

医薬品分析特集⑤

携帯型ラマン分光計による医薬品原料の確認試験

野上 太郎*, 牟田 史仁*

1. はじめに

日本のPIC/S加盟に備え、出発原料の確認試験⁽¹⁾は、医薬品業界における大きなテーマとなっている。材料受け入れ時の全数試験の必要性により、試験の迅速性が要求される。また、原料をパッケージから取り出すと汚染の危険が生じる場合もあり、ガラス容器や透明バッグの外側から原料の直接測定が要求されることも多い。携帯型ラマン分光計は、これらの要求に対応する試験ツールとして、最近急速に有効性が認識されている。従来原材料試験に近赤外分光法が用いられることも多かったが、ラマン分光法は近赤外分光法よりスペクトルから得られる情報量が多く、物質同定能力において優れる。

医薬品の試験におけるラマン分光計の活用については、米国薬局方のUSP <1120>⁽²⁾に記載されているが、今回紹介する携帯型ラマン分光計はこれに準拠するものである。

2. 携帯型ラマン分光計

ここで2つの携帯型ラマン分光計を紹介する。1つは、片手でホールドして試料や容器に押し当てて測定するタイプのFirstGuardシリーズである。もう1つは、両手で試料や容器に押し当てるか試料などのほうを分光計に押し当てて測定するXantusシリーズである。

性能や内蔵ソフトウェアについては両シリーズの間に違いはない。

医薬品原料には、主薬、賦形剤、添加剤、着色剤などがある。ここで考慮しなければならないのは、蛍光の問題である。原料により、ラマン光強度も様々であると同時に妨害となる蛍光バックグラウンドのレベルも著しく異なることである。ラマン光強度自身は、励起波長が短波長であるほど高い。しかし、原料の種類によっては、短波長励起では蛍光強度がラマン光強度に比べて桁違いに高くなり、目的物質の同定が困難となる。

以上を考慮し、FirstGuardシリーズ、Xantusシリーズともに、搭載する励起用レーザーは、532 nm、785 nm、1064 nmの中から選択可能としている。また、Xantus-2は、2種類のレーザーを搭載し、測定前に励起波長を設定できる。医薬品原料の検査においては、通常785 nmと1064 nmのレーザーを搭載する。携帯型でありながら1064 nm励起の機種（あるいは1064 nmを含む2波長機）を選択することができることは、紹介する携帯型ラマン分光計シリーズの特長である。

その他の特長として、785 nm、1064 nmのレーザーについては、携帯型としては高出力が可能であり、最高出力が490 mWとなっている。出力は連続可変で、測定対象物質のラマン光強度と光による試料劣化の可



図1. FirstGuard 785 nm.

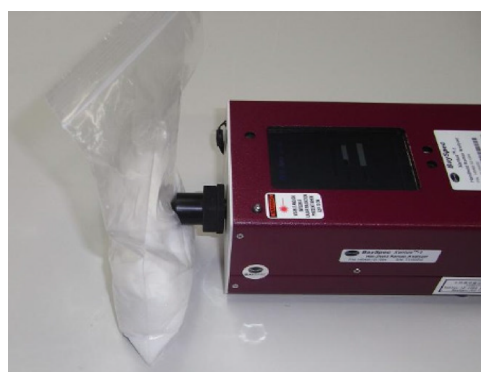


図2. Xantus-1 1064 nm.

*株式会社リガク 携帯分析機器事業部

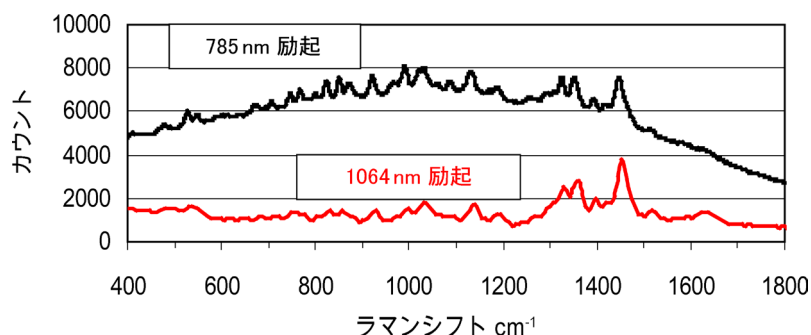


図3. L-イソロイシンのラマンスペクトル。

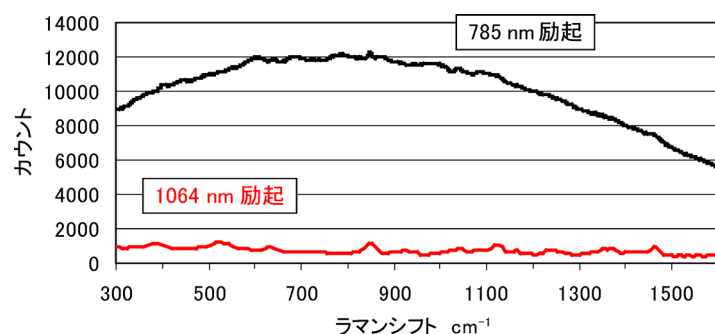


図4. ブラウンシュガーのスペクトル。

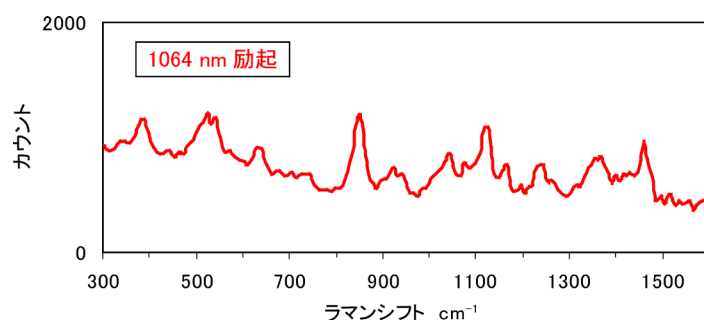


図5. 図4の縦軸0-2000領域を拡大表示。

能性の有無を考慮して設定する。また、装置先端の測定部は連続的に位置を出し入れすることができるため、試料に直接当てるかガラス容器の厚みのあるガラスを通して測定するかなどにより、相対焦点位置を最適化することが可能である。

物質の同定は、ライブラリーに格納されたスペクトルとの相関分析により行われるが、ライブラリーには次の3種類がある。

Factory Library：装置メーカーが作成し、インストール

User Library：ユーザーが、既知の試料により作成

Third Party Library：市販のライブラリー（オプション）

選択したライブラリーにより同定が行われ、物質名とHQI（スペクトルの一致度）が表示される。

3. 1064 nm励起によるバックグラウンド蛍光低減

図3は、アミノ酸の中では比較的蛍光バックグラウ

ンドの高いL-イソロイシンのラマンスペクトルである。785 nm励起では、蛍光バックグラウンドの上にラマンスペクトルが重畳する形になっている。この例では、蛍光バックグラウンドが緩やかな形状のためソフトウェアによるベースライン補正も可能であるが、1064 nm励起が可能な場合は、これを用いることが好ましい。

図4は、糖蜜を含有したブラウンシュガーのスペクトルである。785 nm励起では、蛍光バックグラウンドが高いためラマンピークが不明確だが、1064 nm励起では蛍光バックグラウンドが低く、相対的にラマンピークが明確に観測される。図5は、図4の縦軸一目盛りを拡大して、1064 nm励起においてはスペクトルピーク確認が容易であることを示したものである。

以上において、原料自身の蛍光バックグラウンドに対する1064 nm励起の有効性について記載したが、こ

のほか有色ガラス容器の中の医薬品を測定する際に、ガラス容器材料の発する蛍光の問題を1064 nm励起によって解決する場合もある。

4. 各種医薬品原料と適用可能励起波長

以下に医薬品原料と適用可能励起波長の例を示す。

1) 糖質

糖やでんぷんは、賦形剤、結合剤、崩壊剤などに用いられるが、一般にいずれの励起波長でも分析できる場合が多い。ただし、前述のブラウンシュガーに代表されるように、有色物質を含有すると、多くの場合1064 nm励起が必要となる。

2) アミノ酸

アミノ酸は、輸液や各種サプリメントの主成分として用いられる。トリプトファン、フェニルアラニン、ロイシン、チロシンなど、必須アミノ酸や準必須アミノ酸の多くは、いずれの励起波長でも測定可能である。ただし、前述のL-イソロイシンのように、1064 nm励起がより好ましいものもある。

3) セルロース類

セルロース類は、結合剤や崩壊剤として用いられる場合が多い。結晶セルロース、メチルセルロース、セルロースアセテートフタレートなどいずれも、785 nm励起では、ある程度の蛍光バックグラウンドを有する。785 nm励起で測定して補正する方法もあるが、1064 nm励起がより適している。

4) 有機着色剤

ほとんどのものが、785 nm励起では測定不可能。1064 nm励起が不可欠。

5) 動植物由来材料

1064 nm励起が適したものが多い。例を上げると、シェラック樹脂、ゼラチンなどは1064 nm励起でなけ

れば測定できない。

またアミノ糖や生薬のエキスについても1064 nm励起が適するケースが多い。アラビアゴム（アカシアゴム）や各種植物油は、785 nm励起でも測定できる場合があるが、1064 nm励起がより好ましい。

6) 各種無機原料

各種無機物質が主薬、添加剤、着色剤などに使用されているが、全体を一律に論じることは難しい。例えば、沈降炭酸カルシウム、タルク、酸化チタンは、いずれの励起波長を用いても鮮明なスペクトルが得られる。逆に、三二酸化鉄は、いずれの励起波長を用いても得られるスペクトル情報がきわめて少なく、他の分析手法との併用が望まれる。

5. おわりに

FirstGuardシリーズ、Xantusシリーズは、従来の携帯型ラマン分光計と異なり、3種類の励起波長の中から医薬品の種類に応じて1種類または2種類の励起波長を選んで搭載するものである。そのため、今回の報告は、対象とする医薬品原料に適した励起波長についての内容が中心となった。その他の重要事項としては、法令への準拠がある。すでに記載した事項以外のものであれば、21 CFR Part 11があるが、医薬品分野への推奨機であるFirstGuardシリーズおよびXantus-2の最新ソフトウェアは、これに準拠する内容になっている。また、IQ/OQ/PQ適格性確認パッケージの供給も重要な事項である。詳細については、別の機会に報告したい。

参考文献

- (1) PIC/S Guideline, Annex 8.
- (2) USP Chapter <1120> Raman Spectroscopy.