

溶出試験法のバリデーション：装置の振動レベルの評価

鹿庭なほ子[#], 香取典子, 青柳伸男, 小嶋茂雄, 石亀則子^{*1}, 瀬田康生^{*1},
榛葉 徹^{*1}, 藤原和文^{*2}, 中井 亨^{*2}, 小田容三^{*2}

Validation of Dissolution Testing: Evaluation of Vibration Levels of Dissolution Apparatuses

Nahoko Kaniwa[#], Noriko Katori, Nobuo Aoyagi, Shigeo Kojima, Noriko Ishigame^{*1}, Yasuo Seta^{*1},
Tohru Shinba^{*1}, Kazufumi Fujiwara^{*2}, Tohru Nakai^{*2} and Yozo Oda^{*2}

The collaborative study participated by seven laboratories was carried out to develop a dissolution standard for evaluating vibration levels of dissolution apparatuses using enteric-coated granules of cefalexin (EG). Dissolution apparatuses could be divided into two groups according to their vibration levels and the dissolution test results of EG by the rotating basket method at 50 rpm. The critical value of acceleration was about 0.05 m/s². The upper limit of normal dissolution rates of EG was calculated from the results of the rotating basket method at 50 rpm obtained from low vibration apparatuses. All high vibration apparatuses used in this study were distinguished by the limit from low vibration apparatuses, although most of them were not distinguished by current USP calibrators. These results suggest that EG would be useful as a calibrator for detection of apparatuses on high vibration levels.

Keywords: Dissolution Apparatus, Vibration Level, Enteric-coated Granules of Cefalexin, Calibrator, Validation

溶出試験器の振動は医薬品の溶出速度に影響を与えることが知られており、溶出試験を実施するにあたっては振動レベルの低い装置を用いる必要がある。しかし、振動を測定するメカニズムは多様であり、測定メカニズムや振動計が異なると振動の測定結果が異なるために、振動計を用いて溶出試験器の振動レベルの絶対的な評価を行うことができない。このような場合には、検出感度や精度が劣っても、カリブレータを用いて変動要因のレベルを絶対的に評価するのが適切と考えられる。米国薬局方 (USP) は、溶出試験器の振動をはじめとする溶出試験における変動要因を評価することを目的として、カリブレータを導入した。¹⁾ しかし、最近、抗生物質のセファレキシンを含む腸溶性顆粒 (EG) が USP のカリブレータよりも溶出試験器の振動の変動に対する感受性が高いことが見いだされた。²⁾ EG を溶出試験器の振動レベルを評価するカリブレータとして利用することを目指して、7つの試験室による共同実験に

よりその有用性を検討した。また、溶出試験のカリブレータに対する考察を行った。

方 法

EG の溶出試験は、第 13 改正日本薬局方溶出試験第 1 法 (回転バスケット法) 及び第 2 法 (パドル法) を用いて、毎分 50 回転で行った。1 台の溶出試験器は 6 個の容器を有するが、EG は 1 容器につき 700 mg を用いた。pH 6.5 のクエン酸緩衝液を溶出試験液とし、45℃で 2 時間脱気を行った後に使用した。溶出したセファレキシンを 2 波長吸光度法で定量した。USP のカリブレータ (サリチル酸錠及びプレドニゾン錠) の溶出試験は USP に従った。溶出試験器の振動は、Piezo 型加速度抵抗式ピックアップを有する振動計、VM-7000 (IMV 社製) を用いて測定した。

結果及び考察

1. EG の溶出率と溶出試験器の振動レベル

毎分 50 回転の回転バスケット法による 30 分間の EG の溶出率は、溶出試験器の振動レベルが高くなると増加した。この結果を基に、振動レベルが 0.05 m/s² を境界として、溶出試験器を低振動レベル 8 台及び高振動レベル 5 台に分類することにした。高振動レベルの EG の平均溶出率は、低振動レベルの EG の平均溶出率よりも約 7.4 % 高く、

^{*1} 東京医薬品工業協会, ^{*2} 大阪医薬品協会

[#] To whom correspondence should be addressed: Nahoko Kaniwa; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-8486; Fax: 03-3707-6950; E-mail: nkaniwa@nihs.go.jp

本ステートメントは、日本薬学会第 118 年会レギュラトリーサイエンス討論会 (1998.4) にて発表したものをまとめたものである。

この差は Welch の検定により危険率 5% で有意であった。

一方、パドル法では、EG の溶出率の試験室間変動が大きく、EG の溶出率へ及ぼす溶出試験器の振動レベルの影響を明確に観察することはできなかった。

2. 回転バスケット法における EG の溶出率の正常範囲

溶出試験器の振動レベルは、回転バスケット法又はパドル法のいずれを用いても、変わらなかった。このことから、EG を用いて溶出試験器の振動レベルを評価するときには、溶出率が振動の変動の影響を受けやすい回転バスケット法で溶出試験器の振動レベルを評価しておけば、パドル法においてはその評価は不必要であると考えてよい。

溶出試験用カリブレータには、その溶出率の正常範囲に関する規格値の設定が必要とされる。USP のカリブレータは、溶出試験器の振動レベルばかりではなく、回転シャフトの垂直性や容器の水平性をも評価することを目的としているために、規格値が個々の容器の溶出率に対して設定されている。しかし、EG は、溶出試験器の振動を評価することを目的にしているため、個々の容器の溶出率に対して規格値を設定する必要はなく、試験器の平均溶出率に対して規格値を設定するので十分と考えられた。

振動は溶出試験器にエネルギーを供給するので、高振動レベルの溶出試験器では溶出率は常に増加する。このことから、EG の溶出率の規格値の設定に当たっては、第 I 種の過誤の上側の危険率のみを考慮すればよい。低振動レベルの溶出試験器を用いた実験によって推定された試験器間再現精度 (inter-apparatus precision) 及び総平均を用いて、溶出試験器の平均 EG 溶出率の 90%、95% 及び 99% 信頼上限を計算したところ、それらはそれぞれ、33.8、34.3 及び 35.2% であった。

3. EG の溶出試験器の振動レベルの評価能力

本研究では、高振動レベルの溶出試験器 5 台を用いて、1 台を除いては 2 回の EG による溶出試験を行った。これらの試験結果を、前述の低振動レベルの溶出試験器における EG の平均溶出率の正常範囲と比較した。高振動レベル溶出試験器による全ての溶出試験結果は、90% 信頼上限よりも高かった。一方、95% 及び 99% の上限の値と比較した場合には、1 台の溶出試験器の 2 回目の試験の結果を除いては、全て EG によって振動レベルが高いことが検出された。この成績は、EG が溶出試験器振動レベルの高い評価能力を有していることを示している。

4. USP カリブレータの溶出試験器振動レベルの評価能力

USP カリブレータであるプレドニゾン錠及びサリチル酸錠の溶出速度は、パドル法においては、試験器の振動レベルの大きさの影響を全く受けなかった。回転バスケット法では、高振動レベルの試験器においてプレドニゾン錠の溶出速度は少し増加していたが、この差は統計的には有意

ではなかった。また、サリチル酸の回転バスケット法による試験では、多くの試験室で、非崩壊型のサリチル酸錠の上面に大きな気泡が発生したために、結果を正しく評価できなかった。以上から、USP のカリブレータは溶出試験器の振動レベルの変動にはあまり、敏感ではないか、カリブレータとして不適切ということが分かった。また、規格値が設定されていたプレドニゾンの 50 回転のパドル法の結果を用いると、5 台の中では比較的振動レベルの低かった 1 台の溶出試験器のみが異常と検出されたが、これは、振動を検知したと言うより、シャフト据え付けの異常性などを検知したと考えられた。また、サリチル酸の 50 回転による回転バスケット法では、気泡発生事故が多発したにもかかわらず、最も振動レベルの高かった溶出試験器が異常と検出された。このことから、回転バスケット法で測定したサリチル酸の溶出率は振動レベルに対して反応するが、その検出限界は EG ほど低くないと言える。

5. 試験液調製の再現精度

EG に関する以上の結果は、同一と見なされる溶出試験液を用いて行われ、各試験間で試験液の pH は同じと見なすことができる。しかし、EG をカリブレータとして用いる場合には、試験液は試験の都度調製される。EG は腸溶性顆粒であることから、その溶出率が試験液の pH に影響されることが懸念されたので、各試験室の 2 人の試験者が独立して試験液を調製し、試験液調製の再現性を確認した。試験液調製の再現性は非常に高いことが確認された。試験液 pH の 99% 信頼限界は、pH 6.47 と 6.51 であった。この両端の pH で EG の溶出試験を行ったところ、EG の溶出率の範囲は 31.6 ~ 36.0% であった。また、pH の 95% 信頼限界での EG の溶出率を内挿法で求めると、33.4 ~ 34.7% であった。高振動レベルの溶出試験器では EG の溶出率が平均 7.4% 程増加していたので、仮に試験液の pH が低くめに調製されても、EG の溶出率が正常範囲に含まれることによって、高振動レベルの溶出試験器が正常と見なされる確率はそれほど高くないと考えられたが、溶出の試験液の pH 依存性は、EG の欠点と言える。

6. 溶出試験器のカリブレータに対する考え方

今回の共同実験により、EG は溶出試験器の振動レベルを評価する能力が非常に高く、カリブレータとして有用であることが証明された。しかし、腸溶性製剤で試験液の pH の影響を受けやすいこと、主成分が抗生物質であり、一般的使用には不向きであることから、EG の顆粒の大きさ、比重、膜の疎水性や親水性などの特性を参考にして、新たに EG タイプのカリブレータを開発することが望ましい。

USP は、現行のプレドニゾンの製剤を新しいタイプのものに変更する予定である。新しいタイプのものは、従来 FDA でカリブレータとして用いられていたが、現行のも

のと同様、振動に対しては鈍感であり、一方、脱気、容器や回転軸の垂直性、容器の形状の異常性には非常に敏感であるという。³⁾

溶出試験器のバリデーションにおいては、EGタイプ及びUSPプレドニゾン錠タイプの2つのカリブレータを用いることにより、振動及び他の変動要因の評価を適切に行うことができると考えられる。

文 献

- 1) Grady, L. T.: "**Biointernational 2**", ed. by Blume, H. H. and Midha, K. K, Medpharm, Stuttgartpp 257 (1995)
- 2) Fujiwara, K., Murashima, K., Iwamoto, K., Nishino, T., Koga, K., Kawatake, S. and Okuda, H.: Influence of equipment vibration on dissolution rates, *Japanese Pharmacopoeial Forum*, **6**, 46-48 (1997)
- 3) Moore, T. W. and Cox, D. C.: Dissolution calibrator tablets: A scaled-up lot of a new calibrator tablet recommended to replace both current USP calibrator tablets, *Pharmacopoeial Forum*, **23**, 5352-5359 (1997)