

「製剤学」(第7版第1刷・2刷)追加情報

(株)南江堂 2020.11

日本薬局方第十七改正が公布(平成28年3月7日)されてから、第一追補(平成29年12月1日)、第二追補(令和元年6月28日)において、製剤に関連する以下の試験法が追加されたため、情報更新・追加をいたします。

5-2 製剤に関する試験法**B. 物理的試験法**

〈231頁最後に追加〉

⑥ ラマンスペクトル測定法**a) 定義**

ラマン分光法は、測定試料に光を照射した際に発生する、照射光とは異なる波長の非常に弱い散乱光を分光して得たスペクトルを解析することにより、測定試料の定性的または定量的評価を行う振動分光法の一つである。試料中の分子の化学結合の振動に伴い、分極率が変化する場合にラマン散乱が観測される。

ラマン分光法は、一般的に単波長のレーザーを励起光として用いる。レーザーを測定試料に照射すると、試料中の分子は励起してレイリー散乱と呼ばれる照射光と同じ波長の光が散乱する。レイリー散乱光より短波長側に検出される散乱光をアンチストークスラマン散乱、長波長側に検出されるものをストークスラマン散乱と呼ぶ。一般的に、よりラマン散乱強度の強いストークス散乱が解析に利用される。ラマンスペクトルは通常、横軸はラマンシフト、縦軸はラマン散乱強度で示される。

ラマン分光法は、前処理なしに迅速で非破壊的に試料(固体、半固体、液体、ガスなど)を測定できる。医薬品分野におけるラマン分光法の応用としては、原薬および製剤中の有効成分、添加剤について定性的または定量的評価を行うことができる。結晶形および結晶化度などの物理的状態の評価に用いることもできる。また、顕微測定を用いることにより製剤中における有効成分や添加剤の分布を評価することができる。さらに光ファイバプローブを用いることにより、装置本体から離れた場所にある試料について、サンプリングを行うことなくスペクトル測定が可能であることから、医薬品の製造工程管理をオンライン(またはインライン)で行うための手段としても活用することができる。

b) 定性および定量分析**(i) 定性分析**

ラマン分光法は分子の振動エネルギーを観測する手法で、分析対象物質の構造に応じた特有のスペクトルが得られることから、化学構造情報に基づく定性分析を行うことができる。

(ii) 定量分析

濃度既知の検量線作成用試料を用いて、ある特定波数における散乱強度と濃度の関係をプロットした検量線を作成し、分析対象成分の濃度を算出することができる。

C. 粉体物性測定法

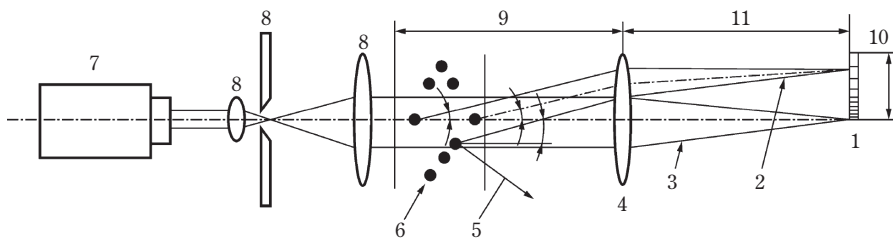
〈238 頁に追加〉

⑥ レーザー回折・散乱法による粒子径測定法

a) 定義

本法は、角度に依存した光散乱パターンの解析による種々の分散系(例えば、粉体、スプレー、エアゾール、懸濁液、乳濁液および液中における気泡)の粒子径分布測定法について記載するものである。

本法は光学モデルにおいて球形粒子を仮定しているため、非球形粒子については球相当粒子径分布が得られる。その結果、得られた粒子径分布は、ほかの物理的原理(例えば、沈降、ふるい分け)に基づく方法によって得られた分布とは異なることがある。



- 1: オブスキュレーション(減衰率)検出器
- 2: 散乱光
- 3: 直射光
- 4: フーリエレンズ
- 5: レンズ4で集められない散乱光
- 6: 粒子集団
- 7: レーザー光源
- 8: ビーム調整部
- 9: レンズ4の有効距離
- 10: 多素子検出器
- 11: レンズ4の焦点距離

図 レーザー回折装置の構成例

[第十七改正日本薬局方第一追補, p.12 より引用]

b) 測定

試料を適切な液体または気体中に適正な濃度で分散させ、単色光(通例、レーザー光)ビームを通過させる。粒子によって種々の角度に散乱された光は、多素子検出器で測定される。散乱パターンは数値化され、解析のために記録される。これらの数値はその後、適切な光学モデルと数学的手法を用いて、離散的な粒子径区分ごとの体積分率を得るために変換され、体積基準の粒子径分布が得られる。

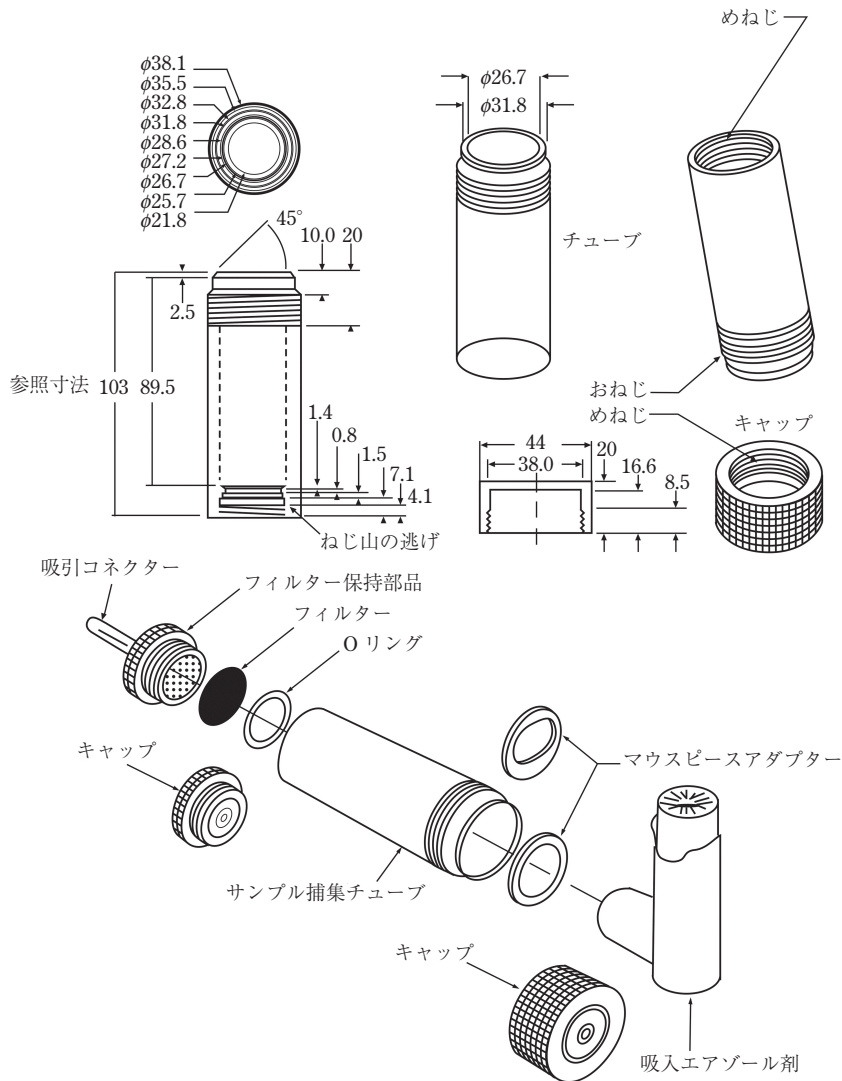
E. 製剤試験法

〈255 頁に追加〉

⑬ 吸入剤の送達量均一試験法

a) 定義

本試験法は吸入剤(吸入エアゾール剤や吸入粉末剤)から噴霧, 放出される薬物量の均一性を定量的に評価するものである。これらの製剤から患者に投与される薬物量は均一であることが必要であり, 本試験によって確認する。



特に記載が無い限り, 数字は mm を示す。

図 吸入エアゾール剤用の送達薬物捕集装置
[第十七改正日本薬局方第一追補, p.18 より引用]

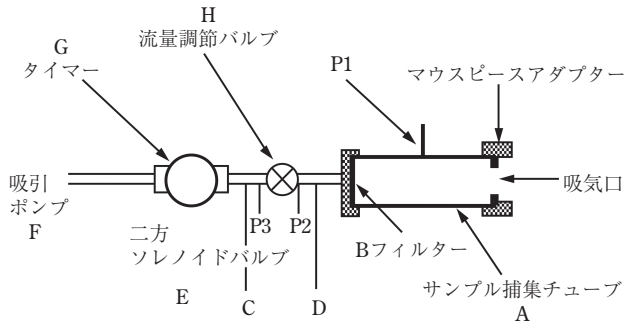


図 吸入粉末剤用のサンプリング装置
 [第十七改正日本薬局方第一追補, p.19 より引用]

14 吸入剤の空気力学的粒度測定法

a) 定義

本測定法は吸入剤から生成するエアゾールの微粒子特性を評価するもので、以下のいずれかの装置または測定手順に従って行われる。もし正当な理由があれば、修正された装置または測定手順を使用することができる。

i) マルチステージリキッドインピンジャー法(装置1, 図a)

装置1は、分級ステージ1(プレセパレーター)、2, 3, 4および組み立てられたフィルターステージ(ステージ5)から構成されている。

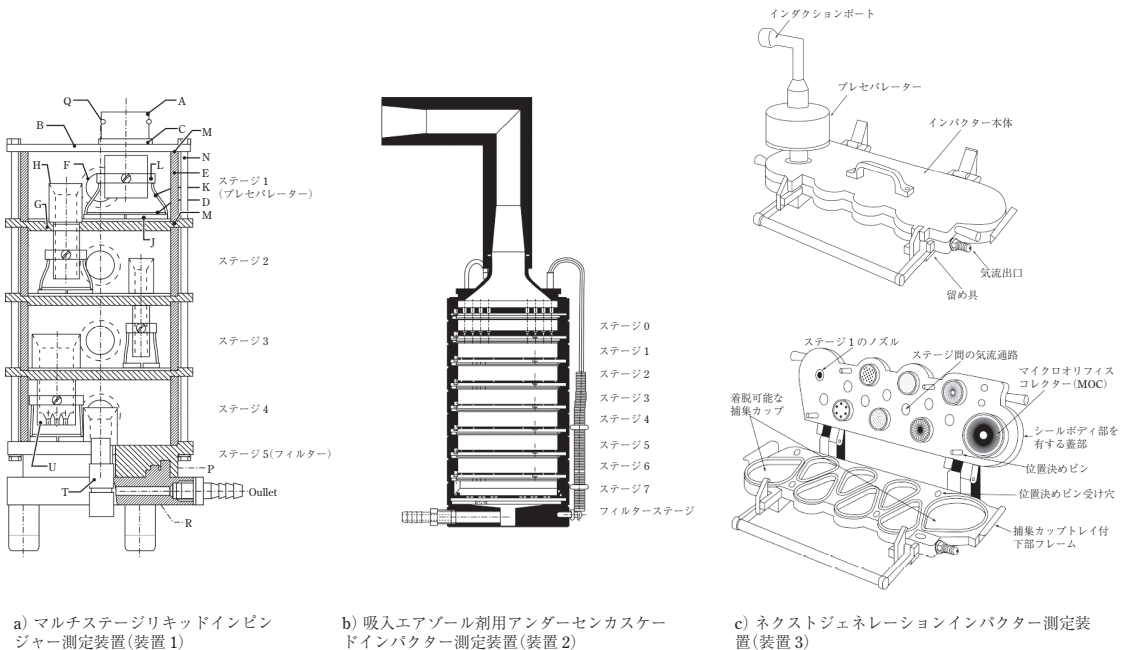


図 吸入剤の空気力学的粒度測定法に用いられる測定装置
 [第十七改正日本薬局方第一追補, a) p.21, b) p.24, c) p.26 より引用]

ii) アンダーセンカスケードインパクト法(装置 2, 図 b))

装置 2 は, 8つのステージとその後ろに設けられたフィルターで構成されている。

iii) ネクストジェネレーションインパクト法(装置 3, 図 c))

装置 3 は, 七つのステージおよびマイクロオリフィスコレクター(MOC)から構成されるカスケードインパクトである。

15 半固形剤の流動学的測定法

a) 定義

半固形剤の流動学的測定法は, 口腔用半固形剤, 眼軟膏剤, 軟膏剤, クリーム剤, ゲル剤などの半固形剤に対し, 力を加えることで流動性と変形を測定する方法である。

本測定法には, 展延性試験法および稠度試験法がある。半固形剤の流動学的性質は, 粘度測定法 第2法 回転粘度計法により精密な評価が可能であるが, 本測定法は半固形剤の流動学的性質を反映する特性値を得るためのより実用的な方法である。

b) 試験法

i) 展延性試験法

展延性試験法は, スプレッドメーター(平行板粘度計とも称する)を用いて, 半固形剤の流動性(流れやすさ)を測定する試験法である。

スプレッドメーターは, 水平に置かれた2枚の平行板(荷重板および固定板)の間に挟まれた試料が荷重板の自重によって押し出され同心円状に広がっていく特性を経時的に観察して, その広がり直径などを測定する装置である。

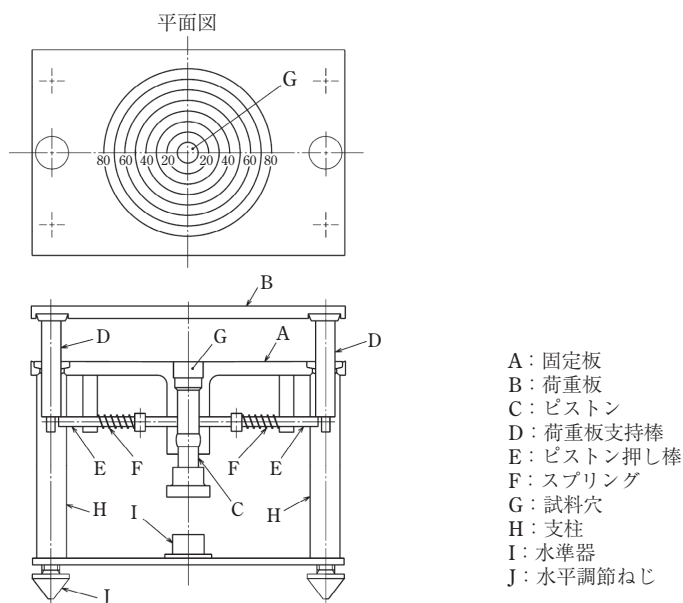


図 展延性試験法で用いられる装置(スプレッドメーター)

[第十七改正日本薬局方第二追補, p.20 より引用]

本法は、半固形製剤の中でも比較的軟らかい製剤を測定対象とするものである。

ii) 稠度試験法

稠度試験法は、ペネトロメーター（稠度計）を用いて、半固形製剤の硬さ・軟らかさを測定する試験法である。

ペネトロメーターは、試料へ円すいが進入する距離を測定する装置であり、稠度は、0.1 mm 単位の測定値を 10 倍して表し、数値が小さいほど試料が硬いことを示す。

本法は、半固形製剤の中でも比較的硬い製剤を測定対象とするものである。

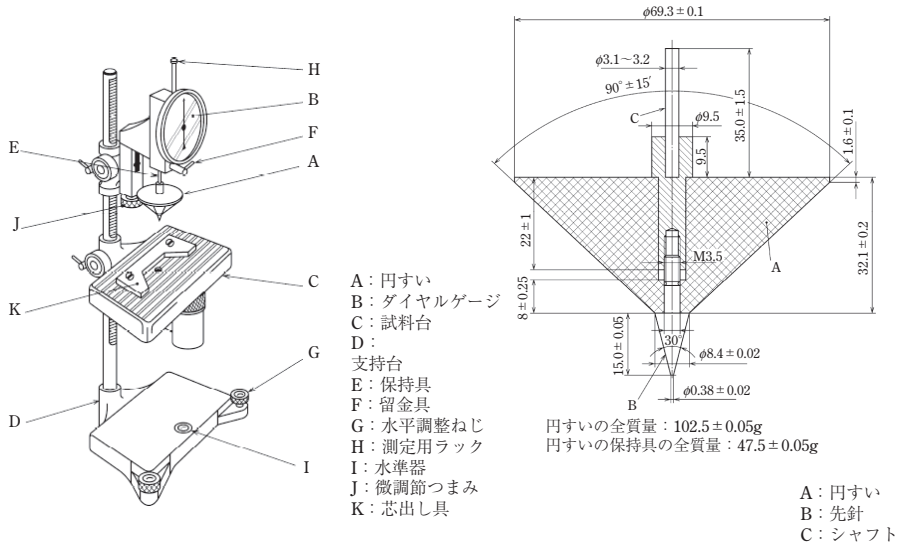


図 稠度試験法で用いられる装置(ペネトロメーターと標準円すい)

[第十七改正日本薬局方第二追補, p. 21 より引用]

16 タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法

a) 定義

タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子とは、製剤中の気泡ではない容易に動く不溶性の微粒子である。外来性の物質、製造工程に由来する物質およびタンパク質の凝集体などが含まれる可能性がある。本試験法では、タンパク質医薬品注射剤中の不溶性微粒子を測定する方法として、注射剤の不溶性微粒子試験法の第1法光遮蔽粒子計数法を用いる。本試験法は、有効成分がペプチド、タンパク質あるいはそれらを修飾して得られる誘導体の注射剤に適用できる。

b) 試験法

試験液を4画分採取し、10 μm 以上および25 μm 以上の微粒子数を計測する。最初の画分の計測値は棄却し、残りの計測値から試験液の平均微粒子数を計算する。

c) 判定

平均微粒子数が下記に規定する値のときは適合とする。

A：表示量が 100 mL 以上の注射剤

1 mL あたり 10 μm 以上のもの 25 個以下，25 μm 以上のもの 3 個以下。

B：表示量が 100 mL 未満の注射剤

容器あたり 10 μm 以上のもの 6000 個以下，25 μm 以上のもの 600 個以下。

●学習のポイント●

〈257 頁に追加〉

- ②4 ラマン分光法は，非破壊的に原薬および製剤中の有効成分，添加剤について定性的または定量的評価を行うことができ，さらに，結晶形および結晶化度などの物理的状態の評価に用いることもできる。
- ②5 吸入剤の送達量均一性試験法は，吸入剤(吸入エアゾール剤や吸入粉末剤)から噴霧，放出される薬物量の均一性を定量的に評価する試験である。
- ②6 吸入剤の空気力学的粒度測定法は，吸入剤から生成するエアゾールの微粒子特性を評価する試験である。
- ②7 半固形製剤の流動学的測定法は，口腔用半固形剤，眼軟膏剤，軟膏剤，クリーム剤，ゲル剤などの半固形製剤に対し，力を加えることで流動性と変形を測定する方法で，展延性試験法および稠度試験法がある。