

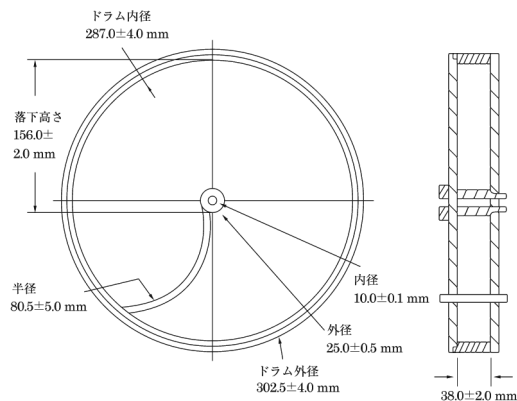
G6. 製剤関連

錠剤の摩損度試験法

本試験法は、三薬局方での調和合意に基づき規定した試験法である。

錠剤の摩損度試験法は、削皮を施していない圧縮成型錠の摩損度を測定する方法である。ここに記載した試験手順はほとんどの圧縮成型錠に適用できる。摩損度の測定は、錠剤の硬度など他の物理的強度の測定を補足するものである。

内径283 ~ 291 mm、深さ36 ~ 40 mmの内面が滑らかな透明な合成樹脂製で、静電気をおびにくいドラムを用いる(典型的な装置については図参照)。ドラムの一方の側面は取り外しができる。錠剤はドラムの中央から外壁まで伸びている内側半径75.5 ~ 85.5 mmの湾曲した仕切り板に沿ってドラムの回転ごとに転がり落ちる。中心軸リング部の外径は24.5 ~ 25.5 mmとする。ドラムは、 25 ± 1 rpmで回転する装置の水平軸に取り付けられる。したがって、錠剤は各回転ごとに転がり若しくは滑ってドラム壁に又は他の錠剤の上に落ちる。



1錠の質量が650 mg以下のときは、6.5 gにできるだけ近い量に相当するn錠を試料とする。1錠の質量が650 mgを超えるときは10錠を試料とする。試験前に注意深く錠剤に付着している粉末を取り除く。錠剤試料の質量を精密に量り、ドラムに入れる。ドラムを100回転させた後、錠剤を取り出す。試験開始前と同様に錠剤に付着した粉末を取り除いた後、質量を精密に量る。

通常、試験は一回行う。試験後の錠剤試料に明らかにひび、割れ、あるいは欠けの見られる錠剤があるとき、その試料は不適合である。もし結果が判断しにくいとき、あるいは質量減少が目標値より大きいときは、更に試験を二回繰り返し、三回の試験結果の平均値を求める。多くの製品において、最大平均質量減少(三回の試験の)が1.0%以下であることが望ましい。

もし錠剤の大きさや形によって回転落下が不規則になるなら、錠剤が密集状態にあっても錠剤同士が付着して錠剤の自由落下を妨げることはないよう、水平面とドラムの装置下台との角度が約10°になるよう装置を調整する。

発泡錠やチュアブル錠は、異なった摩損度を示す。吸湿性の錠剤の場合には、適切に湿度が調節された条件が試験のために必要である。

多くの試料を同時に試験できるように仕切り板を二つ持ったドラムや二つ以上のドラムを備えた装置を利用してもよい。

溶出試験装置の機械的校正の標準的方法

本参考情報は、溶出試験の装置1(回転バスケット法)と装置2(パドル法)に関し、試験結果に影響を及ぼすと考えられる装置の機械的な変動要因を減らし、試験結果の再現性を確保することを目的として、溶出試験装置の機械的校正の標準的な方法と推奨される規定を示すものである。溶出試験の適格性の確認には、機械的校正が有効であることが、溶出試験に関わる薬局方の国際調和の場で確認されており、その後、米国では溶出試験装置の適格性評価の標準的方法¹⁾が示され、機械的校正のガイダンス²⁾が出されるに至った。

溶出試験装置の備えるべき基本的な材質やサイズ等の要件、装置の適合性に関しては、溶出試験法(6.10)の記載に従う。本参考情報に記載する機械的校正のためのパラメーターの幾つかは、溶出試験法(6.10)で規定された装置の許容幅に比べ、より厳しく設定されている場合がある。下表に、各校正パラメーターの規定値を比較した。機械的校正により試験結果の変動をより少なくすることを目指すためには、本参考情報を適用することが推奨される。

表 溶出試験法(6.10)と本参考情報の機械的校正パラメーターの規定値

校正パラメーター	溶出試験法(6.10)	本参考情報
回転軸の振れ	結果に影響する揺動、振動がなく、滑らかに回転	≤1.0 mm全振れ
回転軸の垂直度	—	≤0.5°(垂直からのずれ: 気泡は水準器の線に入る)
バスケットの振れ	—	≤1.0 mm全振れ
容器の中心度	≤2.0 mm垂直方向からの隔たり	≤1.0 mm(上部と下部で中心線からの隔たり)
容器の垂直度	—	≤1.0°(垂直からのずれ)
バスケット及びパドルの深さ	25 ± 2 mm	25 ± 2 mm
回転速度	±4%(規定回転数からのずれ)	±2%又は±2 rpm(規定回転数からのずれ)

なお、我が国では、USPのプレドニゾン標準錠剤を用いた溶出試験結果の妥当性の検証が推奨されてきた経緯があるが、標準錠剤による試験結果は、必ずしも装置の機械的な変動要因を検出できないことから、基本的に機械的校正の実施が望ましい。ただし、装置の校正のみでは捉えられない試験液の脱気状態や装置の振動などを含む総合的な要因の把握のためには、プレドニゾン標準錠剤を用いる試験を適宜実施することも有効と考えられる。その他、試験液の脱気状態の確認には、溶存酸素計によるモニターも有効であることが知られている。

1. 溶出試験装置の受入れと定期的な管理

機械的校正は、溶出試験装置の購入又は受入れ時、装置の移設後、試験結果に影響を及ぼすような装置の修理後に行うと共に、また、通常は、一年ごとに実行することが望ましい。もし、装置が日常的に使用されていない場合には、機械的校正は、一年以上間隔を空けても、最初の溶出試験を行う前に実施することで良い。

2. 機械的校正の方法

2.1. 使用器具

機械的校正に使用する器具には、汎用的なものとして、ダイヤルゲージ、水準器、中心度計、タコメーター等があるが、可能な限りJIS（日本工業規格）等のトレーサビリティの下に校正されたものを使用することが望ましい。また、溶出試験装置の機械的校正のための特別な器具として、芯出し治具、デプスゲージ、プラスチックボール等がある。さらに、溶出試験装置によっては、測定を実施するために、装置メーカーの供給する特別な器具を必要とする場合や、自動の校正装置を組み込んでいる場合もある。原則的に以下の方法に従うのであれば、これらの器具や装置を使用することができる。

2.2. 実施方法

溶出試験装置の機械的校正は以下の定められた手順に従って実施する。それぞれの測定値が規定に適合しない場合には、調整と測定を繰り返すことが必要となる場合もある。

なお、あらかじめ装置が水平であることを確認する。また、容器を固定している板（容器固定板）の水平度は、あらかじめ気泡水準器を容器固定板に置いて、気泡が水準器の基準線内に入ることを確認しておく。

2.2.1. 回転軸の振れ

容器固定板の上にダイヤルゲージを置き、ダイヤルゲージの測定子がパドルの攪拌翼又はバスケットの上端から約2 cm上の部分で回転軸に触れるようにダイヤルゲージを設置する。測定値の最大値と最小値の差の絶対値が振れである。全振れの値は1.0 mmを超えてはならない。

2.2.2. 回転軸の垂直度

回転軸を動かす駆動部を実際の溶出試験時と同じ位置へ下げる。必要ならば、回転軸の垂直度は、駆動部を上げて回転軸をチェックしてもよい。正確な気泡水準器を回転軸の上部の端に側面に接するように当てる。気泡は水準器の基準線内に入らなければならない。水準器を回転軸の側面に接するようにほぼ90°回転して回転軸側部に当てる。このときも、気泡は水準器の基準線内に入らなければならない。

回転軸の垂直度の測定では、デジタル水準器を使用しても良い。

回転軸の垂直度は0.5°以下でなければならない。

2.2.3. バスケットの振れ

容器固定板の上にダイヤルゲージを置き、ダイヤルゲージの測定子がバスケット底部の端に触れるように駆動部を設置する。ダイヤルゲージを、測定子が回転する回転軸に軽く押し付けるように設置する。全振れの値は1.0 mmを超えてはならない。

2.2.4. 容器の中心度

容器内の中心度は、溶出試験装置用の芯出し治具を使用して測定するか、又は代替法により測定する。

芯出し治具を用いる場合には、二つの芯出し治具を使用し、パドル又はバスケット回転軸が容器の中心に位置するようにし、側面が垂直となるように容器を調整する。

測定方法の例として、パドル法では、一つの芯出し治具の底部をパドルの回転翼の上部から上へ2 mm付近に取り付け、他方の芯出し治具はその底部を回転翼の上部80 mm付近にクランプで留め、両方の測定子が容器の壁に対して同一方向となるようにする。回転バスケット法では、一つの芯出し治具の底部を、バスケットの上部から上へ2 mm付近に取り付け、他方の

芯出し治具の底部をバスケット上端から上に60 mm付近に取り付け、測定子を容器の壁に対して同一方向となるようにする。パドルの回転翼やバスケットの底部が容器の底より約2.5 cm上になるように、注意深く回転軸と芯出し治具を容器の中へ下げる。回転軸をゆっくり手で回し、両方の中心度をチェックする。もし、容器がいずれかの高さで中心からずれている場合には、容器を中心となるように調整する。

代替法として、一般的なメカニカル中心度計又はデジタル中心度計を用いて、回転軸又は代用回転軸の周りの容器内壁で、容器の中心度を合わせることができる。中心度は円筒形部分の中の容器の内側の適切な2点で測定する。2点とは、容器の縁のすぐ下及び容器底部のバスケット又はパドルのすぐ上に当たる位置である。

回転軸は中心線から1.0 mm以内になければならない。

2.2.5. 容器の垂直度

容器の垂直度は、2.2.4の容器の中心度の2点での測定値と、2点間の高さの差を用い、2点と垂線からなる三角形の頂点の角度を計算することができる。又は、容器の内側の壁にデジタル水準器を当てて測定することもできるが、垂直度は90°ずらした2点で測定する。

容器の垂直度は1.0°以下でなければならない。

容器の中心度と垂直度が得られたら、それぞれの容器は、必ず容器固定板開口部の同じ位置に同じ向きとなるように設置する。

2.2.6. バスケット及びパドルの深さ

容器の内底とバスケット又はパドルの下端部までの実際の距離を測定する。もしバスケット又はパドルの高さが調節できるのであれば、まずデプスゲージを用いてパドル攪拌翼又はバスケットの底部と容器の内底の距離を測定する。デプスゲージを25 mmに設定し、容器の底に置く。各回転軸を装置の駆動部内に一旦上げた後、運転位置に下ろし、パドル又はバスケットが、デプスゲージに触れるところで止める。デプスゲージの代わりに、直径25±2 mmのプラスチックボールを底部に沈め、パドル又はバスケットが、ボールに触れるところで止めることでも良い。回転軸はこの高さで固定する。バスケット及びパドルの深さは、通例25±2 mmとする。

2.2.7. 回転速度

パドルやバスケットの回転速度を測定するためにはタコメーターを使用する。規定速度の±2%又は±2 rpmのいずれか大きい方の値以内の回転速度で、滑らかに回転しなければならない。

3. 参考資料

- 1) ASTM E2503-13 Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus (2013).
- 2) FDA Guidance for Industry : The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 –Current Good Manufacturing Practice (CGMP), U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), January 2010.