

透明および不透明容器越しの化粧品原料の 同定試験

現在および将来の GMP 要件をより効率的かつ容易に遵守

著者

Frederic Prulliere, Christopher
Welsby
Agilent Technologies, Inc.

概要

化粧品製造に対するより厳しい要件の採用に伴い、適正製造規範（GMP）の状況が進化し、品質・コスト・効率の要件を満たすための品質管理（QC）プロセスに影響が生まれました。特に、原料同定（ID）試験では、倉庫内その場でのソリューションの採用が進んでいます。Agilent Vaya ラマンは、容器越しに、直接原料の ID 試験を行う最新世代のハンドヘルドラマン分光計です。このアプリケーションノートでは、透明および不透明の容器越しでの化粧品原料 ID 試験における Vaya の機能について述べ、原料受け入れプロセスへの影響について説明します。

はじめに

化粧品業界の状況の変化を受けて、化粧品製造組織はコストの上昇を経験してきました。この傾向は、高品質の化粧品に対する需要の高まりと、公衆衛生上の懸念による政府の監視強化により生じているものです。医薬品業界も同様のシナリオに直面し、経済的実行可能性を回復するために、リソースの割り当てを最適化し、時間のかかる製造プロセスを合理化するという対応をとりました。

このような状況の中で、製造業における QC の重要性が認識されるようになりました。生産スケジュールと全体的な生産量に対するその影響は、強調しすぎることはありません。具体的には、生産に不可欠な要素である原料の管理が問題にされるようになりました。大量の原料が使用可能になるまでに 1 週間以上かかる場合があり、コスト効率と運用効率を高める努力が求められています。

受け入れ時の原料の同定方法

固体原料の受け入れおよび ID 試験プロセスは、表 1 に示すように、複数のステップに分けることができます。

表 1. 原料の受け入れおよび ID 試験時の複数の手順

受け入れプロセスにおける同定	
<p>1. 荷降ろしおよび検疫区域</p> 	<p>通常トラックで輸送される原料が荷降ろしされ、さらなる検査のために検疫区域に保管されます。検疫区域では、原料の容器に明らかな欠陥がないか目視検査が行われます。追跡のために各容器にラベルが貼られます。</p>
<p>2. サンプル室</p> 	<p>すべての容器の一部（最大全量）が、さらに検証するために選択されます。これらの容器は専用のサンプリング室またはブースに移動されます。</p>
<p>3. 容器の検査</p> 	<p>サンプリング室では、オペレータが容器を開封するか、または二次的な外装を開きます。透明な一次包装越しに内部の原料を直接確認します。この確認は、透明な容器越しに原料の化学指紋を取得できる従来のハンドヘルドラマン分光計を使用して行われます。</p>
<p>4. 代替検証</p> 	<p>透明な包装越しに直接検証が実施できない場合は、いくつかの代替アプローチが存在します。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 一次容器が開封され、その後、NIR ベースの分析が実施されます。この分析には通常、原料のサンプリング、または原料へのプローブの直接挿入が必要です。 2. あるいは、一次容器を開封してサンプルを採取します。その後、すべてのサンプルが中赤外線分析のために QC ラボに送られます。 <p>このような場合、機器が原料と接触するため洗浄する必要がありますので、洗浄および洗浄検証プロセスが導入されます。</p>
<p>5. 検疫への返却</p> 	<p>サンプル採取または分析が終わると、すべての容器（一次容器と二次容器）は再び密封され、検疫区域に戻されます。一部の包装（紙袋など）では、容器の再密封と封止に時間がかかる場合があります。容器を移動した後、通常はサンプリング室の清掃と清掃検証のプロセスが実行されます。</p>
<p>6. 承認と生産在庫への追加</p> 	<p>容器が検疫に戻されている間に、分析データが承認のために審査されます。承認されると、検疫された原料は生産在庫として保管されます。</p>

従来のプロセスはコスト効率に欠けることが多く、試験の増加や原料と容器の新しい組み合わせに対応する際に、拡張性と柔軟性に問題が生じます。しかし最近の進歩により、原料の受け入れ時の同定方法が大きく改善され、容器の取り扱い、サンプリング、全体的な生産リリース時間が大幅に短縮されました。このプロセスの大改革は、ラマン分光法の進歩によって可能になりました。英国ラザフォード・アップルトン研究所の Pavel Matousek 教授は、ラマン分光法と不透明な媒体を通過する光の特性を利用して、空間オフセット型ラマン分光法と呼ばれる表面下深部における非侵襲的化学分析の画期的な概念を考案しました。分析対象物の表面からの干渉がほぼない深層の表面分析は、透過バリア分析に多大な影響を及ぼしました。

空間オフセット型ラマン分光法 (SORS)

空間オフセット型ラマン分光法 (SORS) は、拡散散乱材料を通過する光伝搬の理論をラマン分光法と組み合わせることにより、不透明容器を通した分析を実現します。SORS では、レーザー光によって励起されるサンプル領域と、検出器が情報を収集するサンプル領域との間に空間的オフセットが導入されます。このオフセット構成で容器越しに材料を分析する場合には、CCD で検出されるラマン光子は主に成分表面下から発生し、表面下、すなわち原料に関する情報を豊富に含むスペクトルが得られます。一方、物理オフセットなし、つまりオフセットゼロのスペクトルには、上層、す

なわち容器に関する情報が豊富に含まれません。これらのスペクトルをスケールリングし、原料に関する情報が豊富なスペクトルから、容器に関する情報が豊富なゼロスペクトルを差し引くことで、容器の寄与を除外した原料のみのスペクトルが得られ、それをもとに同定検証を行えます。

従来のラマン後方散乱分光法とは異なり、SORS では、透明および不透明な多様な容器越しに同定試験を確実に実施できます。茶色ガラスボトル、多層紙袋、色付きおよび透明プラスチックライナの他、ポリエチレン (PE)、ポリエチレンテレフタレート (PET)、ポリプロピレン (PP)、ポリカーボネート (PC) 製の不透明容器など、さまざまな容器に適用できます。SORS 技術に基づくアジレントの分光装置は、主に次の 2 つの特長を備え、茶色ガラスボトルなど遮光容器越しの測定で威力を発揮します。まず、高感度 CCD 検出器により、微弱な (減衰した) オフセット信号、すなわち茶色ガラスを通過した光が捕捉されます。次に、容器の蛍光などのゼロスペクトル (すなわち容器) 信号がアルゴリズムによって完全に差し引かれるため、蛍光による干渉を目的成分の信号からすべて排除できます。

遮蔽物越しの ID 試験用ポータブル空間オフセット型 Vaya ラマン分光計

アジレントは、品質管理の目的で原料の受け入れと化学物質の同定を最適化するために、SORS に基づくハンドヘルドソリューションを開発しました。Agilent Vaya ラマンは、白または色付きのプラスチックドラム、フレコンバッグ (FIBC)、紙袋、茶色ボトルなどの不透明および透明な容器越しに原料検査を行うことができます。Vaya に搭載されたソフトウェアに必要なトレーニングはわずかです。分光分析の専門家でなくても、ウィザードベースのソフトウェアを使用して堅牢な同定試験メソッドを開発できます。専用の原料 ID ワークフローと、PASS/FAIL の回答を組み合わせることで、倉庫内の Vaya オペレータがエラーを最小限に抑えながら確実に ID 試験を実行できます。Vaya は、21 CFR Part 11 および EU Annex 11 への準拠をサポートし、各国の薬局方 (USP < 858 >、USP < 1858 >、EP 2.2.48、日本薬局方第 7 版第二追補、第 2.26 章、および中国薬局方 2020 Attachment D 第 0421 章) に規定された要件を満たしており、cGMP 医薬品環境で使用できるように設計されています。

Vaya が原料 ID プロセスに与える影響

倉庫で Vaya を使用することにより、プロセスの一部の手順を削減または削除することができます。原料の受け入れを効率化できます (表 2 参照)。

表 2. Vaya が原料 ID プロセスに与える影響

受け入れプロセスにおける同定	
<p>1. 荷降ろしおよび検疫区域</p> 	<p>通常トラックで輸送される原料が荷降ろしされた後、さらなる検査のために検疫区域に保管されます。検疫区域では、原料の容器に明らかな欠陥がないか目視検査が行われます。追跡のために各容器にラベルが貼られます。</p>
<p>2. 容器の検査</p> 	<p>検疫区域では、オペレータが Agilent Vaya ラマン分光計を使用して容器越しに直接原料の ID を確認します。</p>
<p>3. 承認と生産在庫への追加</p> 	<p>必要な容器の数が確認されると、分析データが審査・承認されます。承認されると、検査された原料は生産在庫として保管されます。</p>

Vaya を使用すると、検疫区域からサンプリング室まで原料を往復させる必要がなくなります。一次容器や二次容器を開封したり、サンプルを採取したり、再密封したりする必要がないため、容器の取り扱いが大幅に削減されます。ガラス器具、サンプルリング器具、PPE（手袋とブーツ）などのサンプリング用消耗品の使用が削減されます。危険物質への曝露も最小限に抑えられます。Vaya を使用すると、倉庫での作業時間が 50 % 短縮され、コストも 50 % 削減されると推定されます。

規制の状況

国際標準化機構 (ISO) 22716 は、化粧品およびパーソナルケア分野の GMP に関する包括的なガイドラインをまとめたものです。米国 (US)、カナダ、欧州連合 (EU)、日本によって結成された化粧品規制に関する国際協力 (ICCR) は、2007 年に導入され、各国の化粧品 GMP ガイドラインを推奨または公開する際にこの規格を使用することを決定しました。2013 年以降、EU は EU 市場で販売され

るすべての化粧品が ISO 22716 規格 (化粧品規則 1223/2009) に定められた化粧品の GMP に準拠することを正式に義務付けています。2013 年には米国食品医薬品局 (FDA) もこれに追随し、ISO 22716 に記載されている推奨事項を考慮し、化粧品製造に関する強制力のない GMP ガイダンスを草案として公開しました。米国の化粧品に関する GMP 要件は、2025 年末までに利用可能になる予定です。FDA は現在、化粧品メーカーに対し ISO 22716 に従うことを推奨しています。2022 年、中華人民共和国国家食品医薬品局は、ISO 22716 の要件を大部分採用し、化粧品製造に関する独自の GMP 規制を発表しました。

原料試験の要件 – ISO 22716

ISO 22716 によれば、原料の試験は化粧品の品質管理システムの一部です。この規格では、化粧品の製造に使用される購入原料および包装資材は、最終製品の品質に関連する定められた許容基準を満たす必要があると規定されています。すなわち、化粧品メーカーは、少なくとも正しい原料を受け取り、製造プロセスで使用することを保証する必要があります。原料サプライヤーが化粧品メーカーによって審査され、定期的に監査されている場合は、受け入れ時に実施される試験の代わりに分析証明書を使用することができます。この場合、原料の品質試験はサプライヤーが実施できます。

実際には、多くの化粧品プロバイダーが、次のような複数の理由から社内で試験を実施することを選択します。

- プロバイダーは、規制対象製品と非規制対象製品を同じ場所で製造し、両方の製品に同じ原料 ID プロセスを適用することを決定する場合があります。規制対象製品は、医薬品成分の販売を管理する法律に従い、多くの国で 100 % ID 試験を必要とします。
- 社内で試験を実施すれば、品質要件への準拠が向上します。
- 化粧品の試験と安全性に関する規制がさらに強化されることを考慮して、プロバイダーは将来に向けて自らの業務が対応できるように備えようとする場合もあります。

Vaya と化粧品原料

化粧品製造の品質管理における Vaya の能力を実証するために、化粧品の賦形剤と有効成分を元の容器越しに直接 Vaya で検査しました。次の賦形剤と有効成分を試験しました。

エモリエント剤と閉塞剤 – エモリエント剤は肌に水分を補給するのに使用される物質です。閉塞剤は水分を「閉じ込め」、保護バリアまたはフィルムを形成するために使用されます。

保湿剤 – (エモリエント剤のように) 直接水分を与えるのではなく、空気中の水分を吸収することで肌に水分を与えます。

防腐剤 – 化粧品内のカビや細菌の繁殖を防ぐためによく使用されます。

界面活性剤 – 主に洗浄・発泡・乳化剤として使用されます。

エッセンシャルオイル – 通常は化粧品に香りを加えるために使用されます。

ビタミン – 肌に使用すると、フリーラジカルの中和からコラーゲン生成の増加まで、さまざまな効果があります。

実験方法

この実験で使用した材料はすべて、Sigma-Aldrich (英国)、Holland and Barrett (英国)、および BulkSupplements.com から調達しました。表 3 に記載されている原料ごとに、独自の Vaya ID メソッドを確立しました。いずれのメソッドでも、設定 (取り込み時間や曝露時間など) は内蔵コンピュータによって自動的に構成されました。このメソッドの開発者に求められたのは、原料を入れる容器の種類 (直接、厚いプラスチック、薄いプラスチック、ガラス製バイアル、ガラスボトル、紙袋) を選択することだけでした。組み込みソフトウェアはこの選択に基づいて、容器減算アルゴリズム/プロセスを選択し必要に応じて最適化して、原料のラマンスペクトルから容器信号を除去しました。比較のために、開発された各メソッドからのスペクトルモデルを重ね表示しました。

結果と考察

図 1、2、4 は、SORS が、エモリエント剤や閉塞剤、保湿剤、防腐剤、界面活性剤、エッセンシャルオイル、ビタミンなどの化粧品原料について、透明か不透明かにかかわらず容器越しに ID を検証する効果的な手法であることを示しています。不透明な容器越しに直接 ID 試験または検証を行う場合、SORS は不透明な容器の容器による影響を正しく除去し、容器信号のないコンテンツスペクトルを生成します。これは、白い HDPE 容器に保存された尿素、SDS、およびビタミン C で示されています¹。HDPE ポリマーと TiO₂ 色素の主なバンドは、白色および透明 HDPE 容器越しに取得した材料 SORS スペクトルでは確認できません (HDPE : 1,065、1,129、1,295、および 1,440 cm⁻¹、TiO₂ : 451 および 611 cm⁻¹)。白色 PP 越しに取得された材料については、ラマンバンド (403、807、845、1,089、1,154、1,326、および 1,460 cm⁻¹) も正しく減算されています。

表 3. 同定された原料

化粧品成分類	検証済みの原料例
茶色ガラスボトルに入ったエモリエント剤と閉塞剤	ヒマシ油、亜麻仁油、オリーブ油、アーモンド油
不透明および半透明の高密度ポリエチレン (HDPE) 容器および白色ポリプロピレン (PP) フレコン容器 (FIBC) 内の保湿剤	グリセロール、PEG、ソルビトール、尿素、エチレングリコール、プロピレングリコール
茶色ガラスボトルと不透明の HDPE 容器に入った防腐剤	エタノール、ベンジルアルコール、セチルステアリアルアルコール混合物、クエン酸、ヘキサメチレンテトラミン、ステアリン酸
茶色ガラスボトル、不透明、半透明 HDPE 容器に入った界面活性剤	ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、トリトン X100、PS20、PS80
茶色ポリカーボネート容器に入ったエッセンシャルオイル	シトロネラ油、ユーカリ油、ジュンパーベリー油、ラベンダー油、オレンジ油、ティーツリー油
透明ガラスボトルに入ったビタミン	ビタミン A パルミチン酸塩、牛ゼラチンカプセル中のビタミン B3、ビタミン C

¹ 比較のために、半透明 HDPE、白色 HDPE、白色 FIBC (PP) のスペクトルが、異なる類の化粧品成分の図に追加されています。

図 1 は、エモリエント剤類と閉塞剤類で得られた異なる SORS スペクトルのわずかな違いで示されるように、SORS と Vaya がマイナーなスペクトル特性を保持していることも示しています²。図 1 に示す負荷試験マトリックスは、Vaya がエモリエント剤類と閉塞剤類のさまざまな油をどのように識別するかを視覚的に示したものです。このようなマトリックスでは、同じ類の成分ごとに特別に開発した ID 検証メソッドを使用して、類内の各成分の ID 試験を実施しています。負荷試験マトリックスにおいて、マトリックスの対角線に沿ってのみ合格率スコア（緑色で表されたもの）が現れるのが理想で、これはメソッドが対応する材料を正確に同定していることを示します。マトリックスの非対角位置には、不合格スコア率（赤いタイルで表されたもの）のみが表示されるのが理想で、メソッドが正しくない材料を正確に不合格とすることを示します。

サンプルセットの化学特性と結果として得られるスペクトルとが非常に類似しているため完全な分離が難しい場合、Vaya では類似サンプルのスペクトルをメソッドビルドに追加できます。この機器のアルゴリズムでは、これらの追加スペクトルを組み込むことで決定基準を調整し、偽陽性のない優れた同定を実現します。図 1 の負荷試験マトリックスは、SORS と Vaya の 2 基準決定/比較アルゴリズムの組み合わせにより、優れた識別能力が得られることを示しています。

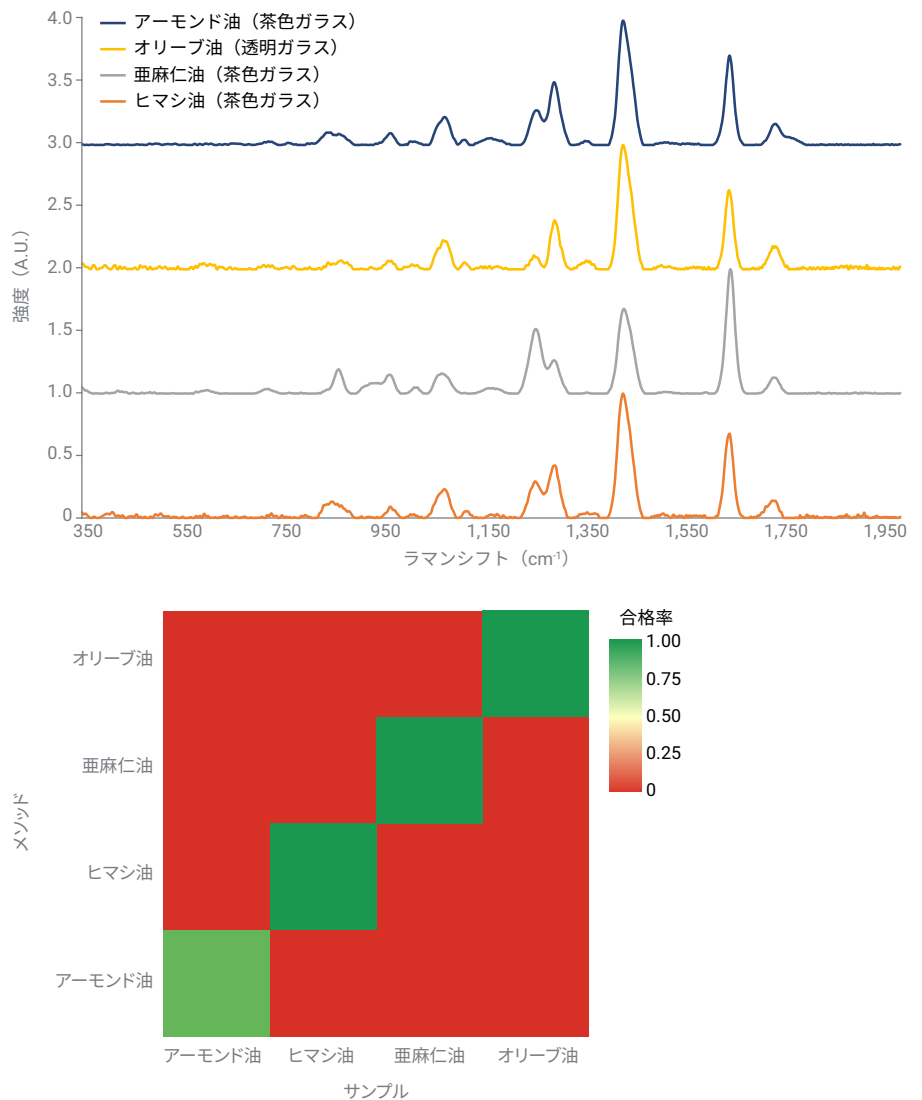


図 1. Agilent Vaya ラマンスペクトルと関連する負荷試験マトリックス - エモリエント剤と閉塞剤

² このアプリケーションノートでは、他の類の化粧品原料については負荷試験マトリックスは作成されていません。これは、他の類のいずれにも、同様の組成または構造、およびその結果として同様のラマンスペクトルを持つ原料が含まれていなかったためです。

³ スペクトルは、Agilent Resolve ライブラリから入手可能なスペクトルと視覚的に重ね合わされました。

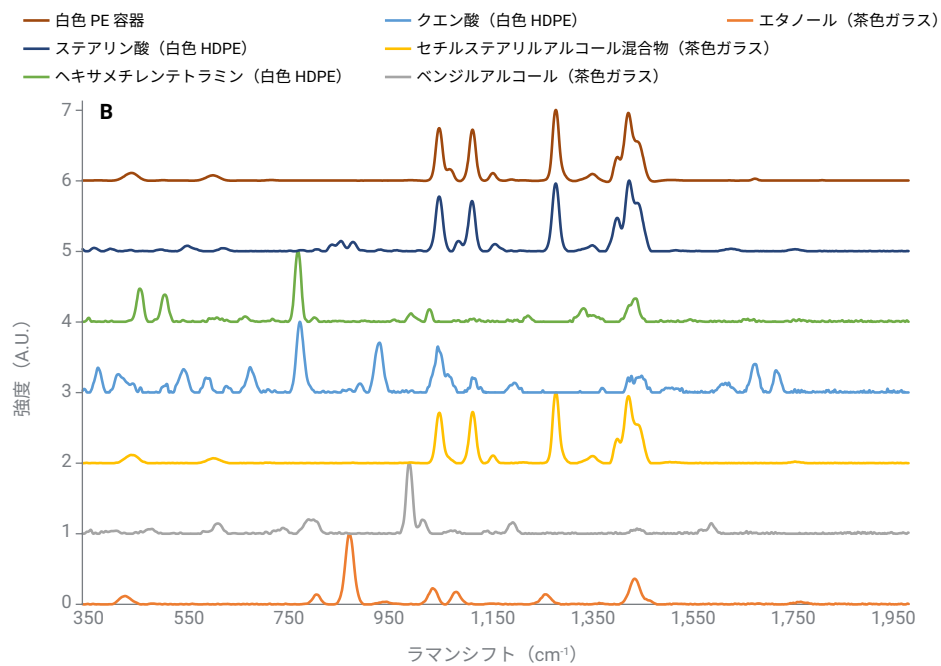
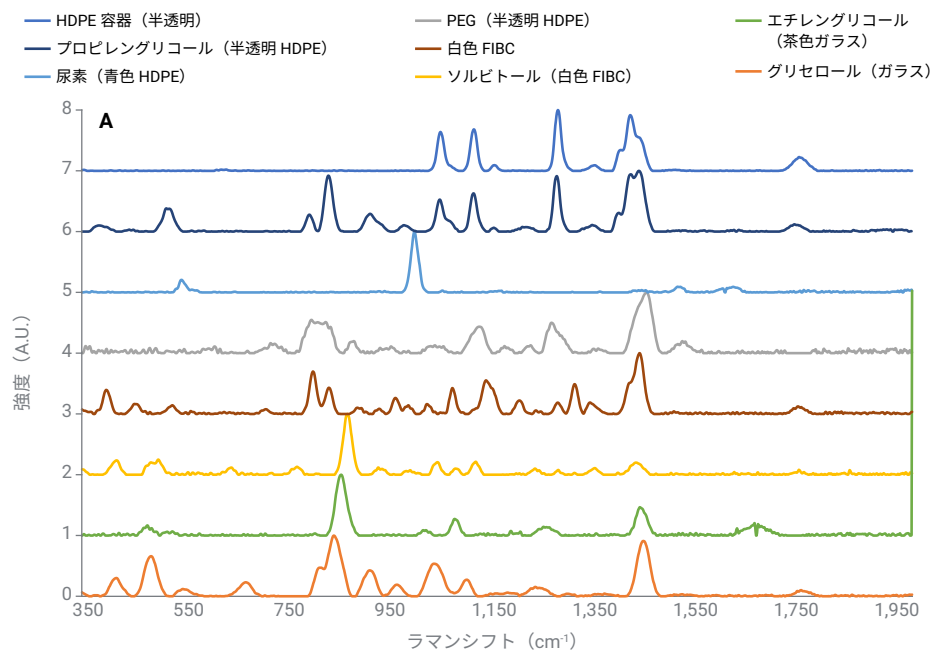


図 2. Agilent Vaya ラマンスペクトル - 保湿剤 (A) と防腐剤 (B)

図 3 は、白い HDPE 容器と、同じ空の白い HDPE 容器越しに取得したステアリン酸のラマンスペクトルを比較したものです。これは、ステアリン酸と白色 HDPE 容器のラマンバンドの間に大きな類似性があるにもかかわらず、白色 PE 容器越しにステアリン酸を同定できることを示しています。ステアリン酸スペクトルに容器のスペクトルが存在しないことを示す最良の証拠は、 $300 \sim 600 \text{ cm}^{-1}$ 領域に TiO_2 バンドが存在していないことです。

図 4 は、界面活性剤、エッセンシャルオイル、ビタミンのラマンスペクトルです。ビタミン類のスペクトルは、Vaya の感度と、低いラマン信号を検出する能力を実証しています。ビタミン B3 スペクトルは、ゼラチンカプセルに収められたビタミン B3 ナイアシンが入ったガラスボトル越しに取得されたもので、カプセルがガラスボトルの中で緩く詰められており、粉末ベースのナイアシンと比較してラマン光子の損失が非常に大きいにもかかわらず、良好な信号対雑音比 (S/N) を示しています。

光を遮断する茶色ガラスボトル越しに取得したポリソルベート 20 および 80 のスペクトルも、良好な S/N と低い蛍光を示しました。茶色ボトルの優れた蛍光緩和と良好な光子感度を組み合わせることで、Vaya はポリソルベート 80 にのみ存在する $1,650 \text{ cm}^{-1}$ のモノオレートバンドを使用して 2 つのポリソルベートを区別できます。すべての材料のスペクトルは、他で公開されている参照スペクトルと一致しています³。

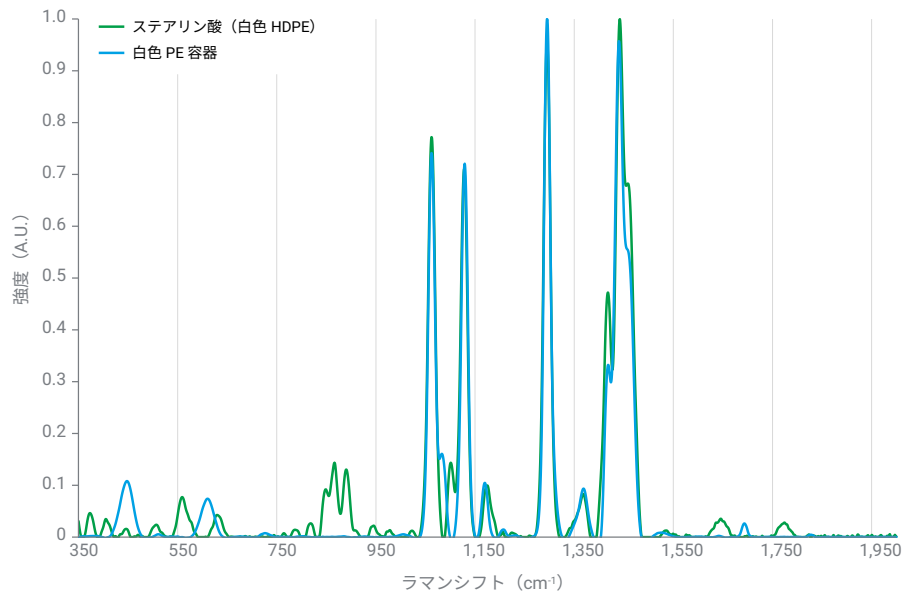


図 3. 白い HDPE 容器と空の白い HDPE 容器越しのステアリン酸の Agilent Vaya ラマンスペクトル

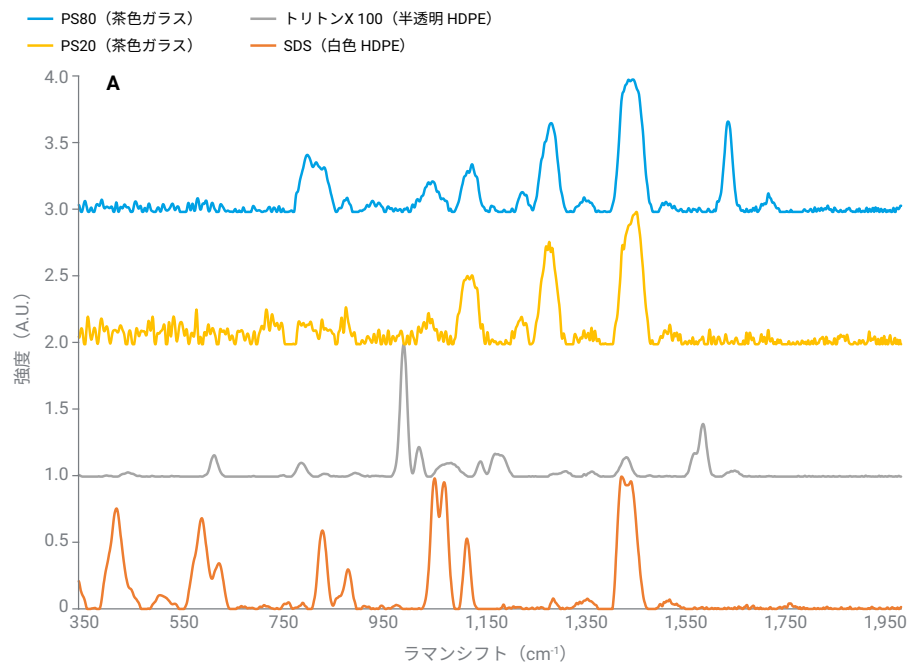


図 4A. 界面活性剤の Agilent Vaya ラマンスペクトル

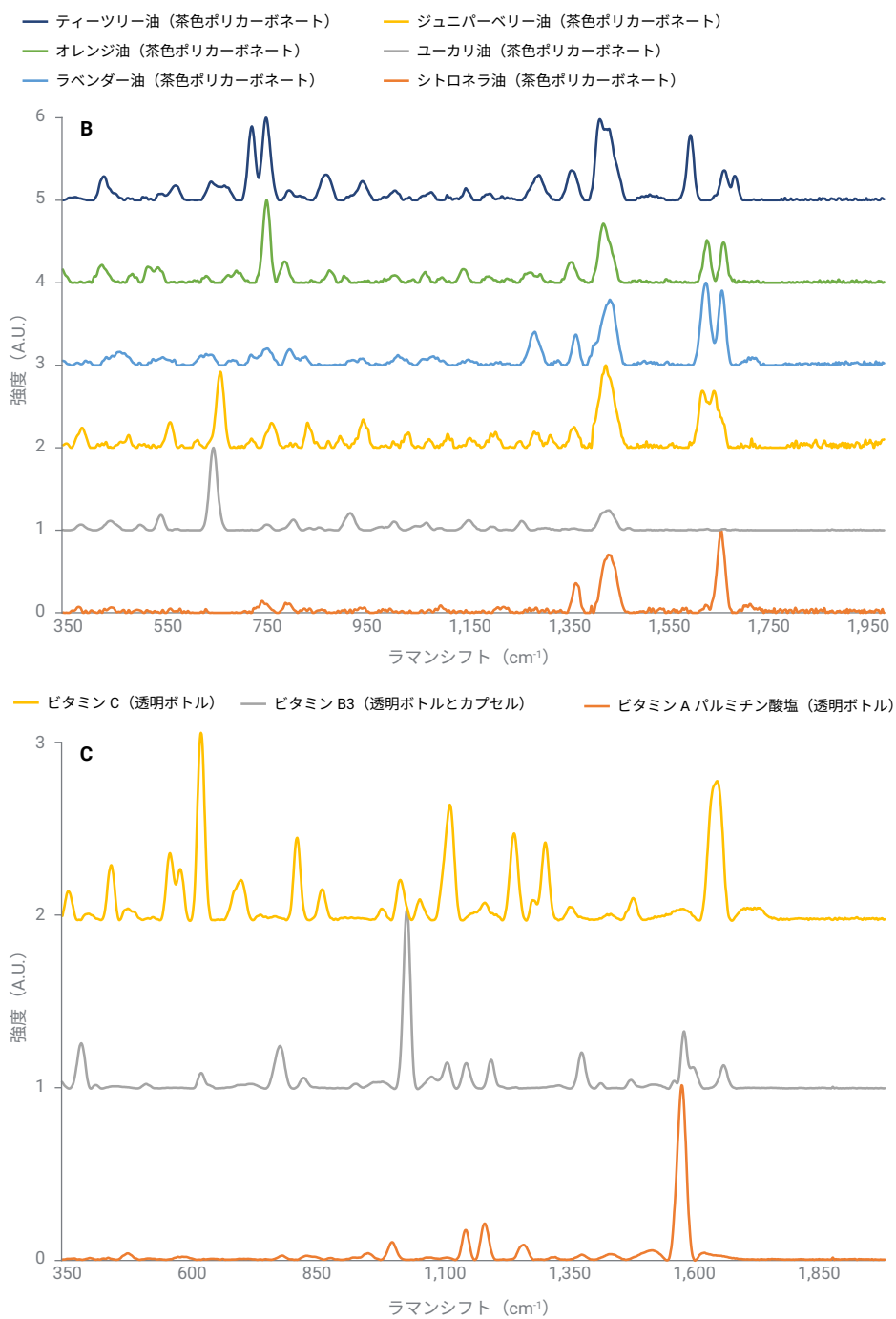


図 4B, C. (B) エッセンシャルオイルと (C) ビタミンの Agilent Vaya ラマンスペクトル

ビタミン A パルミチン酸塩のスペクトルは、7 % ビタミン A パルミチン酸塩と、他の賦形剤（加工デンプン、マルトデキストリン、スクロース、コーン油、トコフェロール、アスコルビン酸ナトリウム、二酸化ケイ素）が配合された混合物を使用して取得されたことに注意してください。このスペクトルは、 $480 \sim 1,500 \text{ cm}^{-1}$ の領域（ $480 \text{ cm}^{-1} \text{ v.w.}$ 、 $595 \text{ cm}^{-1} \text{ v.w.}$ 、 $860 \text{ cm}^{-1} \text{ v.w.}$ 、 $942 \text{ cm}^{-1} \text{ v.w.}$ 、および $1,121 \text{ cm}^{-1} \text{ v.w.}$ （ワイド））に、デンプンに由来するいくつかのラマンバンドを持ち、純粋なビタミン A パルミチン酸塩のスペクトルとほぼ一致しています。

その他の賦形剤の存在は確認できません。賦形剤の濃度はビタミン製造業者から提供されていませんが、一般的にデンプンが増量剤/充填剤として使用されるため、最も濃度が高く、スペクトルで最も目立つ賦形剤の 1 つになると考えられます。デンプンと比較して分極可能性が異なるため、ビタミン A パルミチン酸塩がスペクトルの大部分を占めます。その他の賦形剤は濃度が非常に低い場合検出不能であると考えられます。

結論

Agilent Vaya ラマン分光計は、本検討における各物質に固有のラマンスペクトルを識別する能力を備えており、検査中に直接 ID 検証を行うことができます。Vaya の ID 検証機能を使用して容器の内容物をスキャンする前に、サンプルや容器を準備する必要はありません。ユーザーは、Vaya を容器に直接当てプロセスを開始するだけです。スペクトル採取フェーズ中、機器は動かしません。平均して、透明容器のスキャン時間は 10 ~ 15 秒、不透明容器のスキャン時間は 35 ~ 40 秒です。

Vaya ラマン原料同定検証システムは、分析時間が短く、透明容器と不透明容器の両方で測定できるため、化粧品の配合に使用される大量の原料の取り扱いに最適です。検査中の原料を受け入れ後すぐに同定することが可能になります。Vaya ラマン機器は、機器の洗浄やサンプリング室の清掃、サンプリングと分析のための検査区域への容器の移動など、FTIR または従来のラマン分光法で必要とされる多くの手順を削減または排除することで、プロセスを簡素化します。Vaya を使用すると、将来の原料受け入れの準備が可能になり、生産量の増加や 100 % ID などの新しいサンプリング要件にも対応でき、投資も最小限で済みます。

【お問い合わせ先】

Agilent ラマン製品に関する販売およびサポートは、
ジャパンマシナリー株式会社に委託しております。
お問い合わせはジャパンマシナリー株式会社までお願いいたします。

ジャパンマシナリー株式会社

電話番号：

03-3730-4891

お問い合わせフォーム：

<https://www.japanmachinery.com/contact/>

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、
医薬品医療機器等法に基づく登録を行っておりません。
本文書に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに
変更されることがあります。

DE19283693

アジレント・テクノロジー株式会社
© Agilent Technologies, Inc. 2024
Printed in Japan, July 17, 2024
5994-7595JAJP