

小容量溶出試験器 (Pion 社製 MiniDT) における三局対応溶出試験器結果再現の検討

フィジオマキナ株式会社 白濱 茜、田中 茉由子

背景

医薬品の試験において、in vitro で薬物濃度を確認する方法として溶出試験は非常に有用である。通常 1000mL ベッセルでの試験が実施されるが、生体内容量と比較すると大きいため、医薬品によっては適切に in vivo を反映できず、での試験が求められる場合がある。1000mL ベッセルを用いた試験は三局 (JP、USP、EP) でハーモナイズされた装置条件の規格が存在するが、小容量試験に用いる試験器では、ユーザー側にバリデーションを含めた調整が委ねられている。

本アプリケーションノートでは、Pion 社製の MiniDT を用いた小容量試験を行う場合に、1000mL ベッセルでの結果を再現できる試験条件を検討することを目的とした。検討には、溶出試験器の校正に用いられるプレドニゾン錠を用い、パドル高さ及び回転数を変更して試験を実施した。

使用検体情報 (検討間共通項目)

- ・ USP Prednisone RS Tablets
 - ・ ロット番号 : R132B0
 - ・ GM 規格*1 : 28~35
 - ・ %CV 規格*1 : 6.2%以下
- *1 : first stage of two stage における規格

装置条件 (検討間共通項目)

- ・ 装置 : MiniDT (Pion 社製)
250mL ベッセル
- ・ 試験法 : パドル法
- ・ 試験液 : 水 (37°C ± 0.5°C)

・ 試験液量 : 200mL

・ n 数 : 6

検討①測定器の違いによる測定誤差確認

本検討には Rainbow (検出器 : UV-vis) を使用して溶出率の算出を実施するため、分光光度計と同程度の値が検出されることを確認した。

検討①装置条件

- ・ パドル高さ : 15mm
- ・ 回転数 : 50rpm

検討①方法

1. 脱気した試験液を分注した各ベッセルに Rainbow のプローブを設置した。
2. プレドニゾン錠 10mg を各ベッセルに 1 錠ずつ投入し試験開始した。
3. 30 分後手動でサンプリングし、分光光度計にて測定した結果と、Rainbow で測定した結果を比較した。

検討① 結果

各ベッセルにおける溶出率の差は 1% 以内であり、測定機器による溶出率への影響はないと判断した (表 1)。

表 1 各測定機器での溶出率

No.	溶出率 (%)		差 (%)
	分光光度計	Rainbow	
1	33.420	33.524	0.104
2	29.595	29.029	0.566
3	30.954	30.260	0.694
4	35.546	35.057	0.489
5	34.186	33.305	0.881
6	34.730	33.968	0.762

検討②溶出プロファイル確認

パドル高さ、回転数を 900mL 試験で実施する装置条件と揃えて溶出試験を実施し、溶出プロファイルと 30 分における結果を確認した。

検討② 装置条件

- ・パドル高さ：25mm
- ・回転数：50rpm

検討② 方法

1. 脱気した試験液を分注した各ベッセルに Rainbow のプローブを設置した。
2. プレドニゾン錠 10mg を各ベッセルに 1 錠ずつ投入し試験開始した。

検討② 結果

結果を表 2 及び図 1 に示す。各時点における溶出率に大きなばらつきは見られず、30 分における GM 及び%CV は溶出試験器校正時の PQ 規格に適合していた。

表 2 30 分における溶出率 (50rpm)

	溶出率 (%)
1	35.9
2	35.6
3	32.1
4	38.2
5	34.6
6	35.4
平均 (%)	35.3
SD (%)	2.0
GM	35
CV (%)	5.7

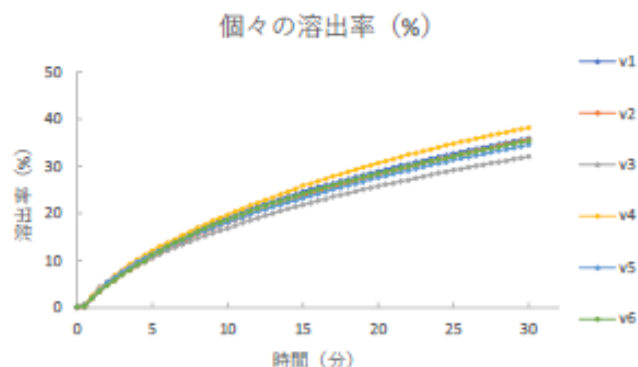


図 1 溶出率－時間曲線 (50rpm)

検討③溶出プロファイル確認 2

検討②から回転数を変更して溶出試験を実施し、溶出プロファイルと 30 分における結果を確認した。

検討③ 装置条件

- ・パドル高さ：25mm
- ・回転数：45rpm

検討③ 方法

1. 脱気した試験液を分注した各ベッセルに Rainbow のプローブを設置した。
2. プレドニゾン錠 10mg を各ベッセルに 1 錠ずつ投入し試験開始した。

結果③

結果を表 3 及び図 2 に示す。各時点における溶出率に大きなばらつきは見られなかったが、%CV では PQ 規格に適合しなかった。GM 及び%CV は溶出率の対数を用いて計算するため、溶出率が低くなることで、影響が大きく出たものと推測される。

Application Note No.12-DT (Product : mini DT)

August, 2022

表 3 30 分における溶出率 (40rpm)

	溶出率 (%)
1	31.0
2	26.7
3	30.2
4	27.6
5	30.6
6	27.3
平均 (%)	28.8
SD (%)	1.9
GM	29
CV (%)	6.6

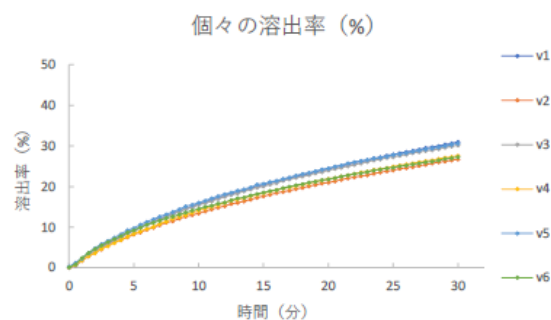


図 2 溶出率-時間曲線 (40rpm)

結論

本アプリケーションノートでは Pion 社製の MiniDT を用いた溶出試験条件の設定を行った。プレドニゾン錠の溶出試験を実施する場合、表 4 に示す条件にて 1000mL ベッセルの結果を再現することができた。40rpm でも溶出率のばらつきは 50rpm と同程度であったため、試験は可能であると考えられるが、%CV が大きくなる可能性があるため、50rpm での試験を推奨する。

表 4 MiniDT における装置条件

装置	: MiniDT (Pion 社製) 250mL ベッセル
試験法	: パドル法
パドル高さ	: 25mm
回転数	: 50rpm
試験液	: 水
試験液温度	: 37°C±0.5°C
試験液量	: 200mL

なお、本試験条件はプレドニゾン錠での試験に対応するものであり、製剤の崩壊機構や原薬特性によっても異なることが考えられる。本試験条件での試験を実施した後、各製剤に適した試験条件に調整することを推奨する。

