

溶出試験器における変動要因と FDA が提言する機械的校正

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

2010 年 4 月より、溶出試験器の稼動性能確認試験基準が大きく変更されました。

それに伴い弊社では、従来の USP 標準錠剤を使用した化学的校正だけでなく、機械的校正も実施しています。

そこで 2009 年 6 月にセミナーにて弊社が発表させていただきました、機械的校正と溶出試験の変動要因の資料を掲載させていただきます。

詳細に関しては、電話およびホームページよりお問い合わせ下さい。

富山産業株式会社

TEL06-6371-2637 FAX06-6372-0843

<http://www.toyamas.co.jp/>

溶出試験における変動要因と FDA が提言する機械的校正

セミナー資料(2009年6月)

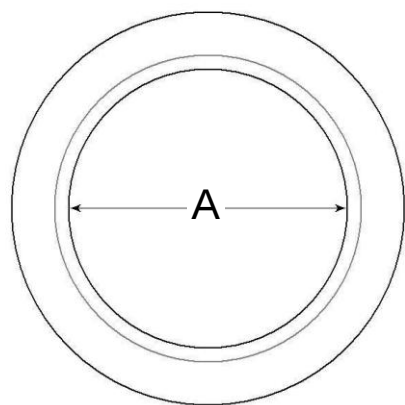
富山産業株式会社

講演の概要

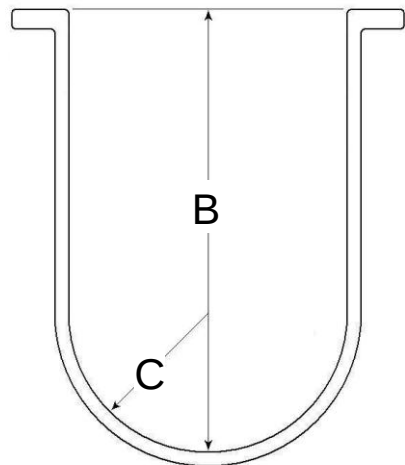
1. 溶出試験法の規定
2. 溶出試験器の校正と稼働性能
3. 溶出試験の変動要因
4. 溶出試験器の機械的校正

溶出試験器の規格

◆ ベッセル



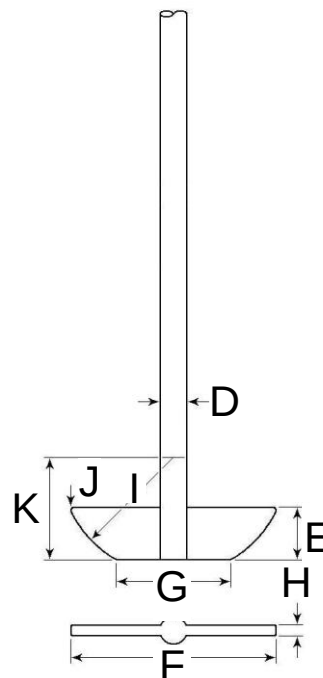
A: 内径
98 mm – 106 mm



B: 高さ
160 mm – 210 mm

C: 円底部半径
(規定外)
49 mm – 53 mm

◆ パドル



D: シャフトの直径
9.4 mm – 10.1 mm

E: 攪拌翼の高さ
19.0 mm $\pm$ 0.5 mm

F: 攪拌翼の上端幅
74.0 mm – 75.0 mm

G: 攪拌翼の下端幅
42.0 mm $\pm$ 1.0 mm

H: 攪拌翼の厚味
4.0 mm $\pm$ 1.0 mm

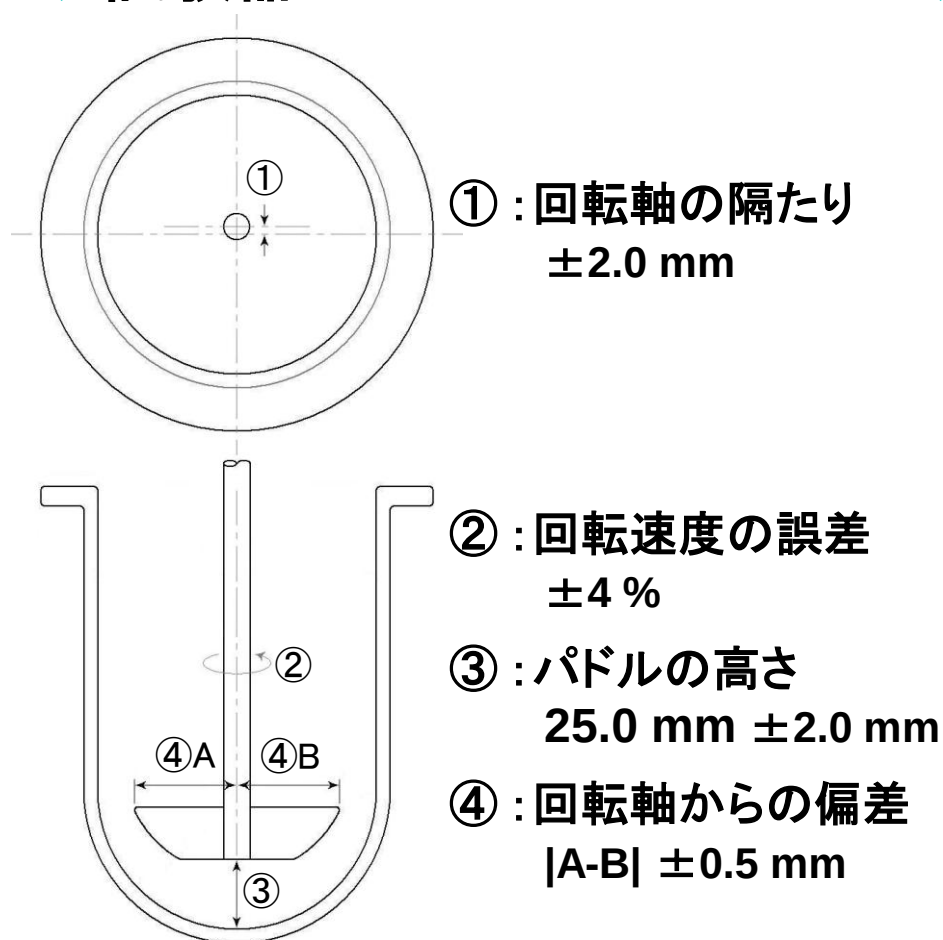
I: 攪拌翼の側部半径
41.5 mm $\pm$ 1.0 mm

J: 攪拌翼の先端半径
1.2 mm $\pm$ 0.2 mm

K: 攪拌翼の底部距離
35.6 mm $\pm$ 1.0 mm

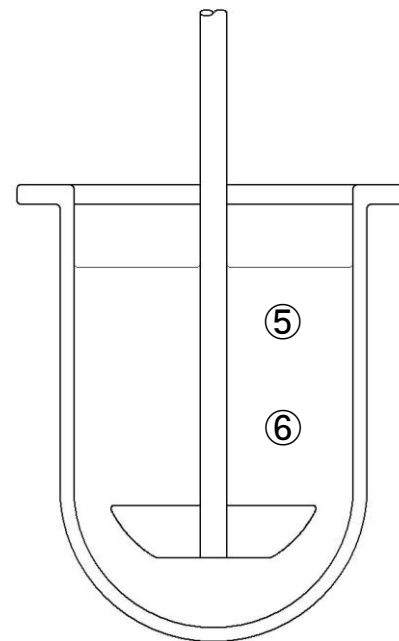
溶出試験法の規定 試験操作の規定

◆ 試験器



◆ 操作

- ⑤ : 試験液の量
 $\pm 1.0 \%$
- ⑥ : 試験液の温度
 $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$



校正の実施と方法

◆ 校正（適格性評価）はGMP規則の要求事項

● 校正の実施時期

- ・ 装置を導入したとき
- ・ 適切な間隔（定期点検）
- ・ 装置を移設したとき
- ・ 装置に大きな変更が加えられたとき（修理など）

◆ 校正には機械的方法と化学的方法がある

● 機械的校正

ベッセルの中心度、パドルの高さ、シャフトの偏心度などを計測して調整

● 化学的校正

USP標準錠剤を用いて試験を実施

- ・ 崩壊型製剤用 10 mg プレドニゾン錠剤
- ・ 非崩壊型製剤用 300 mg サリチル酸錠剤

◆ 現実には機械的校正の後に化学的校正を実施

化学的校正の問題点

◆ 問題はUSP標準錠剤の長期安定性と許容値設定にある

● 経時変化

時とともにパドル法では低めの回転バスケット法では高めの結果がでる傾向

● 幅広い許容値

共同実験をもとに判定基準を設定していることに由来
同一ロットでも変更されることがある

・ 10 mgプレドニゾン錠剤(P0E203)

パドル法 : 30 % - 57 %

回転バスケット法 : 47 % - 82 %

◆ FDAは化学的校正に代えて厳密な機械的校正を提言

The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2
- Current Good Manufacturing Practice (CGMP) <Draft Guidance>

● 校正の手順

DPAが作成した「溶出試験装置1および2の機械的適格性評価」

溶出試験器の稼働性能

- ◆ 機械的方法で適切に校正された同一機種装置では、プレドニゾン標準錠剤の溶出率に大きな変動は認められない
- ◆ USP標準錠剤の許容範囲があまりにも広すぎ、化学的校正で装置の稼働性能を適切に評価できるのか疑問

室内再現条件実験によるプレドニゾン標準錠剤(P0E203)の溶出率

装置(NTR-6200A)：6水準、P0E203の許容値：30 % - 57 %

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	No.6
Vessel 1	33.8 %	32.1 %	33.1 %	32.2 %	31.1 %	32.9 %
Vessel 2	33.5 %	32.0 %	33.7 %	34.0 %	34.4 %	35.1 %
Vessel 3	33.5 %	32.7 %	35.4 %	32.5 %	31.0 %	34.1 %
Vessel 4	35.2 %	34.2 %	33.2 %	33.7 %	32.7 %	32.8 %
Vessel 5	33.5 %	33.9 %	35.7 %	30.9 %	32.5 %	34.2 %
Vessel 6	34.2 %	33.5 %	32.1 %	34.2 %	33.4 %	33.9 %

6ベッセルの平均溶出率 : 33.36 % 95 %信頼区間[32.73 %, 33.99 %]
 装置間の変動(RSD) : 1.19 % 95 %信頼区間[0.74 %, 2.92 %]
 装置内の変動(RSD) : 3.34 % 95 %信頼区間[2.67 %, 4.46 %]
 室内再現精度(RSD) : 3.54 % 95 %信頼区間[2.84 %, 4.71 %]

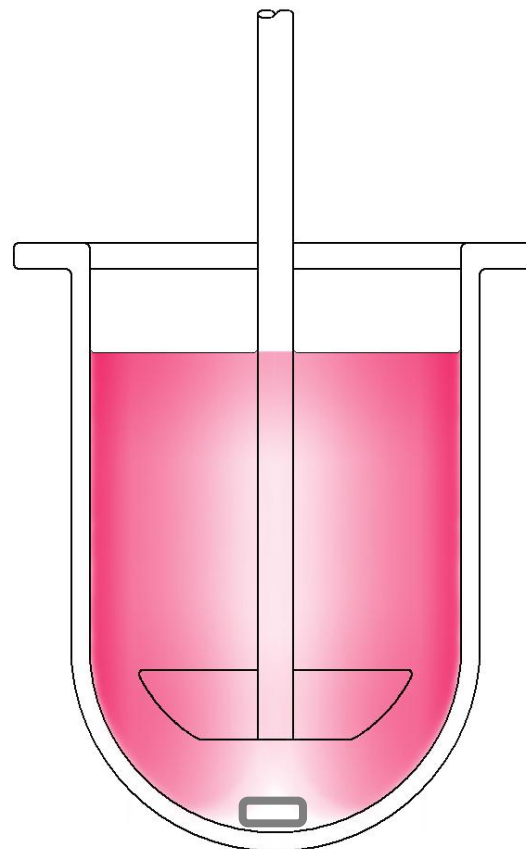
溶出試験の変動要因

◆ 試験液流に影響を及ぼす要因

- パドルの深さ
- 回転軸の隔たり
- ベッセルの傾き(回転軸の傾き)
- 装置の傾き
- シャフトの振れ
- 回転速度の振れ
- 装置の揺れ

◆ その他の要因

- 試験液温度
- 溶存ガス濃度
- 試料製剤位置

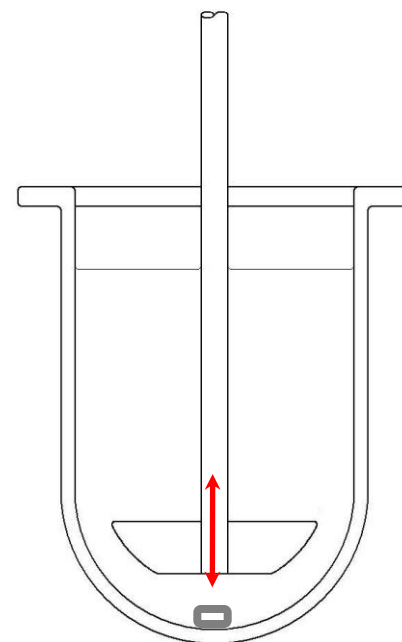
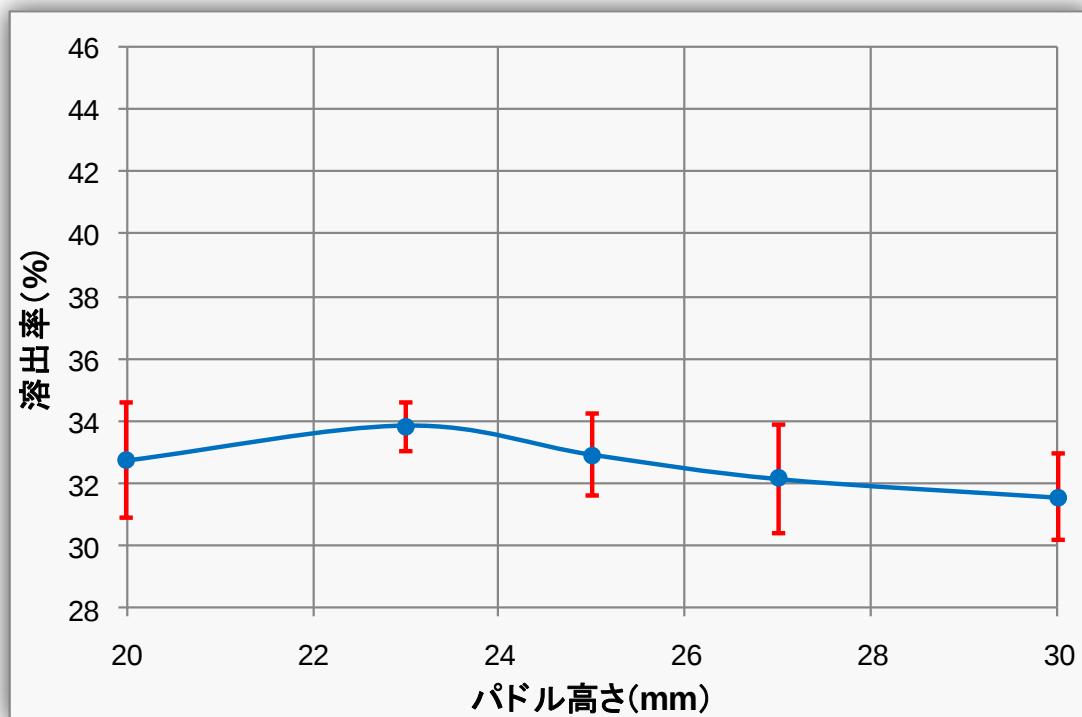


試験液流

溶出試験の変動要因 パドルの深さ

- ◆ パドルの位置が高いほど溶出率が低くなる
- ◆ ただし、25 mm $\pm$ 2 mmの範囲では有意といえる差はない

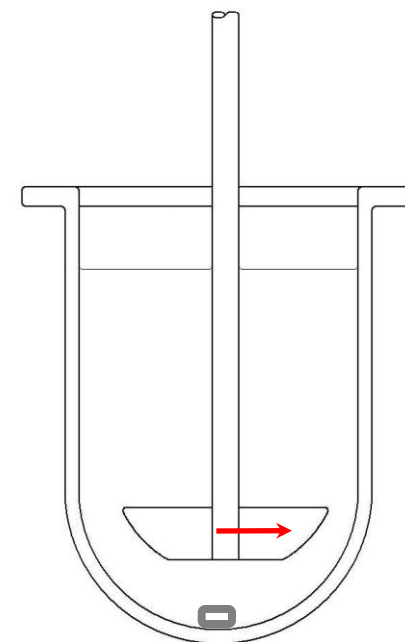
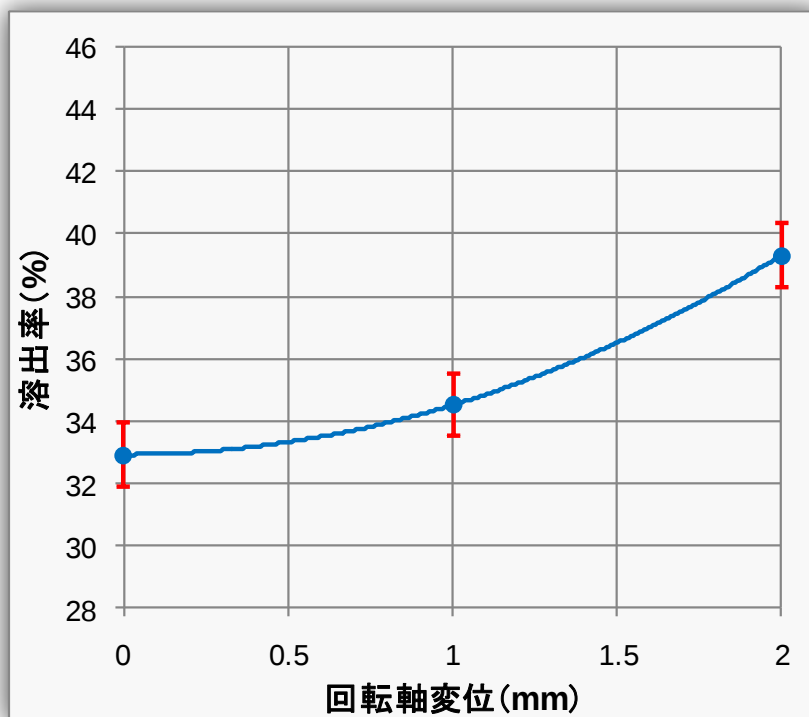
プレドニゾン標準錠剤の溶出率に及ぼすパドル高さの影響
6ベッセル平均溶出率とその95%信頼区間



溶出試験の変動要因 回転軸の隔たり

- ◆ 回転軸がベッセルの中心軸から離れるほど溶出率が高くなる
- ◆ 2 mm以上のズレで有意な差が認められる

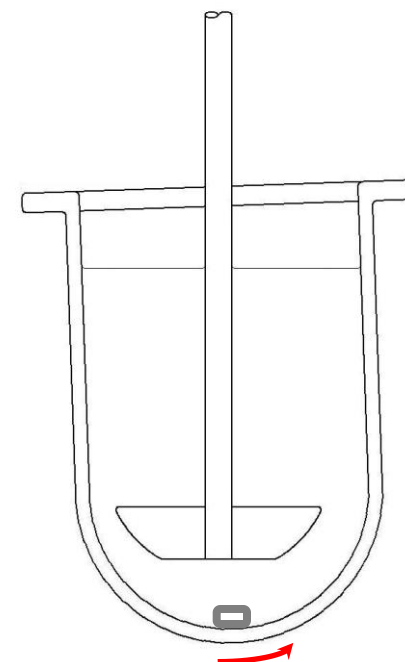
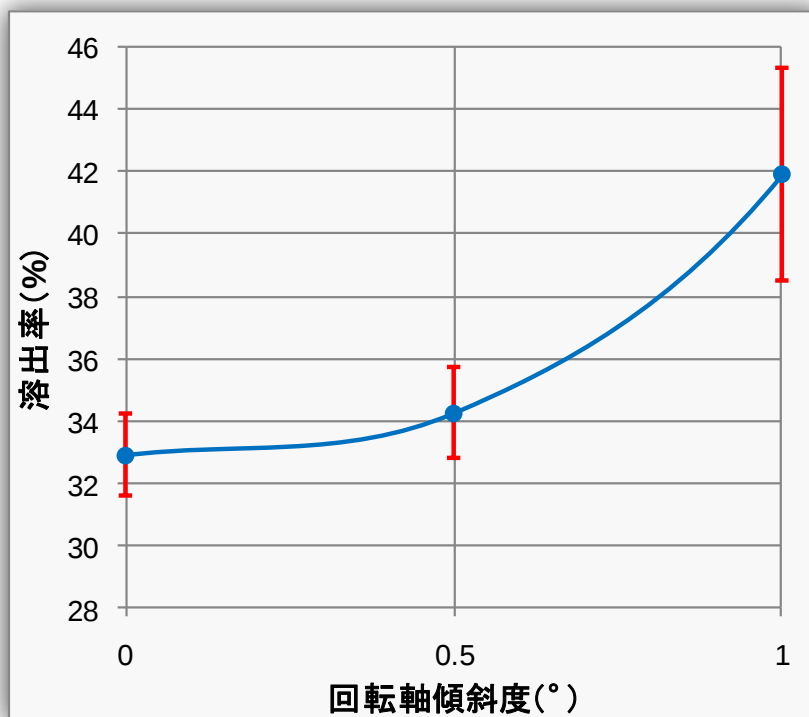
プレドニゾン標準錠剤の溶出率に及ぼす回転軸ズレの影響
6ベッセル平均溶出率とその95%信頼区間



溶出試験の変動要因 ベッセルの傾き

- ◆ ベッセルが傾くほど溶出率が高くなる
- ◆ 1° 以上の傾きで明らかに有意な差が認められる

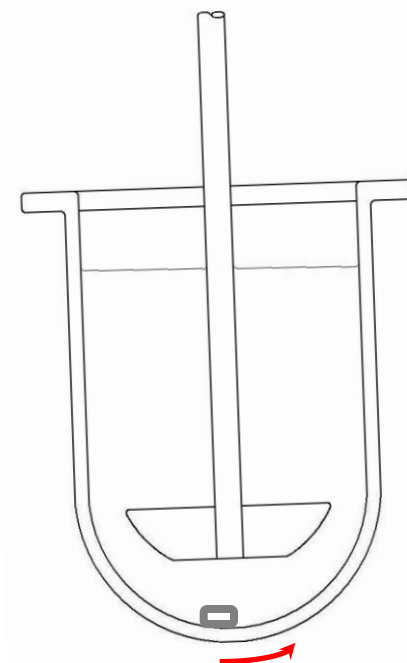
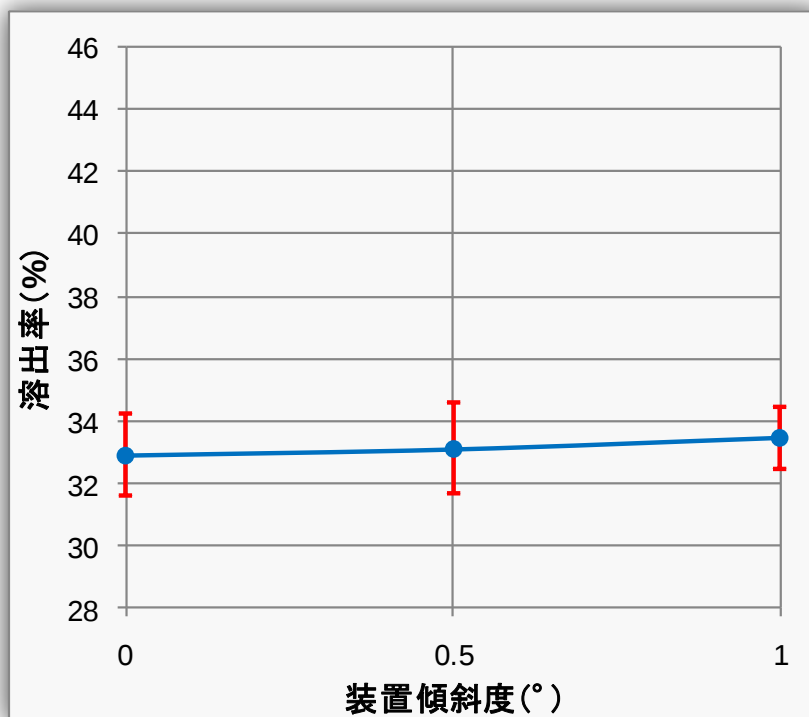
プレドニゾン標準錠剤の溶出率に及ぼすベッセルの傾きの影響
6ベッセル平均溶出率とその95%信頼区間



溶出試験の変動要因 装置の傾き

- ◆ 装置が傾くほど溶出率が高くなる
- ◆ ただし、1°程度の傾きでは有意な差は認められない

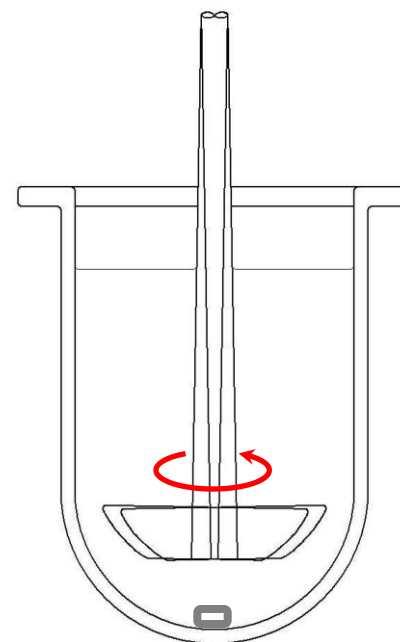
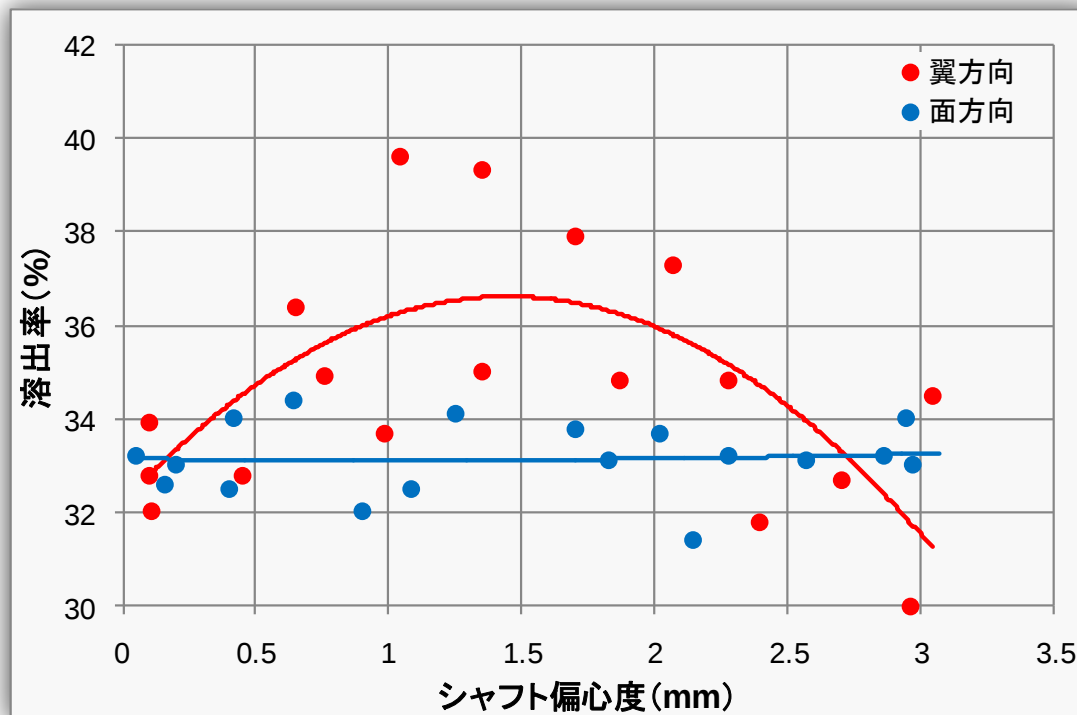
プレドニゾン標準錠剤の溶出率に及ぼす装置の傾きの影響
6ベッセル平均溶出率とその95%信頼区間



溶出試験の変動要因 シャフトの振れ

- ◆ 攪拌翼方向では、1.5 mm程度の振れで溶出率が最も高くなる
- ◆ 攪拌翼面方向では、振れの影響がほとんど見られない

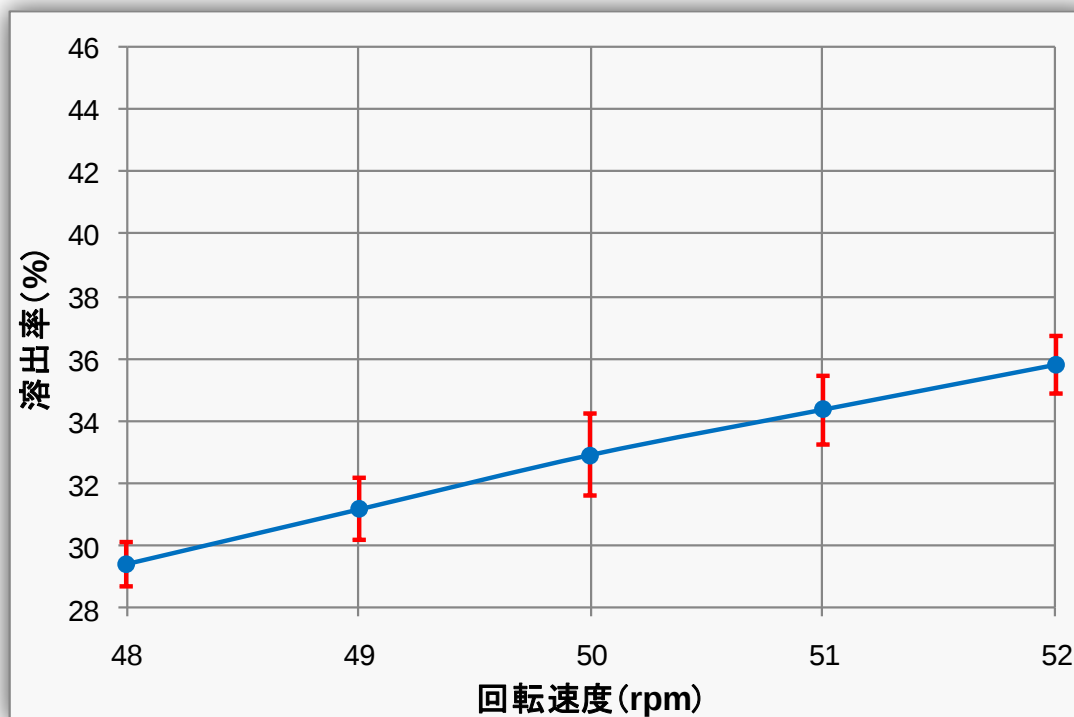
プレドニゾン標準錠剤の溶出率に及ぼすシャフトの振れの影響



溶出試験の変動要因 回転速度のズレ

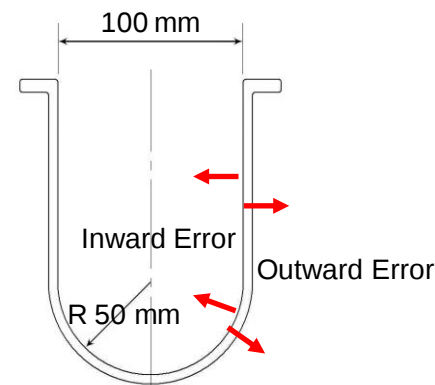
- ◆ 回転速度が速くなるほど溶出率が高くなる
- ◆ 薬局方の規定では誤差 $\pm 4\%$ だが、一般の装置では設計上 1% 以下

プレドニゾン標準錠剤の溶出率に及ぼす回転速度の影響
6ベッセル平均溶出率とその95%信頼区間



溶出試験の変動要因 ベッセルの形状

- ◆ 理想形状からの歪みが 1 mm 程度あっても溶出率に有意な差は認められない



プレドニゾン標準錠剤の溶出率に及ぼすベッセル形状の影響

Type 1 (normal)	Maximum Error		Dissolution
	inward	outward	
Vessel 1	0.17 mm	0.60 mm	34.2 %
Vessel 2	0.10 mm	0.57 mm	34.8 %
Vessel 3	0.04 mm	0.55 mm	31.7 %
Vessel 4	0.20 mm	0.74 mm	33.5 %
Vessel 5	0.01 mm	0.84 mm	34.1 %
Vessel 6	0.01 mm	0.77 mm	36.4 %
Average			34.1 %
RSD			4.52 %

Type 2 (corrected)	Maximum Error		Dissolution
	inward	outward	
Vessel 1	0.05 mm	0.01 mm	32.0 %
Vessel 2	0.07 mm	0.01 mm	32.1 %
Vessel 3	0.12 mm	0.01 mm	34.6 %
Vessel 4	0.05 mm	0.02 mm	33.3 %
Vessel 5	0.09 mm	0.02 mm	33.9 %
Vessel 6	0.06 mm	0.02 mm	31.5 %
Average			32.9 %
RSD			3.71 %

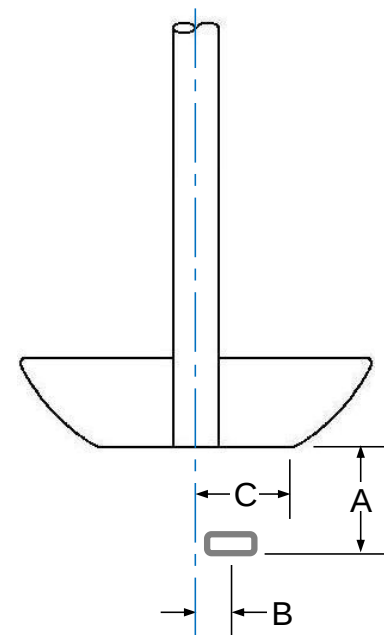
平均溶出率の差の検定 : T 値1.5142 (T 境界値2.2622)

機械的校正の要点

◆ 錠剤の回転軸からのズレが重要な変動要因

- 併行精度 (RSD) 5% のとき、6 ベッセルの平均溶出率が未処理の 32.9% に対し有意水準 5% で有意差がないと認められるのは 30.8% から 35.0% まで
- 機械的校正により回転軸からのズレを制御する

要因	処理	錠剤の位置		翼半径 C	溶出率 (* 回帰値)
		A	B		
未処理	- - -	25.0 mm	0.0 mm	21.0 mm	32.9 %
パドルの深さ	2.0 mm	27.0 mm	0.0 mm	21.0 mm	32.2 %
	- 2.0 mm	23.0 mm	0.0 mm	21.0 mm	33.8 %
軸の隔たり	1.0 mm	25.0 mm	1.0 mm	21.0 mm	34.5 %
	2.0 mm	25.0 mm	2.0 mm	21.0 mm	39.3 %
ベッセルの傾き	0.5°	24.4 mm	0.9 mm	21.0 mm	34.3 %
	1.0°	23.8 mm	1.8 mm	21.0 mm	41.9 %
装置の傾き	0.5°	25.0 mm	0.4 mm	21.0 mm	33.1 %
	1.0°	25.0 mm	0.9 mm	21.0 mm	33.5 %
シャフトの振れ (翼方向)	0.5 mm	25.0 mm	0.0 mm	21.3 mm	34.7 %*
	1.0 mm	25.0 mm	0.0 mm	21.7 mm	36.2 %*
シャフトの振れ (面方向)	0.5 mm	25.0 mm	0.0 mm	21.0 mm	33.2 %*
	1.0 mm	25.0 mm	0.0 mm	21.0 mm	33.3 %*



溶出試験器の機械的校正

機械的校正の項目

◆ 回転軸のズレに関する項目

- パドルの高さ : パドルの深さの調整
- ベッセルの中心度 : 回転軸の隔たりの調整
- ベッセルの垂直度 : ベッセルの傾きの調整
- シャフトの垂直度 : 回転軸の傾きの調整
- シャフトの偏心度 : 回転軸の振れの調整

◆ その他の項目

- 回転速度の正確さ
- 試験液温度の正確さ

1. ASTM E2503-07, *Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus*.
2. DPA, *Mechanical Qualification of Dissolution Apparatus 1 and 2*. (<http://www.fda.gov/cder/Offices/OTR/default.htm>)

溶出試験器の機械的校正 ベッセルの垂直度

◆ 手順

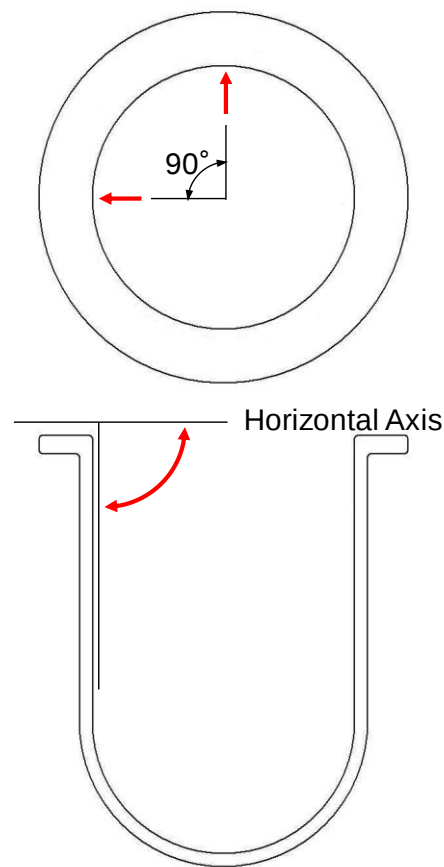
- ベッセル内壁の円柱部に傾斜計を上下に当て、傾斜度を計測
- 90°離れた位置で同様に計測

◆ 基準

- 2点とも $90.0^\circ \pm 1.0^\circ$ (FDAガイダンス推奨値)

◆ 調整

- ベッセル縁の下にシム(テープなどの詰め具)を敷いて調整



溶出試験器の機械的校正 シャフトの垂直度

◆ 手順

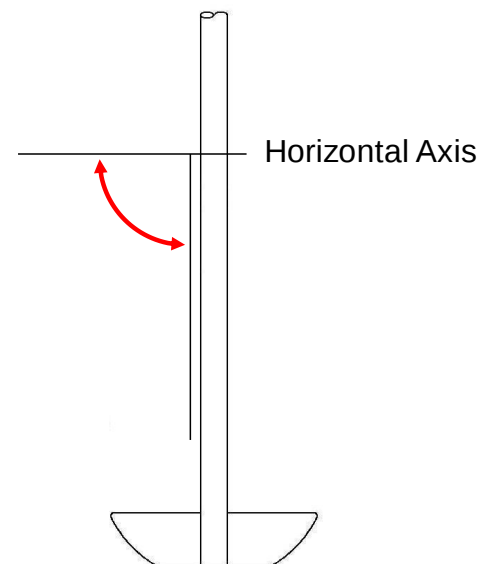
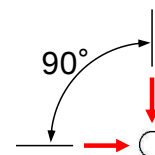
- シャフトの側部に傾斜計を上下に当て、傾斜度を計測
- 90°離れた位置で同様に計測

◆ 基準

- 2点とも $90.0^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ (FDAガイダンス推奨値)

◆ 調整

- 装置の脚の高さ(レベルアジャスター)を調整



溶出試験器の機械的校正 ベッセルの中心度

◆ 手順

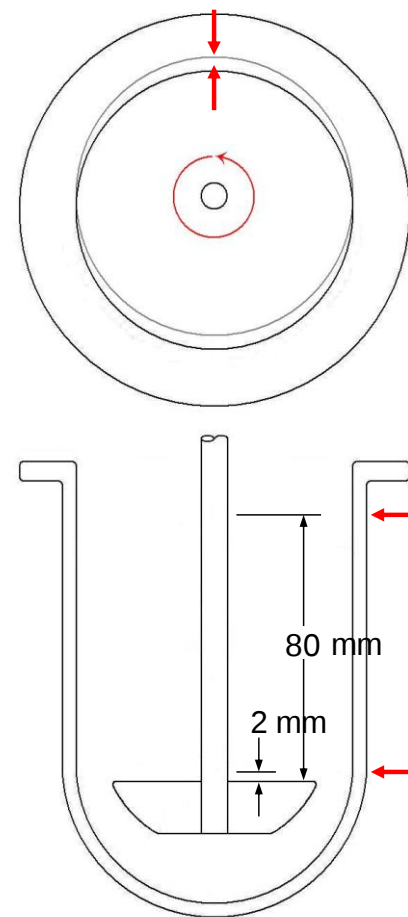
- 攪拌翼上部80mmの位置にダイヤルゲージ(シャフト付き専用治具)を取付
- ダイヤルゲージを一回転させ、振幅を計測。計測値を2で除す
- 攪拌翼上部2mmの位置にダイヤルゲージ(シャフト付き専用治具)を取り付け、同様に計測

◆ 基準

- 2点とも2.0 mm以下(JP, USP, EP規定値)
- 2点とも1.0 mm以下(FDAガイダンス推奨値)

◆ 調整

- ベッセル固定具の位置を調整



溶出試験器の機械的校正

シャフトの偏心率

◆ 手順

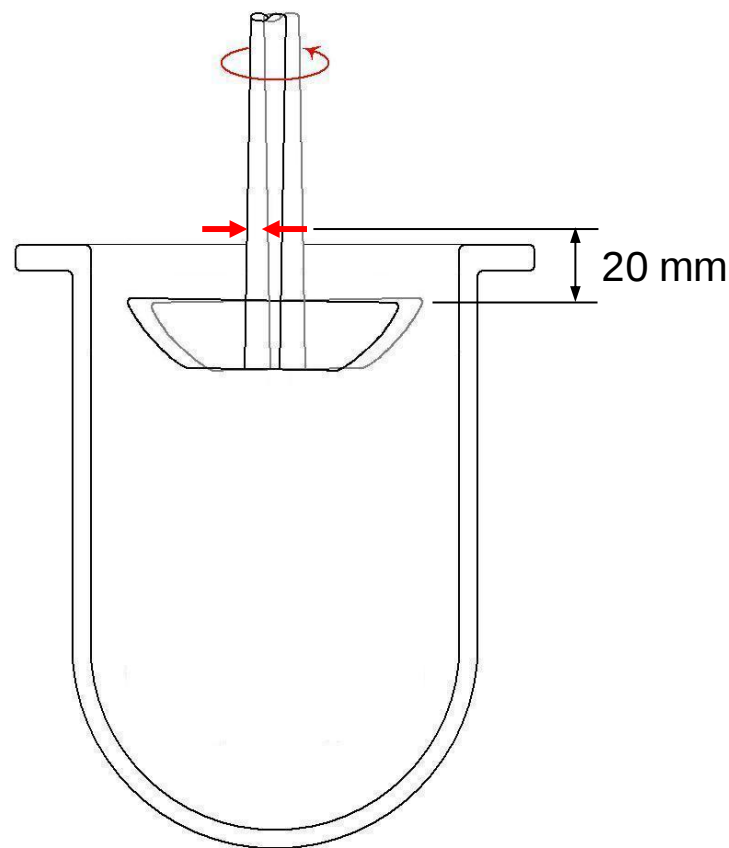
- 攪拌翼上部20mmの位置がベッセルから出るまでシャフトを上昇
- 10rpmの回転速度でシャフトを回転
- シャフト側面にダイヤルゲージを当て振幅を計測

◆ 基準

- 1.0 mm以下 (FDAガイダンス推奨値)

◆ 調整

- シャフトを交換



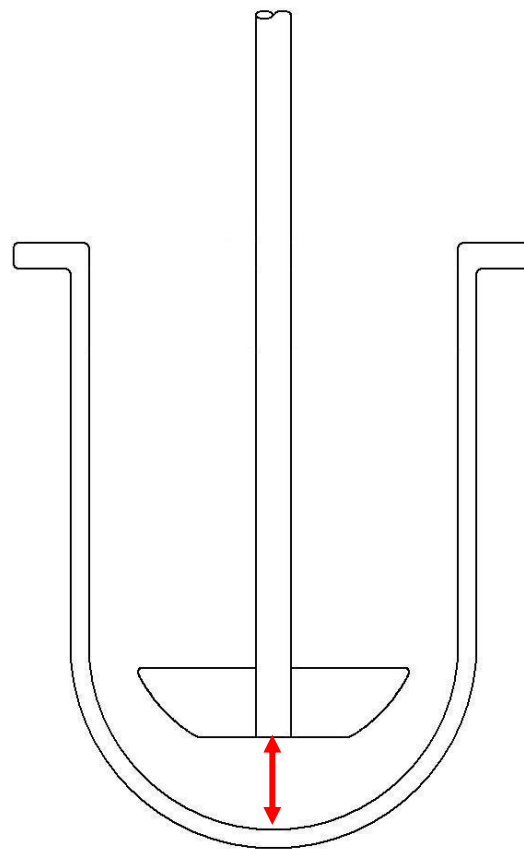
溶出試験器の機械的校正 パドルの高さ

◆ 手順・調整

- シャフトを少し上昇
- 25.0mmに設定されたデプスゲージ(専用治具)をベッセル底部中心に配置
- パドル下端がデプスゲージに接触するまでシャフトを下ろし固定

◆ 基準

- 25 mm $\pm$ 2.0 mm (JP, USP, EP規定値)
- 25 mm $\pm$ 2.0 mm (FDAガイダンス推奨値)



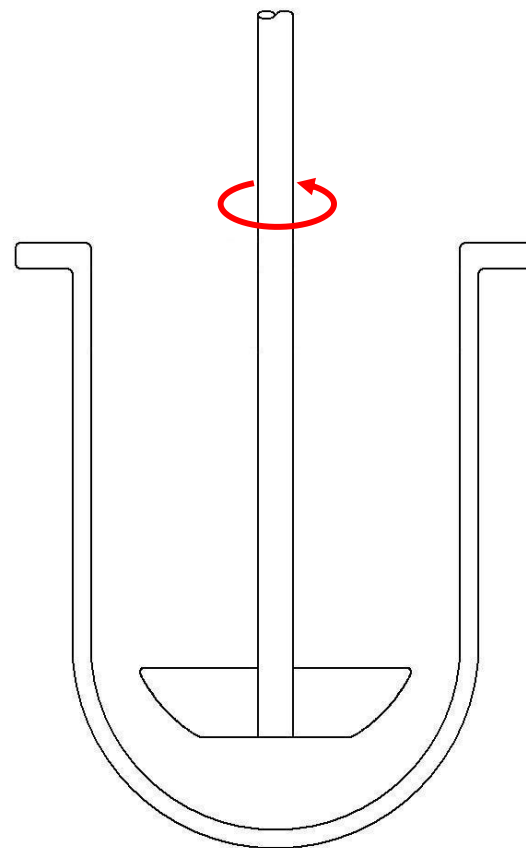
シャフトの回転速度

◆ 手順

- シャフトを使用下限（例えば50rpm）の速度で回転
- シャフトの軸方向に回転計を当てて計測（回転計の方式によってはシャフトの側部に当てる）
- シャフトを使用上限（例えば200rpm）の速度で回転させ、同様に計測

◆ 基準

- 誤差 $\pm 4.0\%$ (JP, USP, EP規定値)
- 誤差 ± 2.0 rpm (FDAガイダンス推奨値)



まとめ

- ◆ 溶出試験器の校正に関し、FDAは厳密な機械的手法をもって従来の化学的手法に代えることを提言
- ◆ この提言は溶出試験器の稼働性能の実態に照らし理解できる
- ◆ 溶出試験の変動は主に試料錠剤の回転軸からのズレに起因
- ◆ 機械的校正では、このズレを起こす要因を校正し調整することが重要