（東京医薬品工業協会研修講演会）

# 製剤試験に関する今後の展望

（大阪医薬品協会説明会）

# 溶出試験を巡る最近の動き

国立医薬品食品衛生研究所
薬品部
四方田千佳子

# Outline

- 製剤試験法について現在の状況
- 第15改正日本薬局方溶出試験法
- 溶出試験装置のバリデーション
- 製剤試験法について今後の課題

# 日局15一般試験法 6.製剤試験法

6.01　眼軟膏剤の金属性異物試験法
6.02　製剤均一性試験法
6.03　製剤の粒度の試験法
6.04　制酸力試験法
6.05　注射剤の採取容量試験法
6.06　注射剤の不溶性異物試験法
6.07　注射剤の不溶性微粒子試験法
6.08　点眼剤の不溶性微粒子試験法
6.09　崩壊試験法溶出試験法
6.10　溶出試験法
（7．容器・包装材料試験法　注射用ガラス容器，プラスチック製容器，輸液用ゴム栓）

# 15改正日局までに国際調和に達した製剤試験法

- 製剤均一性試験法
- 注射剤の採取容量試験法
- 注射剤の不溶性微粒子試験法
- 崩壊試験法
- 溶出試験法
- 錠剤の摩損度試験法（参考情報）

**一般試験法：製剤試験法**

製剤規格試験法として設定されるもの

規格外の試験法 → **参考情報**

# 製剤均一性試験法

質量偏差試験の適用条件の設定

閾値　（25mg，25%）

有効成分濃度RSD ≦ 2.0%

（日局では質量偏差試験の設定は，
200mg以上で主薬含量70%以上を目安）

含量の変動に応じた判定計算値の計算方法導入

98.5%-101.5%の含量変動

増量仕込みへの対応

T=100%の場合（Tは製造時の目標含量）

$98.5 \leqq \overline{X} \leqq 101.5$　　$M = \overline{X}$

T＞100%の場合

$98.5 \leqq \overline{X} \leqq T$　　$M = \overline{X}$

# 注射剤の不溶性微粒子試験

- 乳剤性及び懸濁性注射剤に適用
  溶媒を加えて溶解させると透明になる場合等
- 試料数　統計学的に適切なサンプリング
- 試験環境に関する記載追加
- 試験に使用する容器数の規定追加
  **25mL**以上：個々の容器
  **25mL**未満：**10**容器以上

# 注射剤の採取容量試験

- **14**局では実容量　であった.
  過量規定は製品の特性に応じて決められることとなった.

- **14**局の過量の記載は日局技術情報**JPTI (2006)**
  に掲載して残すこととなった.

- 採集容量試験では実際の試験方法が記載された.

- プレフィルドシリンジでは，目標容量が中心となる
  分布となると考えられ，このままの試験法の適用は要注意.

# 崩壊試験法

- 速放性，腸溶性製剤の区分と試験法の設定
- 装置のサイズの変更
  （全ての局方が包含されるように変更された）
- 試験液の量の変更
  試験器が最上　網面が液面から**15mm**以上下
  試験器が最下　網面が底から**25mm**以上上
- 補助盤　使用に際しては各条に規定
  （台形の深さは**USP**からの改定案で
  変更される予定．**1.5mm-1.8mm**）

# 溶出試験法

-装置-　　１４改正　　１５改正

バスケットの網

| １４改正 | １５改正 |
| --- | --- |
| 36号ふるい<br>目開き　0.425±0.017mm<br>線径　0.29±0.02mm | 溶接により貼り合わされた網<br>目開き　0.36～0.44mm<br>線径　0.25～0.31mm　（USPとじ） |

パドルとシャフトが2分割できるパドルシャフト

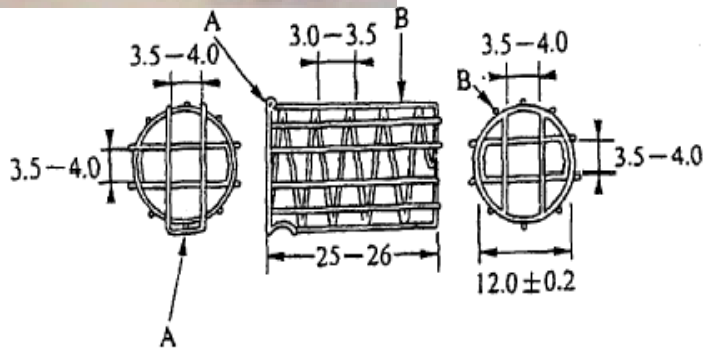
| １４改正 | １５改正 |
| --- | --- |
| 記載無し | 使用可能になった |

シンカー

| １４改正 | １５改正 |
| --- | --- |
| JPシンカーのみ | 不活性な針金を数回巻いた小さなものまたはバリデートされたシンカーを使用してもよい．JPシンカー例示 |

# シンカー　JPシンカー以外のもの

日本薬局方15局では，任意の形のものの使用が認められた．




A:耐酸性針金の止め金

B:耐酸性針金の支柱

シンカーの形状が溶出性に影響を
与えるため，医薬品各条に形状の記載が必要

従来から局方で使用が認められていたシンカー
（JP仕様）

# 操作・判定

・試験中，容器にはふたをし，適度な間隔で容器内の試験液の温度を確認する．

問：蓋をした状態で温度を測定しなければならないか？

・即放性製剤
医薬品各条で***Q***値が規定されている場合は判定法**1**に従い，その他の場合は判定法**2**に従う．

| 個数 | 判定基準 |
|---|---|
| 6 | 個々試料からの溶出率が$Q$＋5%以上. |
| 6 | 12個(S1+S2)の試料の平均溶出率≧$Q$, $Q$－15%未満のものがない. |
| 12 | 24個(S1+S2+S3)の試料の平均溶出率≧$Q$, $Q$－15%未満のものが2個以下, $Q$－25%未満のものがない. |

問　Q値の設定法？

USP，FDAにもまだ明確なQ値の設定法のガイドは無い

# Setting Dissolution Specifications

*Robert C.Wojcik , Dissolution Technologies, AUGUST 1997*

Parametric approach

$$Q + 5\% = \bar{x} - k \cdot s$$

$\bar{x}$ : mean release

$k$ : factor

$s$ : standard deviation of the released values

Nonparametric approach

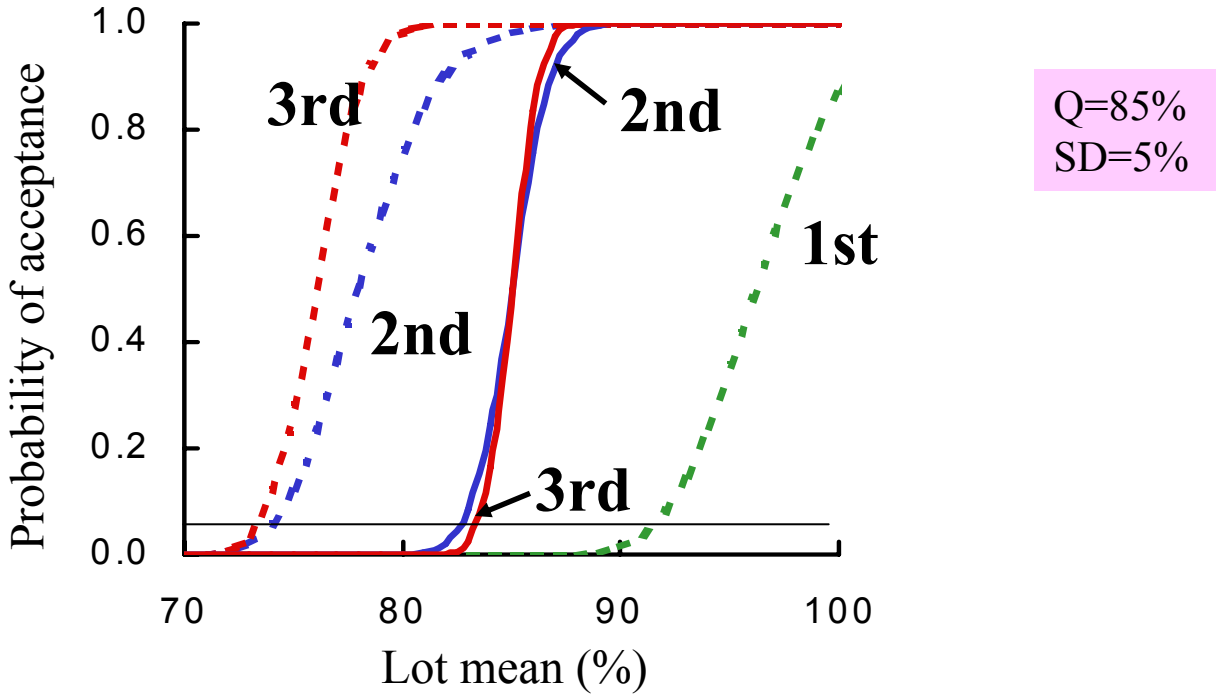
Order the unit results from smallest to highest and select the m$^{th}$ smallest value($x_m$) for one sided distribution-free tolerance limits.

$$Q + 5\% = x_m$$

# Examination of Selection of Immediate Release Dissolution Acceptance Criteria

*Jeffrey D.Hofer, Vivian A. Gray , Dissolution Technologies, February 2003*

# Q値による判定の問題点




水準S1　合格するのは大変厳しく，Q値を低く設定しないと合格しない.
水準S2　合格するのは，とても容易で，製品の品質保証に役立たない.
水準S3　合格率は第2ステップと類似しており、ステップの意味がない.

# USP,EPにおけるQ値に関する記載

USP<1092>The Dissolution Procedure:Development and Validation

Acceptance criteria

典型的Q値は75%~80%　80%以上は一般には設定しない.

EP　Dissolution test for solid dosage forms

Guidance on Dissolution testing

Dissolution Specification for Oral Dosage Forms

Conventional-release dosage forms

別に規定する他，75%である.

ほとんどの場合，45分以内に75%以上溶出する.

より長い時間がかかる場合には

# Q値の判定法に関するJPからの改定案

計数規格と計量規格（平均値）

　現行のJP15の規格の一回目を削除し、

　二回目以降の判定基準を、サンプルサイズを変えて適用する.

**Criteria for the dissolution tests**

| | | Limits | | Number for | |
|---|---|---|---|---|---|
| Stage | Sample size | mean | individual | acceptance | rejection |
| S1 | 6(6) | Q | Q-15 | 0 | 2 |
| S2 | 6(12) | Q | Q-15 | 1 | 2 |
| | | | Q-25 | 0 | 1 |

PDGに改正案を提出予定

Qの記号を使用するのは混乱を招く → J ?

# 溶出試験の一部改正

日局**15**第一追補で改正

パドル法の装置　：．．．．．試料が浮く場合には，らせん状に数回巻いた針金のような，化学的に不活性な材質でできた小型の締め付けないシンカー又は例として図6.10-2aに示したシンカーを用いることができる．また，それ以外のバリデートされたシンカーを用いることもできる．

♦　シンカーを使用することが規定されている場合，シンカーは別に規定するもののほか，図6.10-2aに示したものを用いる．♦

## USP<1092>The Dissolution Procedure: Development and Validation

(1)Medium, (2)Apparatus/agitation rate, (3)Study design, (4)Assay, (5)Acceptance criteria

Medium　シンク条件は識別性がより良ければ絶対ではない.
有機溶媒の混合は必要であれば可能
界面活性剤　（**SDS,**ポリソルベート，胆汁酸，ラウリルジメチルアミン)
体積　２L，４Lも可能

(2)Apparatus/agitation rate

**Sinkers**　シンカーを使用するときには，操作法の中に詳細な記載が必要.
手作りのシンカーの場合には，素材，作り方の記載.
メーカー品ではパーツナンバーを明記.

# 溶出試験の一部改正(予定)

調和文書のThe volume specified refers to measurements made between 20° and 25° .

試験液を計量する際の測定温度に関する記載の追記改訂

試験液：適切な試験液を用いる．規定された液量は，20～25℃での計量値に相当する．

この記載は，溶出試験液の分析に当たっての操作上の計量を意識したもので，実際の試験液の計量に当たっては，
通常，試験液を脱気のために加温し，温時，試験液をベッセルに注入する場合には，メスシリンダーによる容量は，20～25℃における容量の±1%の誤差内に収まるため，ほぼ20～25℃における計量と同等と見なすことができる

# 溶出試験の装置の適合性

**USPカリブレーター**

プレドニゾン錠 Lot.P0E203

2007.7.16　Apparatus 2　における許容範囲が変更された.

37 - 70%　(2006.7.24)　→　30 -57%

USP Forum,33(3),574-579(2007)

20数機関の参加による共同検定で値付けされたと思われる.

かなり広い範囲を有する.

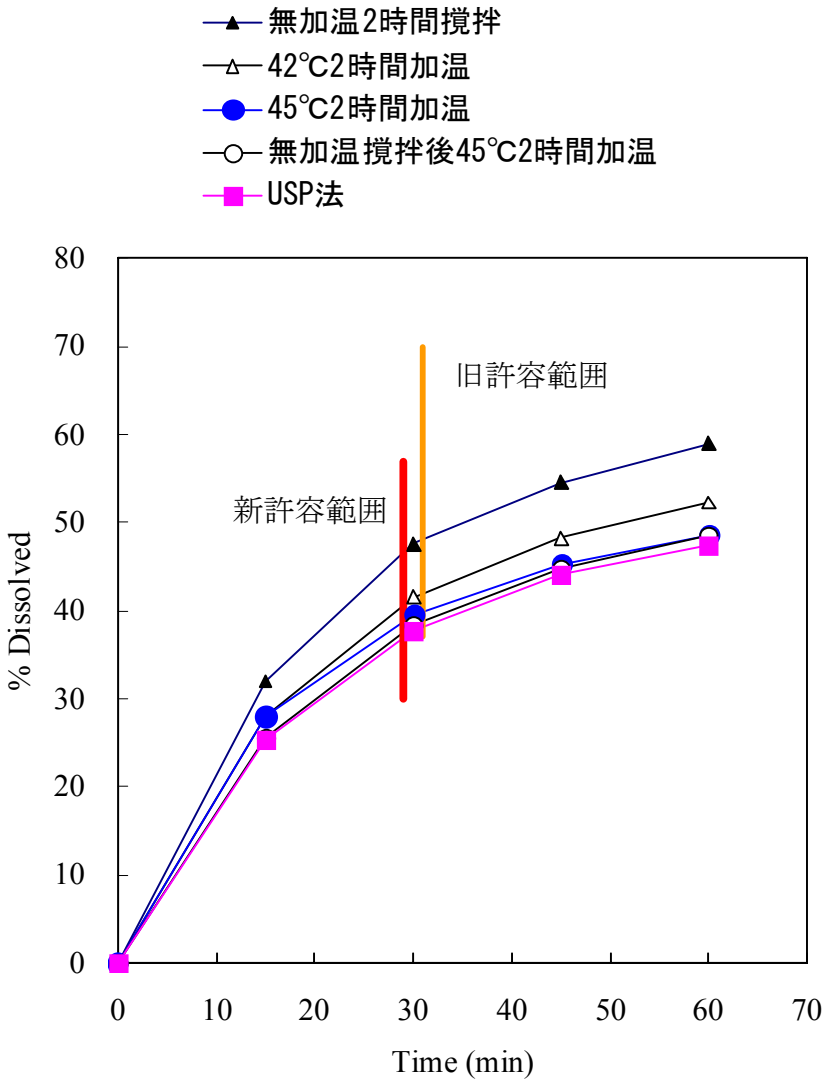
個々の試験室では，さらに独自のより狭い管理幅で管理？

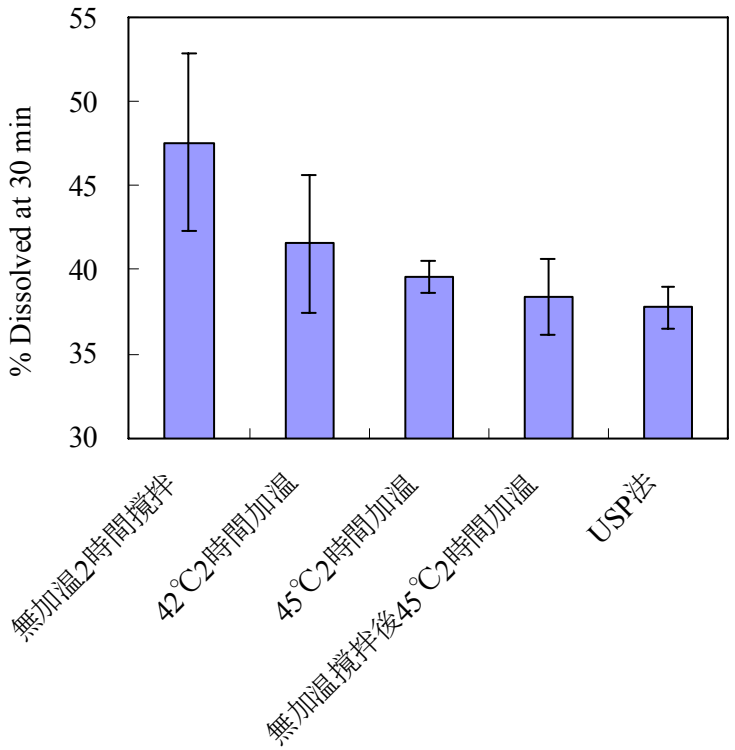
6ヶ月に一度の実施が望ましいとされている.

カリブレーターは脱気，シャフトの振れ，振動，ベッセルの形状などに影響されるとされている.

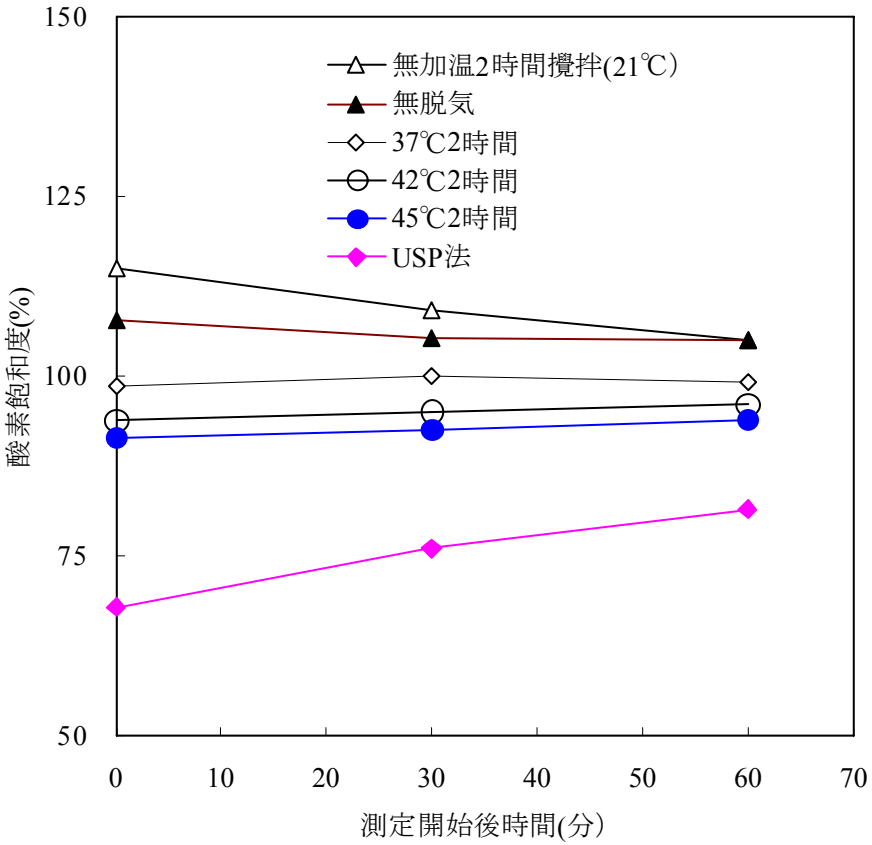
USP キャリブレーター

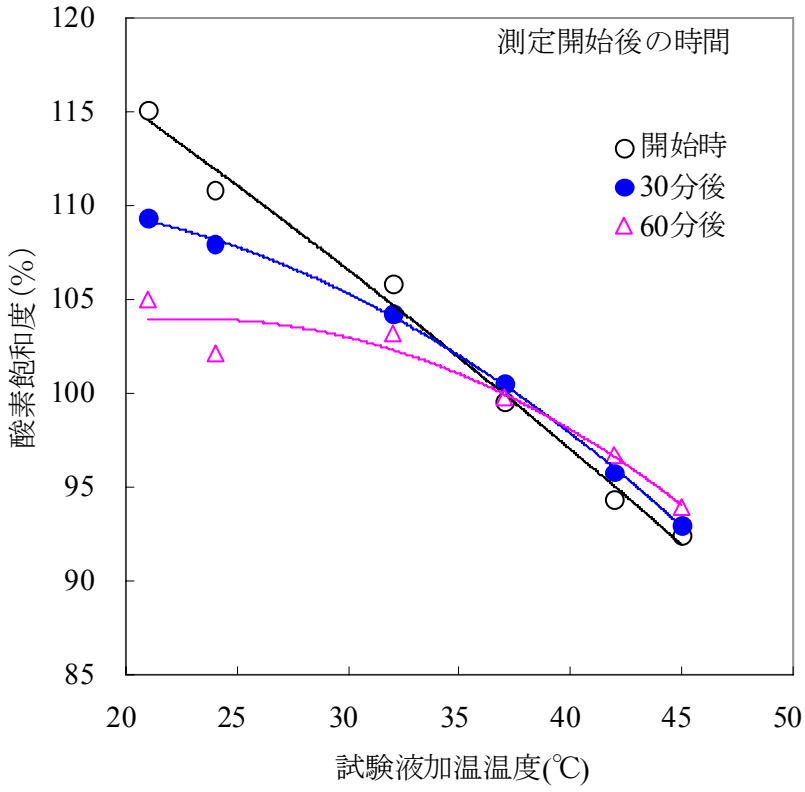
# プレドニゾン錠（Lot. P)の溶出性と脱気法



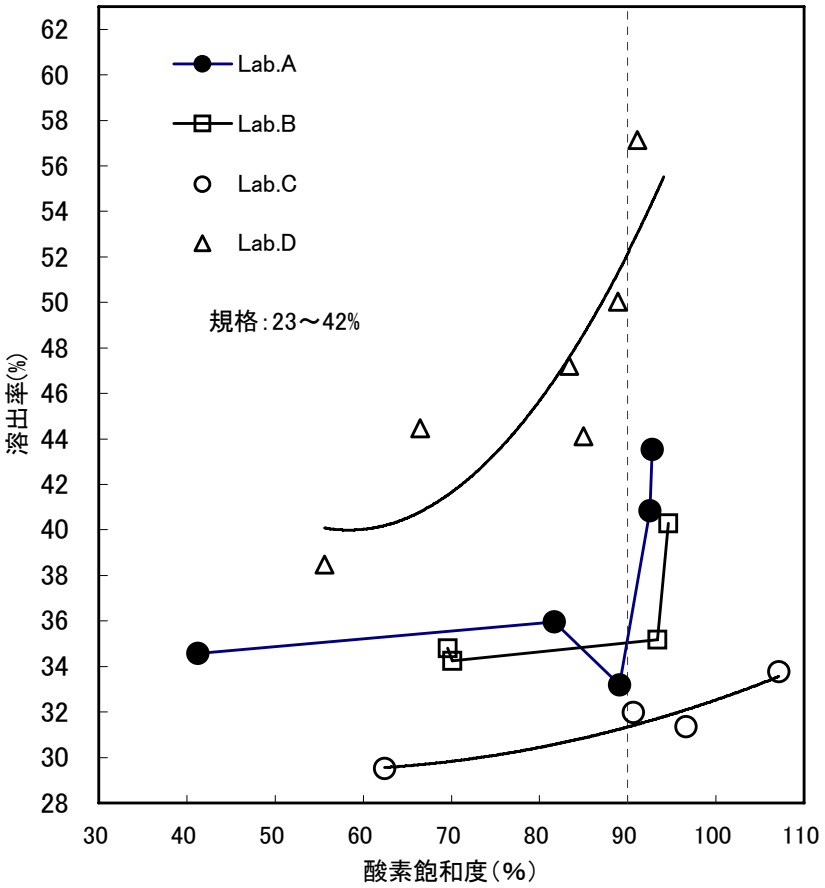
# 脱気法による溶出試験液中の酸素飽和度の差



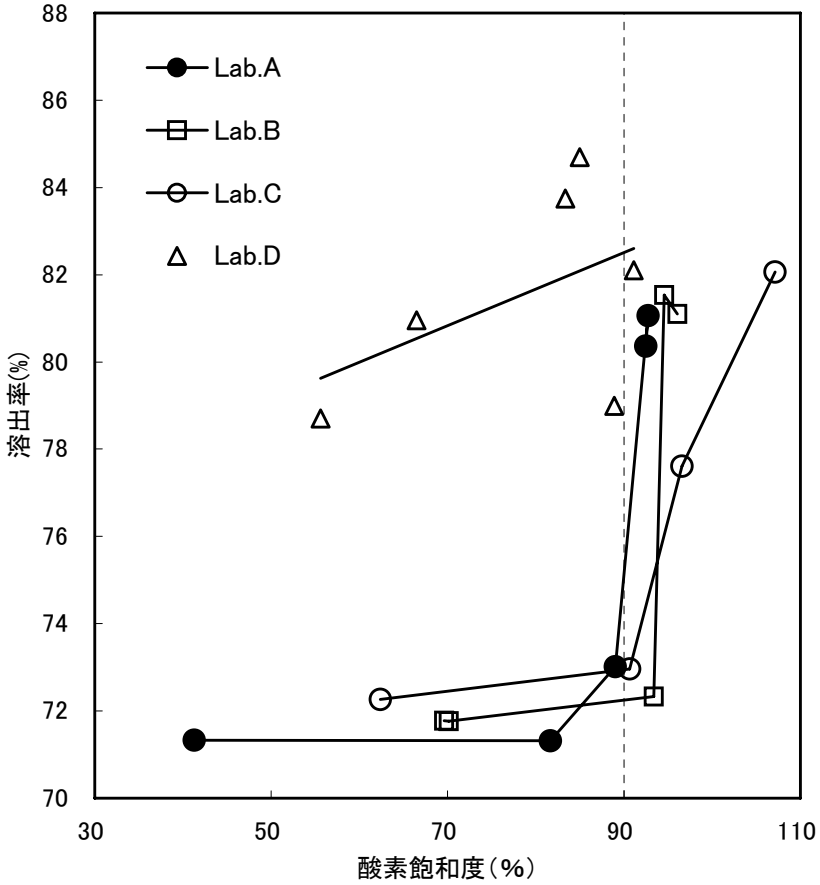



# 錠剤の溶出率に及ぼす脱気の影響

## USPプレドニゾン錠（Lot M），市販品セタプリル錠



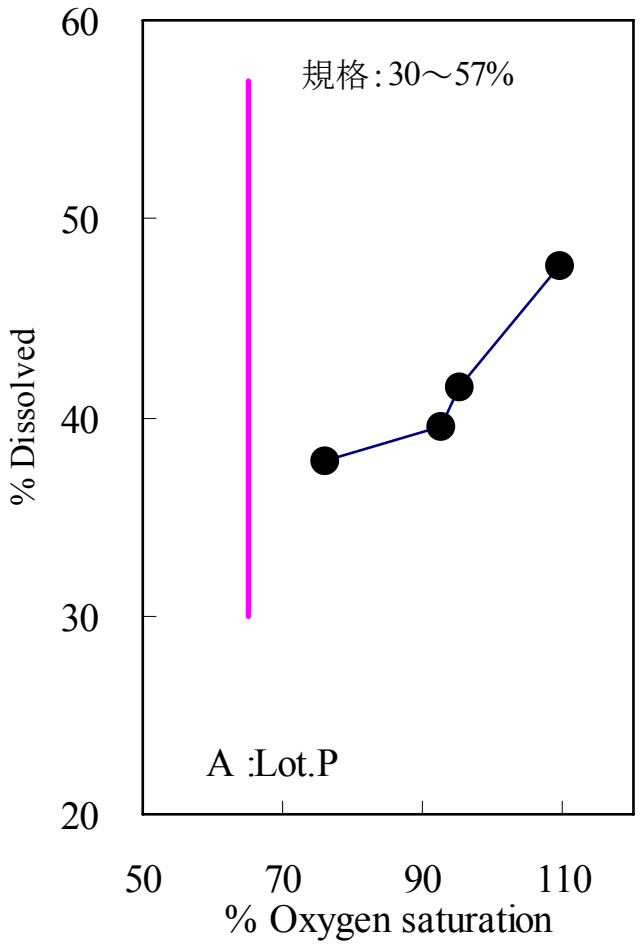

プレドニゾン錠の溶出率と溶存酸素量の関係

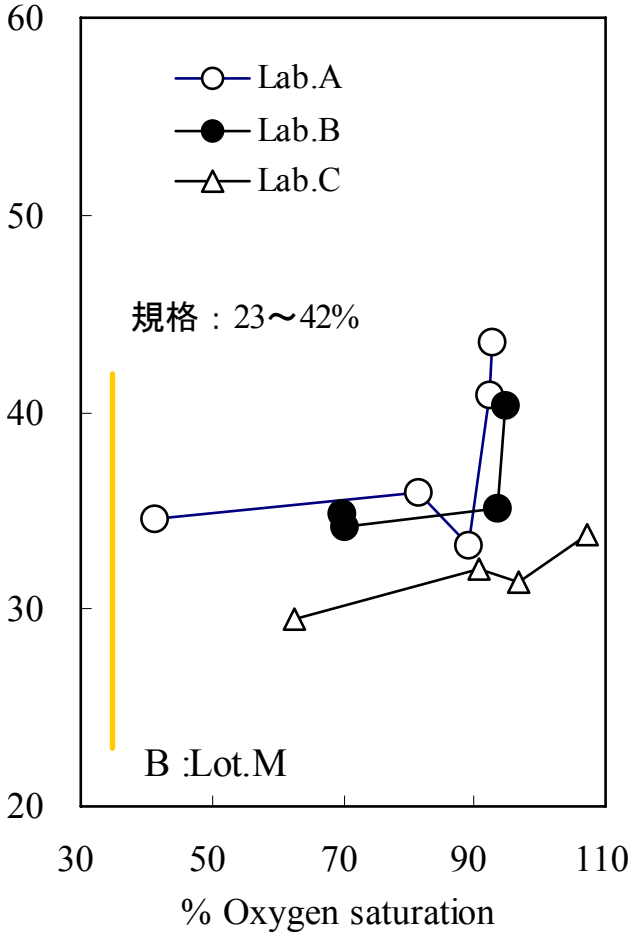



アラセプリル錠の溶出率と溶存酸素量の関係

# 錠剤の溶出率に及ぼす脱気の影響

## USPプレドニゾン錠（Lot. M, Lot.P）



# 市販脱気装置と仕様

表　我が国で発売されている溶出試験液の脱気装置

| メーカー | 装置名称 | 脱気方式 | 分注方法 |
|---|---|---|---|
| 富山産業 | 試験液脱気装置MDG-TS2 | USP方式 | 無し |
| DISTEK | メディアプレップステーション | 加温減圧法 | 重量 |
| HANSON RESEARCH | メディア・メイト・プラス | USP類似法 | 容量 |
| PHARMA TEST | 試験液調整供給装置PT-DDS4 | 加温減圧法 | 重量・容量 |
| 大日本精機 | 全自動溶出試験器RT-3 | 加温減圧法 | 容量 |
| Zymark（現Caliper） | MultiDose G3 | ヘリウムパージ | 容量 |

*ろ過に使用するフィルターの孔径が5μmと大きいため類似法とした.

## USP方式にするためのパーツ例

フィルターろ過：**Gelman社製SolVacTMフィルターホルダー**
一定の減圧度：**BÜCHIのVacuum Controller V-800**

# 溶出試験器の機械的校正の提案

**FDA　Guidance for Industry**
**　The Use of Mechanical Apparatus 1 and 2**
**(Draft Guidance)　2007.10**

1978年　50mgのプレドニゾン錠（Upjohn製）
　300mgのサリチル酸錠（Hoffman LaRoche製）
　カリブレーター錠としてUSP標準品に設定.

1979年　CDERの医薬品分析部（DPA）　パドル法（装置2）で
　溶存ガスと容器の中心度に極めて鋭敏な市販の10mgの
　プレドニゾン錠を発見.
　CDERのDPAは，20年間内部カリベレーター錠として使用.

1997年　プレドニゾン錠の供給ストップ。

1999年　USPは，DPA内部カリブレーター錠と処方が類似する
　メリーランド大学製造の10mgのプレドニゾン錠へ切り替.
　新しい錠剤は不安定で、溶出性が変化する。

# 溶出試験器のメカニカルキャリブレーション

**FDA　Guidance for Industry**
**The Use of Mechanical Apparatus 1 and 2**
**(Draft Guidance)　2007.10**

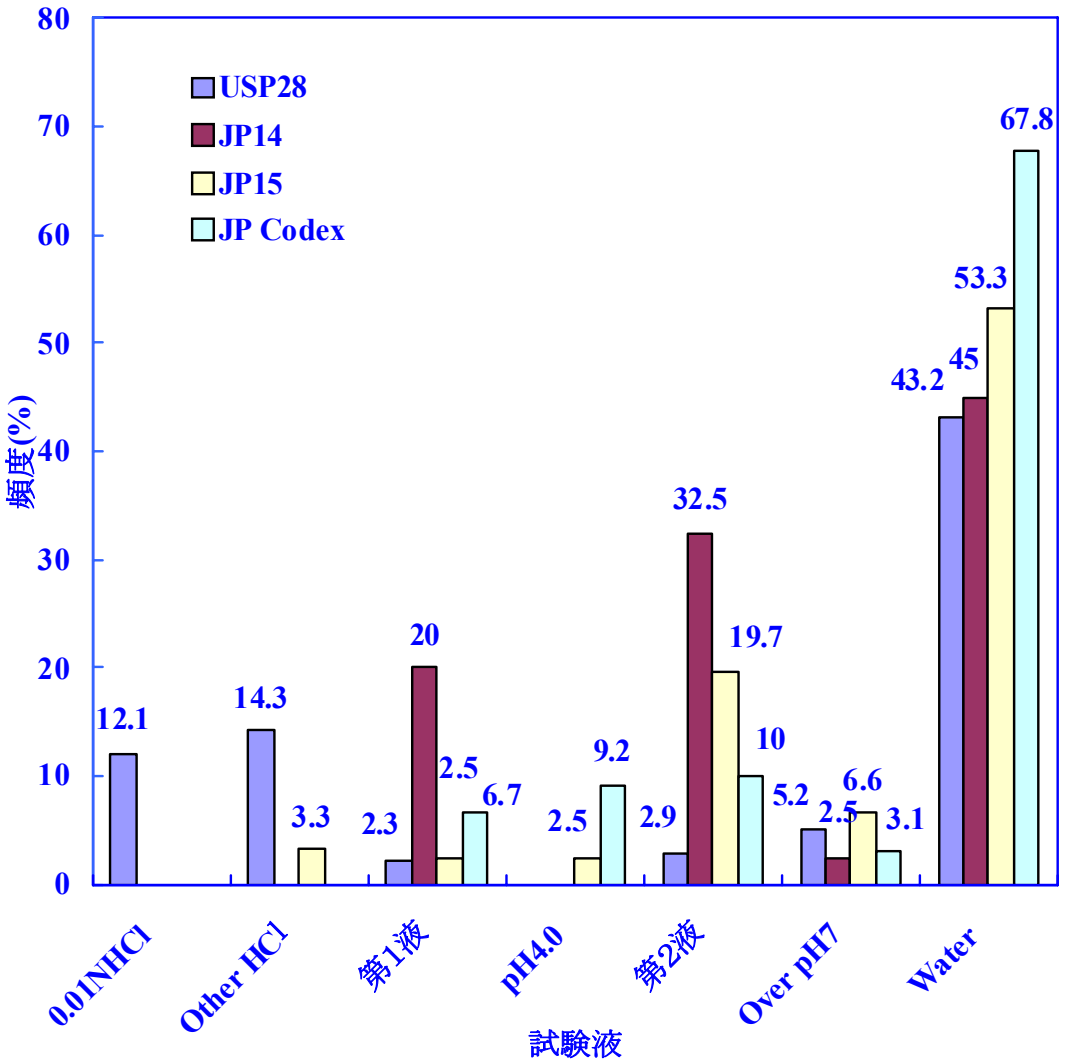
機器校正 6ヶ月に一度

- シャフトの振れ　パドルの翼の上2cmの位置にドライブモヂュールを設置．振れ幅1.0mm以下
- パドルの垂直度　水準器で調整
  デジタル水準器（0.5度以下）
- ベッセルのセンタリング，垂直性
- パドルの深さ　25mm ±2mm
- 回転速度　±2%以内

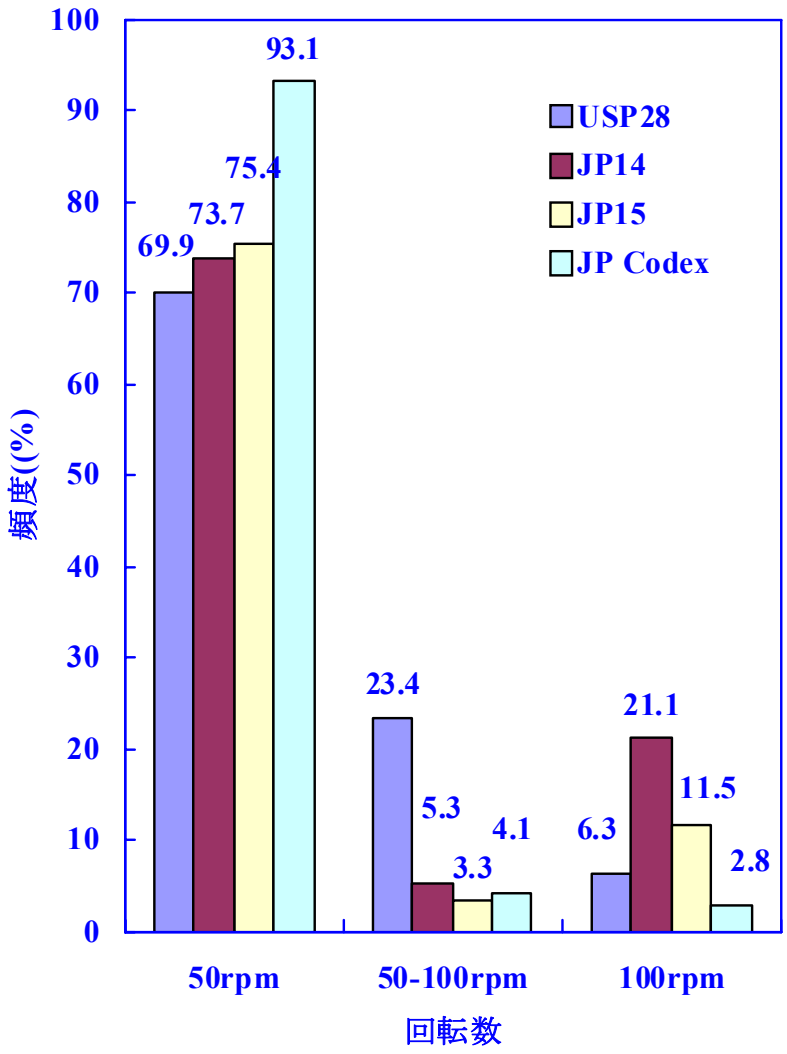
**USP HP Toolkit Dissolution Procedure**
**:Mechanical Calibration and Performance Verification Test**

NIHS

# 溶出性の試験液の比較　-日局とUSP-



# 溶出性の回転数の頻度の比較



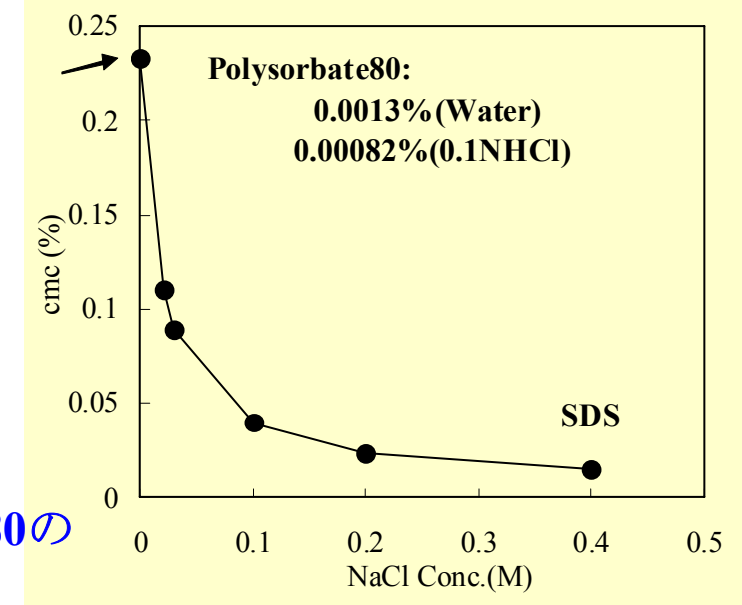

その他

- 日局15の回転バスケット法
  4規格（14局収載品）
- 試験液量
  500mL　5規格
  （15局収載は１つ）
- シンカー使用記載
  9規格（すべて15局収載）

# 日局15　界面活性剤使用規格

| 製剤 | 界面活性剤 | 濃度 | 液量 | 回転数 | 時間 | 溶出率 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| シロスタゾール錠50mg | ﾗｳﾘﾙ硫酸ﾅﾄﾘｳﾑ水溶液 | 0.3% | 900 | 50 | 45 | 75 |
| シロスタゾール錠100mg | ﾗｳﾘﾙ硫酸ﾅﾄﾘｳﾑ水溶液 | 0.3% | 900 | 50 | 60 | 70 |
| ニトレンジピン錠5mg | ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ80水溶液 | 0.06% | 900 | 100 | 45 | 70 |
| ニトレンジピン錠10mg | ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ80水溶液 | 0.15% | 900 | 100 | 45 | 70 |
| ナブメトン錠 | ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ80水溶液 | 3% | 900 | 75 | 60 | 70 |
| レセルピン錠 | ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ80希酢酸溶液 | 0.005% | 500 | 100 | 30 | 70 |

現在の基本方針：
界面活性剤の添加は
原則0.1%以下それ以上は
「別に規定する．」とする．




SDSとポリソルベート80の
臨界ミセル濃度

# 製剤試験法の今後

新規試験法の収載候補

- 放出試験法
  （皮膚適用半固形製剤（軟膏剤，貼付剤），座剤）
  EP　: Dissolution test for transdermal patches
  USP: Drug release (EP:Disintegration of suppositories.)
- 粘着力試験法（貼付剤）
  JIS Z 0237 粘着テープ，シート試験方法:ボールタック装置
- 粒子径(懸濁液)
- 吸入剤試験法　**(国際調和　Step 4)**
  (薬物送達量試験，送達量均一性，粒子径など)
  EP　: Preparations for Inhalation
  USP: Aerosols, Nasal Sprays, Metered-Dose Inhalators, and Dry Powder Inhalators

# 放出試験法

（皮膚適用半固形製剤（軟膏剤，貼付剤）

USP: Drug release　Monographs: Nicotin，Clonidine
（Estradiol　は未設定）

Nicotin Transdermal System

Drug Release Test 1 Apparatus 7 (Reciprocating Holder)
Drug Release Test 2 Apparatus 6 (Cylinder)
Drug Release Test 3 Apparatus 5 (Watch glass)
Drug Release Test 4 Apparatus 5 (Convex Screen)
Drug Release Test 5 Apparatus 6 (Cylinder)

規定時間，規格値も異なっている．個別の承認規格？

0~24 時間　Amount dissolved(%)

Clonidine Transdermal System

Drug Release Apparatus 7 (Reciprocating Holder)

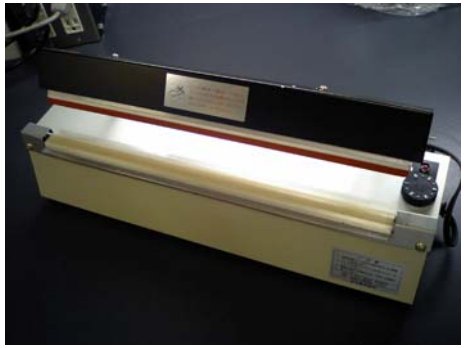
0~168 時間　Release rate( $\mu$ g/h/cm$^2$)

# 放出試験法

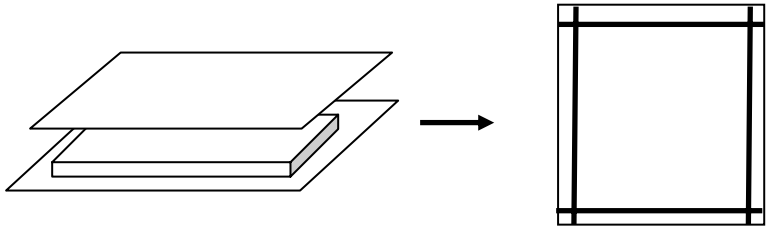
## 皮膚適用半固形製剤(軟膏剤, 貼付剤)

### 膜利用法の提案

メンブランフィルターの熱溶着による製剤の封入



ヒートシーラー

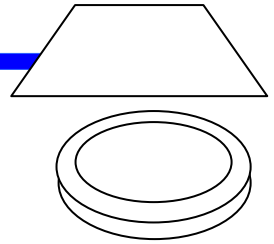


二枚の膜に製剤をはさみ，シール.

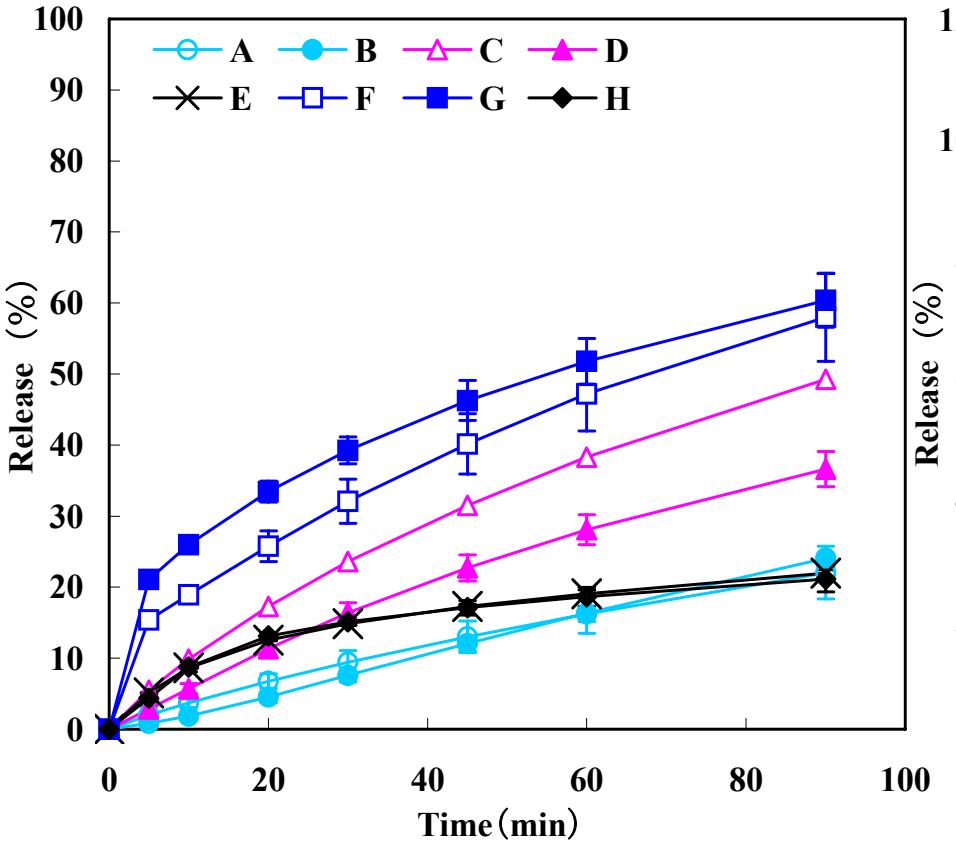
熱溶着が可能な膜は**HN, HVLP, HVHP**

セルロース混合エステル（HA）
ナイロンメンブレンフィルター（HN）
オムニポアメンブレンフィルター（JH）
親水性デュラポアフィルター（HVLP）
疎水性デュラポアフィルター（HVHP）

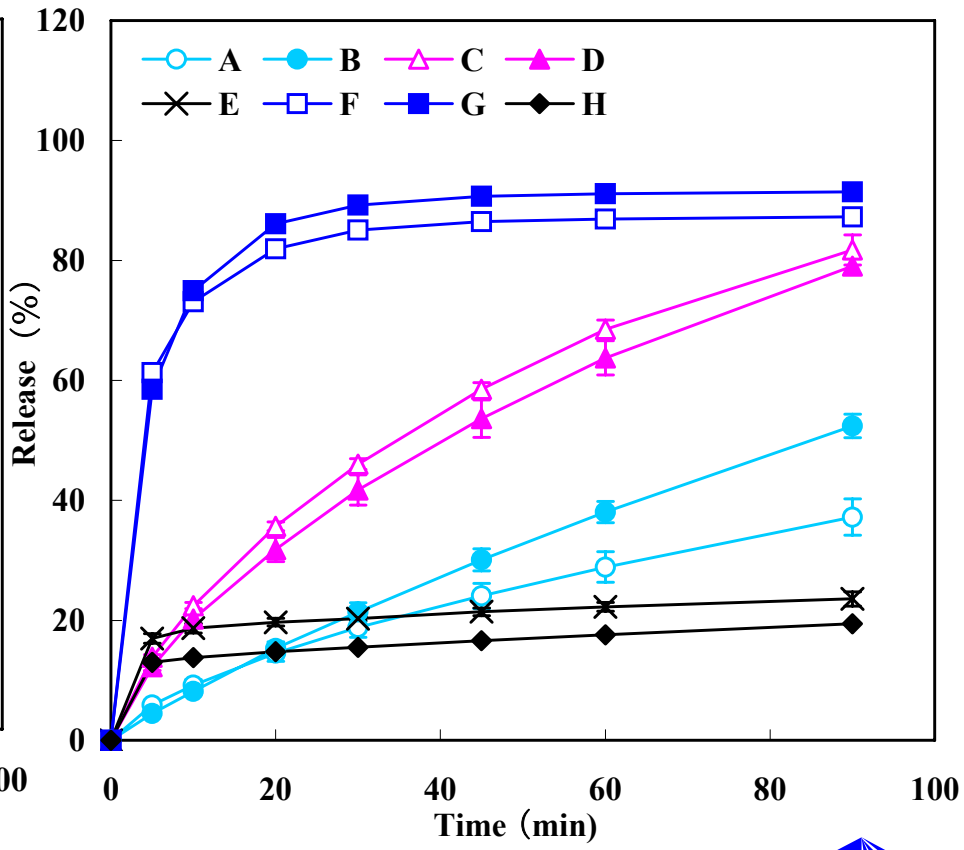
# 8種のフェルビナク貼付剤の
# メンブランフィルター使用放出挙動(n=6)



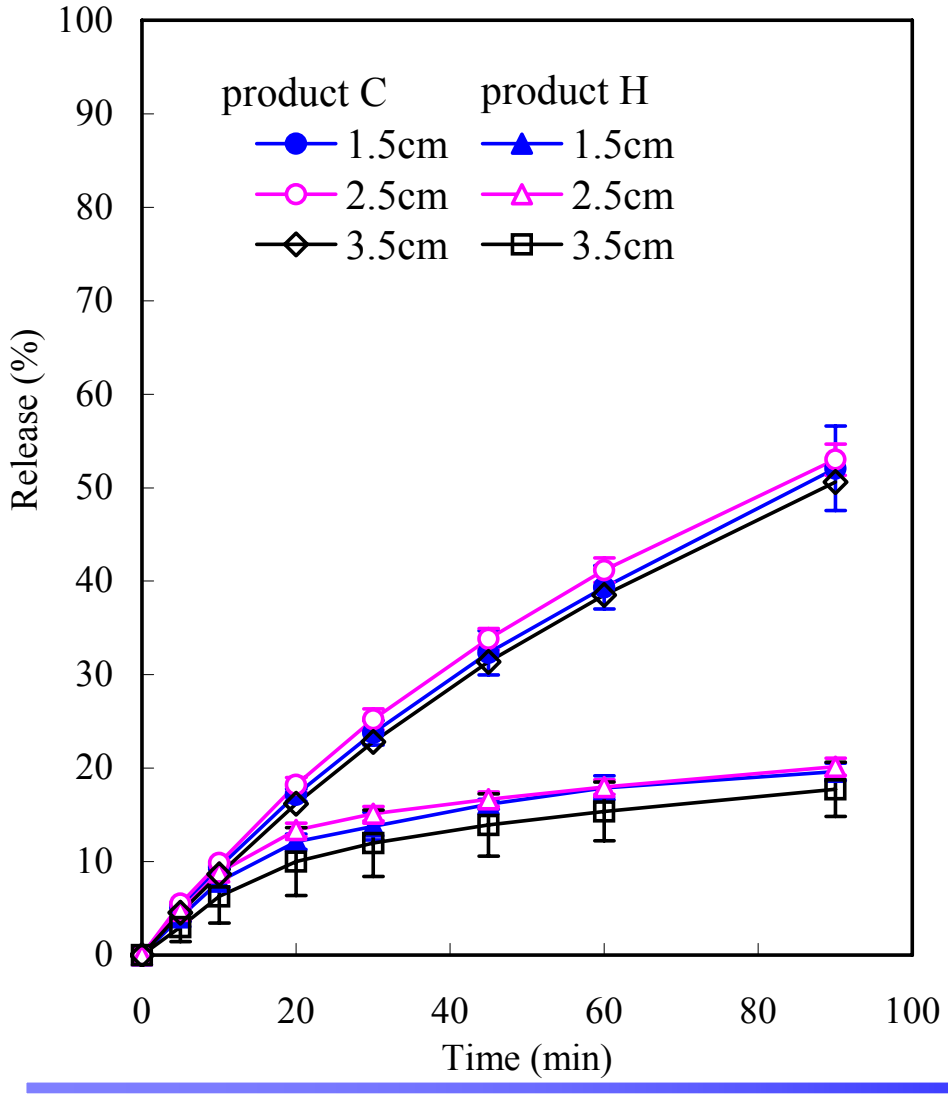

膜使用

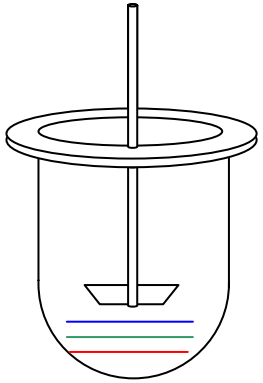



膜無し



# 製剤とパドル間の距離の影響

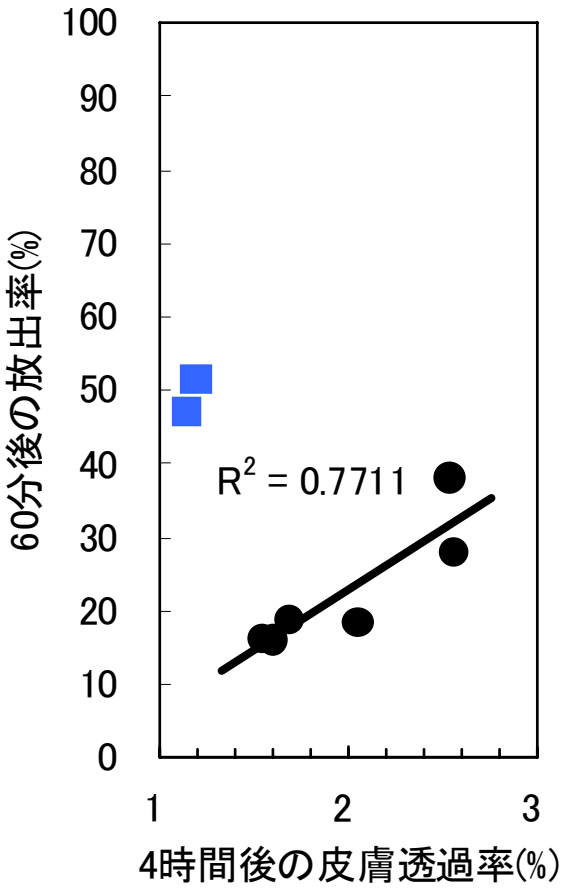


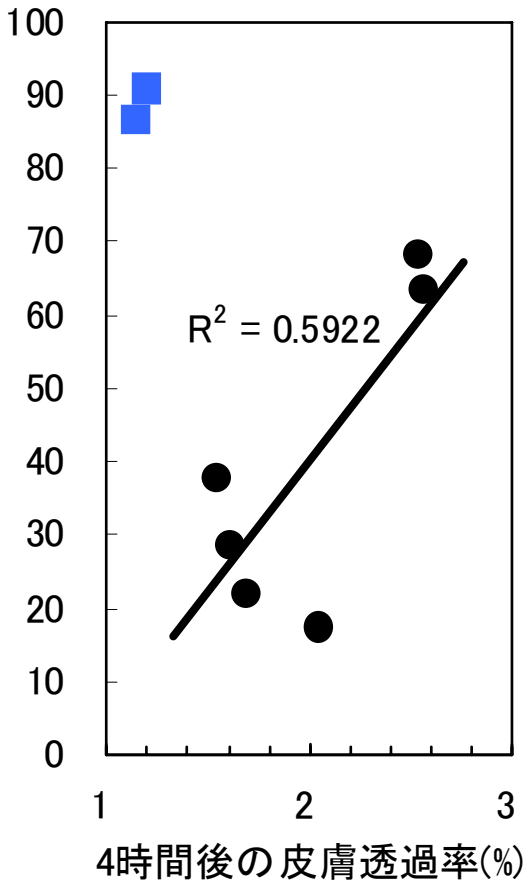
USP, EPパドルと製剤の距離2.5cmと規定

# ヘアレスマウスの皮膚透過性との比較

膜使用




膜無し




拡散セル法
試験液：PBS

| 製品 | 膨潤度* | | |
|---|---|---|---|
| | 膜無し | 膜使用 | 相対比 |
| A | 4.5 | 3.3 | 1.4 |
| B | 5.0 | 3.4 | 1.5 |
| C | 3.4 | 2.5 | 1.4 |
| G | 1.0 | 1.2 | 0.8 |
| H | 0.8 | 1.0 | 0.8 |

*各製剤を試験液に1時間浸して重量を測定した時の重量増加比.

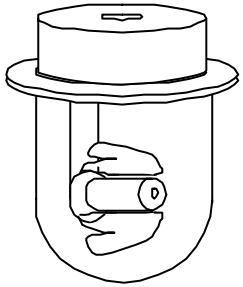
# 皮膚適用製剤の溶出試験における膜利用法

○提案した膜利用手法は，**EP**の**Extarction cell**法，**FDA**の**SUPAC-SS**に採用されている拡散セル法と類似する結果を与えた.

○膜が熱により溶着可能なものであれば，どのような膜でも利用可能であり，さらに貼付剤のほか，軟膏その他に広く応用可能な，汎用性に富む試験法と考えられる.

# 放出試験　（坐剤 ）

**EP:Disintegration of suppositories**
**USP**にはまだ試験法未収載



透析法
溶出試験装置（**Pharma test** 社）
フロースルー法　座剤用アタッチメント

などがあるが，基剤等の影響が大きく
要検討

# 粘着力試験法（貼付剤）

**JIS Z 0237** 粘着テープ，シート試験方法

ボールタック装置などを応用

鴇田らによる

新規タック性評価法

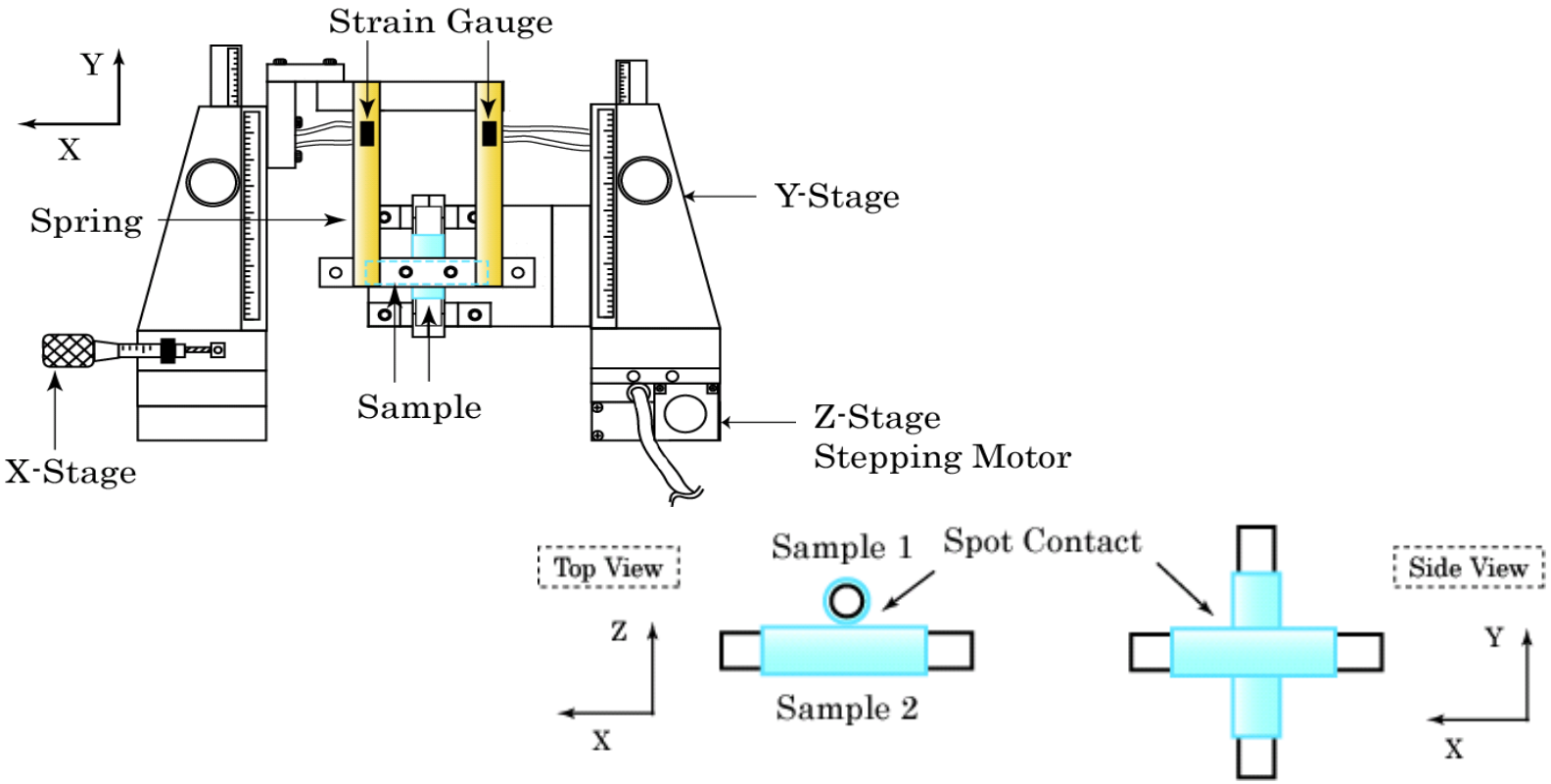
特願2005-044551号

Jap. J. Applied Physics, 44, 8196 (2005)

皮膚粘着性が充分で，製剤間では剥がれやすいのが望ましい.

# タック性測定装置

(T.Sato, et.al.,
Japanese Journal of Applied Physics, 44(11), 8168-8173(2005))



# USP <729> Globle Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions

## 完全静脈栄養用　静注用脂肪乳剤　の粒径

**Method 1** 光散乱法

動的光散乱，静的光散乱

**500nm以下**

**Method 2**　光遮蔽又は光散乱法による大粒子量の測定

（個数カウント式粒度分布測定器）

粒子一個ずつを測定するSPOS法

Single Particle Optical Sensing (単一粒子光学検知法)

**5μm以上の粒子0.05%以下**