

ロキソプロフェンナトリウム錠の 連続オンライン溶出試験

松岡 佳那、田邊 彩乃

ユーザーベネフィット

- ◆ 溶出試験のオンライン化により、従来手作業で行っていた業務を大幅に削減することができます。
- ◆ 最短5分間隔での自動サンプリングに対応しており、より精確な溶出曲線を自動で作成することができます。
- ◆ 溶出試験を連続して行うことができるので、更なる作業の効率化を図ることができます。

■はじめに

経口製剤では、その溶出挙動がバイオアベイラビリティに大きく関与し、生物学的同等性の確認や品質管理において非常に重要となります。溶出試験では、一定時間、一定条件下での医薬品の溶出挙動を確認します。時間ごとに複数のベッセルから溶出液を採取し、分析を行わなければならないため、作業量が多く、時間もかかります。また、手作業で行うサンプリングや希釈、内部標準物質（ISTD）の添加などの前処理過程においてはヒューマンエラーが起きる可能性もあります。

Nexera FVは、溶出試験装置とオートサンプラーをオンラインで接続したLCシステムです。溶出試験装置からの溶出液分注、HPLC分析、レポート出力までの工程を自動化することが可能です。従来、オペレーターが手作業で行っていた業務の自動化、省力化とスループット向上が実現できます。

01-00029、01-00030、および01-00031では、本システムを用いたオンライン溶出試験の例をご紹介します。本稿では、ベッセル自動洗浄機能、試験液注入機能および検体自動投入機能を搭載した株式会社大日本精機製の全自動溶出試験装置RT-J3000+DS-3000LCとNexera FVを用いて、ロキソプロフェンナトリウム錠の連続オンライン溶出試験を行った例をご紹介します。

■ Nexera FVを用いた連続オンライン溶出試験

図1に2回連続で溶出試験を手作業で行った場合と、前述の溶出試験装置とNexera FVを組み合わせ使用してオンラインで行った場合、それぞれのワークフローと実際にかかった時間の比較例を示します。Nexera FVを用いた場合、指定時間での溶出液サンプリング、フィルタろ過、希釈、ISTDの添加、HPLC分析、レポート作成の工程を、自動化することができます。また、手作業の場合、1回目の試験後にベッセルの洗浄と2回目の溶出試験の準備を行います。Nexera FVを用いた連続オンライン溶出試験では、これらの作業が全て自動で行われます。この際、1回目の溶出試験後のベッセル洗浄および2回目の溶出試験の準備中に1回目の試験のHPLC分析を行うことも可能です。このように、全自動溶出試験装置とHPLCをオンラインで接続することにより、従来手作業で行っていた業務を大幅に削減・効率化し、図1の例では、全行程にかかる時間を46%削減することができました。

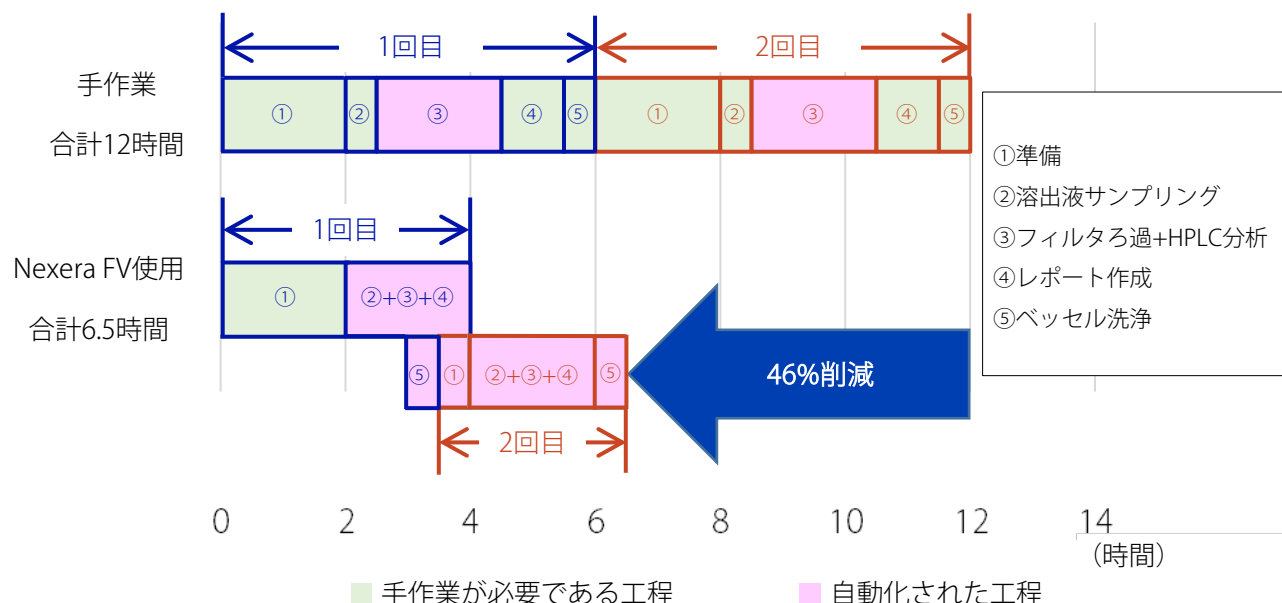


図1 連続オンライン溶出試験のワークフロー比較例^{*1}

*1: 記載時間は、溶出試験0.5時間、HPLC分析1.2時間（1回3分の分析を24回実施）のロキソプロフェンナトリウム錠の例です。

■ 実行支援ソフトウェアDT-Solution

HPLCの分析スケジュールは実行支援ソフトウェアDT-Solutionを用いて手軽に作成できます(図2参照)。

Nexera FVには、溶出試験装置から送られた溶出液を直接HPLCに注入するダイレクト注入モードと、溶出液を一旦バイアルに分画してから分析を行うフラクション分析モードがあります。前者は、次のサンプリング時間までに分析が終わる、超高速分析などの分析時間が短い場合やサンプリング間隔が長い場合に有効です。後者は、サンプリング間隔が短い試験や、希釈、ISTDの添加を行う場合に用います。

本稿では、フラクション分析モードを用いて、2回連続でオンライン溶出試験を行いました。

また、Nexera FVでは、分析終了と同時に溶出率など複数のデータをまとめたレポート(図3参照)を自動で作成することも可能です。

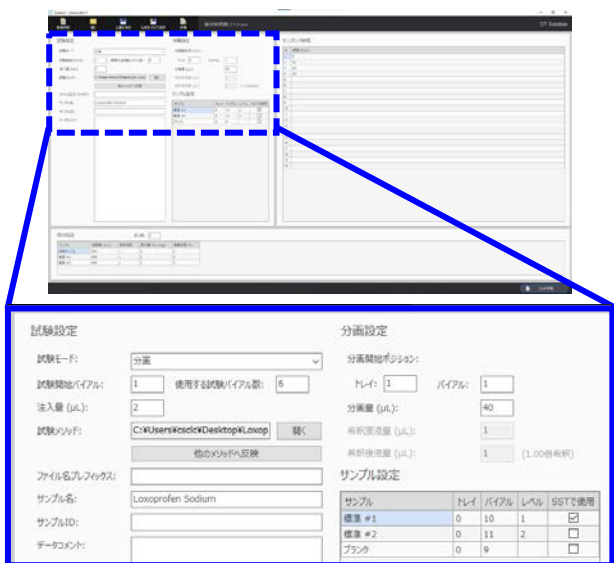


図2 DT-Solutionの設定画面



図3 マルチデータレポート^{*2}画面

^{*2}: マルチデータレポートはLabSolutions™DB/CSでのみご利用いただけます。

■ 連続オンライン溶出試験

表1にHPLC分析条件を示します。第十八改正日本薬局方「ロキソプロフェンナトリウム錠」定量法¹⁾記載の分析条件を参考に、分析条件を高速化し、ロキソプロフェンナトリウムの保持時間を1.5分以内に設定しました。

表1 HPLC分析条件

Column	Shim-pack™ XR-ODSII ³ (75 mm×3.0 mm I.D., 2.2 μm)
Mobile phase	Methanol/Water/Acetic Acid / Triethylamine = 600 : 400 : 1 : 1
Flow rate	0.8 mL/min
Column temp.	40 °C
Injection vol.	2 μL
Vial	Shimadzu Vial, LC, 1.1 mL, Glass ^{*4}
Detection	UV 222 nm

^{*3} P/N : 228-41624-92 ^{*4} P/N : 228-21283-91

● 再現性

図4にロキソプロフェンナトリウム二水和物の標準溶液(100 mg/L)のクロマトグラムを、表2に同じバイアル中の標準溶液について、6回連続で分析を行い、再現性を確認した結果を示します。保持時間、面積値について、相対標準偏差(%RSD, n=6)が0.07、0.06であることから、保持時間再現性、面積再現性ともに良好でした。

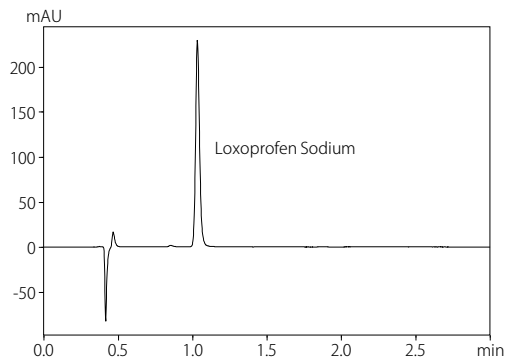


図4 ロキソプロフェンナトリウム二水和物標準品(100 mg/L)のクロマトグラム

表2 再現性(100 mg/L, n=6)

	Retention Time (min)	Area
1 st	1.033	429943
2 nd	1.034	429845
3 rd	1.033	429399
4 th	1.032	430061
5 th	1.035	429571
6 th	1.033	429582
Averages	1.033	429733
%RSD	0.07	0.06

● 連続オンライン溶出試験

図5に市販のロキソプロフェンナトリウム錠溶出液(表示量1錠あたり68.1 mg、溶出時間30分)のクロマトグラムを、表3にロキソプロフェンナトリウム錠の溶出条件を示します。フラクション分析モードを用いて、連続2回の試験を行いました。図6に1回目の試験の溶出曲線を、図7に2回目の試験の溶出曲線を、表4に溶出率を示します。第十八改正日本薬局方において、ロキソプロフェンナトリウム錠の溶出性の基準は、30分間の溶出率が85%以上であることと規定されており、今回行った試験では、1回目、2回目ともに、その基準を満たしました。また、表5に各サンプリング時点における溶出試験1回目と2回目の溶出率の差を示します。後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン²⁾では、標準製剤が15~30分に平均85%以上溶出する経口即放性製剤における溶出挙動の類似性の判定は、「標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上であること」と規定されています。

今回行った試験では、製剤間での溶出率は溶出率が60%および85%付近となるサンプリング点も含めた全サンプリング時点において、±15%以内であり、溶出曲線の類似性が確認できました。

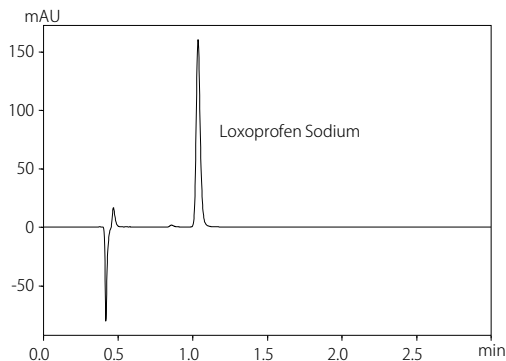


図5 ロキソプロフェンナトリウム錠のクロマトグラム (溶出時間30分)

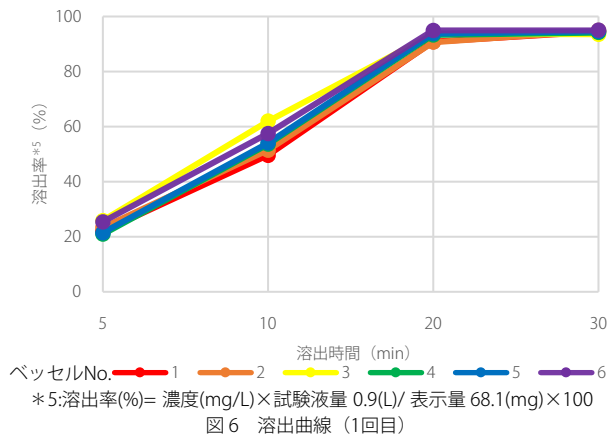


図6 溶出曲線 (1回目)

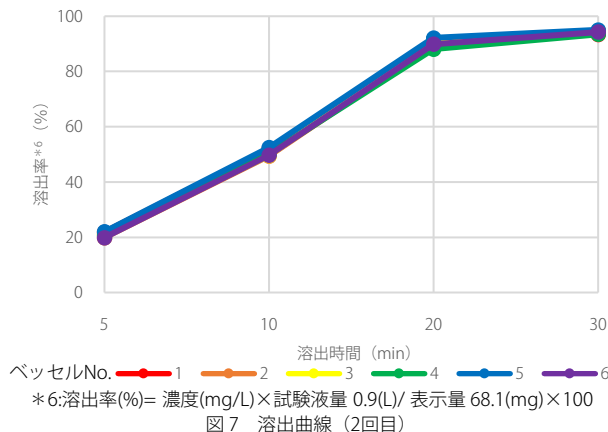


図7 溶出曲線 (2回目)

System	RT-J3000+DS-3000LC (DAINIPPON SEIKI CO., LTD.)
Dissolution method	Paddle
Dissolution media	Pure water
Media volume	900 mL
Rotation speed	50 rpm
Bath temperature	37 °C
Total time	30 min
Sampling time	5,10,20,30 min

表4 各ベッセルにおける溶出率の経時変化 (%)

Vessel No.		1	2	3	4	5	6	Average	Max.	Min.
1 st	5	21.98	23.37	25.88	20.90	21.46	25.41	23.17	25.88	20.90
	10	49.59	51.43	61.99	53.59	54.05	57.46	54.69	61.99	49.59
	20	90.88	90.67	93.66	93.31	93.78	94.92	92.87	94.92	90.67
	30	94.48	94.90	93.54	94.19	94.58	95.01	94.45	95.01	93.54
2 nd	5	21.81	19.87	21.17	20.70	21.99	19.86	20.90	21.99	19.86
	10	51.93	49.40	49.57	50.15	52.47	49.69	50.54	52.47	49.40
	20	91.47	89.54	91.65	88.03	92.08	89.83	90.43	92.08	89.54
	30	93.38	94.74	94.56	93.44	95.00	94.27	94.23	95.00	93.38

表5 溶出試験1回目と2回目の結果の差 (%)

Time (min)	Max _{1st} -Min _{2nd} ^{*7}	Max _{2nd} -Min _{1st} ^{*8}	Max Difference between 1 st and 2 nd test ^{*9}
5	6.02	1.09	6.02
10	12.59	2.88	12.59
20	5.38	1.41	5.38
30	1.63	1.46	1.63

*7~8: 各サンプリング時点について、以下の通り算出しました。

*7: Max_{1st}-Min_{2nd}=1回目の試験における溶出率最大値-2回目の試験の溶出率最小値

*8: Max_{2nd}-Min_{1st}=2回目の試験における溶出率最大値-1回目の試験の溶出率最小値

*9: Max Difference between 1st and 2nd test= Max_{1st}-Min_{2nd}の値とMax_{2nd}-Min_{1st}の値のうち大きい方の値

[参考文献]

1) 第十八改正日本薬局方「ロキソプロフェンナトリウム錠」

2) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (薬生薬審発0319第1号 令和2年3月19日, 別紙1)

■まとめ

ロキソプロフェンナトリウム錠についてオンライン溶出試験を2回連続で行い、試験間の溶出曲線の類似性を確認しました。

また、ベッセル自動洗浄機能および試験液注入機能を搭載した全自動溶出試験装置とNexera FVを用いることで、手作業で溶出試験を行った場合と比べて大幅に作業時間を削減し、業務を効率化することができました。その結果、全工程にかかる時間を46%削減できることを確認しました。

Nexera、LabSolutionsおよびShim-packは、株式会社島津製作所の日本およびその他の国における商標です。

株式会社 島津製作所 分析計測事業部
グローバルアプリケーション開発センター

01-00349-JP 初版発行：2022年 3月

島津コールセンター ☎ 0120-131691