

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

NO.16-3

1 ページ

Intrinsic 法による溶出試験:
回転ディスクメソッド

4 ページ

溶出試験液の脱気:
加熱された空気について

6 ページ

dissoGUARD が提供する感光性
サンプルへの理想的な対応

7 ページ

溶出試験ディスカッション
グループ (DDG) オンライン
ミーティング

8 ページ

質疑応答

BRYAN CRIST, SCIENTIFIC AFFAIRS MANAGER, AGILENT TECHNOLOGIES, INC.

INTRINSIC 法による溶出試験: 回転ディスクメソッド

Intrinsic 法による溶出試験は、製薬会社の医薬品開発プロセスを通して、先発品か後発品かの設計にかかわらず、一定の pH での試験液、温度および表面積に関連する溶解速度の視点から、医薬品有効成分 (API) についての重要な情報を提供します。生物薬剤学分類システム (BCS)¹ は薬剤の溶解度と膜透過性の特性についての重大な情報を提供しますが、固有溶解速度は薬剤の表面積に関する溶解性を特徴づけることができます。溶解速度は一般に、溶出試験液中に存在する単位時間あたりの溶質の質量として表現されます。これが溶出流束とも表現される理由は、純粋な原薬の表面積に対して速度が正規化されるためであり、最終的には一定の溶解速度が得られます (単位: mg/min/cm²)。

API に関するこうした情報は、溶出試験プロセスが最適であることの妥当性を立証する点で製品開発プロセスに貢献します。例えば種々の方法で表面積を変更し、剤形の最適な生理的有効性を達成することなどです。通常は、0.1 mg/min/cm² 未満の固有溶解速度を持つ原薬は、溶解速度の制約を受けますが、1 mg/min/cm² を超える固有の速度を持つ場合は溶解速度による問題がない可能性が高くなります。

固有溶解速度は、特殊なパンチとダイを使用し純粋な API を高圧で圧縮し非崩壊性のディスクを作成し測定を実施します。この際、結合剤や潤滑剤など賦形剤を何も添加せずに行いますが、これは Intrinsic 法による溶出プロファイルが干渉されないようにするためです。次に、ディスク/ダイのアセンブリを、原薬を含むダイを保持するための、溶出試験器の特別なシャフトに取り付けします。その後、製剤を溶かすためにディスクを *in vivo* の胃腸の条件と同じ試験液の中に入れ、高速で回転します。試験実施中に定期的にサンプルを採取し、薬剤が線形に放出されることを実証します。サンプルは表面積が一定なため、放出を示す一次関数の傾きが、 $\text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$ で表される実際の溶解速度定数です。

固有溶解速度定数により、API 製造の一貫性に関する物理的な特性評価情報が提供され、さらに、結晶化度、結晶多形、水和および溶媒和、意図した剤形に対するそれらの影響などの情報も得られます。

次の情報は、米国薬局方 <1087> Apparent Intrinsic Dissolution² の章に記載された Intrinsic 法による溶出試験への実際的なアプローチを提供し、回転ディスクメソッド (かつての Woods 試験器) を用いた Intrinsic 法による溶出試験のハンズオン部分の実証となります。

前処理

この Intrinsic 法による溶出試験を実施するには、図 1 に示されるような試験器のコンポーネントを用意する必要があります。表面プレートは最善の結果を得るために磨き、成形体表面にくぼみがないようにします。パンチ/表面プレートはステンレスではなく硬化鋼のものを使用し、錆から守るために常時、油のフィルムで覆って保管します。試験実施前に、油は取り除く必要があります。パンチには試験後パンチが取り外しにくい場合のための穴が空いています。

溶出試験器に加えて、分析者には精確な圧力計付きのベンチトップ型プレスならびに保護眼鏡、分析用天秤、および秤量用アクセサリが必要です。



図 1. Intrinsic 法による溶出試験のための回転ディスクコンポーネント

最善の結果を得るには、成形体 (ダイキャビティ内の圧縮 API ペレット剤) の前処理に先立って、ダイ、パンチおよびシャフトを 37.0°C まで予備加熱し、溶出試験液内で温度が低下しないようにします。次に、ステンレスねじ 3 本を使って表面プレートにダイを締め付け、API を秤量します。試験中に薬剤すべてを溶出させる必要はなく、実際には試験全体を通して線形を維持するためには薬剤の最初の 10 % の溶出が対象とされます。これを超えると、成形体内への試験液の侵入や原薬の最終的な減少により、放出速度は非線形になります。したがって、20 mg の線形の放出を見たい場合は、ダイキャビティに 200 mg の API を添加します。

秤量後、ダイキャビティにパンチを挿入して、ダイキャビティ、API、およびパンチを含む表面プレートを圧力計付きの適切なラボ用プレス内に配置します。最初の試験での USP の推奨圧は、2,175 PSI (150 Bar) に相当する 15 MPa (Megapascals) です。約 1 分間一定圧を保持し、成形体の密度を固定化します。ただし、過度の圧力を加えると、結晶状態を変化させる可能性があるため注意してください。API はすべて異なる物理的品質を持つため、圧力を変えて試験を実施し、結果の一貫性確認を評価する必要があります。圧縮が終わったら、プレスからアセンブリを取り外し、表面プレートからダイキャビティを外して、パンチはそのままにして、ホルダ (シャフト) にアセンブリします。Intrinsic 法による溶出試験器のコンポーネントを図 2 に示します。

試験の前処理のために、溶出試験器から USP バスケットまたはパドルシャフトを取り外してセットアップする必要があります。高さについては、Intrinsic 法による溶出試験用の高さ設定ゲージを用いてベッセルの底部から高さ 3.8 cm (1.5 インチ) のところに事前設定する必要があります。試験液は完全に脱気し、 37.0°C に予備加熱する必要があります。

Intrinsic 法による溶出試験用ダイの付いたシャフトホルダが適切に配置できたら、ベッセルから持ち上げて、必要量、通常は 500 ~ 1000 mL の量の試験液を導入します。試験液の温度が 37.0°C で安定したら、試験液内にシャフトを下ろしてタイマーをスタートし、通常は 250 rpm で直ちに回転し始めます。成形体表面に気泡が形成されていないことをチェックします。気泡がある場合は、シャフトを軽く叩いて取り除きます。

試験を継続し、最低 5 回サンプルを採取します。初めて試行する場合には、固有溶解速度が最終的に引き出されるまで、多数のポイントで採取する場合がありますが、以降の測定では、原薬の最初の 10% を溶出させるだけでかまいません。

サンプルは USP <711> のサンプリングガイドラインに従って採取し、ろ過します。サンプルが採取されたら、製剤用に確立済みの分析測定法に準拠した UV または HPLC メソッドで測定することができます。結果はその時点までのサンプルの減少、容量の減少を補正し計算します。サンプル濃度は時間と表面積に対してプロットされ、mg/min/cm² として報告されます。直線の傾きが固有溶解速度定数です。

試験後、試験液から本装置を取り除いて、新鮮な水で直ちに洗浄します。必要な場合は、棒を使用しダイからパンチを取り外し、完全にすすぎます。直ちに乾燥させ、錆防止のために機械油でパンチと表面プレートをコーティングします。コンポーネントはすべて清潔で保護されたドライエリアに保管します。

Intrinsic 法によるアクセサリ

説明	部品番号
曝露表面積 0.5 cm ² ダイ、パンチ、シャフトおよびホルダ付き、7000E/7010、708-DS、705-DS* 用	12-4101
曝露表面積* 0.125 cm ² ダイ	12-4110
ダイのみ、曝露表面積 0.5 cm ² ダイ	12-4120
パンチ	12-4140
シャフトおよびダイホルダのみ	12-4150
表面プレート	12-4130

*表面プレートは別売りです。試験に必要なプレートは 1 枚のみです。

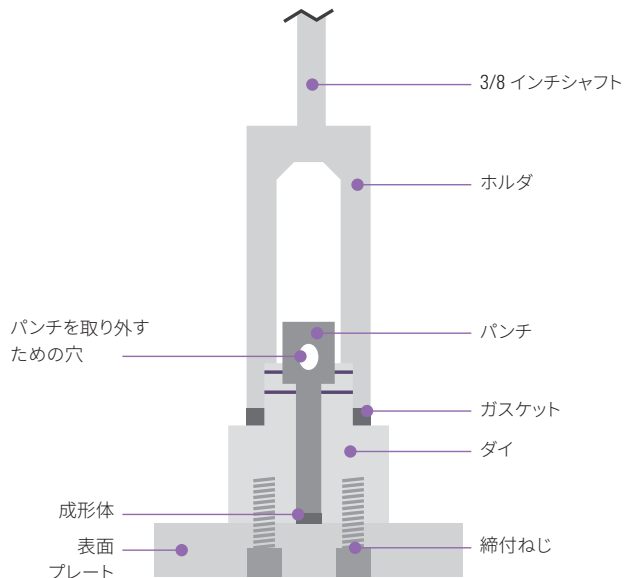


図 2. Intrinsic 法による溶出試験器のコンポーネント

この Intrinsic 法による溶出試験のビデオを用意しましたので、次の URL もご参照ください。 <https://youtu.be/miE4-JipAhg>

参考文献

1. Amidon, G.L.; Lennernas, H.; Shah, V.P.; Crison, J.R., A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability, *Pharmaceutical Research* 1995, Vol. 12, No. 3.
2. USP <1087> Apparent Intrinsic Dissolution – Dissolution Procedures for Rotating Disk and Stationary Disk, *US Pharmacopeia* 38, Rockville, MD, 2015.

BRYAN CRIST, SCIENTIFIC AFFAIRS MANAGER, AGILENT TECHNOLOGIES, INC.

溶出試験液の脱気: 加熱された空気について

脱気とは、溶出試験液から過剰な溶存ガス（主として空気）を取り除く制御プロセスです。気体の法則では、空気は室温よりも 37.0 °C の水溶液にはやや溶けにくいことが規定されているため、試験液が加熱される場合によく起こるのは、加熱された溶液から空気が出て来て、気泡が溶出試験環境の表面に認められることがあるということです。空気が溶出試験前に試験液から取り除かれれば、気泡の形成は試験中には認められないため、溶出試験環境は保存され、気泡が溶出プロセスに影響を与えることはありません。

試験液内に気泡が発生した場合、製品に大きな影響を及ぼすこともあれば、まったく影響しないこともあります。溶存ガスから影響を受けやすい製品をどうやったら知ることができるでしょうか。これは、溶出試験メソッド開発および製品別のバリデーションの中で評価する必要があります。パドル法では乱流の増加によって溶出速度が上がる場合があります。逆に、バスケット法では時として、バスケット内の流れがブロックされるため、溶出速度が下がる場合があります。これらは通常、気泡が溶出試験環境内で与える物理的なインパクトのためであり、その作用は試験によってのみ解明されます。

ほとんどのモノグラフでは、試験液の脱気は、溶存ガスによって影響を受ける製品に対してさえ要求されません。なぜでしょうか。同じ理由で、モノグラフはフィルタのブランド名、HPLC カラム、試験液の廃液量などをリストしません。すなわち、これらはメソッド開発およびバリデーションプロセスの一部であり、USP メソッドもエンドユーザー環境でバリデーションされ、メソッドがその使用目的に適していることを検証する必要があるからです。

この作用を評価する責任については、USP <711> Dissolution の章に、溶出試験液に関する注釈が次のとおり記載されています。「溶存ガスは気泡を発生させる場合があります、試験結果に影響を及ぼす可能性があります。溶存ガスが溶出試験結果に影響を及ぼす場合、試験前に溶存ガスを取り除いてください」¹

即放性の溶出試験環境は次の 3 つのもののみからなります。ベッセル、試験液、および攪拌翼。ガラスベッセルの内面には一定の平滑仕上げが施されています。パドル法で崩壊する製剤を用いた正常な溶出試験中に、溶出しない製剤は、通常は遠心運動でベッセル内を循環しガラス面に沿って滑り、時としてコーンを形成するために回転の中心のベッセルの底に沈降します。これは、溶出の初期段階にベッセルを上から見下ろし、ベッセルの内表面近くの粒子を見ることで、容易に観察できます。ベッセルの内表面が気泡で覆われている場合、莫大な量の乱流がガラスとの接合面に存在します。それが気泡という仮定の障害コースを通過して移動するため、原薬粒子の表面がより速く侵食されます。気泡で覆われたパドルは表面積が増加しているため、顕著に多くの攪拌を与えることができ、この問題を悪化させます。これらの 2 つの物理的な力は、ベッセル内の攪拌を全体的に増加させ、溶出速度を顕著に増加させるには十分です。この結果は、30 分以内に 85 % 以上が溶出する、即放性剤形の溶出試験を実施することで容易に理解することができます。もし 30 分以内に 85 % 溶出しない製品が製造された場合でも気泡で覆われたベッセル内で試験された場合、その製品はおそらく規格に適合し、出荷されることになります。

化学者としての我々の仕事は、バリデーションされ承認されたメソッドと手順を用いて試験し、最終的に規格に適合しない製品を出荷させないことです。要するに、我々のすべきことは、製品の合格を支援することではなく、製品の品質を保証することであり、これは我々のメソッドが正しく実行される場合にのみ達成可能です。

単純な脱気手順

Millipore Sterivac™ GP20 Vacuum Filtration Unit² を用いることで、USP 推奨のテクニックによる溶出試験液を数分で脱気することができます。このフィルタには加熱攪拌プレート、水分トラップ付きの真空源、低圧真空に耐えるように作られた 2 本の前処理ボトルが必要で、もちろん Sterivac™ フィルタも必要です。脱気はラボの安全な換気フード内でガラス扉を下げで行います。

真空フィルタセットアップでは、真空源に最も近い真空水分トラップが接続され、その上流には Sterivac™ フィルタが続き、フィルタには試験液に接続された入口と水分トラップに接続された出口があります。フィルタの底にはガスケットがあり、耐真空性の受容ボトルの栓に密着させます。受容ボトルの開口部が大きすぎる場合、栓に小さな漏斗を付けてもかまいません。

まず、試験メソッドに従って必要な試験液を用意し、必要に応じて pH を調節します。USP での指図どおり、試験液を 41.0 °C まで加熱した後、試験液を真空ろ過します。フィルタユニットは最大 8 つの個別フィルタを収容でき、これにより濾過表面積が大幅に増加します。試験液がフィルタを通過したら、さらに 5 分間真空を維持します。フィルタを取り外して試験液の pH を再確認し、必要ならば容量を調節します。これで、完全に脱気され準備完了です。

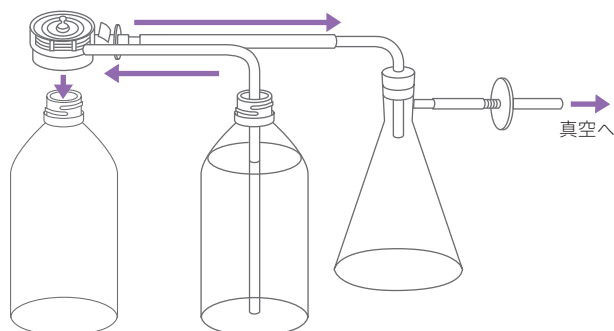


図 3. バキュームラインをセットアップします。必要があれば、インラインフィルタ (Millex®-FG₅₀ デバイス) および真空トラップを用いて、水の侵入を防ぎます。真空チューブの端を青色のチューブアダプタに接続します。真空のスイッチを入れます。液体すべてが処理されるまで、真空を維持する必要があります。



図 4. USP に準拠した典型的なラボ脱気セットアップ。

参考文献

1. US Pharmacopeia Physical Test <711> Dissolution, USP 38, 2015
2. Millipore Technical Publication P35904, Rev. D, 5/2003; Sterivac™ is a registered trademark of Millipore Corporation.

DAN SPISAK, DISSOLUTION PRODUCT MANAGER, AGILENT TECHNOLOGIES, INC.

DISSOGUARD が提供する感光性サンプルへの理想的な対応

「視覚観察は、ばらつきの原因や、溶出試験自体がばらつきの原因であるかどうかを把握するのに役立つ場合があります」: USP <1092> からの抜粋



図 5. dissoGUARD は 708-DS の下に配置され、各ベッセルの視覚的な情報を提供します。

USP の General Chapter <1092> にある上記ステートメントはまったく理にかなっていませんが、溶出試験器の前に座って試験をすべて観察している時間があるでしょうか。即放性の製品についてさえ、若干非現実的です。徐放性の場合にはまったく問題外です。

製品の大半については、剤型の投入やサンプリングなど予測可能なタイミングは容易に観察できます。

しかし、それ以外の場合はそれほど予測可能ではなく、試験実施中の異なるタイミングで発生する可能性があります。これらには異常な放出パターンあるいはカプセルシエルの崩壊や開口も含まれます。それ以外に保護や特別な照明が必要な感光性の製品は、光への曝露時に分解するのですが、その溶出試験ベッセルを適切に観察することができません。

dissoGUARD 溶出監視システムには、このような状況でのきわめて重要な証拠採取に役立つ重要な機能があります。各カメラがビデオを撮影し、重要なパラメータを監視するだけでなく、LED が動的に各ベッセルを照らします。この適応制御はプログラム可能で、白色または赤色の照明を使用することができます。オプションの、取り付けが容易なバスシールドは、感光性のあるアプリケーションのために完璧な解決策を提供します。これで、装置を完全に覆い隠すことができ、かつベッセルすべてを毎秒ビデオに録画することができます。



図 6. dissoGUARD バスシールド

dissoGUARD およびその機能の全容については、http://www.nxtbook.com/nxtbooks/agilent/dissolution_sourcebook/index.php#1 をご参照ください。本システムのお客様環境にあわせたデモンストレーションについては、溶出試験に関するホットライン、dissolution.hotline@agilent.com にご連絡ください。ぜひ、dissoGUARD をラボに早速ご採用頂き、違いをご体感ください。

BRYAN CRIST, SCIENTIFIC AFFAIRS MANAGER,
AGILENT TECHNOLOGIES, INC.

溶出試験ディスカッション グループ (DDG) オンライン ミーティング

2011 年以降、DDG オンラインミーティングが四半期に 1 度開催され、これまでに 22 回行われました。このミーティングは、ワールドワイドの溶出試験分析者のための掲示板を維持管理する、人気の高い DDG サイトを拡張したものです。DDG は分析者に自由なフォーラムを提供し、溶出試験法および関連する化学分析法や試験法開発、バリデーションについての、製薬産業界が日々抱える実際的な問題が議論されます。

DDG オンラインピックでは、年間を通して薬剤放出および溶出試験における最近の傾向を追いかけます。例えば、人気の高いピックには次のようなものがあります。溶出試験液の脱気: 加熱された空気について、溶出試験 SOP: 有言実行、言行一致、最新の USP <1092> およびその溶出試験の自動化への影響。

22 のセッションはすべて、アジレントのモデレータである Bryan Crist が参加しパネリストを招待して行われ、記録されます。次回のミーティングへの登録および記録されたセッションへのアクセスは、直接 DDG サイト、www.dissolution.com をご参照ください。また、Agilent Dissolution Exchange のサイト、<http://dissolution.chem.agilent.com/> からアクセスすることができます。DDG はアジレント・テクノロジーが後援しています。是非、ご参加ください。

質疑応答

アプリケーションまたは機器についてのご意見やご質問をお客様から定期的に頂戴しています。皆様のご参考になりそうなものを以下に抜粋致しました。

質問: USP 標準崩壊バスケットもステンレスカバーと共に使用できると理解しています。カバーの目的は何ですか。また、バスケットの上にカバーをして、製品を試験することができますか。

回答: SS ワイヤカバーについては、USP <701> Disintegration の章内のハードゼラチンカプセルの崩壊性で言及されています。そこに記載されている理由は、ディスクは通常カプセルの崩壊試験に使用しませんが、カプセルが浮遊した場合、バスケット上部から流れ出すのを防ぎ、沈めるためです。

質問: ラボの移転を現在計画中なため溶出試験器の長期保管方法について知りたいのですが、具体的な手順はありますか。

回答: バスの排水に加えて、溶出試験器および関連するサンプリング装置の表面は、清潔で湿った布で拭き取り、乾燥させます。パuffa試薬や酸が残存していないことを確認します。長期保管の場合には腐食する可能性があるためです。

サンプリングラインはすべて精製水でよくすすぎ、パージします。フルフローフィルタはサンプリングカニューラから取り外します。サンプリング装置に接続するチューブは、パージして乾燥させた後、取り外し、湿気を残さないようにします。藻類やカビの増殖が促進される可能性があります。再アセンブリする時のためにチューブおよびコンポーネントをすべてまとめておきます。

ウォーターバスもすすいで排水し、循環チューブは取り外し乾燥させます。ベッセル、シャフト、およびバスケットすべてが清潔で乾燥していることを確認します。機器類は管理された温度および湿度下で保管し、湿気や粉塵が入らないように保護材で包みます。

アジレントの溶出試験器の詳細

www.agilent.com/chem/jp

お問い合わせ先

dissolution.hotline@agilent.com

本資料掲載の製品は、すべて研究用です。本資料に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに変更されることがあります。アジレントは、本文書に誤りが発見された場合、また、本文書の使用により付随的または間接的に生じる損害について一切免責とさせていただきます。

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2016

Printed in Japan, July 25, 2016

5991-7169JAJP