

ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩 徐放カプセルの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

- ◆ 溶出試験の自動化が実現できます。
- ◆ 自動サンプリング機能によって、再現性の良い試験を行うことができます。
- ◆ 自動希釈機能によって作業の効率化を図ることができます。

■はじめに

溶出試験は、製剤の開発や品質管理、ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験などで実施されます。溶出試験では、一定時間、一定条件下での医薬品の溶出性を確認します。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、溶出試験器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。溶出試験器からの溶出液分注、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を自動化、省力化とスループット向上が実現できます。

本稿では、Nexera FVを用いてロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放カプセルのオンライン溶出試験を行った例をご紹介します。

■ Nexera FVを用いたオンライン溶出試験

図1にオンライン溶出試験における従来法とNexera FVを用いた方法、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。従来、手作業で行っていた指定時間での溶出液サンプリング、フィルタろ過、希釈、内部標準物質の添加、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、専用ソフトウェアDT-Solutionを用いてHPLC分析の設定が手軽に行え（図2参照）、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）が作成されます。

Nexera FVには、溶出試験器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に有効です。後者は、サンプリング間隔が短い試験や、希釈、内部標準物質の添加を行う場合に用います。

さらに、フラクション分析モードを用いてバイアルに分画することにより、サンプリングの合間にHPLC分析ができ、結果として全工程にかかる合計時間を35%削減することができました。

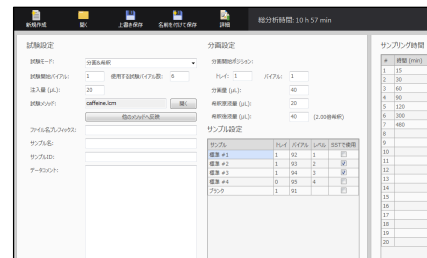


図2 DT-Solutionの設定画面

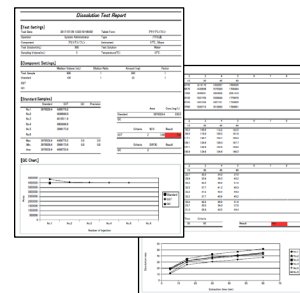


図3 マルチデータレポート^{*1}画面

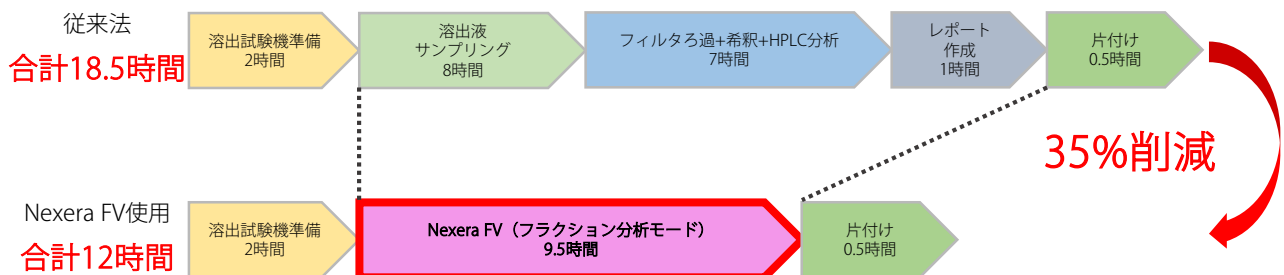


図1 オンライン溶出試験のワークフロー比較例^{*2}

*1: マルチデータレポートはLabSolutions™DB/CSIに対応したレポートの自動作成機能（オプション）です。

*2: 記載時間は、溶出試験8時間、HPLC分析5.5時間（1回8分の分析を42回実施）のロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放カプセルの例です。

■ システム適合性試験

表1に分析条件を、図4にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩標準品のクロマトグラムを示します。また、表2にシステム適合性試験の結果を示します。分析条件は、第十八改正日本薬局方「ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放カプセル」記載の試験条件を参考にしました。参考値として表3に第十八改正日本薬局方のシステム適合性試験の合格基準を示します。システム適合性は、標準品42 mg/Lの溶液について表1の条件で、繰り返し6回の分析を行い確認しました。システムの性能、システムの再現性ともに第十八改正日本薬局方に記載の基準を満たしていました。

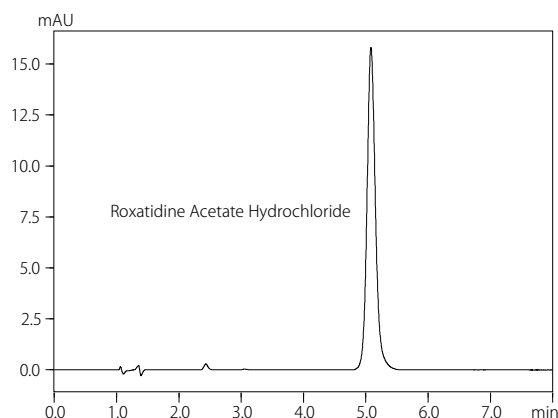


図4 ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩標準品 (42 mg/L) のクロマトグラム

表1 HPLC条件

Column	Shim-pack™ VP-ODS ¹ (150 mm×4.6 mm I.D., 5 μm)
Mobile phase	Water / Acetonitrile / Triethylamine/Acetic Acid = 340 : 60 : 2 : 1
Flow rate	0.8 mL/min
Column temp.	40 °C
Injection vol.	20 μL
Vial	Shimadzu Vial, LC, 1.1 mL, Glass ²
Detection	UV 274 nm

*1 P/N : 228-34937-91 *2 P/N : 228-21283-91

表3 システム適合性試験合格基準 (第十八改正日本薬局方)

System Repeatability	Area %RSD ≤ 1.0% ^{*3}
System Performance	Theoretical Plate Number ≥ 3000 ^{*4} and Symmetry Factor ≤ 2.0 ^{*4}

*3: 42 mg/L標準品の溶液100 μLについて繰り返し6回分析を行ったとき

*4: 42 mg/L標準品の溶液100 μLについて分析を行ったとき

表2 システム適合性試験の結果 (42 mg/L)

	Retention Time (min)	System Repeatability		System Performance	
		Area	Theoretical Plate Number	Symmetry Factor	
1 st	5.077	149282	7362	1.15	
2 nd	5.078	149485	7398	1.15	
3 rd	5.079	149358	7353	1.15	
4 th	5.082	249368	7372	1.15	
5 th	5.081	149885	7371	1.15	
6 th	5.083	149107	7372	1.15	
Averages	5.080	149248	-	-	
%RSD	0.05	0.15	-	-	
Judgements		PASSED	PASSED	PASSED	

■ 溶出試験

図5に市販のロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放カプセル溶出液（表示量 1カプセルあたり75 mg、溶出時間8時間）のクロマトグラムを、表4に溶出条件を示します。HPLC分析条件は表1と同様です。溶出条件およびHPLC分析条件は、第十八改正日本薬局方「ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放カプセル」収載の試験条件を参考にしました。図6に溶出曲線を、表5に溶出試験の結果を、表6に参考値として第十八改正日本薬局方のロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放カプセル溶出試験の合格基準を示します。本試験では、溶出にシンカーを使用しました。溶出液を指定時間に自動でサンプリング、ろ過し、Nexera FVを用いて水で2倍に自動希釈し、分析しました。

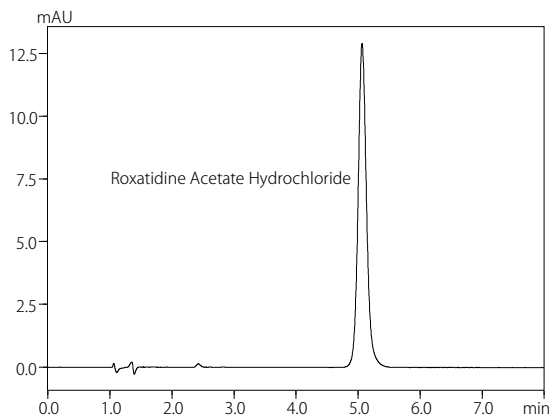


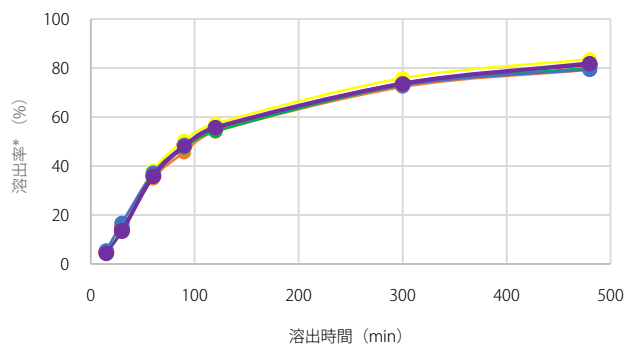
図5 ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放カプセルのクロマトグラム（溶出時間 8時間）

表4 溶出条件

System	NTR-6600AST (TOYAMA SANGYO CO., LTD.)
Dissolution method	Paddle
Dissolution media	Pure water
Media volume	900 mL
Rotation speed	50 rpm
Bath temperature	37 °C
Total time	480 min
Sampling time	15, 30, 60, 90, 120, 300 and 480 min

表5 75 mgカプセル溶出試験の結果 (%)

Time (min)	15	30	60	90	120	300	480
Vessel No.							
1	4.74	14.46	35.98	48.40	55.33	73.81	81.30
2	5.08	15.12	34.92	45.61	54.09	72.33	79.39
3	4.76	14.85	38.09	50.43	57.30	75.84	83.63
4	4.57	13.76	35.62	47.59	54.17	72.97	80.06
5	5.46	16.70	37.14	48.52	55.72	72.93	79.42
6	4.38	13.40	35.84	48.03	55.71	73.60	81.83
Judgements			PASSED	PASSED			PASSED



ベッセルNo. 1 2 3 4 5 6

* 溶出率(%)= 濃度(mg/L)×試験液量 0.9(L)/ 表示量 75(mg)×100

図6 溶出曲線

表6 溶出試験合格基準（第十八改正日本薬局方）

Time (min)	Results *
60	20~50%
90	35~65%
480	≥70%

* 溶出液100 μL分析時

■ まとめ

ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放カプセルについてオンライン溶出試験を行いました。Nexera FVを用いることで、従来法と比べて手軽に溶出試験を行うことができました。その結果、全行程にかかる約35%の時間を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

01-00029-JP 初版発行：2021年 3月

島津コールセンター ☎ 0120-131691

本文中に記載されている会社名および製品名は、各社の商標および登録商標です。本文中では「TM」、「®」を明記していません。

本資料は発行時の情報に基づいて作成されており、予告なく改訂することがあります。

改訂版は会員制サイト Solutions Navigator で閲覧できます。
<https://solutions.shimadzu.co.jp/solnavi/solnavi.htm>
閲覧には、会員制情報サービス Shim-Solutions Club にご登録ください。
<https://solutions.shimadzu.co.jp/>

© Shimadzu Corporation, 2021