

Fig. 5 Second Derivative Spectra Obtained from Acetaminophen Tablets

低波数領域の NIR 分光情報は適切に得られないことがわかった。第二倍音領域の二次微分吸収を Fig. 5 に示した。8800 cm^{-1} 付近に濃度依存的な吸収強度の変化が観察された。この領域の二次微分吸収 (アセトアミノフェン濃度) の変化について、波数依存の相関係数と分散プロットを Fig. 6 に示す。分散が最も大きく、かつ相関係数が最も高い吸収は 8802 cm^{-1} であった。このピーク位置は C-H 第二倍音に帰属できる吸収であり、この吸収は他の構成成分と重ならないことから、アセトアミノフェンに特徴的な吸収を用いて定量分析を行うことが可能となった。更に検量モデル構築用のモデル錠剤の処方において、主薬成分の濃度に対して他の構成成分が非共線であることも、相関係数-分散プロットの識別性を高めることに貢献しているものと考えている。直線性の評価の 1 つである相関係数において HPLC 法と比較して有意な差があるとはいえず、定量目標濃度の 80%~120% の狭い範囲を対象とする定量分析においては、吸光度-濃度相関における“非線形性”を考慮する必要性は低いものと考えられた。また、真度及び併行精度においても NIR 法及び HPLC 法間に有意な差は認められず、十分な定量性が得られるものと考えられた。

NIR 分光法における分析法バリデーション

本研究では、ICH Q2 及び日本薬局方等で提唱される分析法バリデーションに準じた分析能パラメータの評価を行うことが可能であった。特に臭化カリウムなどの塩は NIR 領域に吸収をもたないため、妨害吸収なく目的含量の主薬成分に由来する吸収を得ることができる。これにより得たスペクトルを基準スペクトルとすることで真度の評価を行うことも可能であった。また、多変量解析による検量モデル構築においても、あらかじめ主薬成分の NIR 吸収を帰属することは重要であり、これにより多変量解析を用いた場合でも、計算結果の妥当性について評価が可能と

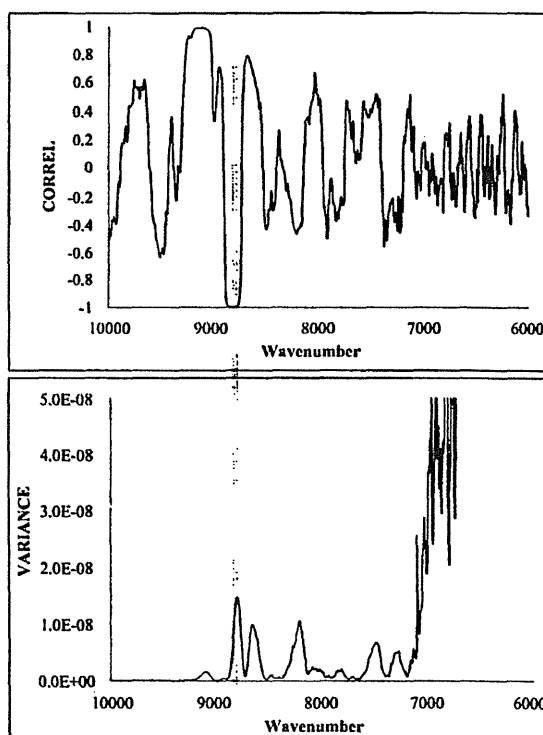


Fig. 6 Concentration Correlation Coefficient and Variation Plots of Acetaminophen

なるものと考えられる。

工程管理への高速 In-line NIR 透過測定

工程での錠剤の In-line 測定を想定した測定環境における錠剤の透過光は、全透過光の約 63% に減衰した。In-line 測定では、Off-line や At-line などの測定と異なり、必ずしも錠剤が静止した状態や保持された状態ではない測定環境で得たデータを解析することが想定される。このため、工程を模した環境で錠剤を静止して測定した透過光量

を得ることは、動いている環境で得る分光データの妥当性を評価しなければならない場合に重要な判断材料となるものと考えられる。例えば、動的環境下での光路長の変化と主薬含量のばらつき(又は錠剤品質の不良)を識別などに対して、このような基礎分光情報は重要な情報を与えることに貢献するものと思われる。更には、GMP管理における逸脱管理上の判断材料となること、更にはPATによるリリースが適切に運用可能であることを審査する際の有用な背景データにもなり得るものと考えている。

現状では1錠当たり約1秒の測定時間であったが、今後、光量の増大や含量解析に用いる波数範囲を狭めることなどにより、1錠当たりの測定時間をより短縮することが期待できる。定量分析に用いる波数範囲を適切に狭めるためには、やはり定量分析に不必要なスペクトル領域を的確に除くことが重要であり、標準物質等を用いた吸収のオーバーラップがないことの確認並びに分析種に由来する特徴的な吸収の選定とその帰属が効率的な条件設定作業に貢献するものと考えられる。

結論

本研究では、1錠当たり約1秒で十分なSN比とスペクトルの再現性が得られる透過測定が達成された。この結果は将来的に短時間により多くの錠剤の含量測定が可能となることを期待させるものであり、PATへの適用も含めた医薬品の品質評価ツールとしてのNIR分光法の適用可能性を更に広げるものと考えられた。より迅速な透過測定を

実現するための分析機器の改良や条件の設定、そして効率的なIn-line含量測定法の開発を今後の検討課題としたい。

文 献

- 1) 尾崎幸洋. 実用分光法シリーズ 近赤外分光法. 東京, アイピーシー, 1998, p.18.
- 2) Luybaert, J.; Massart, D.L.; Vander Heyden, Y. *Talanta* 2007, 72, p.865-883.
- 3) Sulub, Y.; LoBrutto, R.; Vivilecchia, R.; Wabuyele, B.W. *Anal. Chim. Acta* 2008, 611, p.143-150.
- 3) Tok, A.T.; Goh, X.; Ng, W.K.; Tan, R.B. *AAPS PharmSciTech* 2008, 9, p.1083-1091.
- 4) De Beer, T.R.; Vercruyssen, P.; Burqraeve, A.; Quinten, T.; Ouyang, J.; Zhang, X.; Vervaeke, C.; Remon, J.P.; Baeyens, W.R. *J. Pharm. Sci.* 2009, 98, p.3430-3446.
- 5) Mantanus, J.; Ziemons, E.; Lebrun, P.; Rozet, E.; Klinkenberg, R.; Streel, B.; Evrard, B.; Hubert, P. *Anal. Chim. Acta*, 2009, 642, p.186-192.
- 6) Lee, M.J.; Park, C.R.; Kim, A.Y.; Kwon, B.S.; Bang, K.H.; Cho, Y.S.; Jeong, M.Y.; Choi, G.J. *J. Pharm. Sci.* 2010, 99, p.325-335.
- 7) De Beer, T.R.; Wiquenhorn, M.; Veillon, R.; Debacq, C.; Mayeresse, Y.; Moreau, B.; Burqraeve, A.; Quinten, T.; Friess, W.; Winter, G.; Vervaeke, C.; Remon, J.P.; Baeyens, W.R. *Anal. Chem.* 2009, 81, p.7639-7649.
- 8) Wu, H.; Khan, M.A. *J. Pharm. Sci.* 2010, 99, p.1516-1534.
- 9) Li, W.; Xing, L.; Fang, L.; Wang, J.; Qu, H. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2010, 53, p.350-358.
- 11) Murayama, K.; Genkawa, T.; Ishikawa, D.; Komiyama, M.; Ozaki, Y. *Rev. Sci. Instrum.* 2013, 84, p.023104.
- 12) Savitky, A.; Golay, M.J.E. *Anal. Chem.* 1964, 36, p.1627-1639.
- 13) Jiang, J.H.; Berry, R.J.; Siesler, H.W.; Ozaki, Y. *Anal. Chem.* 2002, 74, p.3555-3565.

