

フーリエ変換赤外分光光度計 IRSpirit™-X

ヨーロッパ薬局方／米国薬局方に準拠した イブプロフェン原薬の確認試験と ATR法による最終製品（市販薬）の分析

岩崎 祥子、鈴木 康志、平松 崇英

ユーザーベネフィット

- ◆ 赤外分光法における様々な手法で、イブプロフェン原薬だけでなく、最終製品（市販薬）の確認試験も簡便に行うことができます。
- ◆ IRSpirit-ZXを使用することで、ヨーロッパ薬局方や米国薬局方に準拠した確認試験を簡便に実施できます。
- ◆ IRSpirit-ZXは耐湿性が高く、高温多湿環境下でも安心して使用できます。

■はじめに

赤外分光光度計は紫外可視分光光度計とともに医薬品の確認試験に多く用いられます。赤外分光法は赤外線が試料を通過するとき吸収される割合を各波数について測定する方法です。赤外スペクトルの吸収波数とその強度は、対象とする物質の化学構造と濃度によって決まることから、物質の確認または定量のために用いることができます。

各国薬局方において、多くの場合、同一の試料は同じ測定手法が規定されていますが、稀に異なる測定手法が記されていることがあります。本稿では、ヨーロッパ薬局方（European Pharmacopoeia：以下、EP）¹⁾と米国薬局方（The United States Pharmacopoeia-National Formulary：以下、USP-NF）²⁾で確認試験法が異なるイブプロフェン原薬を用い、各測定法の特徴と得られた結果の違いについてご紹介します。また、原薬だけでなく最終製品である市販薬のATR分析事例もご紹介します。

■イブプロフェンとは

今回測定に用いたイブプロフェンは非ステロイド系消炎鎮痛剤の一種であり、関節炎や発熱時の症状を緩和し、炎症部位の鎮痛に効果を発揮する物質です。またイブプロフェンが類する非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）市場は、今後も世界的な高齢化と慢性疼痛の増加に伴い拡大すると予測されています³⁾。

イブプロフェンの化学構造式を図1に示します。広く使用される医薬品であるため、EPやUSP-NF、日本薬局方（JP）に記載されており、赤外スペクトルによる確認試験が規定されていますが、各国薬局方によって推奨される測定法が異なります。EPでは臭化カリウム（KBr）錠剤法、ATR法など様々な手法が許可され、USP-NFではペースト法（＝ヌジョール法）、JPではKBr錠剤法で分析することが規定されています。

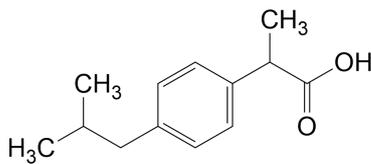


図1 イブプロフェンC₁₃H₁₈O₂の化学構造式

■使用装置と測定条件

本稿では、イブプロフェン原薬をKBr錠剤法、1回反射ATR法、そして、ペースト法で測定しました。

測定装置にはフーリエ変換赤外分光光度計IRSpirit-ZXを用いました。装置の外観を図2に、測定条件を表1に示します。



図2 IRSpirit™-Xシリーズの外観

表1 測定条件

装置	: IRSpirit™-ZX、QATR™-S（ダイヤモンド）
分解	: 2 cm ⁻¹
積算回数	: 45
アポダイズ関数	: SqrTriangle
検出器	: DLATGS
測定波数範囲	: 4000～550 cm ⁻¹

IRSpirit-Xシリーズは、390 (H)×250 (D) ×210 (H) mmとコンパクトな筐体にもかかわらず、TXモデルではクラス最高の感度を有しています。また、ZXモデルはビームスプリッターにZnSeを採用し、高温多湿環境下でも安心してご使用いただけるモデルとなっています。ただし、LX/TXモデルと比較すると、ZXモデルはZnSeビームスプリッターの透過率特性により、低波数側の測定可能波数範囲が狭くなります。しかしながら、測定波数範囲として、EPでは4000～650 cm⁻¹、USP-NFでは3800～650 cm⁻¹と規定されているため、それぞれの薬局方に準拠した測定が可能です。なお、JPでは測定波数範囲が4000～400 cm⁻¹と規定されており、ZXモデルでは対応できません。JPに準拠した確認試験を行う場合には、LX/TXモデルをご使用ください。

医薬品の分析には様々な装置が必要であり、ラボは手狭になりがちですが、IRSpirit-Xシリーズは非常にコンパクトなFTIRであるため、狭い設置場所でも対応可能です。

■EPに準拠した確認試験（KBr錠剤法）

EP11.2（2023年7月1日施行開始）の Monographs 0721において、イブプロフェンの確認試験は、赤外分光法を用いて、試験品とイブプロフェンCRS（CAS登録番号（CAS RN®）15687-27-1）の比較を行うよう記載されています。そこで、イブプロフェン試薬を試験品、イブプロフェンCRSを標準品としてそれぞれの赤外スペクトルを比較しました。

はじめに、確認試験でよく使用されるKBr錠剤法の測定を行いました。この手法はKBr粉末に試料を分散し、錠剤成形器を用いて錠剤を成形します。今回は図3に示す錠剤成形用ミニ油圧プレスPixieを使用してφ7 mmの錠剤を作製しました。

取得した赤外スペクトルを図4に示します。試験品と標準品はよく一致しています。



図3 錠剤成形用ミニ油圧プレスPixieの外観

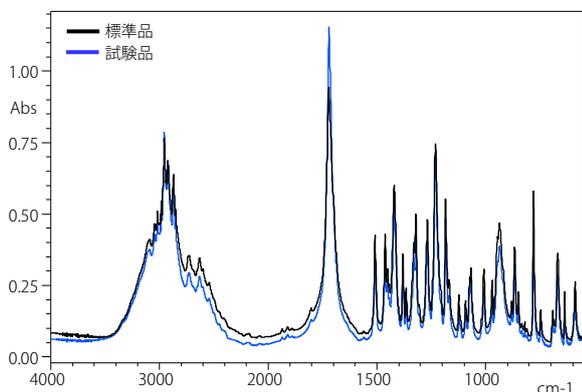


図4 イブプロフェンの赤外スペクトル (KBr錠剤法)

■ EPに準拠した確認試験 (1回反射ATR法)

イブプロフェンの確認試験はKBr錠剤法以外にも様々な測定手法が許可されています。そこで、ここではダイヤモンドプリズムを用いてATR測定を行いました。KBr錠剤法と同様、試験品としてイブプロフェン試薬を用意し、EP標準品であるイブプロフェンCRSの赤外スペクトルと比較しました。得られた赤外スペクトルを図5に示します。

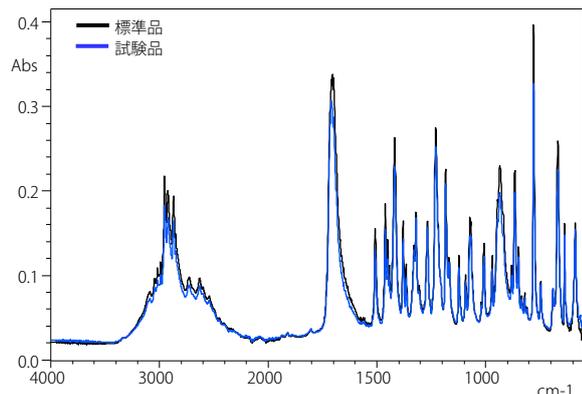


図5 イブプロフェンの赤外スペクトル (1回反射ATR法)

KBr錠剤法の結果と同様に、ATR法でも試験品と標準品はよく一致していることがわかります。

なお、ATR法は試料をプリズムに密着させる方法であり、前処理が不要であることが大きなメリットです。一方で、ATR法によって得られたピーク強度には波数依存性があり、低波数側ほど赤外光が試料にもぐり込み、ピーク強度が強くなります。

次に、KBr錠剤法とATR法で取得したスペクトルの違いを確認するため、試験品のKBr錠剤スペクトルとATRスペクトルの重ね描きを図6に、1700 cm⁻¹付近の拡大図を図7に示します。なお、両図ともに最も強度の強いピーク強度を一致させて表示しました。KBr錠剤法とATR法で取得したスペクトルを比較すると、ATR法では、1700 cm⁻¹付近の大きな吸収ピークが低波数側にシフトしていることがわかります。特に、吸収の強いピーク位置では試料の屈折率が大きくなるため、ピーク波数位置がシフトすることが知られています^{4)~6)}。

このように、測定手法が異なれば、得られるスペクトル強度やピーク位置は変わるため、必ず試験品と標準品は同じ手法で測定することが必要です。

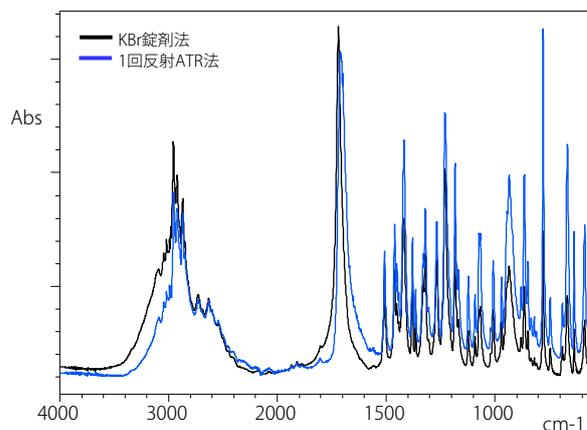


図6 イブプロフェンの赤外スペクトル (KBr錠剤法と1回反射ATR法)

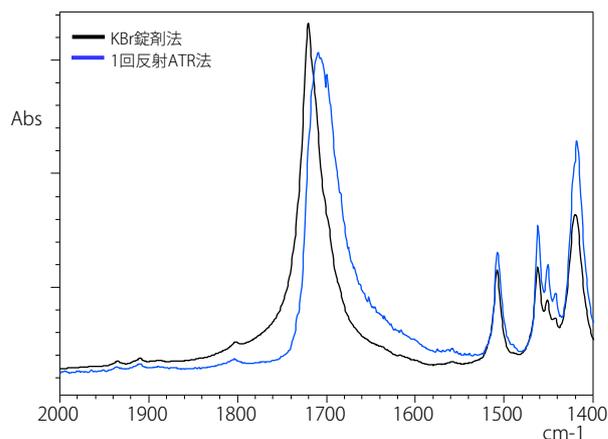


図7 図6の2000~1400 cm⁻¹における拡大図

■ USP-NFに準拠した確認試験 (ペースト法)

USP-NF 2023 Issue2 (2023年8月1日施行開始)の Monographs 206.28において、イブプロフェンの確認試験は、赤外分光法のペースト法を用いて、試験品とイブプロフェンCRS (CAS登録番号 (CAS RN) は15687-27-1)の比較を行うよう記載されています。

そこで、ここではペースト法を用い、試験品としてイブプロフェン試薬、標準品としてイブプロフェンCRSの赤外スペクトルを取得し、スペクトルの比較を行いました。得られた赤外スペクトルを図8に示します。試験品と標準品の赤外スペクトルが一致していることがわかります。

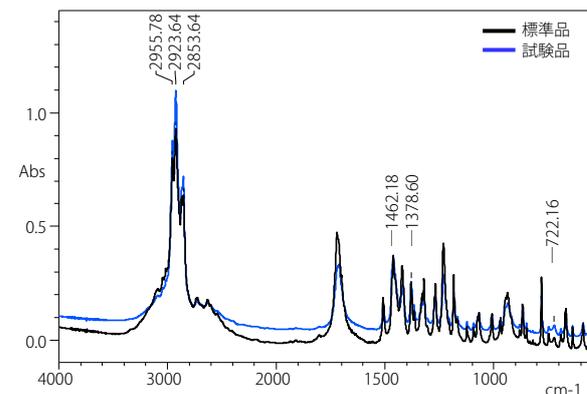


図8 イブプロフェンの赤外スペクトル (ペースト法)

なお、ペースト法は、粉碎した少量の試料粉末と流動パラフィン (鉱物油)をよく練り合わせ、それを2枚のKBr窓板で挟んでスペクトルを測定する手法です。図8に示すように、流動パラフィンが3000~2800 cm⁻¹、1500~1350 cm⁻¹、720 cm⁻¹付近に吸収をもつため、イブプロフェンと流動パラフィンの混合スペクトルとなります。

■ ATR法による最終製品（市販薬）の分析

最終製品の確認試験として、市販されている錠剤に含まれる成分を測定した事例をご紹介します。市販薬の多くは、錠剤を湿気などから保護したり、匂いや味をマスキングして飲みやすくするため、表面を別成分でコーティングすることがあります。ここでは、錠剤表面のコーティング層を直接分析した結果と、錠剤を粉砕して粉末状にしたものを測定した結果をご紹介します。

錠剤のコーティング層を直接1回反射ATR法で測定した結果を図9に示します。ATR法は密着部分からの光の潜り込み深さが数 μm と浅いため、錠剤表層のコーティング層のみを測定できます。ライブラリ検索により、セルロースやタルク成分が検出されました。

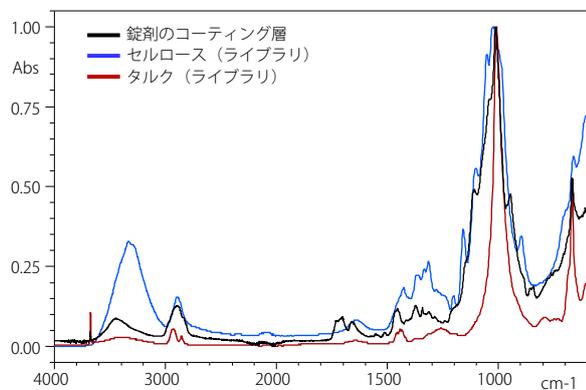


図9 錠剤コーティング層の赤外スペクトルと検索結果の重ね書き (1回反射ATR法)

続いて、錠剤を粉砕した後、1回反射ATR法で錠剤粉末を測定しました。得られた錠剤粉末とEP標準品であるイブプロフェンCRSの赤外スペクトルとの重ね描きを図10に示します。

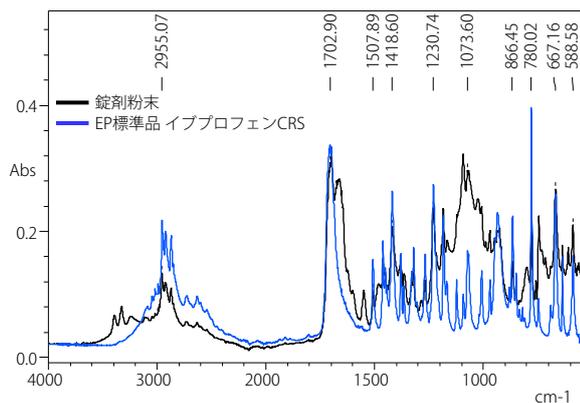


図10 錠剤粉末とイブプロフェン標準品の赤外スペクトル (1回反射ATR法)

錠剤粉末の赤外スペクトルには、イブプロフェンの代表的なピーク（図10 上部に表示している波数）が見られますが、それ以外のピークも確認されています。そこで、イブプロフェン以外の含有成分を定性するため、錠剤粉末の赤外スペクトルからイブプロフェンCRSの赤外スペクトルを差し引きました。得られた差分スペクトルとライブラリ検索結果を図11に示します。この結果、今回分析した錠剤には、イブプロフェン、セルロース、タルク以外に、カフェインやケイ酸塩が含有されていると推測されます。

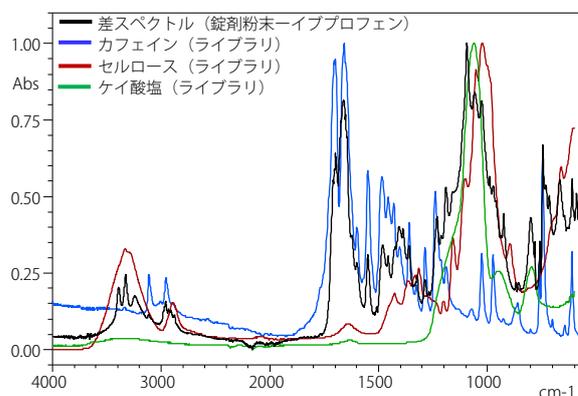


図11 イブプロフェンを差し引いた差スペクトルと検索結果の重ね書き (1回反射ATR法)

■ まとめ

医薬品によく用いられるイブプロフェンを試験品として、IRSpirit-ZXを使用し、KBr錠剤法、ATR法、ペースト法でEPとUSP-NFに準拠した確認試験を行いました。EP準拠の確認試験では、KBr錠剤法とATR法について、測定手法間の比較も行いました。測定手法が異なれば赤外スペクトルは一致しませんので、確認試験を行う場合には、試験品と標準品の測定手法は必ず合わせて実施することが必要です。

また、イブプロフェン原薬だけでなく、ATR法により市販薬を測定し、主成分であるイブプロフェンの他、表面コーティング層や他成分を定性することができました。

IRSpirit-ZXは耐湿モデルのため、高温多湿環境下でも安心して使用することができます。また、IRSpirit-Xシリーズの装置制御・データ解析ソフトウェアLabSolutions™ IRには、確認試験を簡便に行える専用プログラム (IR Pilot™) や、取得したデータと測定事例を照らし合わせ、改善策を提案してくれるスペクトルアドバイザー機能が標準搭載されています。IR Pilotプログラムでは、画面の指示に従って操作するだけで、正しい手順で測定から解析、印刷までを自動で行うことができます。確認試験を行う際には、ぜひご活用ください。

<参考文献>

- 1) EUROPEAN PHARMA COPIEIA SUPPLEMENT 11.2 (2023.8 閲覧)
- 2) The United States Pharmacopeia-National Formulary 2023 Issue2 (2023.8 閲覧)
- 3) A. Rastogi et al. A review on environmental occurrence, toxicity and microbial degradation of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). J. Environ. Manag. 2021, 300, 113694.
- 4) FTIR TALK LETTER Vo.1
https://www.an.shimadzu.co.jp/sites/an.shimadzu.co.jp/files/pim/pim_document_file/an_jp/journal/talk_letters/21902/c103-0215.pdf
- 5) FTIR TALK LETTER Vo.2
https://www.an.shimadzu.co.jp/sites/an.shimadzu.co.jp/files/pim/pim_document_file/an_jp/journal/talk_letters/21908/c103-0217.pdf
- 6) FTIR TALK LETTER Vo.38
https://www.an.shimadzu.co.jp/sites/an.shimadzu.co.jp/files/pim/pim_document_file/an_jp/journal/talk_letters/19883/c103-0345.pdf

IRSpirit、QATR、LabSolutions、およびIR Pilot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。