとして考えられています。このアプリケーションノートでは、NIR 分析計を用いることでラボでの HPLC 分析による作業負担を軽減し、打錠工程においてリアルタイムに近い速度で含量均一性試験が可能になるという結果を示します。

はじめに

含量均一性試験では、USP のモノグラフに記載されているように、固形製剤 1 バッチあたり 10 サンプル以上を評価する手法が求められています。

欧州においても、統計に基づくサンプリングや生産状況をリアルタイムでモニタリングすることにより工程管理を行う PAT (Process Analytical Technology) ツールとして、NIR を錠剤の含量均一性試験に利用することへの関心が高まっています。

NIR は、前処理なしで迅速な測定が可能のため、打錠工程においてアットライン分析装置として用いることで、従来のラボ分析と比較して、リアルタイムに近い速度で分析結果を得ることが可能になります。

NIR による錠剤の測定は、錠剤が不均一であることから表面近傍の情報を得る反射測定よりも錠剤内部の情報を得る透過測定が望ましいとされています。実際に反射測定はコーティング分析等に使用されますが、バルクの錠剤を分析する場合には透過測定のほうがより信頼性の高い結果が得られています。

従来のラボでの錠剤の含量均一性試験には HPLC が用いられてきました。HPLC は校正作業、緩衝液の混合や有機溶剤の調達、廃棄が必要であり、多くの時間を要します。

そのため、錠剤の含量均一性試験の結果が判明するまで時間かかり、打錠工程のオペレータがその分析結果を知らないまま作業することがあります。また、錠剤が打錠された後に数日間出荷できないという可能性も出てきます。

NIR を用いることで、錠剤 1 サンプルを 1 分以内といったリアルタイムに近い時間での測定が可能になるため、HPLC 使用時の課題が解決の方向に向かいます。NIR の結果から即座にその傾向を検出することができるため、工程へのフィードバックが可能となります。

この実験では、専用のルーチン分析ソフトウェアを使用して、含量均一性試験の分析結果、相対標準偏差 (RSD)、および合格 / 不合格を評価しました。

実験内容

マレイン酸クロルフェニラミン (CPM) を含有する錠剤 (直径 0.25 インチおよび 100mg) を 5 バッチ作製しました。(HT-AP 18 SS-U/I rotary tablet press, Elizabeth Hata International, Inc. 製) それぞれのバッチは CPM 1 錠当たり 0mg (プラセボ錠剤)、0.1mg、0.5mg、1.0mg および 2.0mg 含有するように調整しました。

この実験では近赤外分析計 NIRS XDS MasterLab (Fig. 1) を使用しました。この装置はトレイに錠剤をセットしての自動測定が可能です。測定の事前準備として、NIST のトレーサブルトレイを用いて装置校正を行い、装置のノイズや波長正確性を評価しました。サンプル測定に使用したトレイは 4 種類の形状が 5 ポジションずつあるトレイを使用しました。このサンプルトレイはテスト用であり、錠剤の形状とポジション数はカスタマイズ可能です。

サンプル測定の前にリファレンス測定を行い、5 サンプルの測定を行いました。リファレンス測定から 10 サンプル測定終了までの所要時間は 5 分弱でした。これを 2 回繰り返し、10 サンプルを測定しました。NIR スペクトルの測定条件は透過モードで、800-1650nm のレンジを 0.5nm ポイント間隔で取得し、32 回の積算を行いました。



Fig.1 NIRS XDS MasterLabと錠剤の透過測定

結果と考察

Fig.3に検量モデル作成に用いたサンプルの原スペクトルおよび2次微分スペクトルとCPM (緑)の原スペクトルを示します。スペクトル前処理に、2次微分(セグメント: 10、ギャップ: 0)とThickness collectionを適用しました。2次微分により、ベースラインがキャンセルされ、吸収バンドが明確になります。また、Thickness Correctionは錠剤の厚み、密度を補正するために適用しました。

1138nmにはCPM由来の特異的な吸収バンドがあります。その吸収バンド帯でCPM含有量の順にスペクトルが並んでいることから、CPM含量と1138nmの吸収バンドに相関が確認されました。

Fig.4にCPM含量が0.1mgから2.0mgのスペクトルの拡大図を示します。

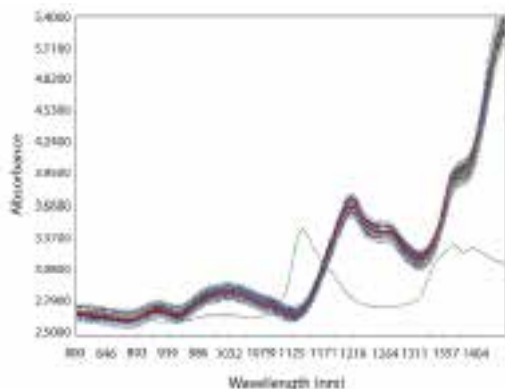


Fig.2 検量モデル作成サンプルとCPMの原スペクトル

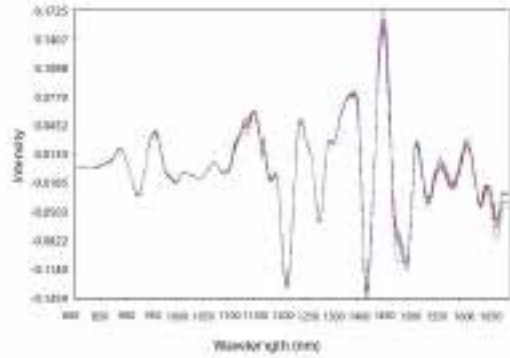


Fig.3 検量線モデル作成サンプルの2次微分スペクトル

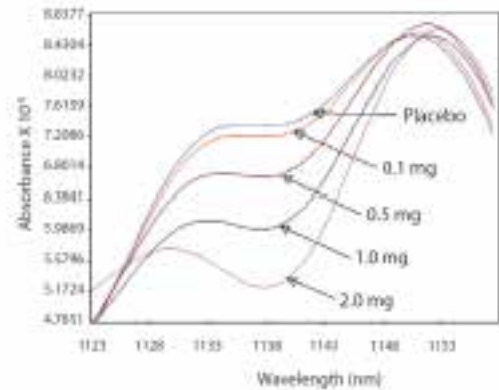


Fig.4 CPM由来の特異的な吸収バンド(1138nm)のスペクトル拡大図

検量モデルは主成分回帰分析(PCR)の一種である部分最小二乗法(PLS)により検量モデルを作成しました。Visionソフトウェアを用いると推奨のファクター数は予測残差平方和(PRESS)が最小値となるように決定されます。Fig.5にファクター数vs PRESSを示します。この検量モデルではファクター数8が推奨されましたが、検量モデルの堅牢性を考慮してファクター数6を適用しました。このとき、PRESSは0.0095でした。

Fig.6に1100-1370nm近傍のローディングスペクトルを示します。ローディングはノイズがなくスペ

クトルに似た形状をしていることから、適切なファクター数が選択されていることがわかります。
この検量モデルは、R2が0.9998、SEC (Standard error of calibration) が0.0119、SECV (Standard Error of Cross Validation) が0.0148、SEP (Standard error of prediction) が0.01でした。

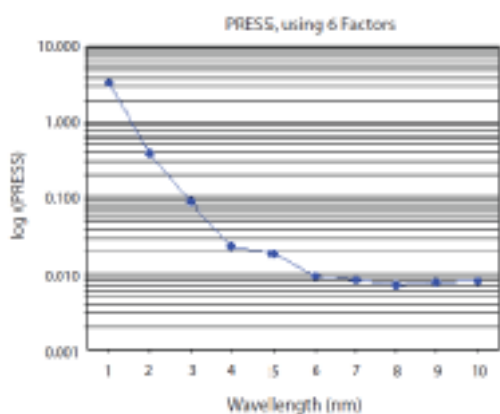


Fig.5 PRESS vs ファクター数

Fig.7にキャリブレーション時の NIR の予測値と HPLC の測定値の相関図を示します。
検量モデル評価用サンプルとして、各水準で1サンプルを除きバリデーションセットとしました。Fig.8にバリデーションセット時の NIR の予測値と HPLC の測定値の相関図を示します。

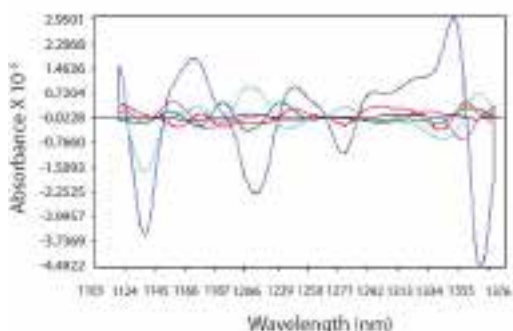


Fig.6 1138nm 近傍の PLS ローディングスペク

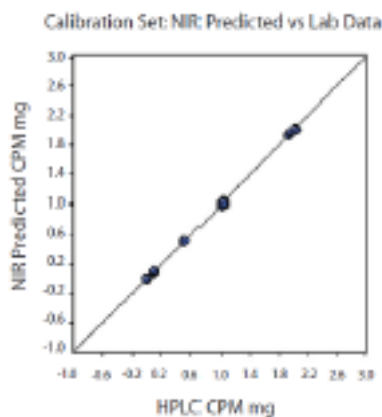


Fig.7 キャリブレーション予測値 vs HPLC 測定値
R2=0.9998, SEC=0.0119, SECV=0.0148

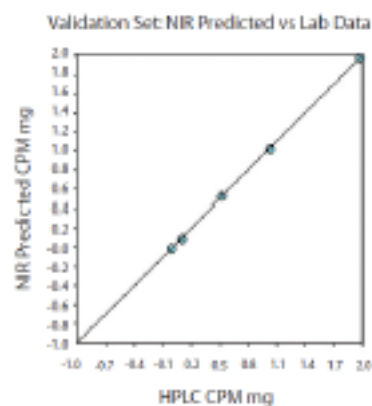


Fig.8 バリデーション予測値 vs HPLC 測定値
SEP=0.01

Table IIに CPM0.1mg を含有する錠剤の繰り返し再現性試験の結果を示します。
0.1mg 錠サンプル5錠を10回ずつ繰り返し測定した際の標準偏差の平均は0.0039、バイアスの平均は0.0018でした。CPM0.5mg を含有する錠剤の繰り返し再現性試験では、サンプル5錠を10回ずつ繰り返し測定した際の標準偏差の平均は0.0055、バイアスの平均は0.0057でした。(Table への記載なし)

Table I CPMO.1 mg の再現性試験の結果

| Tray Tab # | NIR | HPLC | Residual |
|---------------------|------------|-------|----------|
| Tablet #1a | 0.099 | 0.103 | -0.004 |
| Tablet #1a | 0.102 | 0.103 | -0.001 |
| Tablet #1a | 0.107 | 0.103 | 0.004 |
| Tablet #1a | 0.104 | 0.103 | 0.001 |
| Tablet #1a | 0.109 | 0.103 | 0.006 |
| Tablet #1a | 0.107 | 0.103 | 0.004 |
| Tablet #1a | 0.114 | 0.103 | 0.011 |
| Tablet #1a | 0.107 | 0.103 | 0.004 |
| Tablet #1a | 0.101 | 0.103 | -0.002 |
| Tablet #1a | 0.114 | 0.103 | 0.011 |
| Residual for Tab#1a | Precision: | | 0.0051 |
| | Bias: | | 0.0034 |
| Avg. for 5 tabs: | Precision: | | 0.0039 |
| | Bias: | | 0.0018 |

Table IIに CPMO.1 mg 錠の含量均一性試験結果を示します。

Fig.9は CPMO.1 mg 錠の含量均一性の X コントロールチャートを示します。

このチャートは SPC 用にラベルと ± 15% のコントロールリミットをカスタマイズすることができます。

Table II CPM 0.1 mg 錠の含量均一性評価結果

| Sample | Target | Test Result | % Target | PIF |
|-----------------------------------|--------|-------------|----------|------|
| 1 | 0.100 | 0.091 | 91.491 | Pass |
| 2 | 0.100 | 0.099 | 98.655 | Pass |
| 3 | 0.100 | 0.103 | 103.421 | Pass |
| 4 | 0.100 | 0.101 | 101.487 | Pass |
| 5 | 0.100 | 0.100 | 99.782 | Pass |
| 6 | 0.100 | 0.099 | 98.910 | Pass |
| 7 | 0.100 | 0.101 | 101.139 | Pass |
| 8 | 0.100 | 0.100 | 99.987 | Pass |
| 9 | 0.100 | 0.100 | 99.649 | Pass |
| 10 | 0.100 | 0.102 | 101.616 | Pass |
| Relative Standard Deviation: 3.2% | | | | Pass |

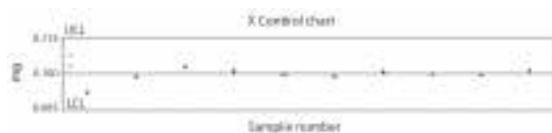


Fig.9 CPMO.1 mg 錠の含量均一性 X コントロールチャート

この実験ではサンプル点数が少ないため、更にターゲット周辺のサンプルをトレーニングセットに取り込む必要があります。サンプル点数を増やすことで検量モデルの予測精度の向上が見込めます。

また、検量モデルのレンジを ± 15% まで拡張するために、打錠工程からサンプルを抜き取り、NIR 測定、HPLC 測定を行う必要があります。

結論

この実験結果では、CPM 0.1 mg 錠、5 サンプルの 10 回測定は標準偏差が 0.0039 であり、バイアスは 0.0018 でした。ターゲットに近い含量のサンプルを増やして、検量モデル計算用のトレーニングセットへ足しこむことで、予測精度の向上が見込めます。

NIR は PAT ツールとして、錠剤の含量均一性評価を迅速かつ正確にモニタリングする一つの手段であるといえます。NIR を用いることで 10 錠を 5 分以内に測定可能であるため、HPLC 分析によるラボの作業負荷を軽減し、分析を「リアルタイム」に近づける有望な結果を示しました。



近赤外分光分析計 XDS MasterLab アナライザ
本体価格 1280 万円～(税抜き)

Metrohm
メトロムジャパン株式会社

本社 〒143-0006
東京都大田区平和島 6-1-1
東京流通センター アネックス 9F
TEL 03-4571-1745 (スペクトロスコープ部)
FAX 03-3766-2080
大阪支店 〒541-0047
大阪市中央区淡路町 3-1-9
淡路町ダイビル 5 階 502C
TEL 050-4561-3140 FAX 06-6232-2312
e-mail metrohm.jp@metrohm.jp