

## 溶出試験における試験液の脱気

日本バリデーション・テクノロジーズ株式会社 CTO 武田日出夫

### 【背景】

溶出試験において、試験液の脱気状態は溶出率の絶対値とばらつきの両方に影響与える重要な要素である。日本薬局方、米国薬局方には溶出試験に使用する試験液の脱気方法として、加温脱気と減圧濾過を組み合わせた手法が記載されており、その他のバリデーションされた脱気方法を用いることも認められている。そのため、溶出試験液の脱気には加温脱気、真空ポンプを用いた減圧濾過の他、溶出試験液の脱気用に開発された脱気分注装置を用いる方法等、様々な手法が用いられている。脱気後の試験液の脱気レベルの確認方法として、米国薬局方〈1092〉 the dissolution procedure: development and validation には、溶存ガス圧または溶存酸素量の測定が挙げられており、例として、溶出試験器の適格性評価に用いられる Prednisone RS Tablets 試験には 6 ppm 以下の溶存酸素量にすることが求められている。

本アプリケーションノートでは、脱気分注装置を用いた場合と加温脱気の場合における試験液の脱気状態について、溶存酸素量を測定することにより評価した。さらに、脱気状態が溶出率に与える影響の検証を行った。

### 【脱気分注装置 DissoPrep】

DissoPrepX8/X15 は RIGGTEK 社(ドイツ)が製造し、EU 圏だけでなくアメリカ、日本を含む多くの国の製薬企業、研究機関で広く使用されている溶出試験器用脱気分注装置である(図 1)。試験液の加温脱気(指定した温度までの加温と減圧濾過)を同時に行い、溶出試験

器のベッセルに設定量を正確に分注することができる。



図 1 DissoPrepX8

DissoPrepX8/X15 では、脱気効率に影響するパラメーターとして試験液温度、減圧濾過後に行う減圧下での攪拌時間を設定することができる。本検証では、試験液温度と減圧下での攪拌時間の条件を変更し、分注後の試験液の溶存酸素量に与える影響を評価した。さらに、脱気分注後、ベッセル内での溶存酸素量の変化の測定を行った。

### 検証① 試験液設定温度が溶存酸素量に与える影響

DissoPrepX8 を用い、常温の精製水を脱気分注し、脱気後の溶存酸素量を測定した。(表 1) 脱気分注条件は以下の通り。

試験液：精製水

試験液量設定値：900mL×6 ベッセル

減圧下での攪拌時間：120 秒

温度：25°C、35°C、45°C

表 1 設定温度を変更した場合の溶存酸素量

設定温度 (°C)	25	35	45
脱気分注後の 溶存酸素量(ppm)	5.4	3.5	2.1

**検証② 減圧下での攪拌時間が溶存酸素量に与える影響**

DissoPrepX8 を用い、常温の精製水を脱気分注し、脱気後の溶存酸素量を測定した。(表 2) 脱気分注条件は以下の通り。

- 試験液：精製水
- 試験液量設定値：500mL × 10 ベッセル
- 減圧下での攪拌時間：120 秒、180 秒、240 秒、300 秒
- 温度：38°C

表 2 減圧下での攪拌時間を変更した場合の溶存酸素量

減圧下での攪拌時間 (秒)	120	180	240	300
脱気分注前の 溶存酸素量(ppm)	8.5	7.8	8.7	8.6
脱気分注後の 溶存酸素量(ppm)	3.3	3.1	2.9	3.1

脱気分注後の溶存酸素量は、試験液温度には大きく依存するものの、減圧下での攪拌時間の影響は小さかった。試験液は減圧濾過の過程で十分に脱気されるため、減圧濾過後の攪拌時間の影響は少ないと考えられる。

**検証③ 溶出試験器ベッセル内での溶存酸素量変化**

DissoPrepX8 を用いて脱気した試験液(精製水)を溶出試験器ベッセルに 900mL ずつ分注し、ベッセル内の試験液の溶存酸素量を測定した。(図 2)

溶出試験器の設定条件は以下の通り。

- 試験液：精製水
- 装置：パドル法
- 試験液量：900mL
- ベッセル内設定温度：37.0°C
- 回転数：50 RPM または攪拌無し

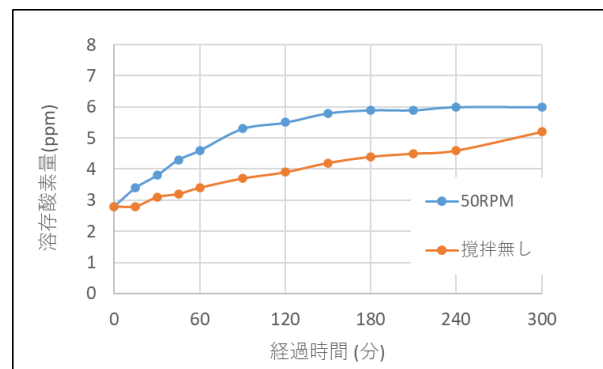


図 2 脱気分注後の溶存酸素量変化

溶存酸素量は攪拌に大きく左右され、50 rpm で攪拌した場合には分注後 120 分で約 6 ppm まで達した一方、攪拌なしの場合では分注後 120 分経過した段階での溶存酸素量は約 4 ppm であった。

**検証④ 加温脱気における溶存酸素量**

加温脱気における、脱気時間と試験液温度の影響を評価した。

試験液が設定温度に達した時点から溶存酸素量を測定し、60 分毎の溶存酸素量を記録した。(図 3)

加温脱気の設定条件は以下の通り。



試験液：精製水  
 試験液量：20 L  
 設定温度：45°C、47°C、50°C

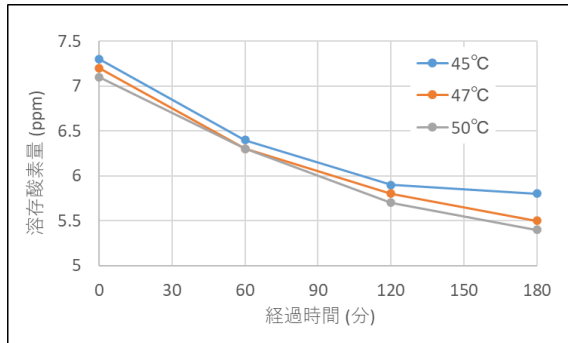


図3 加温脱気中の溶存酸素量変化

加温脱気において、45°C、2時間の脱気を行うことで溶存酸素量は6 ppmを下回った。しかし、加温脱気においては溶存酸素の除去速度が遅く、脱気温度を50°Cに変更しても5 ppmを下回ることがなかった。

**検証⑤ 試験液中の溶存酸素がプレドニゾン溶出率へ与える影響**

脱気分注後の USP Prednisone Tablets を使用した溶出試験器 PVT において、USP toolkit ver2.0 には試験液中の溶存酸素量が6ppm 以下の状態で行うよう記載されている。

本アプリケーションノートにおいて、脱気条件と溶存酸素量の関係、脱気分注後のベッセル内での溶存酸素量の継時変化について測定を行った。これらの測定により、45~50°Cでの加温脱気の場合には、2時間以上の脱気により試験液中の溶存酸素量は5~6 ppmの値となり、また、加温脱気においては加温時間が不十分な場合や、脱気分注後にシャフトを回転させることによってベッセル内の溶存酸素量が6.0 ppmに達することを確認した。

本検証においては、溶存酸素量が5.2~6.3ppmとなるよう調整した試験液を用いて溶出試験を行い、試験液中の溶存酸素量が6 ppm付近の場合、試験液中の溶存ガスが溶出率にどのように影響を与えるのかを確認することを目的として試験を行った。

溶出試験条件は以下の通り。

試験液：精製水

試料：USP Prednisone RS Tablets、Lot: R001B0, (GM 許容値: 28~40%、%CV 許容値: 6.6 以下)

試験液量：500mL

装置：パドル法

回転数：50 RPM

試験時間：30分

試験結果を表3、図4に示す。

表3 溶出試験結果および試験前後の溶存酸素量

回数	溶出率 (%)							CV (%)	溶存酸素量 (ppm)	
	Vessel 1	Vessel 2	Vessel 3	Vessel 4	Vessel 5	Vessel 6	GM		試験前	試験後
1	56.643	45.226	54.045	52.320	52.297	56.461	53	8.3	6.28	6.20
2	40.800	48.043	46.948	48.123	47.016	49.252	47	6.8	6.12	6.12
3	37.002	38.667	38.690	39.580	38.005	33.306	37	6.2	5.62	5.78
4	34.424	34.173	38.348	39.580	35.690	34.914	36	6.1	5.67	5.78
5	55.195	59.016	49.777	59.711	56.689	56.484	56	6.5	6.05	6.08
6	37.002	39.112	41.313	39.340	42.465	42.135	40	5.3	5.87	5.97
7	31.960	37.412	37.561	36.671	36.682	36.751	36	6.1	5.50	5.78
8	36.078	35.314	38.382	40.321	35.120	34.983	37	5.9	5.25	5.65



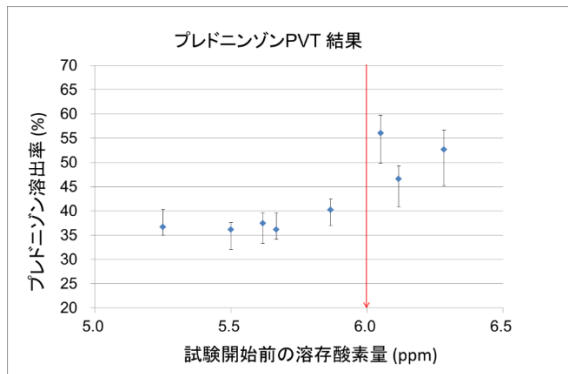


図4 溶出試験結果および試験前の溶存酸素量

**【まとめ】**

溶存酸素量が 6.0 ppm を超えると、溶出率の幾何平均値 (GM) および %CV の両方で Prednisone RS Tablets の許容範囲から逸脱した。試験開始前の溶存酸素量が 5.7 ppm 以下で溶出試験を開始した場合、GM は十分に許容範囲内の値であった。

今回の検証により、試験開始前の溶存酸素量が 5.7 ppm 以下の場合に試験液中の溶存酸素が Prednisone 溶出率に与える影響は小さいと考えられ、脱気方法と脱気後の試験液の取り扱いの重要性を再確認することができた。

また、本検証中、溶存ガスの影響を視覚的

にも捉えることができた。試験開始前の試験液中の溶存酸素量が 5.2 ppm、6.2 ppm の場合の試験開始から 25 分経過後の写真を図 5 に示す。試験開始前の溶存酸素量が 5.2 ppm の場合には、シャフトに溶存ガス由来の気泡が付着することは無く、賦形剤はベッセル底で堆積しコーンを形成した。試験開始前の溶存酸素量が 6.2 ppm の場合にはパドルブレードに細かな気泡と賦形剤が付着し、また、試験液中に目視で確認できる大きさの賦形剤が舞っていた。この試験液中の賦形剤の挙動の差が、Prednisone 溶出率の差に影響していると考えられる。

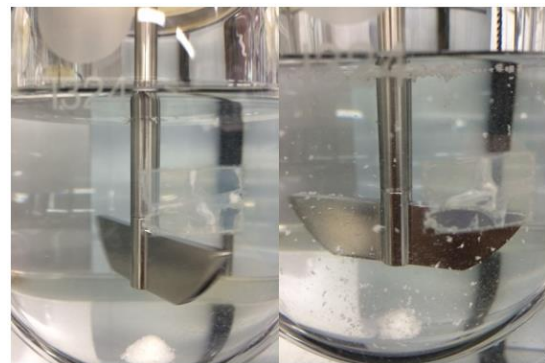


図5 試験開始前の溶存酸素量が 5.2 ppm(左)と 6.2 ppm(右)の場合のベッセル内の様子

**脱気分注装置紹介**

DissoPrep X8/X15,  
RIGGTEK



EZFILL+,  
DISTEK

