

医薬品分野における 1064 nm 励起携帯型ラマン分光計の利点

野上 太郎*・牟田 史仁*

1. はじめに

平成26年7月1日の日本のPIC/S加盟により、出発原料の確認試験⁽¹⁾は、医薬品業界における大きな課題となっている。原料受け入れ時に全容器の試験が必要となり、迅速で信頼性の高い現場試験⁽²⁾が要求されている。

この分野においては、ラマン分光法よりも早く、赤外分光法や近赤外分光法が用いられていたが、これらの分光法では対応できない事項もあった。第1に、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が、これには対応できなかった。2番目に、従来法が水溶液や湿潤物質に適さない問題もあった。3番目としては、近赤外分光法においては、スペクトルピークがブロードで、物質同定のための情報量が少ないことがある。従来法の問題に対して、ラマン分光法はかなりの解決を与える。すなわち、スペクトルから得られる情報量が多く、同定能力において優れるとともに、測定対象に関する制限が少ない。特に最新の携帯型ラマン分光計を用いた検査法は、前記従来法の問題を解決する確認試験手段として、有効性に対する認識が高まっている。

2. 携帯型ラマン分光計 Progeny

携帯型ラマン分光計を用いた医薬品原料確認試験については、以前より注目度が高い反面、医薬品原料の種類によってはその欠点が指摘される場合もあった。その原因は、従来の携帯型ラマン分光計のほとんどに785 nmのレーザーが用いられてきたことである。このため、原料によっては蛍光バックグラウンドが高く、確認試験が困難な場合も多かった。図1に示す携帯型ラマン分光計 Progeny は、励起波長を1064 nmにすることによりこの問題を解決している。従来困難であった生薬原料、セルロース系添加剤、色素、有色添

加剤なども試験が可能である。また、被検物質自身に起因する蛍光の妨害がなくても、褐色瓶の蛍光や瓶による光の吸収が問題となる場合があるが、これらの問題も、785 nm励起のラマン分光計に比べ1064 nm励起のラマン分光計は、はるかに小さい。以上に述べた1064 nm励起の優位点は、近赤外域においてほとんどの物質の吸光係数が極めて小さいことに基づく。吸光係数が小さいこと自体光のロスを避けるうえで有利であるが、蛍光強度が励起光の吸光係数に比例するところから、蛍光を抑える効果が大きい。

携帯型ラマン分光計 Progeny は、励起波長以外にもいくつかの特長を有している。

図2は、先端位置設定可能ノーズコーンである。目盛りとクリック機構を有しており、パッケージや容器の厚みに応じて先端位置を設定する。図3はガラス瓶のガラスの厚さ分先端位置を手前に設定し、光の焦点を内容物の位置に定めて検査している例である。

操作の思想は、従来の確認試験と大きくは変わらないが、単純化することにより人為的誤りを防止している。オペレータは、まずあらかじめ保存されたアプリケーションを選択するが、アプリケーションを選択した段階で、測定条件とライブラリーが自動的に決ま



図1. 携帯型ラマン分光計 Progeny.

*株式会社リガク 携帯分析機器事業部



図2. 先端位置設定可能ノーズコーン。



図3. 瓶の外からの測定。

る。オペレータは検査対象物質を選んで、試験を開始する。図4、図5は、試験結果の表示例である。図4はLactoseであるべきものが間違いなくLactoseであることを示しており、図5はLactoseであるべきものが別の物質であることを示している。この例においては、画面の下部から、実際にはSucroseであることがわかる。

その他の特長として、内蔵カメラによるバーコード読み取り機能および試料像の撮影機能、スマートフォンの操作、日本語画面などがあるが、詳細は割愛する。

3. 1064 nm 励起が有効な医薬品原料試験

3.1. セルロース系原料

1064 nm 励起のラマン分光計が有効な医薬品原料は、添加剤として極めて一般的なものの中でも多く存在する。以下に、代表例として各種セルロース系原料の例を示す。

図6は、優れた賦形剤であるとともに錠剤の結合剤、崩壊剤としても広く用いられている結晶セルロースを、従来の785 nm 励起のラマン分光計と1064 nm 励起のラマン分光計Progenyの両方で測定し、スペクトルを比較したものである。785 nm 励起においては、

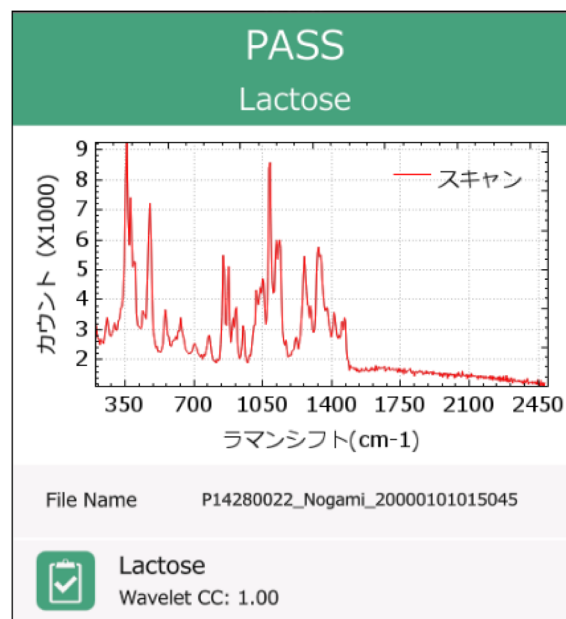


図4. 合格の例。

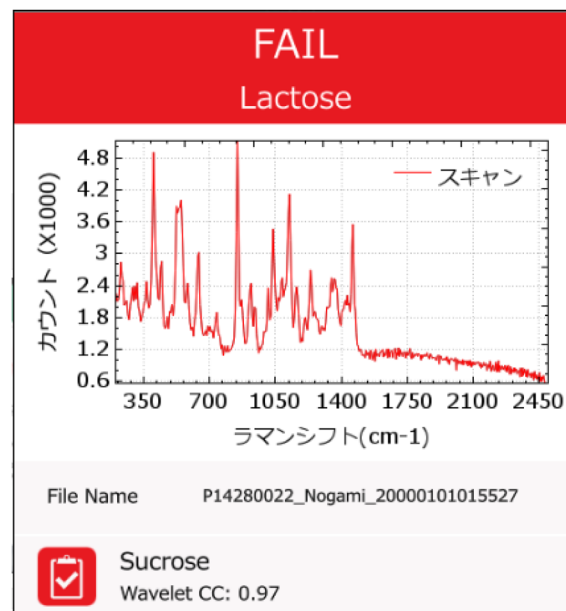


図5. 不合格の例。

蛍光バックグラウンドのスロープの部分でスペクトル形状の変形が見られるが、1064 nm 励起の方は、文献などで一般に知られている結晶セルロースのスペクトル⁽³⁾を示している。

図7は、コーティング剤、結合剤他に用いられるエチルセルロースのスペクトル比較である。785 nm 励起においては1300 cm^{-1} 以上の波数域においてスペクトル形状の変形が著しい。

図8は、コーティング剤として広く用いられるヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルのスペクトル比較である。上記2件よりもさらに蛍光性が高く、785 nm 励起ではほとんどラマンスペクトルが確認で

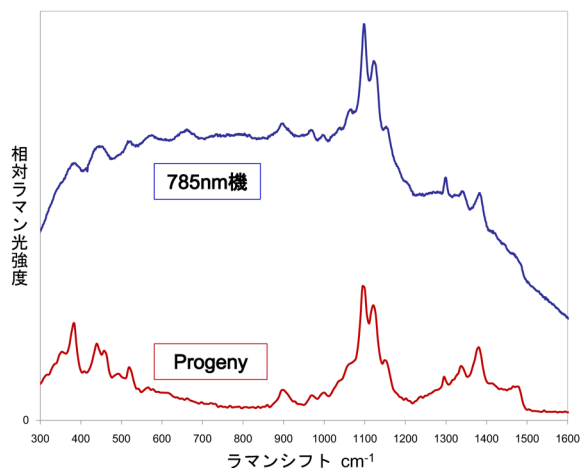


図6. 結晶セルロースのラマンスペクトル.

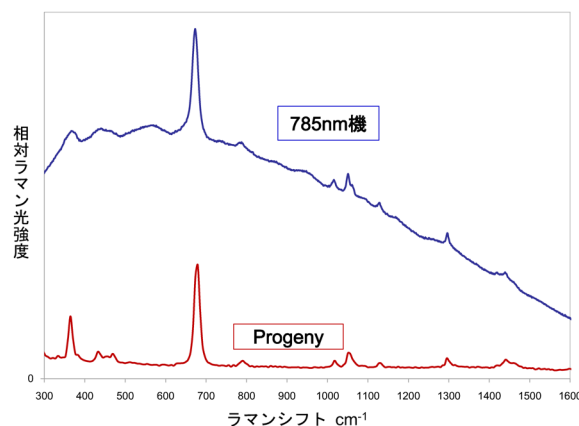


図9. タルクのラマンスペクトル.

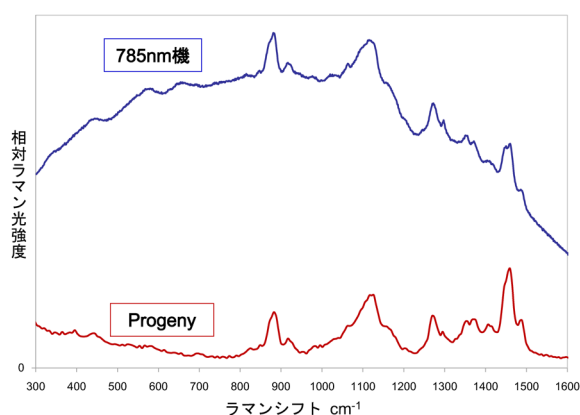


図7. エチルセルロースのラマンスペクトル.

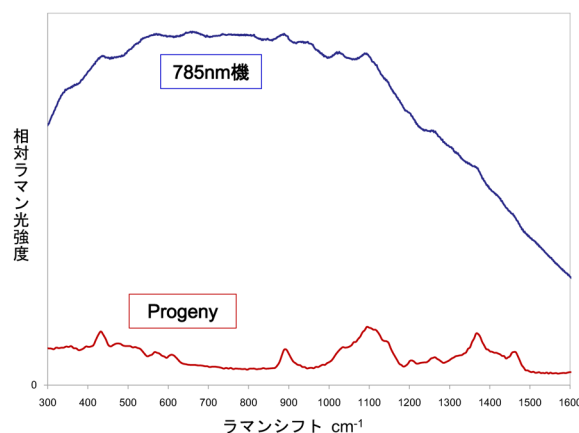


図10. 茯苓 (Poria) のラマンスペクトル.

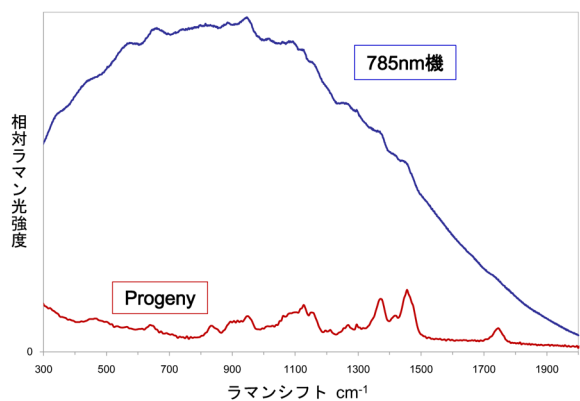


図8. ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルのラマンスペクトル.

きない。このような状態になると、データ処理により蛍光バックグラウンドを補正する“ベースライン補正”も無力に近く、物質同定は不可能となる。これに対して、1064 nm 励起においては、明確なラマンスペクトルを得ることができる。

3.2. 無機原料

無機の医薬品原料の中には、蛍光バックグラウンドの問題を生じないものもあるが、逆に蛍光バックグラ

ウンドを生じやすいものもある。図9に後者の例として、ベビーパウダーの原料や錠剤製造時の潤滑剤として使用されるタルクのスペクトルを示す。

3.3. 生薬原料

生薬原料は、あまりにも高い蛍光バックグラウンドのため、過去においては、ラマン分光法では試験不可能とされてきたものである。しかし現在は、以下に示すとおり、1064 nm 励起の携帯型ラマン分光計 Progeny により、多くの生薬原料の試験が可能となっている。ただし、生薬原料の粉末は不均質な場合が多く、また濃い茶褐色のものは光の吸光係数が高く温度上昇を生じやすいので、焦点位置を意図的にずらせて光束を広げたり、レーザー出力を低く設定したりするなどの独自の注意が必要である。図10に、利尿作用、鎮静作用があるとされている茯苓 (Poria) のラマンスペクトルを示す。785 nm 励起の場合にはラマンピークがほとんど観測されず、蛍光バックグラウンドはデータ処理で補正できるレベルを超えている。ラマン分光法においては、1064 nm 励起が唯一の試験手段であると言える。

図11は、体を温める効果があるとされている桂枝

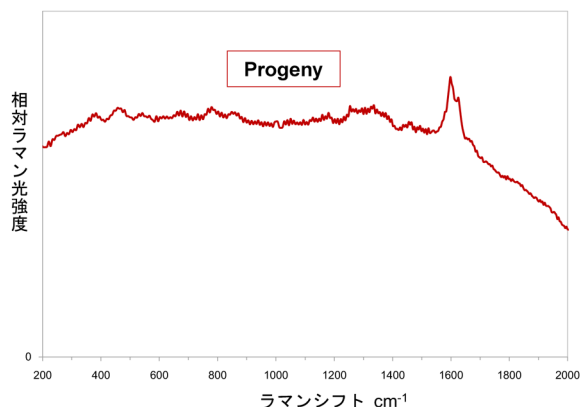


図11. 桂枝 (Cinnamomi Cortex) のラマンスペクトル。

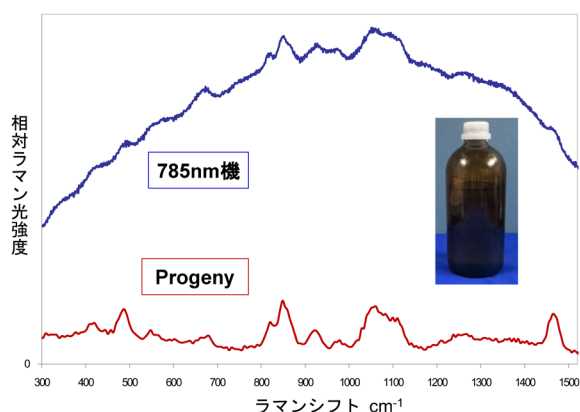


図12. 褐色瓶中グリセリンのラマンスペクトル。

(Cinnamomi Cortex) の粉末を Progeny で測定した結果である。生薬原料の中でも蛍光バックグラウンドが高く、785 nm 励起では全く測定不可能であるが、このデータにおいては、 1600 cm^{-1} 付近にこの原料に特徴的なピークが見られる。

3.4. 褐色瓶中の原料の試験

図12は、検査対象物質ではなく、容器の発する蛍光の影響を1064 nm 励起により防止した例である。グリセリンは吸湿性が高いため、極力開栓しないことが望ましい。褐色瓶中のグリセリンを開栓せずに瓶の外側から試験をした場合、従来の785 nm 励起では蛍光バックグラウンドが重畳し、グリセリンのラマンピー

クがかなり不鮮明になっている。1064 nm 励起においては、本来のグリセリンのラマンスペクトルが確認できる。また、一般には785 nm 付近の波長の光よりも1064 nm 付近の波長の近赤外線のほうが褐色ガラスの透過率が高い点も有利になる。医薬品原料の中には、光と反応しやすい物質もあるため、さらに遮光性の高いガラス瓶の外側から測定するケースも出てくることが予測される。

4. 医薬品分野におけるその他の重要事項

携帯型ラマン分光計 Progeny について励起波長を中心に医薬品分野での利点を記載してきた。しかし、医薬品分野における分析機器への要求は、性能・仕様関連以上に各国の法律・規制および国際規格への対応に関するものが多い。Progeny は、米国薬局方 Chapter <1120> および欧州薬局方 Chapter 2.2.48 に準拠している。ソフトウェアに関しては、FDA 21 CFR Part 11 に準拠している。以上のほか、IQ/OQ/PQ 適格性確認パッケージの供給体制および分析法バリデーションのサポート体制も完備している。

5. おわりに

本報告では、医薬品分野における装置の利点とアプリケーションに的を絞った。しかし、785 nm あるいはそれ以下の波長励起では不可能な測定を1064 nm 励起で可能にすることは、医薬品分野以外でもなしえることである。対応機種モデル名は異なるが、特に爆発物や麻薬の探査の分野においては1064 nm 励起の必要性は高い。また、測定対象が動植物由来物質である食品関係においても同様のことが言える。これらについては、別の機会に報告したい。

参考文献

- (1) PIC/S GMP Guide, Annex 8.
- (2) 野上太郎, 牟田史仁: リガクジャーナル **44** (2013), No. 1, 21–23.
- (3) M. Szymańska-Chargot, J. Cybulska and A. Zdunek: *Sensors*, **11** (2011), 5543–5560.