

1 吸入液剤の空気力学的粒度測定法

本測定法は吸入液剤からネブライザを用いて生成されるエアゾールの微粒子特性を評価するものである^{1,2)}。

1. 装置

試験には、通常、毎分15 Lの流量で校正された吸入剤の空気力学的粒度測定法 (6.15) の装置3を用いる。限界寸法と装置のバリデーション(分級ステージの測定)についても吸入剤の空気力学的粒度測定法 (6.15) を参照する。吸入液剤は、吸入粉末剤や吸入エアゾール剤で一般的に使用される範囲よりも低い流量で評価する必要がある。毎分15 Lの流量が推奨される。これは、成人の一般的な換気量(500 mL)に基づいている。毎分15 Lで噴霧された液滴を定量的に回収するために、マイクロオリフィスコレクター(MOC)に加えてバックアップフィルターを使用する。バックアップフィルターは、MOCの下(内部フィルターオプション)又は外部フィルターホルダーを使用して設置し、最終ステージ(MOC)を通過する微細な液滴を捕集する。ネブライザで生成される液滴の評価に、プレセパレーターは使用しない。

2. 試験に関する留意事項

2.1. 蒸発の防止

ネブライザで生成された液滴の蒸発を制御することは、液滴サイズの評価過程におけるバイアスを回避するために重要である。蒸発は装置を約5℃まで冷却することで最小限に抑えることができるため、あらかじめ装置を冷蔵庫(約5℃)で約90分間冷却しておく³⁾。

2.2. 装置への過量噴霧

試験法の開発及びバリデーションでは、ネブライザから噴霧される流量が装置に対して過量とならないことを確認する。過量噴霧が発生した場合、捕集ステージ表面に筋状模様の発生を目視で確認できる。この現象は通常、最終ステージとバックアップフィルターに回収される薬物量の増加とも関連している。過量噴霧を回避し、分析感度とのバランスをとるためには、サンプリング時間(T_0)を短くすることが最も効果的である。

2.3. マスバランス(薬物の回収率)

吸入液剤では薬物が連続して放出されるため、吸入粉末剤や吸入エアゾール剤と同じ方法でマスバランスを評価することは容易ではない。回収実験は、試験法の開発及びバリデーションの一環として実施する必要がある。

2.4. 再飛散

ネブライザより噴霧される液滴は、固体の吸入粒子よりも跳ね返りや再飛散が起こりにくいため、通常、捕集カップの表面のコーティングは必要としない。

2.5. 装置の洗浄

通常、少なくとも使用した日には、ステージ間流路を含めて装置を完全に洗浄する必要がある。これは、装置を冷却した際に生じる塩を含む液滴の凝縮／蓄積によるステージ間の金属部品の腐食を防ぐためである。装置の全ての表面は、洗浄後に適切な方法(例えば圧縮空気)で乾燥させる必要がある。ただし、MOCは圧縮空気乾燥させてはならない。

3. 測定手順

3.1. 準備

あらかじめ装置とインダクションポートを冷蔵庫(約5℃)で

90分以上冷却しておく。粒度分布の結果に差がないことがバリエートされていれば、装置を一定温度で冷却しながら測定できる他の方法(例えば、冷却キャビネットの使用)を用いることができる。

ネブライザを使用手順に従い準備する。測定対象の吸入液剤の用法・用量に従い、1回投与あたりの薬液をネブライザに充填する。

冷蔵庫から装置を取り出す。装置にインダクションポートを取り付け、図1のように、装置内を毎分15 Lで吸引できる吸引ポンプに、装置／外部フィルターの出口を接続する。流出する体積流量について校正されている流量計をインダクションポートに接続する。吸引ポンプを作動させ、装置と吸引ポンプの間にある流量調節バルブにより、毎分15 L (±5%)の安定した流量に調節する。その後、装置から流量計を取り外す。

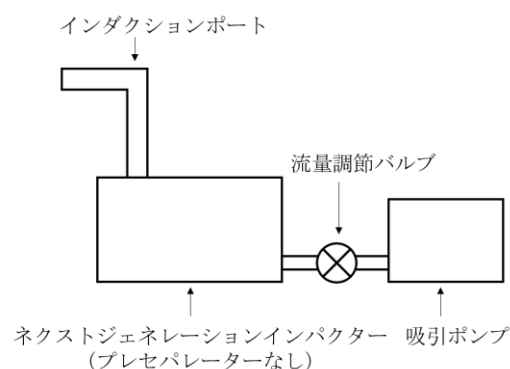


図1 吸入液剤の空気力学的粒度測定のためのネクストジェネレーションインパクターの構成

3.2. 測定

測定は冷蔵庫から取り出した後、5分以内を目安に開始する。使用時と同じ向きでネブライザのマウスピースをインダクションポートに接続する。必要に応じてマウスピースアダプターを用いる。ネブライザのスイッチを入れる。質量分率を算出できるよう、あらかじめ規定したサンプリング時間(T_0)だけ薬物を回収したのちに、ネブライザのスイッチを切る。ネブライザをインダクションポートから取り外し、吸引ポンプのスイッチを切る。装置を分解し、吸入剤の空気力学的粒度測定法 (6.15) を準用して、インダクションポート、各ステージ及びバックアップフィルターに回収された有効成分の量を適切な分析方法で測定する。MOC及びバックアップフィルター／外部フィルターに回収された薬物は、合算して一つの試料として扱う。

4. 計算

規定されたサンプリング時間(T_0)あたりの微粒子量を計算する。インダクションポートから順に装置内の各ステージに回収された有効成分の質量分率($F_{m,comp}$)を、以下の式で算出する。

$$F_{m,comp} = m_{comp} / M$$

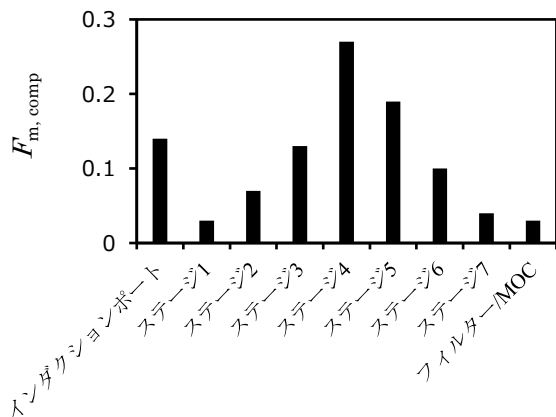
m_{comp} = 各ステージに回収された有効成分の量

M = 装置から回収された総有効成分の量

$F_{m,comp}$ を、インダクションポートからバックアップフィルターまで、装置内の位置順に並べる(図2)。グループ分けにより複数のステージを単一の値として報告する場合には、隣接する

93 ステージの $F_{m,comp}$ 値を合算してもよい。
94 吸入剤の空気力学的粒度測定法（6.15）を準用し、装置によ
95 り分級された液滴の積算有効成分量割合を算出する。フィルタ
96 ーから始めて、各ステージのカットオフ径に対する積算有効成
97 分量を算出する（毎分15 Lにおける適切な装置3のカットオフ径
98 は表1を参照4）。カットオフ径に対する有効成分の積算割合を、
99 適切なグラフ、例えば対数グラフ又は対数確率グラフでプロッ
100 トする。必要であれば、このプロットを用いて、所定のサイズ
101 未満又はサイズの上限と下限の間の割合を内挿法で求めること
102 ができる。
103 また、このプロットを使用して、空気力学的質量中位径
104 (MMAD)と幾何標準偏差(GSD)を求めることもできる。

105



106

107 図2 各ステージに回収された有効成分の質量分率の表示例

108 表1 流量毎分15 Lを用いた場合の装置3のカットオフ径

ステージ	カットオフ径(μm)
1	14.1
2	8.61
3	5.39
4	3.30
5	2.08
6	1.36
7	0.98

109 5. 参考資料

- 110 1) European Pharmacopoeia 11.0 (2022), 2.9.44.
111 Preparations for Nebulisation: Characterisation.
112 2) US Pharmacopeia (2023), <1601> Products for
113 Nebulization - Characterization Tests.
114 3) E. Berg, et al., J. Aerosol Med., 20, 97-104 (2007).
115 4) V.A. Marple, et al., J. Aerosol Med., 17, 335-343 (2004).

116

117