

製剤の均一性を判定するための新たな方法

化学

医薬品の成分の均一性は、常にチェックする必要があるパラメータである。毎回正しい量の薬が処方されることは、取扱いや処理の点から重要であり、患者の安全性を確保する上で最も重要である。

成分の均一性評価は、一般に下記の2種類の方法で行われる面倒な作業である。

- 成分の均一性 — 30個の製品に対する濃度測定の実施
- 重量変動 — 30個の製品の計量と変量の評価

ともに確立された方法だが、それぞれに問題がある。

成分の均一性:

- 時間がかかる — 各成分を連続して希釈、補正、定量化する必要がある。
- 破壊的 — 分析のためにサンプルを溶解する必要がある。
- 定性的情報が限定的 — 濃度測定値を取得できるだけで、単一サンプル内での成分の分散具合に関する詳細は得られない。

重量変動:

- 錠剤内の成分の内容や濃度がわからない。
- 錠剤内の成分の分布がわからない。

どちらの方法も、重要な品質と、処理パラメータおよび材料がその品質に及ぼす影響を理解するという点では限定的である。レニショーの RA802 製薬用分析装置なら、新たな方法で均一性を判定でき、現行の2種類の方法よりも包括的な情報を素早く取得できる。

面積中心 (CoA)

RA802 製薬用分析装置は、サンプル面全体からラマンスペクトルを収集する。次に、そのスペクトルを処理して成分を特定し、個々の製剤成分のドメインを示すケミカルイメージを生成する。

錠剤内成分の均一性を定量化するために、当社では、面積中心 (CoA) と称する測定基準を使用している。

取得したケミカルイメージをソフトウェアが読み込み、与えられた成分の面積中心の位置を判定する。CoA は、錠剤の重心からこの位置までの距離であり、イメージ内の錠剤の最大寸法の半分で正規化される。CoA がゼロなら、その成分が錠剤などの片側に偏っていないということである。100% であれば、その成分が、錠剤の端部に単一粒子の塊で存在するということになる。

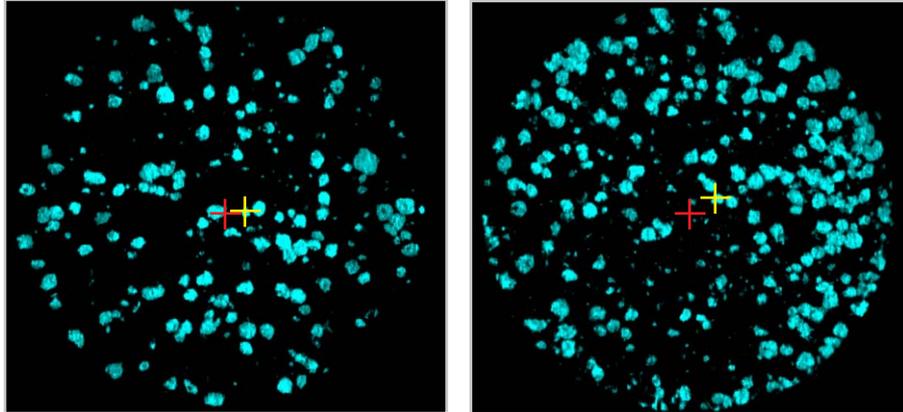
CoA はケミカルイメージから生成できる多数のパラメータのひとつにすぎないが、錠剤の均一性をおおまかに把握するのに優れている。値がゼロから大きく離れていれば、成分が均一に分布していないことを表す。

単一錠剤内で成分が均一に分布していなければ、錠剤間でのばらつきは避けられない。RA802 は、このように錠剤間および錠剤内の均一性を分析できる。



レニショー RA802 製薬用分析装置

ケーススタディ — 規格内および規格外バッチにおける API 分布の均一性



規格内バッチ (左) と規格外バッチ (右) の錠剤に分布する API のラマンイメージ。赤い十字がサンプルの中心であり、黄色の十字が CoA である。

上記は、同じ API を含む 2 個の錠剤の例である。1 個は規格内バッチからのもの (左)、もう 1 個は規格外バッチからのもの (右) である。どちらのバッチも従来の含有量均一性試験に合格してはいるものの、その試験は溶解試験中に行われ、その方法は双方で大きく異なった。

規格外バッチの錠剤は規格内バッチの錠剤よりも早く溶解したが、含有量均一性データはバッチが同一であることを示唆していた。RA802 製薬用分析装置を用いて分析すると、錠剤内での API の分布状況が 2 個のバッチ間で大きく異なっていたことが明らかになった。

規格内バッチでは、大き目の粒子が錠剤全体で比較的均一に分布していた。

一方、規格外バッチでは小さな粒子の数が多く、あまり均一に分布していない傾向が見られた。例えば、この規格外錠剤の API は、右側に偏っているように見える。

イメージが得られると、2 個のバッチの違いを明確に視覚化でき便利である。しかし、システムの真の威力は、これらのイメージから数字を生成し、過去のバッチおよび未来のバッチと比較することによって問題の特定を速やかに実行できるという点にある。

	粒子統計	
	規格内のバッチ	規格外のバッチ
円相当径 (d50)	191µm	175µm
CoA (% 値が小さいほど均一性が高い)	2.3%	9.6%

結論

成分の均一性を判定するのに、まだしばらくは従来の方法も使われるだろう。ただし、従来の方法だと、サンプル内およびサンプル間の均一性を真に理解する上で限界があり、バッチごとのばらつきという問題を特定しようとする際に必要な情報をすべて提供できない可能性がある。

レニショーでは、従来の方法で成分の均一性を十分に把握できなかった事例を数多く見てきた。RA802 製薬用分析装置の CoA 機能は、成分の均一性を判定するための標準的な実験手法と併用でき、製剤の性質や、バッチごとに異なる処理が行われる理由について、より包括的な情報を提供できる。

レニショー:ラマンのイノベータ

レニショーは、高速化学イメージングテクノロジーを搭載したコンフォーカルラマンマイクロスコプ、専門分析装置、走査型電子顕微鏡および原子間力顕微鏡用インターフェース、分光用固体レーザー、そして最先端冷却 CCD 検出器などさまざまな高性能分光関連製品を製造しています。

広範な領域と用途において最高レベルのパフォーマンス、感度、そして信頼性を提供するレニショーの製品は、お客様のニーズに合わせて設計されているため、非常に難しい分析でも自信を持って行っていただけます。

世界各国のレニショー現地法人および販売代理店のネットワークを通して、優れたサービスとサポートをお客様に提供いたします。

詳細については、www.renishaw.jp/chemicals をご覧ください。

資料も各種用意しております。詳細については、最寄りのレニショーオフィスまでお問い合わせください。

レニショーでは、本書作成にあたり、細心の注意を払っておりますが、誤記等により発生するいかなる損害の責任を負うものではありません。