



溶出試験 Apparatus 1 & 2 のための Agilent 280-DS 機械的校正システム

21 CFR part 11 コンプライアンス対応ソフトウェアを備えた
使いやすいシステム

技術概要

著者

Vinayak A.K and Dan Spisak
Agilent Technologies, Inc.

はじめに

溶出試験 Apparatus 1 & 2 の定期的な適格性評価手順に関しては以前から議論されています。米国薬局方 (USP) はプレドニゾンによる性能評価試験 (PVT) を推奨しています。一方、アメリカ食品医薬品局 (FDA) は拡張された機械的校正 (eMQ) 方式を支持して FDA および ASTM eMQ の手順¹ について言及しています。FDA は拡張された MQ を PVT^{2,3} に代わるものとして推奨しています。溶出試験システムの短期間でのモニタリングは、溶出試験結果の品質を大幅に高めるため FDA、USP いずれの手順で要求されています。最近の報告によると、純粋に機械的なオプションがより注目されてきており、多くのラボが eMQ に移行しています⁴。代替法として 2010 年に FDA が公式にガイドラインを発表して以来 eMQ は定期的適格性評価の信頼できる手法となっています。この手法ではプレドニゾンによる化学試験の必要性はなくなりますが、Apparatus 1 および 2 の物理パラメータの測定に複数の手動ツールを使用する場合は依然として時間がかかってしまいます。さらに、ベッセルの中に置いた小さなアナログ定規を読み取ることは測定値の誤った解釈を招くおそれもあります。



Agilent Technologies

Agilent 280-DS 機械的校正システム (MQS) は、MQ 実施時に直面する従来の問題の多くを克服できます。21 CFR Part 11 コンプライアンスに対応できるように設計されたソフトウェアと使いやすいハードが含まれています。Agilent 280-DS は規制環境で高速かつ正確な物理パラメータ測定を可能にします。先進的な光学センシング技術を採用した 280-DSMQS は、このシステムをきわめて正確かつ精密なものにし、リアルタイム測定および通信を提供します。直観的な Agilent 280-DS ワークステーションソフトウェアは、ユーザーの仕様によりカスタマイズされたメソッドにおいても各パラメータを着実にガイドします。このソフトウェアは 21-CFR-Part 11 の厳格なガイドラインに適合するように設計され、現在の GMP 環境で重要なデータの完全性と安全性を確保します。

設計

280-DS MQS は、ベッセルモジュール (VM) とインストゥルメントモジュール (IM) の 2 つの主なモジュールで構成されています (図 1)。VM は、回転速度、バスケットおよびシャフトのワブル、ベッセル/シャフトのセンタリング、シャフトの垂直度、ベッセルの垂直度、バスケット/パドルの高さを測定します。IM は、ベッセルプレートの水平度と振動を測定し、温度プローブ、VM、PC への接続のハブとしても動作します。各物理パラメータの測定は、調和合意された薬局方 (USP、EP、JP) および FDA/ASTM の拡張された機械的校正手順 (MQ) の要件に基づいて設計されています。

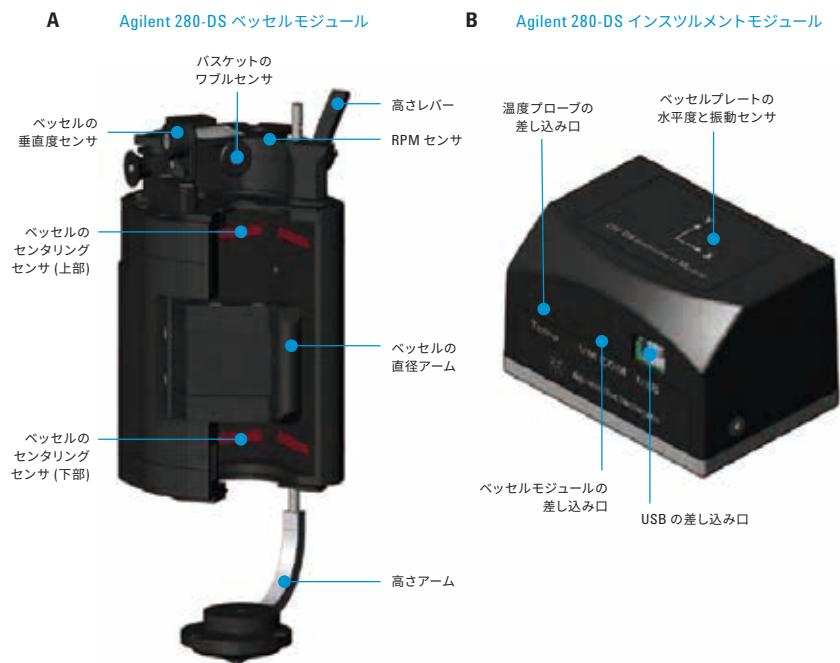


図 1. Agilent 280-DS MQS の 2 つの主要なモジュール: ベッセルモジュール (A) とインストゥルメントモジュール (B) およびそれぞれのパーツ、接続ポート、およびアクセサリ。

設定

効率的な通信のために、最初に、ソフトウェアをインストールした Windows ベースの PC またはラップトップにすべてのモジュールを接続します。この接続により、システムは即座に反応して、測定のリアルタイム記録が可能となります。一度通信が確立すると、ユーザーは適切なログイン認証情報を入力することによって 280-DS ワークステーションソフトウェアを使用できます。最初のステップは、溶出試験装置の構成の詳細情報の入力です。入力情報には、機器メーカー、システム ID、すべての関連するアクセサリ (例えば、パドルやバスケット) の個別のシリアル番号が含まれています。アジレント/Varian/VanKel 社の機器は直接接続でき、機器の構成の詳細が自動的にダウンロードされます。詳細情報の入力が終了する

と、メソッドエディタツールを使用してユーザー固有の要件を基に目的のメソッドを作成することができます。実行する手順を正確に識別できるように、適切なメソッド名を入力します。あらかじめインストールされている ASTM や FDA の機械的校正の仕様や許容値を選択するか、ユーザーの要求に適合するように独自の仕様と許容値を定義することもできます。

一度機器の構成やメソッドのファイルが作成されると、後で簡単に呼び出して使用することができます。適格性評価のためにファイルを作成する必要はありません。最初に作成したファイルの変更はすべて記録され、改定履歴と監査証跡はソフトウェアに組み込まれた機能を使用して完全に追跡することができます。

操作

280-DS ワークステーションソフトウェアは、目的の試験に合わせてメソッドと装置をユーザーに選択するように促します。溶出試験装置 1 および装置 2 どちらにおいてもユーザーはシャフトタイプ (パドルまたはバスケット) を選択でき、測定するアクティブポジションを指定できます。試験を開始する前に、ユーザーは選択済みのパラメータと許容値をもう一度確認することができます。メソッドの確認の後、試験シーケンスが開始されます。その後、グラフィックとテキストの解説付きの一連のステップによってユーザーをガイドします (図 2)。

適切なモジュールを (ソフトウェアの指示通りに) 正しく配置すると、光センサと内蔵ゲージがすべての作業を行うのでユーザーは PC での作業に向かうことができます。これは測定プロセス全体を簡素化するだけでなく、このデバイスの使用時にきわめて優れた再現性をもたらします。測定は視覚的な解釈の余地が排除され、定量化可能なデータが試験間で一貫した方法で生成されます。

各測定での AS FOUND は、それぞれの試験パラメータの現在のオンラインの読み取り値として表示されます。試験中にユーザーは各パラメータをモニタし、規格外のすべての結果を

確認することができます。必要な場合にはさらに説明を提供するために適切なコメントが追加できます。コメントはドキュメント化され最終レポートに記載されます。

試験の終了時に完了メッセージが表示され、ユーザーはその時点で適格性評価日を更新することができます。試験シーケンス中にエラーが発生すると、コンプライアンス上、理由が記録された場合のみユーザーは試験をキャンセルできます。試験完了後にソフトウェアが最終レポートを作成し、安全なデータベースに自動保存します。このレポートは印字することも PDF としてエクスポートすることもできます。

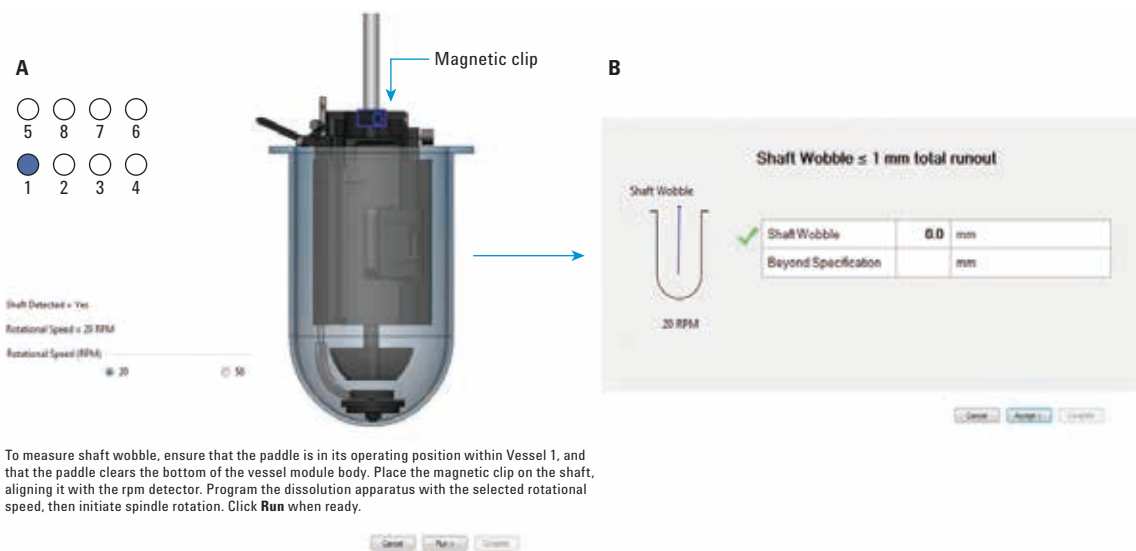


図 2. 280-DS ソフトウェアはテキストとグラフィックを示し、各パラメータ測定を通してユーザーをガイドします。

データ確認

280-DS ワークステーションソフトウェアを使用すると履歴データを容易に検索できます。ユーザーは最終データを広範囲にわたって確認でき、さまざまなフィルタ (例えば、データの範囲、機器 ID、オペレータ、ラボ、レポートステータス) を適用して目的の情報とレポートをカスタマイズすることができます。レポートフィルタ機能は、機器や日付範囲を指定した具体的なデータが必要となる監査時には特に有用です。

試験についてのすべての情報がレポートにドキュメント化され、溶出試験 Apparatus の情報、測定済の試験パラメータ、許容値、最終結果 (つまり、合格/不合格) が記載されています (図

3)。確認が完了すると、ユーザーはドキュメントに電子署名することができます。すべてのレポートは他の場所に別のファイル形式でエクスポートすることができます。

このソフトウェア独自のトレンド機能を使用し、すべての履歴データにパターンがあるかどうかを解析できます。この優れた機能により、規格外の結果をもたらす前に潜在的な問題や課題を特定して解決することができます。例えば、特定のバスケットワブルがそれ以前の 3 回の測定で増大した場合 (しかし、まだ不合格ではない場合)、このバスケットを交換または装置に対して調整することができます。トレンド機能は、特定の位置で規格外データが発生した場合、ラボ内での調査時に意味のあるデータを提供します。

時間の節約

280-DS MQS は個別の手動ツールと比べると、測定時間を大幅に短縮します。パドルまたはバスケットの場合、ASTM または FDA MQ 手順全体が約 15 分で終了します。6 か月ごとに装置は徹底的に評価されますが、eMQ の最終目標は装置を最高の条件で維持することです。FDA および ASTM の手順では、機械的校正の頻度をラボで設定することを要求しています。280-DS により、ラボでは物理的パラメータをより高い頻度で、おそらく 1 週間とか 1 か月ごとに測定できるようになり、確実に装置の完全性を高めて潜在的な故障または大規模な故障調査の必要性を回避することができます。この使用速度により、280-DS はさらに高速で適格性評価を実行できるようになり、日々必要な価値のある情報である機器の状態をわずか数分で提供できます。

Method ID: 2_2_Qbd Disso MQS1
Database Server: 5CG51534NLDISSOLUTION

Test ID : 3
Test Started : 9/30/2015 2:06:11PM

Date 9/30/2015 Operator AGILENTak000001 Status PASSED

Dissolution Apparatus: Manufacturer Agilent Technologies Model # 709-DS Serial # MY13488412

MECHANICAL QUALIFICATION REPORT SHEET - PADDLE APPARATUS

Calibration Parameter	Point of Measurement	Results	Tools Used	Specifications
Vessel Plate Level		μ 1: <u>-0.2°</u> μ 2: <u>-0.2°</u>	Agilent 280-DS IM S/N MY15282016	≤ 0.5° from horizontal
Shaft wobble	2 cm above top of paddle.	1: <u>0.4 mm</u> 2: <u>0.4 mm</u> 3: <u>0.4 mm</u> 4: <u>0.3 mm</u> 5: <u>0.7 mm</u> 6: <u>0.2 mm</u> 7: <u>0.2 mm</u> 8: <u>0.5 mm</u>	Agilent 280-DS VM S/N MY15282015	≤ 1.0 mm total runout
Shaft verticality	Along shaft Record results at 2 points that are 90° apart.	μ 1: μ 2: 1: <u>-0.2°</u> <u>-0.3°</u> 2: <u>-0.3°</u> <u>-0.2°</u> 3: <u>-0.2°</u> <u>-0.2°</u> 4: <u>-0.2°</u> <u>-0.1°</u> 5: <u>-0.3°</u> <u>-0.3°</u> 6: <u>-0.2°</u> <u>-0.1°</u> 7: <u>-0.2°</u> <u>-0.3°</u> 8: <u>-0.2°</u> <u>-0.2°</u>	Agilent 280-DS VM S/N MY15282015	≤ 0.5° from vertical

図 3. Agilent 280-DS eMQ レポートの機能。

Agilent 280-DS MQS の 使いやすい機能

280-DS MQS は、従来の MQ 測定で使用される手動ゲージに比べて個々の測定の完全性を高めるデバイスです。表 1 に、これらの主要な特長と利点をまとめて示します。

表 1. Agilent 280-DS MQS の主要な特長。

特長	利点
Agilent 280-DS MQS は、ドライブユニットとベッセルプレート間にスペースのあるすべての溶出試験装置に使用できます。	アジレント社の機器だけでなくさまざまなブランドの溶出試験機器に対して同じ測定ツールを使用できます。
ソフトウェアは RS-232 ケーブルを使用してアジレント、Varian、VanKel 社の装置を制御できます。	RPM、ワブル、振動の測定のためにシャフト回転を動作させる必要がありません (図 4A)。また、この接続により Agilent 280-DS はこれらの装置のシリアル番号や識別番号をダウンロードすることができます。
Agilent 280-DS は適切に配置されると、すべての作業を実行します。革新的なセンシング技術を使用し信頼性および再現性のある測定値を提供します。	ユーザーに関係なく測定値は同じで、ばらつきが低減され一貫性および効率が高くなります。
各パラメータの定量値が記録され、ソフトウェアインターフェースを使用してリアルタイムで表示されます。	手動ゲージの判読が不要です。さらに、リアルタイムフィードバックにより、ユーザーは機器の条件を最適化したり必要な調整ができます。
丈夫でコンパクトな設計の Agilent 280-DS のインストゥルメントモジュールとベッセルモジュール。	測定コンポーネントを安全に保護することで、堅牢で信頼性のあるシステムを提供できます。
カスタム仕様の防護キャリングケースが付属。	Agilent 280-DS のコンポーネントの安全な輸送および保管を提供します (図 4B)。
Agilent 280-DS ワークステーションソフトウェアには、拡張された MQ パラメータと規制項目に基づく許容値があらかじめインストールされています。	FDA または ASTM 手順に適合する試験を短時間でセットアップして実行できます。また、ユーザーは内部要件に適合させるためにカスタムパラメータおよび許容値を設定することができます (図 5)。
すべての Agilent 280-DS 試験の記録を、さまざまなフィルタリング基準を使用して表示でき、カスタマイズされたレポートを簡単に作成できます。	装置、データ範囲などに固有のデータを簡単に呼び出すことができます。ラボの監査に特に有用です。
Agilent 280-DS ワークステーションソフトウェアのトレンド機能は各ポジションの個別パラメータの性能をモニターするための有用なツールを提供します (図 6)。	ユーザーは特定のパラメータの測定値を長い時間にわたってモニタし、仕様から外れる前に問題を検出/解決することができます。

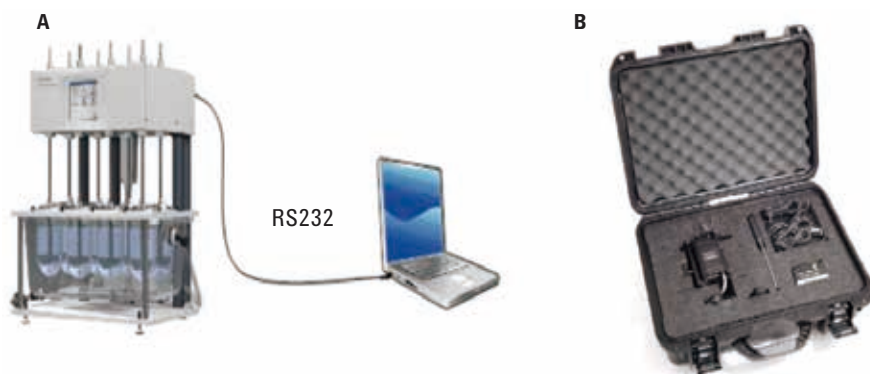


図 4. A) Agilent 280-DS ワークステーションソフトウェアと Agilent 708-DS 溶出試験 Apparatus との接続を示すイメージ。
B) カスタム仕様の防護キャリングケースに収納された Agilent 280-DS MQS。

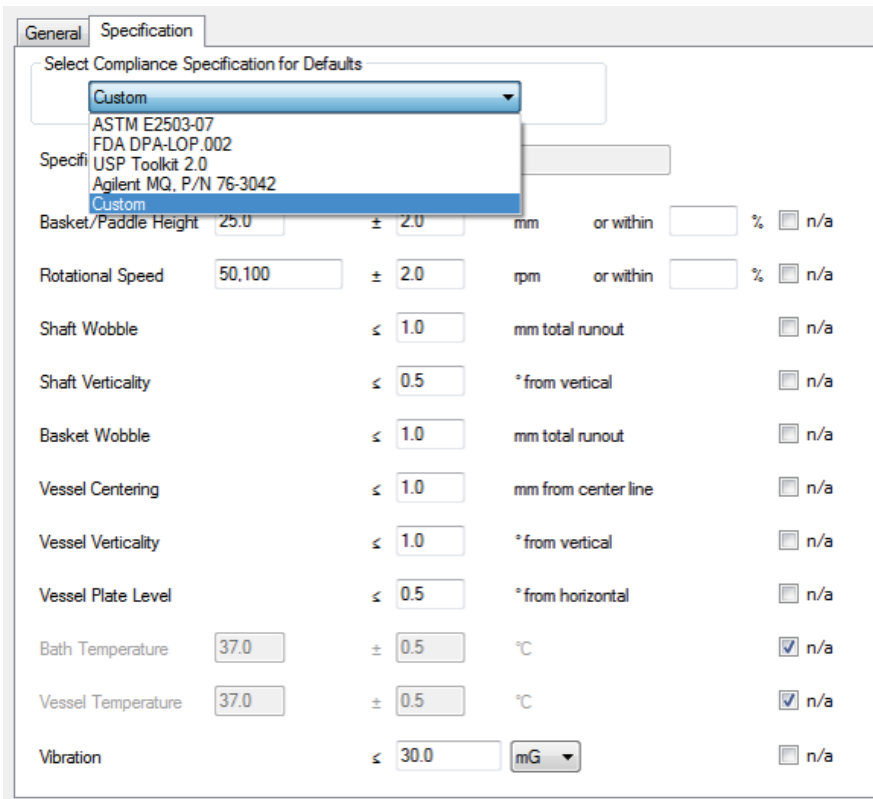


図 5. 機能をカスタマイズして、ASTM、FDA、USP ツールキット手順から特定のパラメータを選択できます。

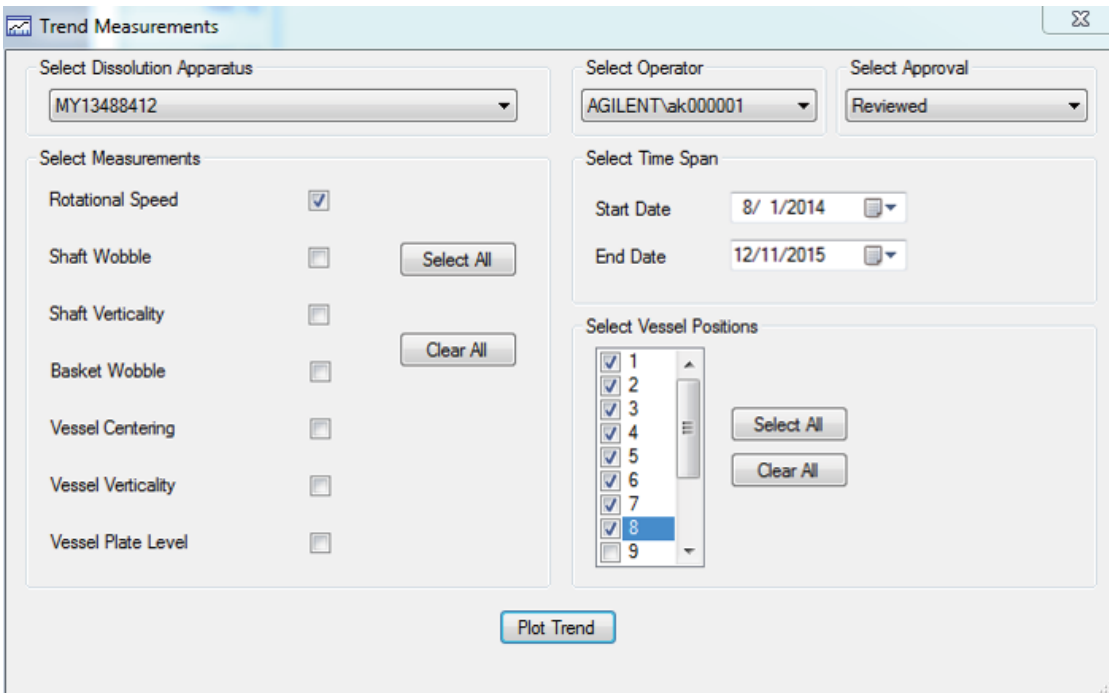


図 6. RPM 測定の特レンド機能の例。

Agilent 280-DS MQS の 21 CFR Part 11 コンプライアンス機能

連邦規則集の第 21 章第 11 条 (21 CFR Part 11) は、電子記録や電子署名に関するもので、作成、変更、維持、保存、回復、転送が電子フォームで行われる記録に適用されます⁴。いくつかのコンプライアンス要件を、280-DS ワークステーションソフトウェアの適合する特長 (図で表示) とともに以下に示します。

- **ユーザーアクセス (図 7A および 7B):** 21 CFR Part 11 コンプライアンスの目的のために、溶出試験ワークステーションソフトウェアは Windows の機能を使用して、(a) アクセスが権限を持つ個人に制限されること、(b) 同じ組み合わせのユーザー ID とパスワードを異なる 2 人の個人が持たないこと、(c) パスワードを定期的にチェック、取り消し、改定すること、(d) ユーザー ID やパスワードの権限のない使用を防止するために保護が実装されていることを確実にします。

- **安全で、コンピュータで作成した、タイムスタンプ付き監査証跡:** 電子記録を作成、保存、変更するオペレータの入力や作業の日時を独立して記録します。電子記録に対する変更により以前に記録した情報が隠蔽されることはありません (図 8)。

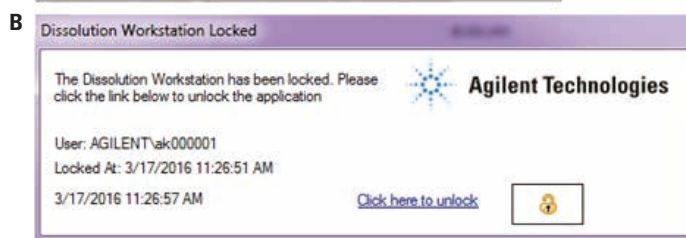
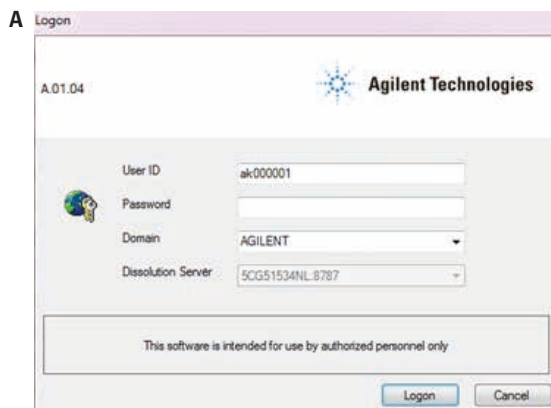
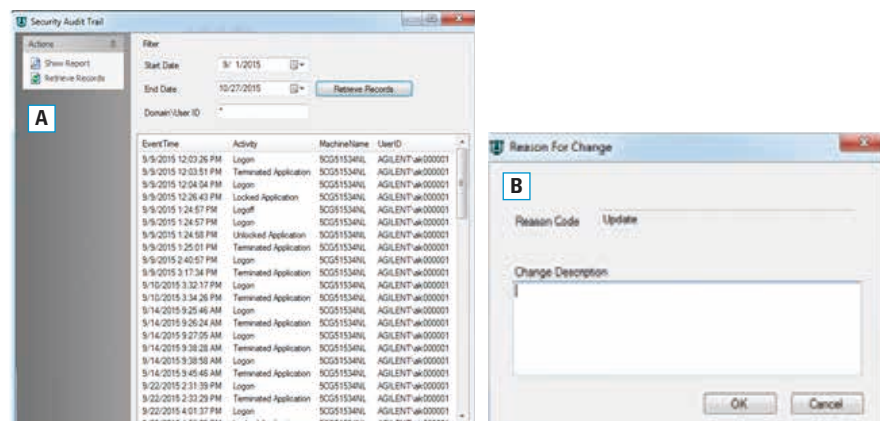


図 7. A) ユーザーアクセスのスクリーンショット。
B) アプリケーションをロックすることによって権限のないアクセスを制限。



C

Change report for Method ID 2
Database Server: 5CG51534NLDISSOLUTION

Parameter	Version 1 AGILENT\ak000001	Version 2 AGILENT\ak000001
Time	9/30/2015 11:56:45 AM	9/30/2015 11:58:02 AM
Reason Code	Created	Updated
Change Description	Method Created	included more specificaion to increase the stringency of method
Document ID	XcgOB1IOJRfMV sR4OLA93Jftzg=	z5d+jRTZnxBsQwbZEMYNKkVu3VM=
Compliance Specification	FDA DPA-LOP.002	Custom

Specification Changes		
Difference	Test	Specification
Added	Vessel Plate Level	Limit = 0.5
Added	Vibration	Limit = 30.0

図 8. A) 記録の検索のためのオペレータの入力とカレンダーベースのフィルタを表示するセキュリティ監査証跡ウィンドウ。B) ユーザーがメソッドを変更または更新した場合には表示されるポップアップウィンドウ。
C) 同一メソッドの 2 つのバージョンの詳細の要約と比較を示すレポート。

- 署名の明示:** 電子署名の記録には、署名者の印字氏名、署名が実行された日時、署名に関連する意味 (例えば、確認、承認、責任、作成者) をすべて明確に示す署名に伴う情報が含まれています (図 9)。
- 試験レポートの確認:** ソフトウェアは 280-DS システムで実行したすべての試験について完全な履歴を保持しており、21 CFR Part 11 の技術要件である(a) 当局による検査、確認、複写に適した人間が読める形式と電子形式の両方で記録の正確で完全なコピーを生成できること、および (b) 記録保存期間での正確で時宜を得た検索を可能にする記録の保護を満たしています (図 10)。



図 9. 電子署名の表示。

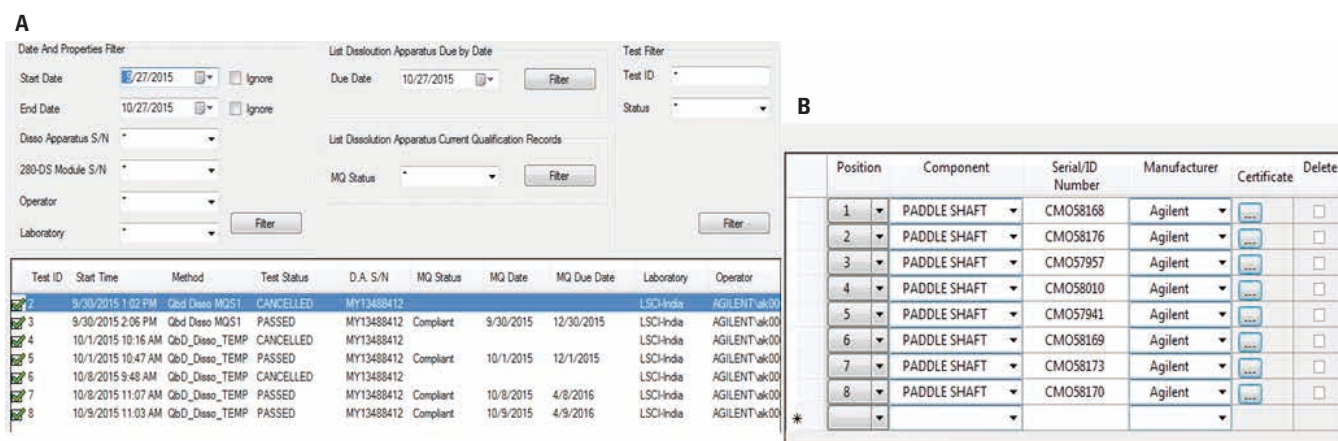


図 10. A) ユーザーがレポートを検索する場合に適用できるさまざまなフィルタを示したレポート機能。試験状況、メソッド、シリアル番号、ラボ、オペレータについての情報の表示。B) シャフトの個別のシリアル番号と各シャフトの証明書を添付した場所を示す記録機能。

結論

Agilent 280-DS MQS と Agilent 280-DS ワークステーションソフトウェアは、USP 溶出試験 Apparatus 1 (バスケット) および 2 (パドル) の効率的でトラブルのない機械的校正ツールです。このシステムの特長は、2つの重要な品質、使いやすさとコンプライアンスに準拠していることをベースとしています。280-DS は、機械的校正プロセス全体の時間を約 30 分にまで短縮し、同時に測定の正確さと品質を高め、溶出試験に対してきわめて優れた完全性を付加します。データ測定のために光学センシング技術を統合することによって、測定における推測やばらつきを排除して、結果を向上させ新たな溶出試験の適格性評価を確立できます。

参考文献

1. Agilent technologies practical solutions newsletter Volume 11, issue 1 http://www.agilent.com/cs/library/periodicals/public/5991-0073ENUS_low_res.pdf
2. Redefining Dissolution Qualification – An in depth Examination of the USP PVT and the ramifications of moving to a fully mechanical qualification, *Agilent Technologies LCGC Whitepaper*, publication number 5991-6754EN.
3. FIP Position Paper on Qualification of Paddle and Basket Dissolution Apparatus, AAPS http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2802143/pdf/12249_2009_Article_9291.pdf
4. Proper Implementation of Enhanced Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2, *Agilent Technologies*, publication number 5990-9866EN, May 1, **2012**.

ホームページ

www.agilent.com/chem/jp

カスタムコンタクトセンタ

0120-477-111

email_japan@agilent.com

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、医薬品医療機器等法に基づく登録を行っておりません。本文書に記載の情報、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, October 4, 2016 (based on July 1, 2016)

5991-7007JAJP



Agilent Technologies