

USP Dissolution Performance Verification Standard – Prednisone を用いた
溶出試験の変動要因の検証

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】

2023年5月1日に予定されている USP<711>Dissolution の改定に伴い、溶出試験器の Performance Verification Test(PVT)に使用されるプレドニゾン錠が USP Dissolution Performance Verification Standard – Prednisone tablets(DPVS)へと変更される。DPVS は従来の USP Prednisone Tablets と比較し、試験液の脱気状態の影響を受けにくく、装置そのものや周辺環境などの変動要因に対する感度が高くなるよう設計された錠剤である¹。本試験では、DPVS を用いた溶出試験結果がどのような要因に影響を受けるのかを検証するため、溶出試験器の機械的校正パラメーター、脱気条件、装置設置環境を変化させ、DPVS を用いて溶出試験を実施した。尚、本試験結果はあくまでも一つの事例であり、本試験に用いた溶出試験器の製造元や型式、機械的校正パラメーター、脱気条件および装置設置環境において PVT に適合または不適合となることを保証するものではない。

【手順】

DPVS を用いた溶出試験は、DPVS の Certificate²に従い、以下の条件にて実施した。
 溶出試験器：Distek 社製(6 ポジション)
 試験液：精製水
 試験液量：500mL
 装置：Apparatus 1(回転バスケット法) および Apparatus 2(パドル法)
 回転速度：50 RPM
 試験時間：30 分間
 分析方法：UV、242nm
 脱気方法：DPVS の Certificate では減圧ろ過法が推奨されているが、脱気条件の検証のため以下の3通りの方法を用いた。
 ①DissoPrepX15(RIGGTEK)による減圧ろ過法(分注時の溶存酸素量 約 4ppm)
 ②40°Cまで昇温した精製水 ; 未脱気(分注時の溶存酸素量 約 7ppm)
 ③45°Cで2時間以上の加温脱気法(分注時の溶存酸素量 約 6ppm)
 今回の検証では、表1に示す Test 1~6 の条件にて、Apparatus 1, 2 それぞれ 2 回ずつ DPVS を用いた溶出試験を実施した。

表1 試験条件一覧

	装置状態	脱気方法
Test 1	通常の定期校正を終えたのちの機械的校正状態であり、今回の検証の標準状態。	① 減圧ろ過法
Test 2	Test 1の状態から、装置をx方向(装置に対して正面方向)に0.4° 傾けた状態。	① 減圧ろ過法
Test 3	Test 1の状態から、ベッセルの中心度を規格値上限付近までずらした状態。	① 減圧ろ過法
Test 4	Test 1の機械的校正状態。	② 未脱気
Test 5	Test 1の機械的校正状態。	③ 加温脱気法
Test 6	Test 1の機械的校正状態にて、実験台上で垂直方向に0.3 milの振動を発生させた。	① 減圧ろ過法



【結果、考察】

Test 1~6 の全ての条件において、溶出試験器の機械的校正の状態は USP ガイドライン³および日本薬局方参考情報⁴、ASTM E2503⁵に適合する値であった。

表 2 に 1~6 ポジションの機械的校正の状態と分注後の溶存酸素量の平均値、実験台上の振動計測値を記載する。表 2 中の下線は、Test 1 の条件から変更を加えた項目を示す。

い、計算を行った。すべての計算結果を次頁の表 4 に示す。

Apparatus 2(パドル法)において、機械的校正パラメーターが溶出試験器校正に関する各種ガイドライン^{3,4,5}の規定値内の状態であっても、%CV が 6.2 となる結果が得られた。これは、同様の値が連続して得られた場合、Two-Stage 試験の Second Stage にて不適合となる値である。

表 2 機械的校正の状態、溶存酸素量、振動

測定項目		Test 1	Test 2	Test 3	Test 4	Test 5	Test 6
ベースプレート水平度	x方向	0.1°	<u>0.4°</u>	0.1°	0.1°	0.1°	0.1°
	y方向	0.1°	0.2°	0.1°	0.1°	0.1°	0.1°
ベッセル垂直度	x方向	89.8°	<u>89.6°</u>	89.7°	89.8°	89.8°	89.8°
	y方向	89.8°	89.9°	89.7°	89.8°	89.8°	89.8°
シャフト垂直度	x方向	89.9°	<u>89.6°</u>	89.9°	89.9°	89.9°	89.9°
	y方向	89.7°	89.7°	89.7°	89.7°	89.7°	89.7°
ベッセルの中心度	ベッセル上部	0.6 mm	0.6 mm	<u>0.8 mm</u>	0.6 mm	0.6 mm	0.6 mm
	ベッセル下部	0.5 mm	0.5 mm	<u>1.0 mm</u>	0.5 mm	0.5 mm	0.5 mm
シャフト高さ	バスケット	25 mm	25 mm	25 mm	25 mm	25 mm	25 mm
	パドルブレード	25 mm	25 mm	25 mm	25 mm	25 mm	25 mm
分注後の試験液の溶存酸素量		4 ppm	4 ppm	4 ppm	<u>7 ppm</u>	<u>6 ppm</u>	4 ppm
実験台の振動(z方向)		<0.1 mil	<0.1 mil	<0.1 mil	<0.1 mil	<0.1 mil	<u>0.3 mil</u>

DPVS (Lot No.: F161Y0) の PVT 判定基準 (Two-Stage、6 ベッセル) は、表 3 の通りである。

表 3 Two-Stage 試験の判定基準

Apparatus	First-Stage		Second-Stage	
	GM	%CV	GM	%CV
1 (Basket)	83-90	≤3.4	81-92	≤4.5
2 (Paddle)	48-57	≤4.6	46-59	≤6.1

Test 1~6 までの各試験において、得られた溶出率から GM (溶出率の幾何平均)、%CV(変動係数)は DPVS(Lot No.: F161Y0)の Certificate に記載された式に従

また、従来のプレドニゾン錠においては、溶出率が溶存酸素量に大きく依存する結果が得られていたが⁶、今回の検証においては脱気条件が溶出率に与える影響は小さかった。試験台の振動は、Apparatus 1(回転バスケット法)においては溶出率の上昇に寄与し、Apparatus 2 においてはばらつきに大きく寄与した。0.3mil という振動は、実験台の引き出しの開け閉めや実験台上での作業、周辺装置の振動により十分に発生しうる値である。



表4 プレドニゾン溶出率、GM、%CV

Apparatus 1 Basket	Test 1-1	Test 1-2	Test 2-1	Test 2-2	Test 3-1	Test 3-2	Test 4-1	Test 4-2	Test 5-1	Test 5-2	Test 6-1	Test 6-2	
溶出率 %	ベッセル1	91.655	86.781	90.202	86.438	89.973	87.548	89.413	89.504	86.575	87.422	89.527	94.264
	ベッセル2	86.827	84.984	85.328	90.237	91.175	85.534	85.145	85.900	91.381	88.097	92.891	92.148
	ベッセル3	90.694	86.792	92.033	83.829	86.197	88.760	89.413	83.760	91.438	87.959	91.060	93.795
	ベッセル4	89.985	89.905	91.266	89.939	89.172	90.900	94.139	92.205	89.367	84.000	91.816	88.921
	ベッセル5	84.595	89.642	84.264	92.537	90.717	88.772	90.443	91.152	92.296	92.182	93.200	92.159
	ベッセル6	93.704	93.967	90.557	90.099	90.488	87.902	90.362	85.408	91.850	86.998	93.578	92.537
GM	90	89	89	89	90	88	90	88	90	88	92	92	
%CV	3.7	3.6	3.7	3.6	2.0	2.0	3.2	3.9	2.4	3.0	1.7	2.1	

Apparatus 2 Paddle	Test 1-1	Test 1-2	Test 2-1	Test 2-2	Test 3-1	Test 3-2	Test 4-1	Test 4-2	Test 5-1	Test 5-2	Test 6-1	Test 6-2	
溶出率 %	ベッセル1	52.327	49.581	48.837	51.721	50.760	55.451	52.579	50.439	49.169	52.270	49.295	50.393
	ベッセル2	54.227	51.343	49.730	55.989	53.243	53.117	54.879	51.377	53.552	52.053	50.851	57.774
	ベッセル3	57.259	55.165	50.485	51.892	57.854	56.492	57.534	51.847	56.195	55.050	49.867	52.190
	ベッセル4	54.066	56.298	47.281	52.991	51.011	56.366	53.643	57.156	51.652	50.645	64.193	66.527
	ベッセル5	50.931	53.494	55.096	53.231	57.774	55.771	54.112	52.876	50.233	50.714	44.237	63.747
	ベッセル6	52.865	52.705	49.123	50.313	57.042	58.243	53.071	55.623	52.556	54.879	50.405	55.039
GM	54	53	50	53	55	56	54	53	52	53	51	57	
%CV	4.0	4.7	5.2	3.6	6.2	3.0	3.2	4.9	4.8	3.7	12.3	11.0	

今回の検証結果から、DPVS は脱気条件の影響を受けにくく、機械的校正が規格値内であったとしても、その組み合わせや装置周辺の環境次第では PVT に適合しない可能性が示唆される結果となった。

従来の USP Prednisone tablets 同様、DPVS においても、米国、欧州、日本を含むアジア地域などの多くの研究機関による共同研究の結果から GM と%CV の判定基準は設定されており、PVT は溶出試験器の PQ として最も広く行われている評価試験である。機械的校正と PVT を組み合わせで定期的に行うことにより、溶出試験装置そのもの及び装置周辺の環境、試験手順までを含めた総合的な適格性の評価が実行できると考えられる。

【参考文献、参照資料】

1. USP ホームページ(Frequently Asked Questions (FAQ) for <711> Notice of Intent to Revise)
2. USP Dissolution Performance Verification Standard – Prednisone tablets (Lot: F161Y0) Certificate
3. USP Guideline on Procedures for Mechanical Calibration and Performance Verification Test Apparatus 1 and Apparatus 2 (Dissolution Toolkit Version 3.0) (2022)
4. 第十八改正日本薬局方参考情報 溶出試験装置の機械的校正の標準的方法 (G6-2-170)
5. ASTM E2503-13 Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus (2020)
6. NVT アプリケーションノート 09-NVT 「溶出試験における試験液の脱気」

