

## 液体に混入した異物の分析

丹下 祥之 守屋 宏一

### ユーザーベネフィット

- ◆ 医薬分野においては、FTIRとEDXを組み合わせることで、製造ラインから混入した異物だけでなく、コアリングによって混入した異物にも対応できます。
- ◆ EDXとFTIRデータから統合的に解析する専用ソフトウェアEDXIR-Analysis™には、実際に捕集された異物データが豊富に収録されているほか、データの追加も簡単に行なえるため、異物分析を強力にサポートします。

### ■はじめに

食品、医薬、機械など、あらゆる製造業において、製品中に混入した異物分析の需要が高まっています。特に医薬分野においては、輸液製剤注射液など、バイアル製剤の製造工程での金属片混入のほか、注射液使用直前に発生しやすいコアリング（ゴム栓に注射針を穿通する際に、ゴム片が削り取られる現象）による異物混入も数多く報告されています<sup>1)</sup>。バイアル製剤のような液体中の異物分析において、有機物の同定ではフーリエ変換赤外分光光度計（FTIR）が、無機物の同定ではエネルギー分散型蛍光X線分析装置（EDX）が有効です。また、液体中から異物を採取する前処理も必要となります。

今回は、バイアル製剤中の異物について、FTIRとEDX、およびEDXとFTIRデータから統合的に解析する専用ソフトウェアEDXIR-Analysis™を用いた異物分析例をご紹介します。

### ■試料の採取と調整方法

バイアル製剤中の異物として、異物Aと異物Bを用意しました。それぞれの異物の外観を図1に示します。液体中の異物の場合、採取する前に、有機/無機などの材質を大まかに推定するため、静置観察を行います。具体的には、異物の大きさが100 μm程度あるいはそれ以上である場合、液面付近に浮いているか、液体中に浮遊あるいは沈殿しているかなど、バイアル中の異物位置を確認します。さらに、色調や形状などについても目視で確認します<sup>2)</sup>。異物の採取については、今回は異物をパスツールピペットで吸い上げ、シャーレに滴下しました。FTIRの測定では水分の影響を強く受けるため、採取した異物を精製水で洗浄したのち乾燥しました。



図1 バイアル製剤中異物の外観

### ■測定装置

フーリエ変換赤外分光光度計IRSpirit-Tとエネルギー分散型蛍光X線分析装置EDX-8100を用いて分析しました。それぞれの測定条件を表1および表2に示します。

表1 FTIRの測定条件

装置	: IRSpirit-T, QATR-S (広帯域 Diamond)
分解	: 4 cm <sup>-1</sup>
積算回数	: 45
アポダイズ関数	: SqrTriangle
検出器	: TGS

表2 EDXの測定条件

元素	: C-U
分析グループ	: 定性定量
検出器	: SDD
X線管球	: Rhターゲット
管電圧	: 異物A 15 kV (C-Sc)(S-K), 50 kV (Al-U) 異物B 15 kV (C-Sc), 50 kV (Al-U)
管電流	: Auto
コリメータ	: 異物A 1 mmφ, 異物B 0.3 mmφ
1次フィルタ	: 異物A なし (C-Sc), (Al-U), #2 (S-K) 異物B なし
雰囲気	: 異物A 真空, 異物B 大気
積分時間	: 異物A 100 秒×2Ch 異物B 100 秒×3Ch
デッドタイム	: 最大30%

### ■統合解析ソフトウェア EDXIR-Analysis

EDXIR-Analysisは、EDXとFTIRの統合解析を支援する当社オリジナルのソフトウェアです。EDXIR-Analysisには、水道事業体および食品メーカーのご協力を得て、EDXとFTIR両機種で分析した485点の豊富なデータで構成される異物ライブラリが収録されています。また、製造ラインなど混入が予想される部品や素材を事前に測定して登録することで、本ソフトウェアに独自のデータベースを構築することも可能です。

統合解析のフローチャートを図2に示します。EDXIR-Analysisによる統合解析では、X線の散乱線強度比を利用し、測定した試料の材質を無機物、無機物+有機物（混合物）、有機物の3種類に大別します。その後、独自のアルゴリズムを用いて総合的な解析を行います（特許第06638537号、US10539520ほか）。したがって、外観から無機物と有機物の判別が困難であった場合にも、FTIRとEDXのデータを用いて最適な定性結果を取得することができます。

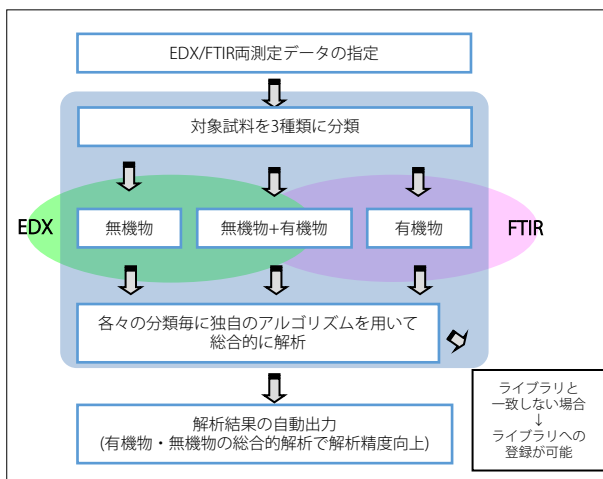
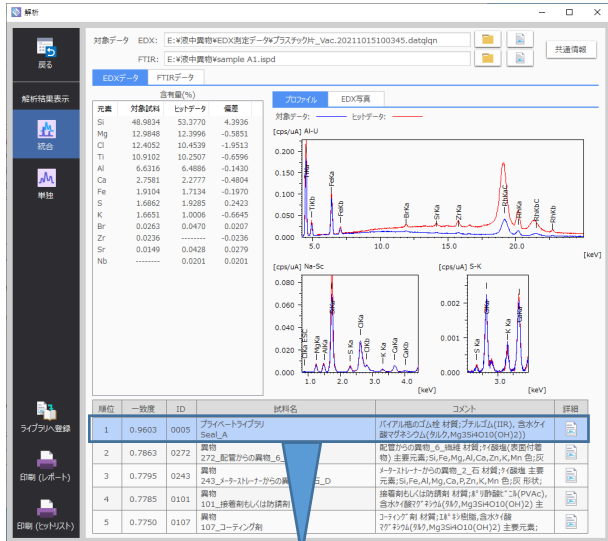


図2 統合解析のフローチャート

## ■ バイアル瓶中に浮遊した異物A

異物Aについて、FTIRおよびEDXを用い、表1および表2に示した条件でデータを測定し、取得したデータを統合解析ソフトウェアEDXIR-Analysisで解析しました。異物Bはバイアル瓶中に浮遊していたことから、無機物（金属）単体とは考えにくく、有機無機の統合解析を行いました。得られた結果を図3に示します。異物Aについては、事前にライブラリ登録していたバイアルのゴム栓（材質はブチルゴム+タルク）のデータと一致することが確認できました。



**ヒットデータ情報**  
 バイアル瓶のゴム栓  
 材質：ブチルゴム（IIR）、  
 含水ケイ酸マグネシウム  
 （タルク、 $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ ）

図3 異物Aの統合解析結果

参考までに、異物Aの赤外スペクトルによる検索結果を図4に示します。図4より、図3の結果と同様に、ブチルゴムとタルクがヒットしました。FTIRでは無機物の定性は困難である場合が多いですが、タルクは特有の赤外スペクトルを示すため、FTIRのみでも定性が可能です。

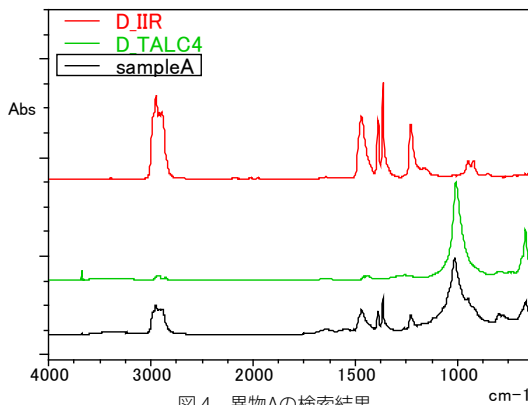


図4 異物Aの検索結果

今回のように、市販品や実異物のデータを蓄積しておくことで、添加剤を含んだ異物でも簡単に定性が可能となります。

IRSpirit、IRAffinity、IRTracerおよびEDXIR-Analysisは、株式会社島津製作所またはその関係会社の日本およびその他の国における商標です。

# 株式会社 島津製作所

分析計測事業部  
 グローバルアプリケーション開発センター

01-00371-JP 初版発行：2022年 3月

島津コールセンター ☎ 0120-131691

本文中に記載されている会社名および製品名は、各社の商標および登録商標です。本文中では「TM」、「®」を明記していない場合があります。

本資料は発行時の情報に基づいて作成されており、予告なく改訂することがあります。

最新版は、島津製作所>分析計測機器の以下のサイトより閲覧できます。

<https://www.an.shimadzu.co.jp/apl/index.htm>

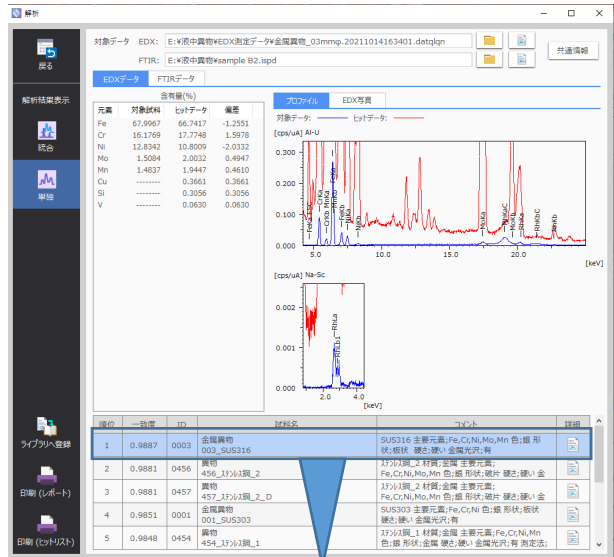
会員制情報サービス Shim-Solutions Club にご登録いただけますと、毎月の最新情報をメールでご案内します。

新規登録は、<https://solutions.shimadzu.co.jp/> よりお願いします。

© Shimadzu Corporation, 2022

## ■ バイアル瓶中に沈殿した異物B

異物Bについても、FTIRおよびEDXによりデータを測定し、EDXIR-Analysisによって解析を行いました。異物Bには金属光沢が見られることやバイアル瓶中に沈殿していること、FTIRで有意なピークが得られなかったことから、異物は無機物（金属）と推測し、EDXIR-AnalysisのEDX単独解析を行いました。解析結果を図5に示します。異物Bについては、想定通り金属であるSUS316がヒットしました。SUS316はステンレス鋼の中でも耐食性に優れており、医薬品製造機器にも使われています。



**ヒットデータ情報**  
 SUS316  
 主要元素：Fe, Cr, Ni, Mo, Mn  
 色：銀  
 形状：板状  
 硬さ：硬い  
 金属光沢：有

図5 異物BのEDX単独解析結果

## ■ まとめ

今回は、バイアル製剤中の異物分析例を紹介しました。弊社オリジナルの統合解析ソフトウェアEDXIR-Analysisにより、有機物・無機物のいずれの異物にも対応することができます。また、ライブラリ登録機能を活用し、使用環境に応じたライブラリデータを蓄積することで、より高いヒットクオリティを得られるだけでなく、EDXおよびFTIRに関する知見の少ない方でも、簡単に異物分析を実施することが可能となります。

### <参考文献>

- 1) 坂井哲博、洪浩影、松木明知、1%ディプリバン注50 mLバイアルで発生したコアリングについて、麻酔、45(12)、1533-1535、1996
- 2) 「製品中の異物混入とその対策」大武義人、渡邊智子、仲山和海 著、日刊工業新聞社、2010