

アジレント・テクノロジー

プラクティカルソリューションニュースレター

The Measure of Confidence

NO.15-3

1 ページ

アジレントの真空成型 (VF)
溶出試験ベッセル

5 ページ

Learn. Solve. Discuss.

6 ページ

ゼラチンの架橋と酵素を
用いた溶出試験

DAN SPISAK, PRODUCT MANAGER DISSOLUTION

アジレントの真空成型 (VACUUM FORMED: VF) 溶出試験ベッセル

VF ベッセルは、ベッセル間のばらつきを排除することを目的に開発された製品です。溶出試験の結果が規格外になる主な誤差要因の一つを排除します。

業界では、拡張された機械的校正 (MQ) への移行がますます加速しています。この特別に製造された VF ベッセルを使用することで、プレドニゾン錠の試験を行わずにベッセル自体の寸法の完全性を保証します。708-DS 溶出試験器用の 1 L ベッセルとして、従来の Varian および VanKel モデルに加え、TruAlign VF ベッセルの標準仕様および検証済み仕様をご利用いただけます。検証済み仕様には、拡張された MQ の要件である適合証明書 (COC) が付属しています。アジレントの溶出試験器のユーザーは、VF ベッセルという高品質のアクセサリを通して、現行の規制要件を上回る性能を手にすることができます。

この製法が優れている理由

従来型の溶出試験ベッセルは、手吹き法で標準ガラス素管を成形することにより製造されています。この製法では、ベンダーによって、また場合によっては同じベンダーの製品でも、ベッセル内側の高さ、直径、およびその固有の形状にばらつきが生じる可能性があります。また、手吹き法で製造されているベッセルは、一般には USP (米国薬局方) <711> Dissolution (溶出試験法) (1) で定められた仕様を満たしているものの、その品質は国によって大きく異なります。このようなばらつきにより、溶出試験環境の流体力学的性質に著しい差異が生じ、さらにこの差異が溶出速度に影響をおよぼすこととなります。



図 1 アジレントの
VF 成型ベッセル



Agilent Technologies

真空成型 (VF) ベッセルの製法は、従来の手吹きガラスベッセルとは異なり、再現性の高い溶出試験を実現するために不可欠なベッセル寸法をより厳密にコントロールすることができます。また、マンドレル周囲にガラスを成形して製造されるため、一貫性が保たれ、ベッセルの従来製法に伴う歪みやその他の欠陥も生じません。アジレントは、独自のマンドレルを採用することで、きわめて厳密な仕様を実現しています。この製法には時間がかかりますが、重要なパラメータをはるかに確実にコントロールすることができます。

標準ベッセルを VF ベッセルに置き換える理由

溶出試験の実施時には、外部エネルギー源とばらつきをコントロールすることが重要になります。溶出試験は、装置やアクセサリではなく剤形の有効成分を示すものです。アジレントは、ばらつきのあらゆる原因を排除または最小限に抑えるよう長い間尽力しています。

ベッセルの寸法は、大きなリスク要因の 1 つであり、溶出試験器自体の適格性のばらつきの原因にもなります (2)。このリスクへの対策として、FDA (米国食品医薬品局) (3) および ASTM (米国試験材料協会) (4) が定める拡張された機械的校正では、個々の測定値を適合証明書 (COC) または 分析証明書 (COA) として文書化することが義務付けられています。

一貫性のないベッセルは、特に USP の性能確認試験 (PVT) においても、ばらつきの主な原因となる可能性があります。実際、ブレドニゾンを用いた試験では、溶存ガスに続く第 2 のばらつき原因としてベッセルの不規則性があげられています (5)。USP は、この調査を通して「…一連のベッセルを別の同様のベッセルに交換すると、平均溶出率および標準偏差の両方に著しい差異が生じることから、現行の幾何平均許容範囲が適切でない可能性がある (5)」と結論付けています。

ベッセルの寸法は、流体力学的混合パターンおよびシャフト底部のベッセル容量の差異に直接関係するため、溶出試験において非常に重要になります。複数のベッセルベンダーの分析では、ベッセルベンダーごとに大きなばらつきがあり、これによって「…パドル周囲の溶出試験液の容量に 18 % もの違いが生じている (6)」ことが判明しました。また、ベッセルがベンダーごとに異なるだけでなく、「…同じ供給元の溶出試験ベッセルでも差異が観察された (6)」ことがわかりました。

標準ベッセルと VF 成型ベッセルの比較

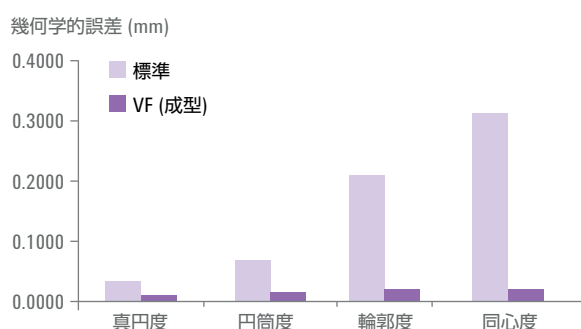


図 2 標準ベッセルとアジレントの VF 成型ベッセルの形状の比較

真円度 (円磨度)

ベッセルの縁、コーナーの鋭さの値

円筒度

形体に許容される、完全な円筒からの逸脱の程度をコントロールする三次元の幾何学的許容範囲

輪郭度

表面の輪郭に許容されるばらつきを表す三次元の輪郭許容範囲

同心度

円筒形体における、データム基準線を軸にして対称にある点の位置を表す三次元の位置許容範囲

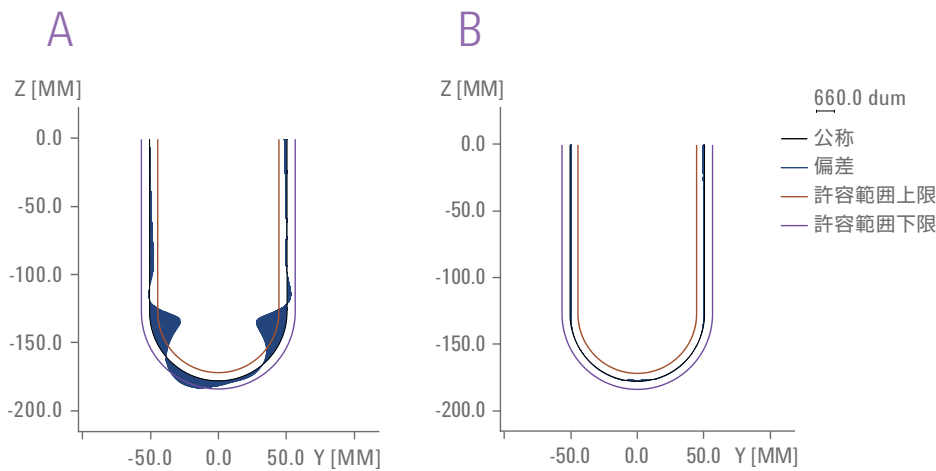


図3 アジレントが調査した標準ベッセル (A) とアジレントの VF 成型ベッセル (B) のベッセル形状のばらつき。VF 成型ベッセルは、USP が規定するベッセル許容範囲に優に収まっています。3 本線のうち、中央線は円筒部および半球部の理想的な形状を、その両側にある線は中央線から ± 0.3 mm の位置を示します。図のイラストは、従来の製法によるベッセルの偏差をわかりやすく示すためのイメージ図で、実際の尺度を示すものではありません。

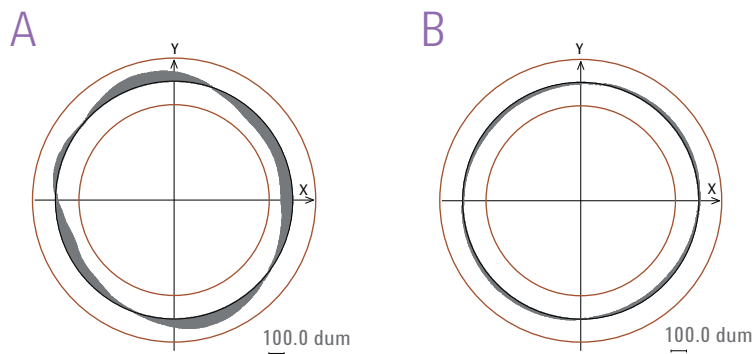


図4 標準ベッセル (A) とアジレントの VF 成型ベッセル (B) の真円度のばらつき。3 本線のうち、中央線は円筒部および半球部の理想的な形状を、その両側にある線は中央線から ± 0.3 mm の位置を示します。図のイラストは、従来の製法によるベッセルの偏差をわかりやすく示すためのイメージ図で、実際の尺度を示すものではありません。

パドル底部のベッセル容量の差異に加え、パドル先端からベッセル内壁までの距離にも差異があることが判明しました。この差異は、「…溶出試験ベッセルの半球状領域における…不均一なせん断速度」につながります。また、「パドルとベッセル内壁間のクリアランスとパドル周囲の溶出試験液容量の両方に差異がある状況では、溶出試験ベッセルの半球状領域の寸法のばらつきが、この重要領域における流体力学的性質に影響する可能性がある (6)」ことがわかっています。ベッセル間の直径の違いも重要です。これは「直径が一貫していないと、角運動量に違いが生じる (7)」ためです。

さらに、小突起、隆起、微小くぼみ、広くくぼみ、および平面として現れる変形も問題になります。真空成型ベッセルとは異なり、こういった多様な変形もばらつき増大につながります。これらの変

形については、Peter Scott 著「Geometric Irregularities Common to the Dissolution Vessel」(7) に詳しく記載されています。

真空成型ベッセルでは、溶出試験プロセスにおいて非常に重要な要素の 1 つ、すなわち寸法の許容範囲がより厳密に満たされます。アジレントの VF ベッセルは、きわめて厳密な仕様に従って製造されており、手吹き法によるベッセルに多く見られるばらつきを排除しています。パラメータによっては、標準の溶出試験ベッセルに要求されるものより 10 倍以上厳密な許容範囲を実現しています。ベッセルの位置を入れ替えたりベッセルを交換したりしても、まったく同じように機能することを謳っているメーカーもあります。ただし、実際にどう行動するかを最終的に決めるのは、お客様の標準操作手順書 (SOP) です。

製品情報

品名	部品番号
TruAlign VF 成型ベッセル、1 L、708-DS 用	12-1501
EaseAlign VF 成型ベッセル、1 L、7000/7010 用	12-1502
TruCenter VF 成型ベッセル、1 L、7025 用	12-1503
TruAlign VF 成形ベッセル、1 L、708-DS 用、検証済み	13-0010
EaseAlign VF 成型ベッセル、1 L、7000/7010 用、検証済み	13-0020
TruCenter VF 成型ベッセル、1 L、7025 用、検証済み	13-0030

品名	システムオプション
708-DS、6 ポジション - VF 成型ベッセルオプション	G7910A #130
708-DS、8 ポジション - VF 成型ベッセルオプション	G7911A #130
708-DS および 850-DS 溶出試験サンプリングシステム - VF 成型ベッセルオプション	G7913A #130
708-DS および Cary 60 マルチセル UV 溶出試験システム - VF 成型ベッセルオプション	G7926A #130
708-DS および Cary 60 光ファイバ UV 溶出試験システム - VF 成型ベッセルオプション	G7927A #130

図 5 VF ベッセルの製品情報

図 5 には、該当する部品番号がすべて示されています。TruAlign バージョンの VF 成型ベッセルは、部品番号を指定して単独でご購入いただける他、溶出試験器のオプション (#130) としてもご利用いただけます。

結論

成型ベッセルは、信頼性の高いベッセル形状を備え、溶出試験ベッセル内でより一貫した流体力学的性質を実現します。この優れた一貫性が、ばらつきの主因を解消し、より理想的な溶出試験環境を整えます。

参考文献

1. USP 35 – NF 30, Physical Test <711> Dissolution, p. 299. USP **2012**, Rockville, MD, USA.
2. Salt, Alger, "Enhanced Mechanical Calibration of Dissolution Test Equipment", *Dissolution Technologies*, May **2011**.
3. "The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing Practice (cGMP); Guidance for Industry", U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U.S. Government Printing Office: Washington D.C, January **2010**.
4. E 2503-07 Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus; ASTM International; April **2007**.
5. J. Eaton, "Perturbation Study of Dissolution Apparatus Variables – A Design of Experiment Approach", *Dissolution Technologies*, February **2007**.
6. G. Deng, "Evaluation of Glass Dissolution Vessel Dimensions and Irregularities", *Dissolution Technologies*, February **2007**.
7. P. Scott, "Geometric Irregularities Common to the Dissolution Vessel", *Dissolution Technologies*, February **2005**.

ANDREW DAMON, TECHNICAL MARKETING PROGRAM SPECIALIST

LEARN. SOLVE. DISCUSS.



図 6 Dissolution Exchange ポータル

医薬品開発をとりまく環境はますます複雑化しており、常に最新の溶出試験法に適応していくことは容易ではありません。Agilent Dissolution Exchange は、豊富な知識を持つ溶出試験スペシャリストとつながり、科学情報を交換し、業界の最新のガイダンスやベストプラクティスなどを入手することのできる場として活用いただけるサイトです。

溶出試験に携わる分析者の教育に役立つリソースをお探しですか？自分のペースで進められる教育コースと、現場での実際的な教育コースのどちらをご希望ですか？アジレントは、オンデマンド eセミナーを始め、お客様の教育ニーズをサポートする学習ツールを幅広く用意しています。Dissolution Exchange なら、メソッド開発、バリデーション、溶出試験器の適格性評価、成果を生むオートメーションの活用、および溶出試験に関する最新トピックについて学習することができます。

また、機器の選択から、特定剤形の試験要件とその応用、およびメソッド開発まで、幅広い質問にアジレントの経験豊富な化学者チームがお答えします。Agilent Dissolution Exchange ポータルで皆様からのお問い合わせをお待ちしています。

さらに、Agilent Dissolution Exchange ポータルでは、溶出試験に携わる世界中のユーザーが集うフォーラム、Dissolution Discussion Group (DDG) にもアクセスできます。DDG では、ユーザー同士がつながり、業界の問題、溶出試験に関する疑問、規制ガイダンスなどについて意見交換や情報共有を行えます。また、ディスカッションをリアルタイムでご覧いただける他、「Dissolution Apparatus Mechanical Qualification; 5-Year Review」、「Deaeration of Dissolution Media; What's All The Hot Air About?」、「The Dissolution Laboratory Audit, and Cross-linking of Gelatin Capsules」などをテーマとした過去 4 年間のミーティングの記録をダウンロードすることもできます。

G. BRYAN CRIST, SCIENTIFIC AFFAIRS MANAGER

ゼラチンの架橋と 酵素を用いた溶出試験

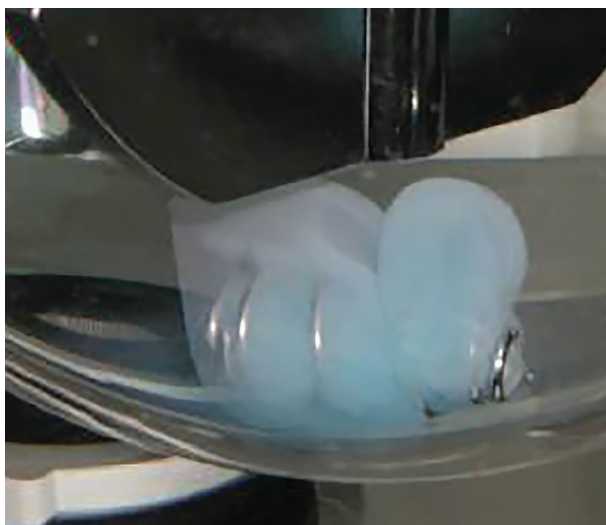


図7 薄膜形成の問題

USP (米国薬局方) の <711> Dissolution Chapter (溶出試験法) および <2040> Disintegration and Dissolution of Dietary Supplements Chapter (栄養補助食品の崩壊試験法と溶出試験法) の改定が米国 Pharmacopeial Forum 40 において発表されました (6)。これまでの Dissolution Chapter では、架橋により溶出試験に失敗した場合の 2 段階試験における酵素の効率が大きな問題点となっていました。pH 約 4.5 ~ 6.5 の中 pH 域の溶出試験液で架橋が生じるゼラチンカプセルの溶出試験においては、現行の試験法で使用されているペプシンおよびパンクレアチンに効果がないためです。この問題の解決に向けて、メリーランド州ロックビルの USP 本部で 2014 年 3 月にワークショップが開催されました。

- 架橋は「ゼラチン鎖間に形成される、単純な水素結合やイオン結合より強力な化学結合」

- 一般的には不可逆反応
- ゼラチンが不溶性になる
- 反応では、多様な化学的要因および環境要因が触媒となる (1)

架橋が生じると、ゼラチンの内面または外面に薄膜が形成され、カプセルシエルの崩壊が遅くなるか、または崩壊しなくなります。この状態は、薄いラバー状の膜またはゼラチン状の塊として目視で確認できます。安定性調査において、架橋の初期兆候を示す薄い線維状のゼラチンが観察されることもあります。

溶出試験の仕様に適合しない硬または軟ゼラチンカプセルおよびゼラチンコーティング錠剤に関する、ICH に調和された現行の USP の要件は、以下のとおりです。

「各モノグラフで試験液として pH 6.8 未満の水または溶媒が指定されている場合、同じ試験液に純ペプシンを添加することで、1000 mL あたり 750,000 単位以下の活性を生じさせることができる。また、pH 6.8 以上の試験液では、パンクレアチンを添加することにより、1000 mL あたり 1750 USP 単位以下のプロテアーゼ活性を生じさせることができる。」 (2)

この手法の問題点は、ペプシンが pH 2 近辺をピークに約 pH 4.5 まで良好な活性を示し、パンクレアチンが pH 6.8 近辺をピークに pH 6 ~ 8 の範囲で良好な活性を示すことです。すなわち、以下の活性プロットに示すように、これらの酵素は pH 約 4 ~ 6.8 の範囲で十分な活性を持たないため、この pH 範囲の試験液を必要とする製剤で問題が生じることとなります。図 8。

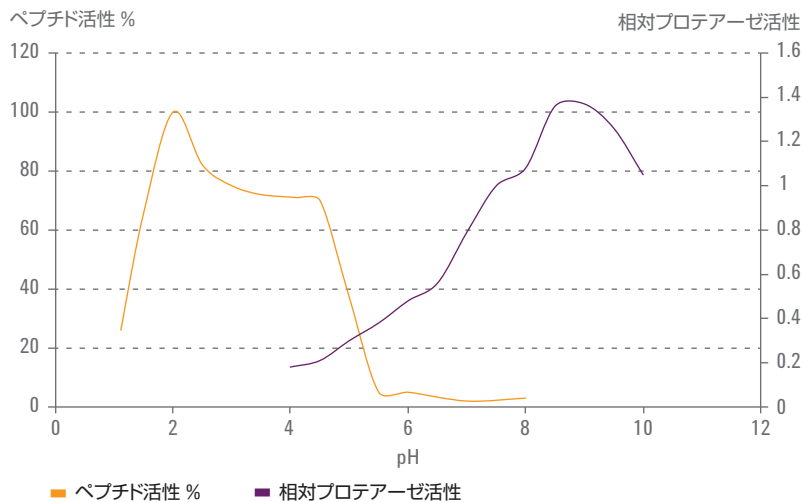


図 8 ペプチドとプロテアーゼの活性と pH の関係

USP ワークショップにおいて、中 pH 域の試験液で十分な活性を持つ新たな酵素として、パパインとプロメラインが提案されました。米国 Pharmacopeial Forum では、USP <711> Dissolution Chapter にこれらの酵素も盛り込まれたことが発表されました。パパインは緑色の未熟パパイヤに由来する酵素、プロメラインはパイナップルの幹に由来する酵素です。どちらの酵素も最適 pH は pH 約 5 であり、pH 域 4.0 ~ 6.8 で良好な活性を示します。提示された活性レベルは、パパインについては溶出試験液 1 L あたり 550,000 単位/L 以下、プロメラインについては 30 ゼラチン消化単位 (GDU) 以下です。活性の測定法は、パパインについては USP のモノグラフセクション、プロメラインについては Reagent Specifications に記載されています。また、pH 4.0 以下では、引き続きペプシンを使用することが明記されています。

溶出試験のメソッド開発段階では、酵素と溶出試験液および製剤の相互作用が、「健全な」ゼラチンカプセルを用いて行われなければなりません。架橋により、酵素を用いた追加試験を実施する場合は、Tier 2 試験に用いる適切な酵素を決定し、それを検証して文書化することになります。

参考文献

1. USP Stimuli to the Revision Process, Use of Enzymes in the Dissolution Testing of Gelatin Capsules and Gelatin-Coated Tablets – Revisions. USP-PF 40(6)
2. US Pharmacopeia 38, NF 33, Physical Test <711> Dissolution; US Pharmacopeial Convention 12610 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852
3. Use of Enzymes in Dissolution Testing, Thomas Langdon – American Laboratories, Inc., Presented at USP Workshop on Dissolution testing of Capsules, March 24-25, 2014, USP, Rockville, MD

アジレントの溶出試験器の詳細

www.agilent.com/chem/jp

本資料に記載の情報は、予告なしに変更されることがあります。

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2015

Printed in the Japan, August 1, 2015

5991-5952JAJP



Agilent Technologies