

Application News

No. A528

光吸収分析
Spectrophotometric Analysis

医薬品錠剤表面の異物の分析

Analysis of Contaminants on Surface of Tablet

医薬品の品質管理において、不良品の原因解析は重要な分析のひとつです。発見された異物やシミの大きさや形状によって最適な分析方法は異なりますが、錠剤の不良部の解析には赤外顕微鏡がよく用いられます。

今回、自動不良解析システム AIM-9000 を使用して錠剤表面に発見された異物の定性を行いましたのでご紹介します。

H. Iwamae

■ 医薬品錠剤表面に発見された微小な異物 Contaminants on Tablet

市販の医薬品錠剤表面に、微小な異物が発見されました。AIM-9000 の広視野カメラを用いて錠剤を観察した画像を Fig. 1 に示します。異物の大きさは 100 μm 程度であり、この異物の測定方法としては①錠剤ごと保持して直接 ATR 法で測定、②針等でサンプリングして透過法または ATR 法で測定、の 2 つの方法が考えられます。実体顕微鏡や広視野カメラで異物の観察を行って最適な方法を検討します。

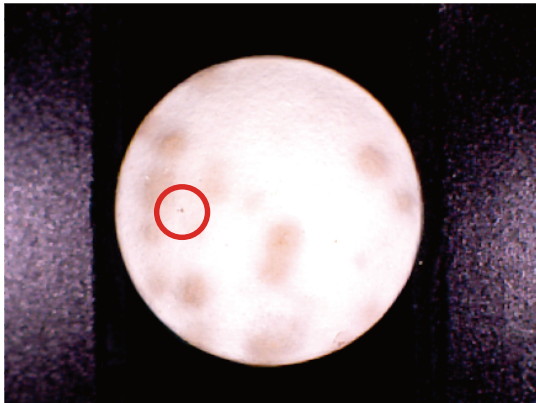


Fig. 1 異物の観察画像
Wide Field Camera Image of Contaminants on Tablet

■ 顕微 ATR 法による測定

Measurement by ATR Microspectroscopy

異物は錠剤の表面に付着しているものと見られましたので、まずは異物を採取せずそのまま ATR 法にて測定を行いました。測定面を水平に固定するため、錠剤の保持にはマイクロバイスホルダを使用しました。Fig. 2 にマイクロバイスホルダで保持した錠剤の写真を示します。両端のねじを回すことで幅約 40 mm、長さ約 40 mm までの試料を保持することができます。ATR プリズムについては、異物の厚さが薄い可能性を考慮し、できるだけ異物のみのスペクトルが得られるよう、赤外光の潜り込み深さが浅い Ge プリズムを用いました。Fig. 3 に測定を行った異物の観察画像を示します。青枠が測定に用いたアパーチャです。参考のために周辺の正常部のスペクトルも測定しました。測定条件を Table 1 に、得られたスペクトルを Fig. 4 に示します。異物のスペクトルにはやや正常部の影響がありますが、1,600 cm^{-1} 付近など正常部とは異なるピークが見られます。

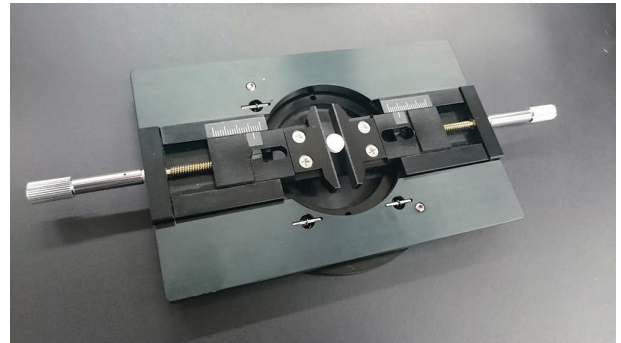


Fig. 2 マイクロバイスホルダで保持した錠剤
Tablet Held by Micro Vise Holder

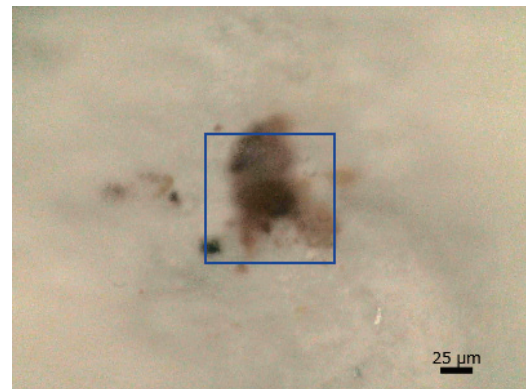


Fig. 3 錠剤表面の異物の観察画像 (青枠: 100 μm \times 100 μm)
Micrograph of Contaminants on Surface of Tablet

Table 1 FTIR の測定条件
FTIR Measurement Conditions

Instrument	: IRTracer-100, AIM-9000
Resolution	: 8 cm^{-1}
Accumulation	: 45
Apodization	: Happ-Genzel
Aperture size	: 100 μm \times 100 μm
Detector	: MCT

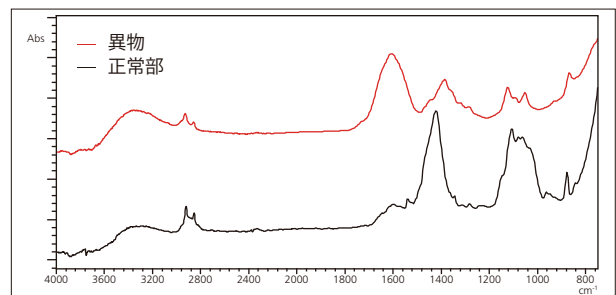


Fig. 4 異物と正常部の ATR スペクトル
ATR Spectra of Contaminants and Normal Part

異物のスペクトルから正常部の影響を取り除くため、スペクトル同士の演算を行って差スペクトルを得ました。差スペクトルの演算は AIM-9000 の制御ソフトウェア AIMsolution と FTIR 本体の制御ソフトウェア LabSolutions IR, どちらでも行うことができます。異物と正常部の差スペクトルに対しライブラリ検索を行った結果を Fig. 5 に示します。乳酸亜鉛をはじめとした、乳酸塩が上位にヒットしたことから、乳酸塩が錠剤表面に付着していたものと考えられます。

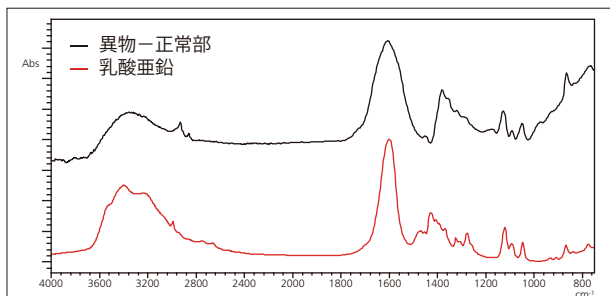


Fig. 5 異物と正常部の差スペクトルと乳酸亜鉛のライブラリスペクトル
Difference Spectrum and Library Spectrum of Zinc Lactate

■赤外顕微透過法による測定

Measurement by Transmission Microspectroscopy

異物が錠剤表面に露出していない、または試料表面の形状により ATR プリズムとの接触が難しい場合は、異物の採取を行った後にダイヤモンドセル等の赤外透過窓板上に置き、適宜圧延等の処理を行って透過法で測定を行います。前項で測定した異物の他に、錠剤表面からやや埋没している異物が見られましたので、ダイヤモンドセルに採取して透過測定を行いました。試料が厚すぎて得られたピークが飽和するような場合には、セルに試料を乗せた状態のまま ATR 法で測定を行うことも可能です。Fig. 6 に針でかきとってダイヤモンドセルで圧延した異物の可視観察画像を示します。この異物について、透過法でスペクトルを測定しました。測定条件を Table 2 に、異物の透過スペクトルおよびライブラリ検索を行った結果を Fig. 7 に示します。炭酸カルシウムが上位にヒットしました。異物は、錠剤に含まれる正常な成分の炭酸カルシウムが凝集したもの（分散不良）と考えられます。

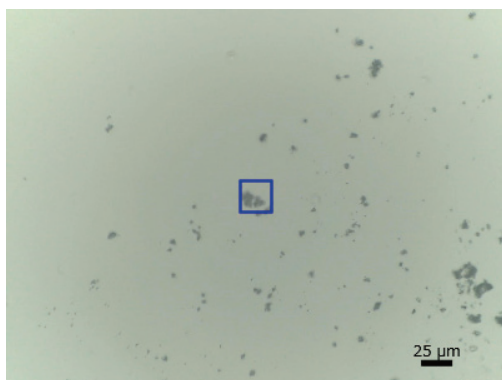


Fig. 6 かきとった異物の観察画像 (青枠: 25 μm × 25 μm)
Micrograph of Removed Contaminants

Table 2 FTIR の測定条件
FTIR Measurement Conditions

Instrument	: IRTracer-100, AIM-9000
Resolution	: 8 cm ⁻¹
Accumulation	: 100
Apodization	: Happ-Genzel
Aperture Size	: 25 μm × 25 μm
Detector	: MCT

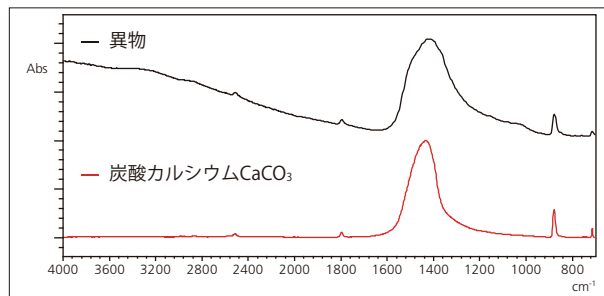


Fig. 7 異物の透過スペクトルと炭酸カルシウムのライブラリスペクトル
Transmission Spectrum of Contaminants and Library
Spectrum of CaCO₃

■まとめ

Conclusion

自動不良解析システム AIM-9000 を用いて錠剤の異物を分析しました。異物が錠剤表面に露出している場合は ATR 法で、内部に埋没していたり、ATR プリズムとの接触が難しい場合は採取して透過法で測定することで異物の定性を行うことができました。マイクロバイスホルダやダイヤモンドセルなどの付属品を使用することで、さまざまな状態の異物について分析が可能です。