

製薬業界向けの粒子径分析

関連項目: 製薬業界、レーザ回折・散乱法、粒子径分布、ラクトース

粒子径は、製薬業界で重要なパラメータである流動性、含有量の均一性、バイオアベイラビリティ、溶解および吸収挙動に強く関連しています。したがって、製品の有効性と製造工程は粒子径の影響を受けるため、有効成分と賦形剤の両方を評価することが重要になります。ここでは、さまざまな製薬用途の賦形剤として定められた3つのラクトース粉末の粒子径分布の測定結果を紹介します。



1 序論

粒子径は、表面積と多孔性に影響を与えるため、製薬業界では重要なパラメータです。よって、薬物のバイオアベイラビリティ、有効性、および保存期間に影響を与えます。したがって、粒子径は品質管理だけでなく、新しい医薬品有効成分(API)の開発でも測定されます。実際、粒子径分布(PSD)は、新薬を評価するときに確認する最も重要なパラメータの1つです。例えば粒子径は、さまざまな肺疾患の治療において対応するAPIを粉末として肺に送達するために一般的に使用される粉末吸入器にとって重要なパラメータです。薬剤は粉末として調製され、推進ガスを必要とせずに吸入されます。APIはそのままの形、もしくはラクトースなどの担体に付着させて用いることができます(1)。

粒子径は、打錠および造粒工程にも大きく影響します。小さな粒子は溶解を促進しますが、過圧縮に対しても敏感であり、ほぼ形が崩れない硬い錠剤になります。他方、大きな粒子は、製造工程中の流動性、圧縮性、供給クリアランスの向上につながります。さらに、粒子が狭い粒子径分布を示す場合、成分分布がより均一になります(2)。

PSDは、医薬品の製造工程と性質だけでなく、行政の取り組みにも影響を与えます。すなわち、PSDが狭いと、FDAプロセスバリデーションガイドラインと医薬品規制調和国際会議(ICH)ガイドラインQ6A(3)(4)に関する新薬の仕様適合が容易になります。

このアプリケーションレポートでは、さまざまなラクトース試料のPSDの測定結果を紹介します。ラクトース(α -ラクトース)は、ガラクトースとグルコースからなる二糖類で、流動性と圧縮性に優れています。製薬業界では、錠剤の賦

形剤、カプセルのフィラー、吸入器の担体粉末として使用されています(5)。

レーザ回折・散乱法は、粒子によって回折されるレーザ光の角度が粒子径に応じて変化するという事実に基づく、粒子径分析の最も一般的な手法の1つです。この測定手法は、米国およびヨーロッパの薬局方(USP 429、EP 2.9.31)に準拠しています。これらの薬局方は製薬業界での粒子径測定に使用されるレーザ回折・散乱法に関する指針を提供しています。

2 実験

製薬目的の異なる3つのラクトース試料を測定しました。

- **試料 1:** 粉末吸入器用の非常に小さい粒子径のラクトース粉末
- **試料 2:** 湿式および乾式造粒のフィラー材料として使用される、細かく粉碎されたラクトース粉末
- **試料 3:** カプセル、混合物、粉碎用のフィラーとして使用される、より粗く粉碎されたラクトース粉末

ドライジェット分散(ベンチュリ分散)機構を備えたPSA 1190を使用して、レーザ回折・散乱法を用いて乾式測定を行いました。各試料を3回連続して測定しました。機器の詳細設定を表1に示します。

入力パラメータ値と理論モデル	
理論モデル	Fraunhofer
測定時間 [sec]	5
空気圧 [mbar]	50
振動周波数 [Hz]	57
振動デューティ比 [%]	50

表 1: ラクトース試料 1~3 の乾式測定における設定

3 結果と考察

3.1 試料 1

3.2 図 1 は、乾式測定した粉末吸入器に使用されるラクトース試料の 3 回の粒子径分布の重ね合わせを示しています。体積基準における D 値と相対標準偏差 (RSD) を表 2 に示します。測定では、非常に狭い粒子径分布が得られました。これは、製薬業界で使用される粉末において重要な事項です

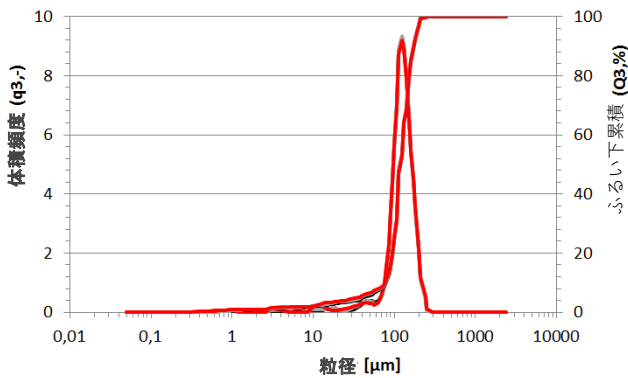


図 1: 乾式測定した試料 1 の 3 回の連続測定における頻度分布と累積分布の重ね合わせ

	D10 [μm]	D50 [μm]	D90 [μm]	(D90-D10)/D50
最小値	81.28	127.08	180.79	-
最大値	83.56	127.53	182.71	-
平均値	82.53	127.27	181.77	0.78
相対標準偏差 [%]	1.40	0.18	0.53	-

表 2: 乾式測定した試料 1 の体積基準における D 値と相対標準偏差

3.3 試料 2

細かく粉碎されたラクトース粉末である試料 2 の乾式測定で得られた粒子径の結果は、試料 1 で得られたものよりわずかに低いように見えます。この試料も粒子径分布が狭く、望ましい結果となっています。図 2 は、得られた粒子径分布の重ね合わせを示しています。体積基準における D 値と相対標準偏差 (RSD) の詳細を表 3 に示します。

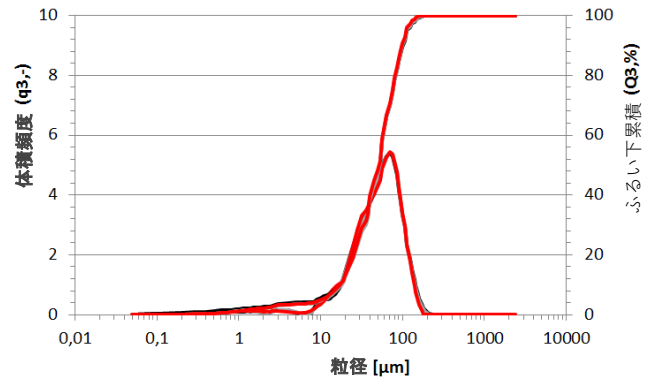


図 2: 乾式測定した試料 2 の 3 回の連続測定における頻度分布と累積分布の重ね合わせ

	D10 [μm]	D50 [μm]	D90 [μm]	(D90-D10)/D50
最小値	18.25	54.65	104.06	-
最大値	19.11	55.59	106.85	-
平均値	18.66	55.19	105.60	1.58
相対標準偏差 [%]	2.31	0.88	1.34	-

表 3: 乾式測定した試料 2 の体積基準における D 値と相対標準偏差

3.4 試料 3

図 3 は、試料 3 の粒子径分布を示しています。ラクトースは粗く粉碎されているため、予想通りこの試料の粒子径が最も大きくなりました。ただし、分布は依然として狭いままです。体積基準における D 値と相対標準偏差 (RSD) を表 4 に示します。

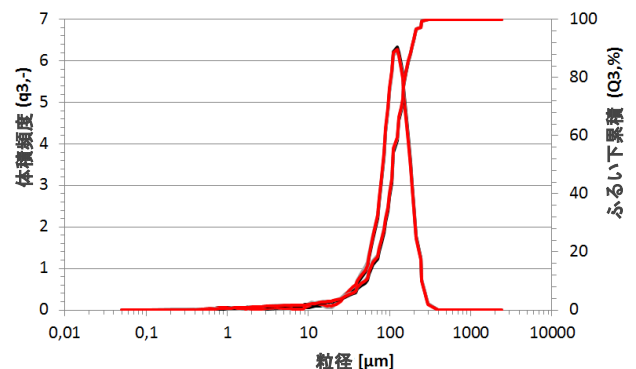


図 3: 乾式測定した試料 3 の 3 回の連続測定における頻度分布と累積分布の重ね合わせ

	D10 [μm]	D50 [μm]	D90 [μm]	(D90-D10)/D50
最小値	52.18	117.94	196.06	–
最大値	55.37	119.46	197.00	–
平均値	53.59	118.48	196.25	1.20
相対標準偏差 [%]	3.04	0.72	0.35	–

表 4: 乾式測定した試料 3 の体積基準における D 値と相対標準偏差

4 まとめ

粒子径は API と賦形剤の特性に大きく影響するため、粒子径分布を最適化して監視することが特に重要です。ここでは、PSA がラクトース粉末の乾式測定において再現性の高い結果を提供できることを示しました。測定結果については、ラクトース粉末試料間で製薬用途により明確な差異が見られました。PSA シリーズは、ドライジェット分散を使用して粉体を測定するための優れた装置であることが裏付けられました。PSA 装置とそれに付随する 21-CFR 準拠ソフトウェア Kalliope は、製薬業界の粒子径分析における信頼できるパートナーになると考えられます。

5 参考文献

1. *Pulverinhalatoren*. Urbanetz, Nora Anne. 40, s.l. : Pharmazeutische Zeitung, 2006.
2. Solid Dose Experts Techceuticals. [Online] [Zitat vom: 31. January 2019.] <http://techceuticals.com/determining-factors-for-particle-size-of-tablet-formulation/>.
3. Quadro: Leading Process Equipment Innovation. [Online] [Zitat vom: 29.. [Online] [Zitat vom: 29..
4. ICH Harmonisation for better health. [Online] [Zitat vom: 31. January 2019.] https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf.
5. Voigt, Rudolf. *Pharmazeutische Technologie*. Stuttgart : Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 2010.
6. Goebel-Stengel, M, et al., et al. The importance of using the optimal plasticware and glassware in studies involving peptides. *Analytical Biochemistry*. 2011, Bd. 414, S. 38–46.
7. Hansen, E.F., Walston, S. und Hearn Bishop, M. Matte paint: Its history and technology, analysis, properties, and treatment, with special emphasis on ethnographic objects. *WAAC Newsletter*. Bd. 18, S. 2.
8. ISO 22412:2017. Particle Size Analysis -- Dynamic Light Scattering (DLS). *International Organization for Standardization*. 2017.

Measurements: Giorgia De Matteis

Text: Carina Santner

株式会社アントンパール・ジャパン 連絡先

Tel: 03-4563-2500

info.jp@anton-paar.com

www.anton-paar.com