

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 柴田寛子, 齋藤はる奈, 川西徹, 四方田千佳子 シクロスポリンカプセルの先発品と後発品における物理化学的性質と体内動態の比較評価 日本薬剤学会第25年会 (2010.5)
- 2) 柴田寛子, 四方田千佳子, 川西徹 細胞培養液

中におけるリポソーム製剤の凝集物形成に関する検討 日本薬学会第131年会 (2011.3)

- 3) Hiroko Shibata, Chikako Yomota, Toru Kawanishi: Basic examination for in vitro release test of drug-encapsulated liposome. Pharmaceutical Sciences World Congress 2010 in association with the AAPS Annual Meeting and Exposition (2010.11)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

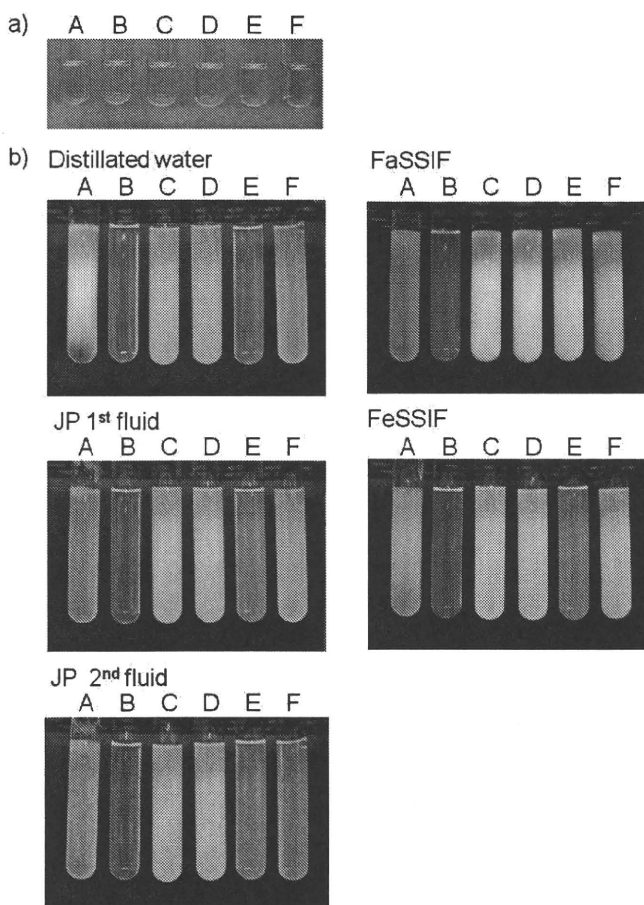


Fig. 1 見た目の評価

a) カプセル内容物, b)カプセル内容物を懸濁した後の溶液

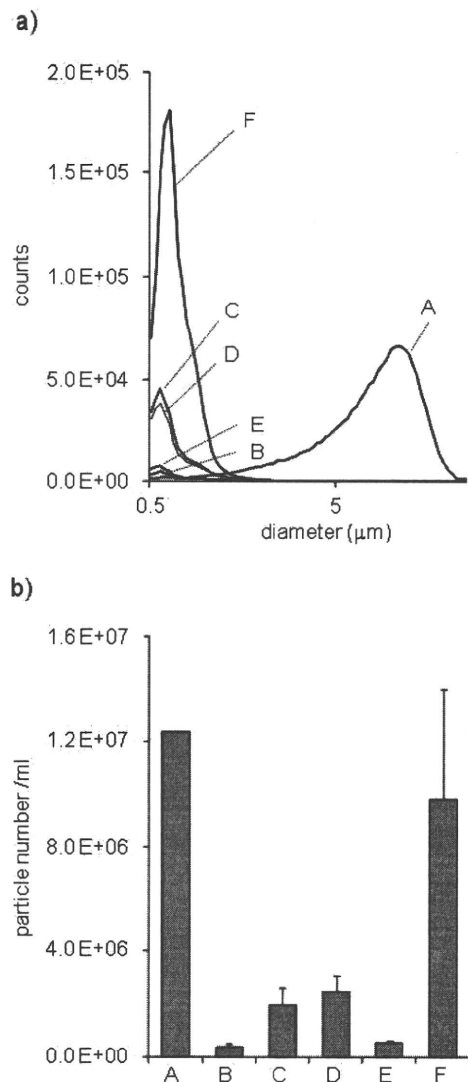


Fig. 2 粗大粒子数の評価

水に各製剤のカプセル内容物を懸濁し, 単一粒子光学検知法で a) 粒子径分布と, b) 粗大粒子数 (> 0.5 μm) を測定した.

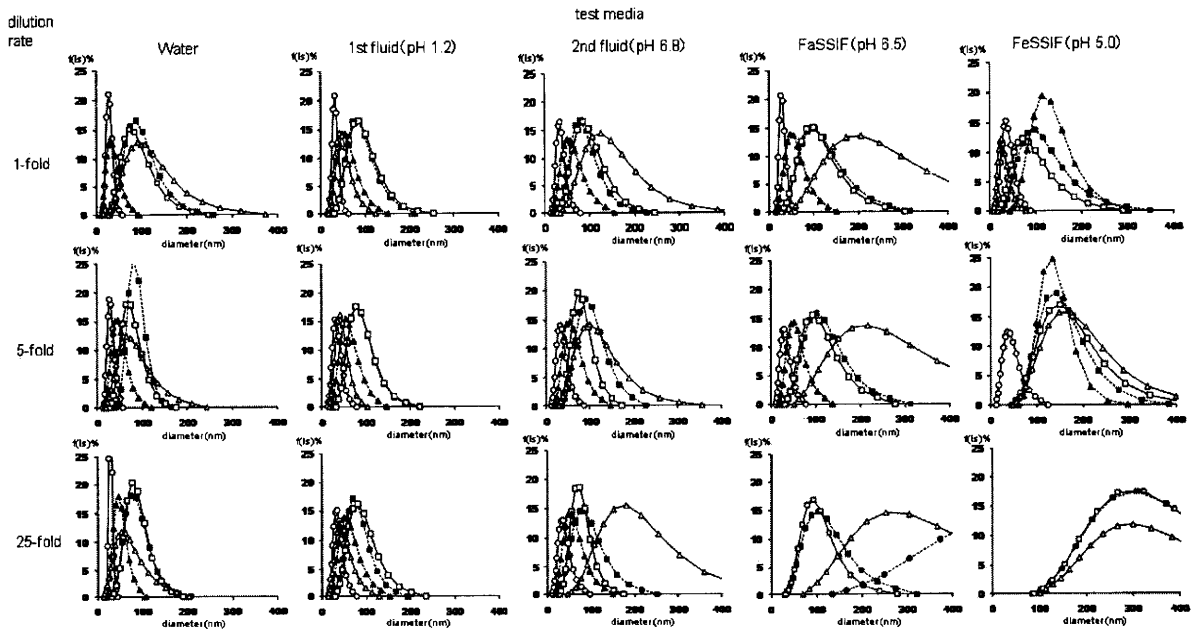


Fig. 3 各溶液中におけるCsAカプセル製剤の粒子径分布

● Product A, ○ Product B, ■ Product C, □ Product D, ▲ Product E, △ Product F

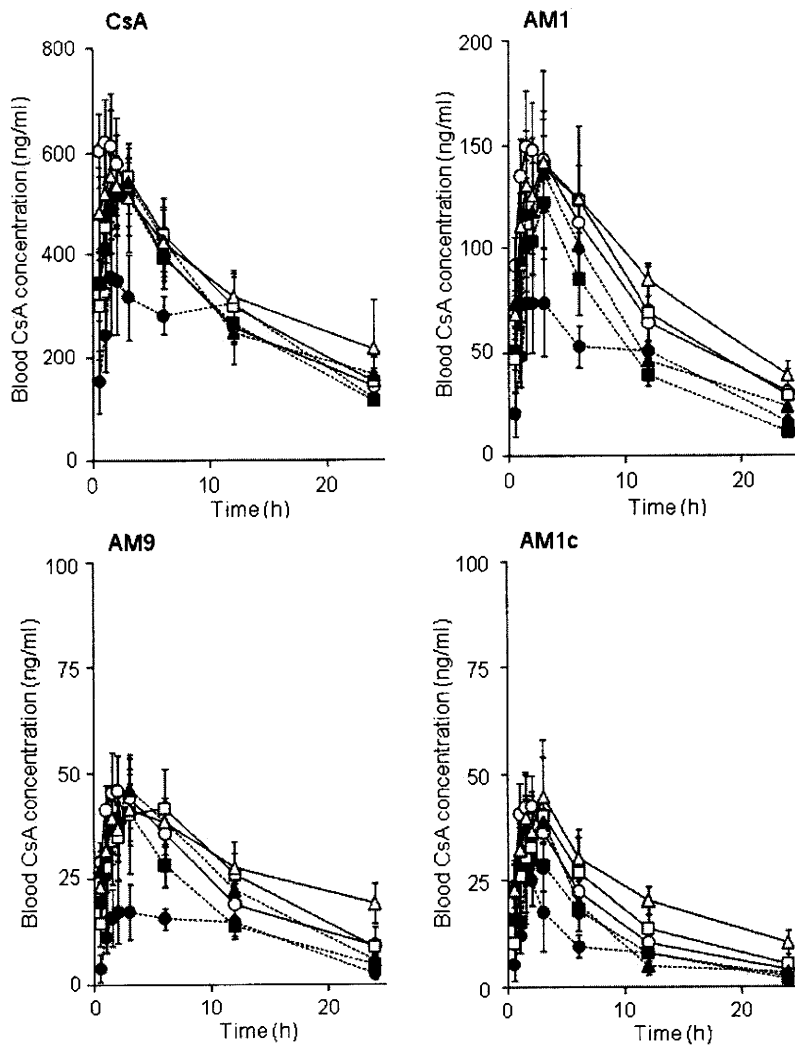


Fig. 4 ラット経口投与後(3.5 mg/kg)のCsA及び代謝物の血中濃度推移

● Product A, ○ Product B, ■ Product C, □ Product D, ▲ Product E, △ Product F

Table 1 Particle size of CsA lipid particles in each solution

	dilution factor	Product A	Product B	Product C	Product D	Product E	Product F
Water	1	ND <sup>a</sup>	27.1 ± 0.5	74.3 ± 4.1	68.7 ± 3.7	27.0 ± 1.2	92.8 ± 17.0
	5	ND <sup>a</sup>	26.4 ± 1.3	74.8 ± 6.6	64.5 ± 8.7	39.7 ± 2.1	79.2 ± 17.2
	25	1423.6 ± 1369.8	27.2 ± 2.7	67.9 ± 10.0	65.1 ± 6.7	43.6 ± 2.7	67.7 ± 12.3
1st fluid (pH 1.2)	1	ND <sup>a</sup>	28.6 ± 1.1	71.1 ± 3.0	69.8 ± 2.0	44.3 ± 0.3	80.8 ± 61.7
	5	ND <sup>a</sup>	28.5 ± 0.3	70.3 ± 4.9	72.5 ± 1.9	47.5 ± 1.4	102.3 ± 106.1
	25	3075.2 ± 1617.3	28.3 ± 0.7	65.9 ± 4.5	66.7 ± 3.8	46.2 ± 1.9	43.2 ± 0.8
2nd fluid (pH 6.8)	1	ND <sup>a</sup>	28.3 ± 1.3	72.3 ± 8.0	67.6 ± 3.0	45.5 ± 3.0	137.8 ± 45.8
	5	ND <sup>a</sup>	28.2 ± 1.6	74.5 ± 6.6	68.8 ± 2.6	45.7 ± 2.0	121.7 ± 62.1
	25	4900.3 ± 4128.6	29.3 ± 2.2	68.4 ± 4.6	66.5 ± 2.9	46.8 ± 2.6	197.6 ± 88.8
FaSSiF (pH 6.5)	1	ND <sup>a</sup>	26.5 ± 0.9	83.4 ± 10.9	74.0 ± 5.7	42.0 ± 1.0	136.3 ± 23.4
	5	ND <sup>a</sup>	25.3 ± 1.6	84.4 ± 7.3	80.2 ± 5.3	41.3 ± 1.3	151.4 ± 29.5
	25	388.6 ± 65.0	ND <sup>a</sup>	79.5 ± 11.5	78.7 ± 4.5	ND <sup>a</sup>	204.4 ± 23.1
FeSSiF (pH 5.0)	1	ND <sup>a</sup>	30.0 ± 1.1	72.6 ± 3.5	58.7 ± 1.1	103.6 ± 3.0	22.2 ± 3.7
	5	ND <sup>a</sup>	29.8 ± 0.9	122.1 ± 4.5	123.5 ± 4.7	122.4 ± 1.7	137.9 ± 8.56
	25	1995.4 ± 2169.9	ND <sup>a</sup>	254.9 ± 6.4	256.9 ± 9.0	ND <sup>a</sup>	264.1 ± 18.1

Each value represents the mean ± S.D. (n = 3).

<sup>a</sup> Not determined.

Table 2 Pharmacokinetics parameters of CsA products after oral administration to rats

	Product A	Product B	Product C	Product D	Product E	Product F
CsA						
T <sub>max</sub> (hr)	7.00 ± 2.14	1.10 ± 0.21 <sup>a</sup>	2.30 ± 0.44 <sup>a,b</sup>	2.90 ± 0.87 <sup>b</sup>	2.70 ± 0.89 <sup>b</sup>	2.85 ± 1.01 <sup>a,b</sup>
C <sub>max</sub> (ng/mL)	474 ± 60	671 ± 95 <sup>a</sup>	559 ± 74	611 ± 197	565 ± 69	615 ± 107
AUC (hr*ng/mL)	5839 ± 371	7194 ± 507 <sup>a</sup>	6625 ± 541	7454 ± 2185	7105 ± 721	7653 ± 1502
AM1						
T <sub>max</sub> (hr)	7.00 ± 2.14	3.15 ± 1.55 <sup>a</sup>	2.70 ± 0.30 <sup>a</sup>	3.80 ± 0.97	2.70 ± 0.89	3.17 ± 0.79 <sup>a</sup>
C <sub>max</sub> (ng/mL)	106 ± 45	164 ± 21 <sup>a</sup>	127 ± 18	161 ± 42	135 ± 35	164 ± 19 <sup>a</sup>
AUC (hr*ng/mL)	1033 ± 112	1675 ± 99 <sup>a</sup>	1188 ± 101 <sup>b</sup>	1798 ± 472	1509 ± 170 <sup>a</sup>	1743 ± 212 <sup>a</sup>
AM9						
T <sub>max</sub> (hr)	7.00 ± 2.14	3.10 ± 1.55 <sup>a</sup>	3.00 ± 0.84	4.80 ± 0.73	3.00 ± 0.84	4.30 ± 1.49
C <sub>max</sub> (ng/mL)	30 ± 4	52 ± 8 <sup>a</sup>	44 ± 6 <sup>a</sup>	50 ± 13	47 ± 5 <sup>a</sup>	48 ± 6 <sup>a</sup>
AUC (hr*ng/mL)	278 ± 27	519 ± 56 <sup>a</sup>	414 ± 26 <sup>a</sup>	604 ± 142 <sup>a</sup>	566 ± 30 <sup>a</sup>	607 ± 107 <sup>a</sup>
AM1c						
T <sub>max</sub> (hr)	4.10 ± 1.99	1.35 ± 0.18 <sup>a</sup>	2.90 ± 0.81 <sup>b</sup>	3.40 ± 0.68 <sup>b</sup>	1.80 ± 0.34	2.85 ± 0.81 <sup>b</sup>
C <sub>max</sub> (ng/mL)	29 ± 7	46 ± 8 <sup>a</sup>	33 ± 4	45 ± 17	39 ± 6	50 ± 9 <sup>a</sup>
AUC (hr*ng/mL)	197 ± 38	336 ± 36 <sup>a</sup>	261 ± 42	401 ± 100	290 ± 34	478 ± 100 <sup>a</sup>

Each value represents the mean ± S.E. (n = 5).

<sup>a</sup> P < 0.05 compared to Product A.

<sup>b</sup> P < 0.05 compared to Product B.

厚生労働科学研究費補助金（医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
後発医薬品の同等性ガイドラインにおける試験条件の最適化に関する研究  
平成 22 年度 分担研究報告書

経皮吸収型製剤等の放出試験法の設定に関する研究  
並びに

経口固形製剤の溶出試験におけるマウント形成に関わる基礎検討

研究分担者 四方田千佳子 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室長

**研究要旨** 経皮吸収製剤等の放出試験法の設定に関する研究 経口固形製剤において溶出試験は生物学的同等性ガイドラインで重要な役割を果たしているが、局所皮膚適用製剤では、放出性が薬物の吸収の律速とはならないことが予想されるため、放出性がバイオアベイラビリティと相関があるかどうかは極めて疑わしい。局所皮膚適用製剤の放出試験は単なる物理化学的な試験であり、各製剤ごとの品質管理に有用であると考えられるため、処方変更のガイドラインでは、処方変更前後の一貫性を示す試験として利用されている。現在、我が国では、貼付剤やテープ剤では、経皮吸収型製剤のみならず局所皮膚適用製剤の承認申請にあたっては、諸外国の方法等を参考にして放出試験規格が設定されている。本研究では、ツロブテロール製剤と「ジクロフェナク製剤について市販製剤の規格試験法を実施し、試験法の採用状況や、試験法記載における問題点などを検討した。さらに、既に一般試験法が設定されている USP や EP を参考に、貼付剤やテープ剤の放出試験法案を作成した。

経口固形製剤の溶出試験におけるマウント形成に関わる基礎検討 ガイドラインの改訂を目指した産官学のワーキンググループによる検討から、生物学的同等性試験ガイドラインにおいて、マウント形成が認められる場合には、従来のパドル法の代わりにバスケット法を適用することが認められた。バスケット法がマウント形成にどのように有効かに関してはあまりデータが無く、本年度は、まず、溶出試験における試験液の動きと速さの測定を試みることにした。

研究協力者 保立 仁美、吉田 寛幸  
(国立医薬品食品衛生研究所薬品部)

**(1) 経皮吸収型製剤等の放出試験法の設定に関する研究**

**A. 研究目的**

溶出試験は経口固形製剤の品質評価手法として浸透し、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインや含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインにおい

ても極めて重要な役割を果たしてきた。

一方、我が国の局所皮膚適用製剤の後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審発第 0707001 号）では、標準製剤の選定のために *in vitro* 溶出試験の適用が示されており、「I. 標準製剤と試験製剤では、原則として、先発医薬品の 3 ロットについて、*in vitro* 放出試験を行い、中間の放出性を示すロットの製剤を標準製剤とする。 *In vitro* 放出試験には、製剤及び薬物の特性に応じて、パドルオーバーディスク法、拡散セル法など、先

発医薬品のロット間における放出速度の差を適切に評価できる方法を用いる。試験は  $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$  で実施し、試験液には、水又は水-アルコール混液等を用いる。製剤と試験液を隔てる膜を用いる場合には、膜透過が律速とならない膜を用いる。繰り返し数は 6 以上とする。In vitro 放出試験が不適切な場合には、それに代わる製剤の特性に応じた適当な物理化学的試験を行い、中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする。」と記されている。

平成 22 年 11 月に発出された局所皮膚適用製剤の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審発第 1101 第 1 号）では、変更水準が B 水準（処方成分内での配合量の増減による処方変更の場合で、変更した添加剤の個々の添加剤の相対的な変化率が  $\pm 5\%$  を超え  $\pm 30\%$  以内で、かつ変更した添加剤の含有率の差の絶対値の和が  $30\%$  以下である場合。）では、放出試験を実施することで良いとされ、in vitro 試験として、パドルオーバーディスク法あるいは拡散セル法等の装置を挙げている。試験液の温度は  $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$  とし、試験液として、通常、 $\text{pH} 5 \sim 7$  の範囲における任意の緩衝液（イオン強度 0.05 程度）を用いるが、同試験液で標準製剤の試験を行うとき、24 時間後の平均放出率が  $20\%$  に達しない場合には、イオン強度の変更、界面活性剤の添加、 $\text{pH}$  の変更を行っても良い。また、製剤の形状に影響を与えなければ水-アルコール混液、有機溶媒等を用いることができる。パドルオーバーディスク法の回転数は 50 回転、試験液の採取は 5 点以上でプロファイルが分かるように設定する。放出試験による同等性の判定は、プラトーに達した後の一時点および同時点の半分程度放出した時点の一時点において、標準製剤の平均放出率に対する試験製剤の平均放出率が、その比で 0.8 から 1.2 の範囲である。ただし、試験製剤の放出率のバラツキは標準製剤と同程度である必要がある。

第 16 改正日本薬局方の製剤総則では、「経皮吸

収型製剤からの有効成分の放出速度は、通例、適切に調節される。」と記載されているが、現在、我が国で承認されている貼付剤やテープ剤では、局所適用製剤でも放出試験が規格試験法に設定されており、製剤ごとの品質管理に有効な方法としても活用されている。

我が国の日局一般試験法には 6.01 溶出試験法のみが記載されているが、USP、EP では、表 1 に示すように、多くの試験法が記載されている。USP では、<711>Dissolution に加えて、<724>Drug release が記載されており（添付資料 1）、装置 5（パドルオーバーディスク）、装置 6（シリンダー）及び装置 7（Reciprocating holder）が記載されている。同様に、EP では、2.9.3.Dissolution test for solid dosage forms の他に、2.9.4.Dissolution test for transdermal patches が記載され（添付資料 2）、2.9.4.には装置 5 及び装置 6 の他、Extraction cell という Paddle over Disk とほぼ同じ用途で膜を挟みやすいように設計されたものが記載されている。

本年度は、USP 及び FDA における経皮吸収型製剤に対する試験法設定の実態を調査した。さらに、我が国の経皮吸収型製剤としてツロブテロール製剤、局所皮膚適用製剤としてジクロフェナク製剤を取り上げ、その規格試験法の実態を調査し、放出試験法案を作成した。

## B. 研究方法

### (1) 試験方法

ツロブテロール製剤として、市販の 13 製剤を使用し、規格試験法の検討と、一部についてその他の試験法との比較を試みた。ジクロフェナク製剤は、市販 13 製剤について規格試験法を記載通りに試み、試験法における問題点を洗った。

溶出試験器は、富山産業製 NTR-8000AC を使用し、パドルオーバーディスク用のディスクは Quality Lab Accessories(USA) から購入した Part. No.APPFIVE-V35 のものを、回転シリンダーは富山産業製のものを、テフロンメッシュ付き時計皿

は、ハンソンリサーチ社製のものを使用した。

ツロブテロールの放出率は HPLC または UV 測定により求めた。ジクロフェナク製剤では、HPLC により放出率を測定した。

(2) ツロブテロール製剤、ジクロフェナク製剤の放出試験法をインタビューホーム等の情報から整理、検討した。必要に応じてメーカーに問い合わせ、情報を補填した。

## C. 研究結果及び考察

### 1. USP 及び FDA の経皮吸収製剤等における放出試験の実態調査

USP34 NF29 第一追補における経皮吸収型製剤の放出試験を調査したところ、経皮吸収型製剤として記載されているのはクロニジン、ニコチン、エストラジオールの 3 種類の Transdermal System があり、エストラジオールには放出試験が設定されていなかった。表 2 に示すように、クロニジン製剤では、装置 7 (Reciprocating holder) を用いた放出試験が一つ設定されているが、ニコチン製剤では (添付資料 3)、装置 5 (パドルオーバーディスク)、装置 6 (シリンダー) による試験法がそれぞれ二つずつ、装置 7 を用いた放出試験が一つで、合計 5 種類の放出試験が並列に並べられている。ニコチン製剤では、それぞれの製剤のラベルに USP のどの試験に適合しているのかを記載することとなっている。従来から、USP では、経口固形製剤においても (特に徐放性製剤)、承認申請書に採用されている試験法を何種類も収載する方針を採っており、それぞれに規格設定も異なっている。装置 5、6 を使用している場合には、試験液量は 500~900mL、試験液温度は 32°C、回転数は 50 回転であった。

次に、FDA のジェネリック医薬品に関する情報から、個別の製剤に対する生物学的同等性の推奨事項として溶出試験条件がデータベース化されている。

表 3 に示すように、経皮吸収型の 12 製剤に 14

種の試験法が収載されている。使用されている装置は、装置 5 が 7 試験法で最も多く、装置 6 が 5 試験、装置 7 が 2 試験となっており、装置 5 と 6 で 86% を占めていた。回転数は 50 回転がほとんどで、温度は記載があったものは 32°C であった。2. 我が国の市販ツロブテロールテープ及びジクロフェナクテープにおける放出試験方法の調査結果

我が国における試験法の採用状況を調査し、表 4 にツロブテロールテープの規格試験に採用されている放出試験、表 5 に、ジクロフェナクテープ (貼付剤) に採用されている放出試験をまとめて示した。それぞれの試験法における記載は、試験法に記載されている記載をそのまま転載したため、統一は取れていない。表 4 では 7 種類の試験法が見られるが、装置としては、A から D は、パドルオーバーディスク法、E はシリンダー法、F と G はパドルオーバーディスク法に準じて、ディスクの代わりに、金属板を使った場合と、テフロン網の付いた時計皿を使ったものである。試験液は A では 250mL と少なかった。試験液は大部分が水で、pH6.8 と pH4.2 の緩衝液が一例ずつであった。

表 5 では、5 種類の試験法が見られ、パドルオーバーディスク法で、ディスクを使用しているものが二つ、トランスダーマルサンドイッチ装置と称して時計皿を使用しているものが 2 試験あった。全く、製剤を固定する部品を使用せず、切り取った製剤を、そのままベッセル底部に沈めて、動きを試験液の動きに任せている試験法もあった。

我が国では、パドルオーバーディスク法あるいは類似の方法が大部分であり、シリンダー法が一部に使用されている実態が明らかとなった。

### 3. ツロブテロールテープにおける試験法の影響の検討

本研究で使用した、ディスク部品と、トランスダーマルサンドイッチ装置 (時計皿) を図 1 に示した。ツロブテロール製剤では、シリンダー法を

採用している製剤にパドルオーバーディスク法を適用した場合と、時計皿を規定している製剤に通常のディスクを用いた場合の試験結果を比較した(図2)。いずれも、試験結果に大きな差は認められないが、時計皿の方がやや高い放出率をしめした。これは、時計皿の下側の試験液の攪拌効率が悪く、放出された薬物濃度がやや高めに出るためと推測される。

試験に疎水性の膜を使用して、製剤と試験液を隔てていた製剤では、親水性膜を使用すると放出速度は格段に速くなり、使用する膜の種類を明記することが不可欠であった(図3)。

その他、ジクロフェナクテープの規格試験法の検討では、製剤の装置への固定の仕方の記載が無いものが多かったため、両面テープで固定することとした。装置を使用しないで試験を行う事例では、脱気をかなり慎重に実施しないと製剤が動いて貼り付くことから、試験の実施に熟練を要した。ディスクの使用が望ましいと思われる。

#### 4. 経皮吸収型製剤等の放出試験案の作成

以上の検討から、我が国における経皮吸収型製剤あるいは局所皮膚適用製剤の放出試験法案を、パドルオーバーディスク法とシリンダー法に関して整備することとして、USPやEPの該当する試験法を比較検討して作成した。

ほぼ、他局の試験法を準用しているが、パドルオーバーディスク法で、多孔性膜の使用を記載した。また、時計皿の使用が容認されるように、EPのディスクはベッセルとの間の間隙を最小にするように設計されているという記載を採用しなかった。その他は、ほぼ他局の記載にあわせている。

シリンダー法では、多孔性膜を製剤に貼り付けることとなっているが、我が国では、製剤をそのまま両面テープ等でシリンダーに貼り付けていることが多いため、必要に応じて使用することとして、全く膜を使用しない場合も認める記載とした。また、試験液採取位置が、液面とシリンダー

上部との間となっていたが、大きなサイズのシリンダーでは、上部が液面に近くなるため、記載が適当でないと判断され、水面とシリンダー底面の間という記載に変更した。これらの試験法は、今後さらに各関係団体のご意見を伺いつつ最終案とする予定である。

なお、局所皮膚適用製剤の生物学的同等性ガイドラインでは膜透過試験が記載されており、フランチの拡散セルの適用があることから、試験法への収載も考えられるが、当面、放出試験法に関しては溶出試験装置を準用できる方法に絞ることで対応した。

#### D. 結論

諸外国の試験法の調査や、我が国での規格試験法の実態調査を通して、経皮吸収型製剤、局所皮膚適用製剤の放出試験法案を作成した。今後、さらにブラッシュアップして確立した試験方法とする予定である。

添付資料 1 USP : <724>Drug release

添付資料 2 EP : 2.9.4. Dissolution test for transdermal patches

添付資料 3 USP 医薬品各条 (ニコチン経皮吸収型製剤)

添付資料 4 経皮吸収型製剤等の放出試験案

#### (2)経口固形製剤の溶出試験におけるマウント形成に関わる基礎検討

##### A. 研究目的

生物学的同等性試験ガイドラインでは、従来パドル法の使用しか認められていなかったが、マウント形成により、溶出がうまく進行しない場合には、パドル法で適切な評価が困難であるため、回転バスケット法の適用が認められることとなった。そこで、パドル法と回転バスケット法の試験条件が回転数によってどのように変化するかを検討するため、パーティクルイメージペロシメト

リ技術を利用した低レーザー反射式流体解析装置を使用し、溶出試験液の流れが、各試験法によりどのように変化するか解析することを試みた。

## B. 研究方法

溶出試験器の試験液中の動きを粒径 5 $\mu\text{m}$  のナイロン粒子をトレーサーとして、Oxford 社製 Lasers Visi Vector LC Particle Image Velocity (PIV) System を使用し、試験液中の流れ中の粒子画像を撮影し、Vis Vector PIV 解析ソフトで解析してした。2画面ディレイタイミングは 50 回転では 9ms、100 回転では 3ms とした。溶出試験器は富山産業 NTR-8000AC を使用した。

## C. 研究結果と考察

パドル法では、PIV システムで撮影するタイミングを、パドルが横を向いている時にあわせて撮影するか、縦を向いているときに撮影するかで、データが異なるため、両方で流速を求めることとした。

パドル法 50 回転で試験をした場合の、(A) パドルが縦向きの場合、(B) パドルが横向きの場合、(C) 回転バスケット法で 50 回転の場合、(D) 回転バスケット法の 100 回転の場合の PIV 粒子画像を図 4 に示した。図中矢印は、ナイロン粒子の動きを示している。パドル法及び回転バスケット法における流速の計算位置を図 5 に示した。各位置で計算した流速を表 6、表 7 に示した。

パドル法、回転バスケット法いずれの場合も、円筒部分では、軸の上下向きに流れが生じ、ベッセル下部の半球部分では、境界部分に渦を生じながら、周辺部に向かって下向きの渦を生じている。

測定位置で、製剤そのものに及ぼす流れは 1 の部分で、パドル法では、パドルの動きに従って、50 回転では 3~3.6mm/sec、100 回転では 12~16mm/sec で流れており、パドルが縦方向で、

通過するときに流速が速くなっている。回転バスケット法では、同様に最下部では、50 回転で 0.9mm/sec、100 回転では 10mm/sec の流速が得られ、50 回転では流速が格段に小さいことが明らかとなった。バスケットの側面では、バスケットに沿った流れと思われるが、底部よりはやや遅い流れを生じている。

表 6、表 7 の数値は 100 枚の平均値を示しており、各一枚ごとのベクトルをみると、パドル法では、ベクトルの向きも速さも刻一刻と変わり、全体として大きなうねりを生じていた。むしろこの流れの変動が製剤の崩壊等には有効に働くと思われる、速度の平均値ではこの変動を表すことができなかった。回転バスケット法の場合には、一枚ごとのベクトルの向きや、速さの変動は少なく、安定した液の流れを生じていることが示唆された。

図 6 に、表 6、表 7 の位置 1~5 の流速を図示した。パドル法では、ベッセル底部の方が流速は早いが、回転バスケット法 100 回転になると、よりバスケットに近い部分で流速が速い傾向が認められた。

## D. 結論

パドル法と、回転バスケット法における試験液の流速を求めたところ、回転バスケット法の 50 回転では、試験液の流れは遅く、回転バスケット法の 100 回転では、パドル法の 100 回転よりは遅いものの、回転バスケットの 50 回転時の 3~10 倍の速度となった。

## E. 健康危険情報

該当する情報なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 四方田千佳子、ジェネリック医薬品を語るための知識 (2)、ファーマテックジャパン、26,909-913(2010)



- 2) 四方田千佳子、後発医薬品の品質検証はどう行われているのか、月刊薬事、52、1457-1464(2010)
- 3) 四方田千佳子、柴田寛子、ジェネリック医薬品を語るための知識(3)、ファーマテクジャパン、26、1861-1867(2010)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況
2. 実用新案登録  
なし

表 1 各薬局方に収載されている溶出試験、放出試験の試験装置

USP 装置番号	EP	JP	適用される製剤	攪拌法
1 Basket	○	○	Solids, Beads	Rotating stirrer
2 Paddle	○	○	Solids, Suspensions	Rotating stirrer
3 Reciprocating cylinder	○		Solids, Beads	Reciprocation
4 Flow-through cell	○	○	Solids, Beads, Powders, Implants	Fluid movement
5 Paddle over disk	○	○	Transdermal Patches	Rotating stirrer
6 Cylinder	○		Transdermal Patches	Rotating stirrer
7 Reciprocating holder			Transdermal Patches, Solids	Reciprocation

表2 USP医薬品各条に収載されているTransdermal systemで放出試験が設定されているもの (USP34NF29First Suppl.)

Drug Name	Test No.	USP		Medium	Volume (mL)	Recommended Sampling Times (hours)	Tolerance
		Apparatus	Speed (RPMs)				
Clonidine Transdermal System	-	Reciprocating disk (Apparatus 7)	30 cycles per minute with an amplitude of 2.0 ± 0.1 cm	0.001 M phosphoric acid	80 mL for 5 mg, 200 mL for more than 5 mg	8, 24, 96, and 168	7.5~16.0,
							1.5~4.6,
							1.5~4.6, 1.5~3.3 (μg/h/cm <sup>2</sup> )
Nicotine Transdermal System	Test1	Reciprocating disk (Apparatus 7)	30 cycles per minute with an amplitude of 2.0 ± 0.1 cm	Phosphoric acid solution (1 in 1000)	250 mL	2, 12, and 24	31~87%, 62~191%, 85~261%,
	Test2	Rotating Cylinder (Apparatus 6) Paddle over Disk (Apparatus 5) by 5cm and 8cm watch glass	50	Phosphate buffer	500 mL	6 and 24	71~157%, 156~224%
			50				35~75%, 55~95%, NLT 73%,
			50				
	Test4	Paddle over Disk (Apparatus 5)	50	0.025 N hydrochloric acid	600 mL	4 and 16	36~66%, 72~112%
			50				
	Test5	Rotating Cylinder (Apparatus 6)	50	Phosphate buffer	500 mL	3, 6, and 24	79~112%, 108~141%, 156~202%,

表3 FDAの個別の製剤に対する生物学的同等性の推奨事項における溶出試験データベースからTransdermalを抜粋(2011年3月時点)

Drug Name	Dosage Form	USP		Speed (RPMs)	Medium	Volume (mL)
		Apparatus				
Diclofenac Epolamine	Topical patch	V (Paddle over Disk) with a watchdish (a diameter of 6 cm)		50	pH 6.8 phosphate buffer at 32 ± 0.5°C	500
Lidocaine	Topical Patch	Paddle over Disk (Apparatus 5)		50	Acetic acid/sodium acetate buffer, pH 4.0 at 32°C	500
Estradiol (Test 1) (0.025 mg/24 hr, 0.0375 mg/24 hr, 0.05 mg/24 hr, (Extended Release)	Film, Transdermal	VI (Cylinder) attach the patch to a disk at the bottom of the cylinder		50	Water at 32 ± 0.5°C	0.025 mg/24 hr and 0.0375 mg/24 hr: 500 mL; 0.05 mg/24
Estradiol (Test 2) (0.05 mg/24 hr and 0.1 mg/24 hr)	Film, Transdermal (Extended Release)	V (Paddle over Disk) with a stainless steel disk		50	Water at 32 ± 0.5°C	900
Fentanyl	Transdermal	VII (Reciprocating holder)		30 cycles per minute	Phosphate buffer (71 g of anhydrous sodium phosphate dibasic in 2 L of water, 17.5 mL of phosphoric acid, diluted to 10 L with water) at 32° C. Change the test samples into fresh pre-equilibrated release medium at the time points indicated.	250
Granisetron	Film, Transdermal (Extended Release)	VI (Cylinder)		50	80 microL /L phosphoric acid (85%) at 32 ± 0.5°C	1000
Methyphenidate	Transdermal Patch	VI (Cylinder)		50	0.01 N HCl at 32°C	900
Nitroglycerin	Film, Transdermal (Extended Release)	Modified USP Type V (Paddle-over-disk)		100	Deionized Water at 32° C	900
Oxybutynin	Trans-dermal	Paddle over Disk (Apparatus 5)		50	Phosphate Buffer, pH 4.5 @ 32° C	900
Rivastigmine	Film, Transdermal	Modified USP Type VI (cylinder)		50	0.9 % NaCl at 32° C	500
Rotigotine	Transdermal	Paddle over Disk (Apparatus 5)		50	Phosphate Buffer, pH 4.5 at 32° C	900
Scopolamine	Transdermal	Reciprocating disk (Apparatus 7)		Stroke depth: Distilled Water 2-3 cm; 30-60 cycles per minute		25 × 150 mm test-tubes containing 20 mL
Selegiline (20 mg/20 cm2 and 30 mg/30 cm2)	Transdermal	Paddle over Disk (Apparatus 5)		50	0.1 M Phosphate buffer, monobasic, pH 5 at 32°C	500
Selegiline (40 mg/40 cm2)	Transdermal	Rotating Cylinder (Apparatus 6)		50	0.1 M Phosphate buffer, monobasic, pH 5 at 32°C	1000

表4 ツロブテロールテープの規格試験に採用されている放出試験法

試験法	装置	固定方法	試験液	試験液量 (mL)
A	中央部が網目状になったステレンレス製ディスク (内径35.5mm外径41.2mm)	シリコン粘着剤	水	250
B	直径41mmのディスク	両面テープ	水	500
C	製剤固定用ディスク (外径41.2mm)	両面テープなど	水	900
D	ディスクアッセンプリー (USP 外径41.2mm)	?	水	500
E	回転シリンドラー	接着剤	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 p H4.2	900
F	厚さ3mm 1辺62.5mmの正方形の角を切り落とししたステレンレス板、孔径1.0µmのメンブラーフイルター	両面テープ	水	500
G	時計皿、テフロン製網、クリップ	テフロン製網、クリップ	p H6.8薄めたリン酸塩緩衝液	900

表5 ジクロフェナクテープ、貼付剤の規格試験に採用されている放出試験

試験法	装置	固定方法	試験液	試験液量 (mL)
A	トランスダーマルサンドイッチ装置	テフロン製網、クリップ	p H6.5のリン酸塩緩衝液	500
B (貼付剤)	トランスダーマルサンドイッチ装置	テフロン製網、クリップ	p H6.8の0.1Mリン酸塩緩衝液	900
C	バリアン社製パドルオーバーディスクアッセンプリー (12-4200)	二枚の金属網で固定	p H6.5のリン酸塩緩衝液	900
D	41.2cm 製剤固定用ディスク	?	水エタノール99.5混液7対3(超音波30min)	500
E	使用せず	-	p H6.5のリン酸塩緩衝液 (減圧下超音波30min)	500

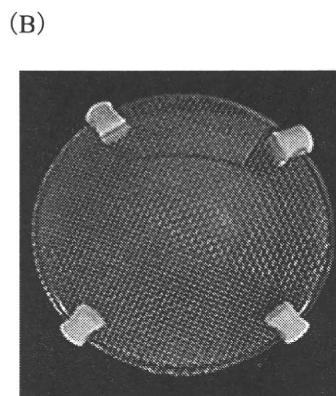
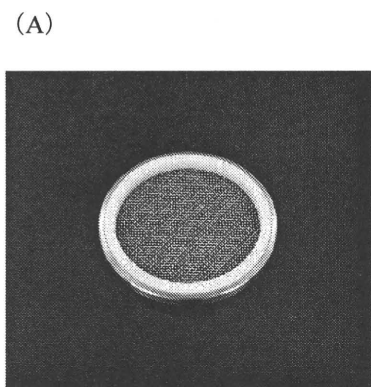


図1 試験に使用した (A) ディスク部品  
(B) トランスダーマルサンドイッチ装置  
(テフロンメッシュ、クリップ付き時計皿)

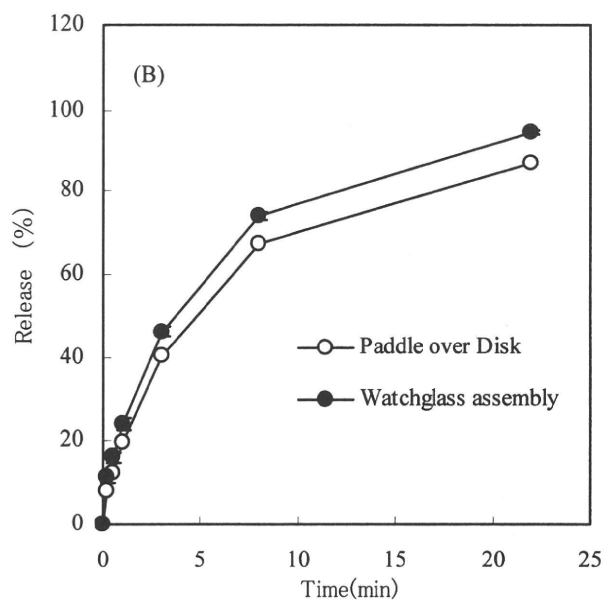
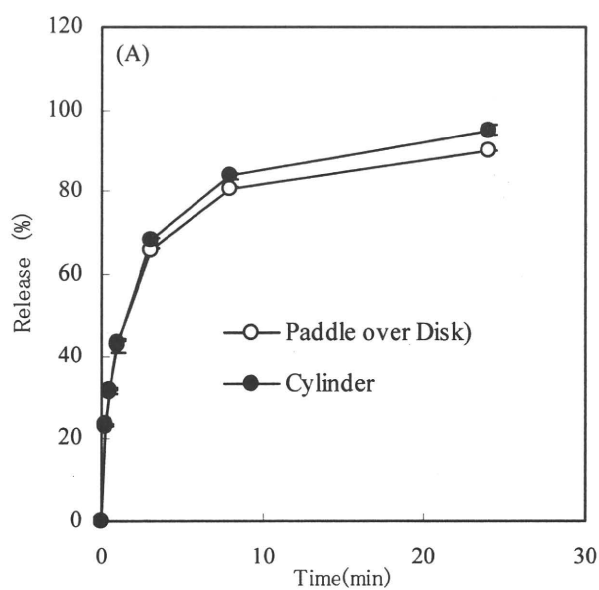


図2 ツロブテロールテープで、規格試験法にシリンダー使用製剤 (A)及び時計皿使用製剤 (B)におけるパドルオーバーディスク法による試験結果との比較

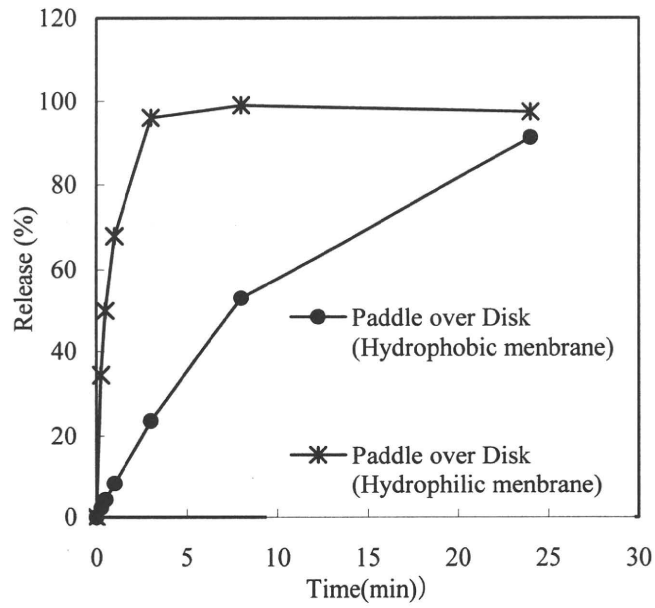


図3 疎水性膜または親水性膜を使用した場合の試験結果の比較

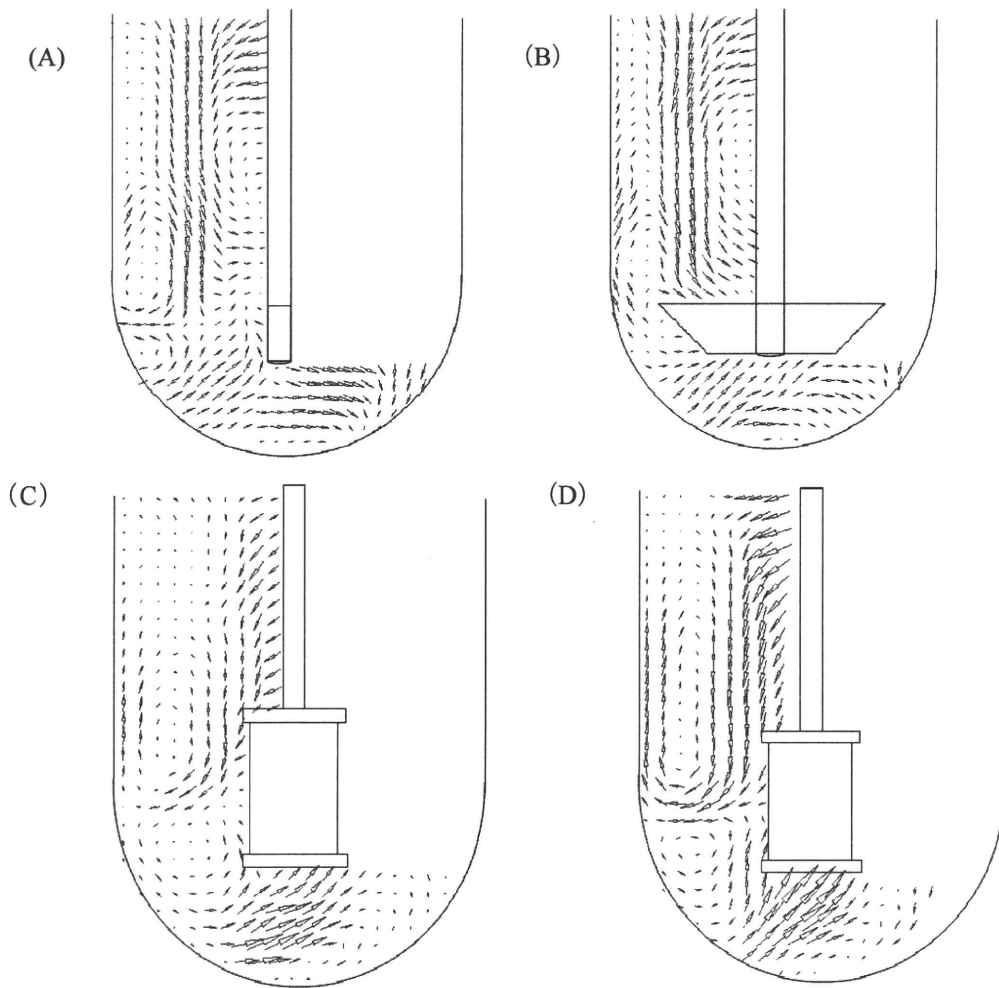


図4 PIV 粒子画像 (A)パドルが縦向きの場合、(B)パドルが横向きの場合、  
(C)回転バスケット法で50回転の場合、(D)回転バスケット法の100回転の場合

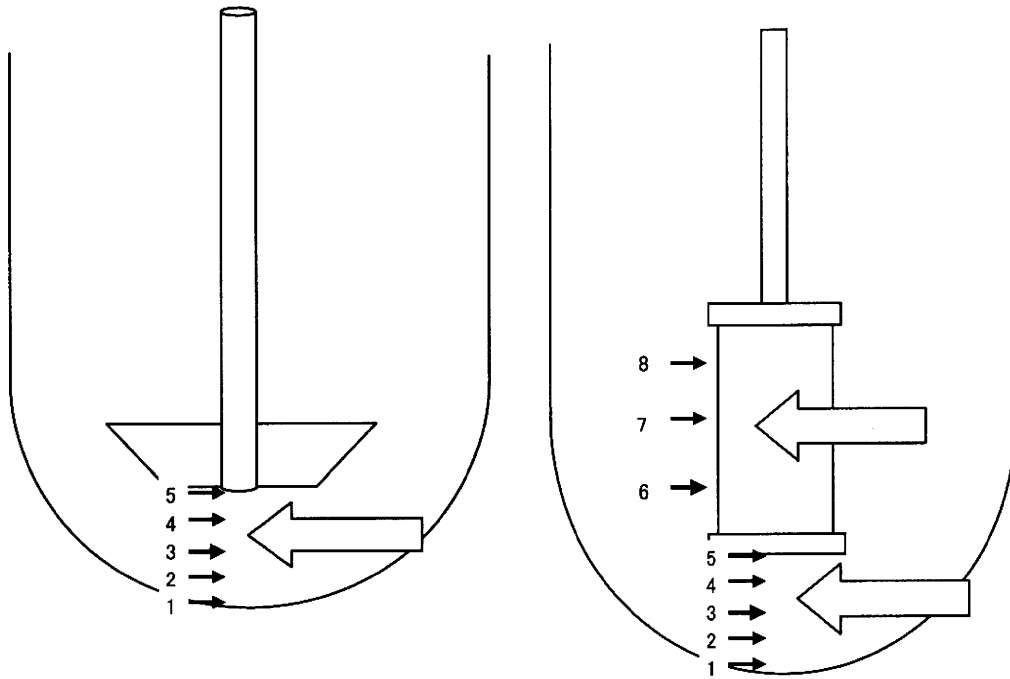


図5 パドル法と回転バスケット法における試験液の流速の測定位置

表6 パドル法における50回転、100回転における各部分の流速(mm/sec)

		パドル下位置					
		1	2	3	4	5	
50回転	パドル縦位置	平均速度	3.60	8.27	8.43	4.87	6.90
		SD	3.16	1.42	2.15	1.85	3.91
	パドル横位置	平均速度	3.03	11.47	9.07	4.77	4.20
		SD	1.77	1.86	1.50	1.27	0.62
100回転	パドル縦位置	平均速度	11.73	17.30	11.13	9.47	8.73
		SD	6.74	2.17	1.86	0.74	1.83
	パドル横位置	平均速度	15.57	18.77	13.17	9.30	7.20
		SD	8.55	0.91	0.51	1.31	1.42

表7 回転バスケット法における50回転、100回転における各部分の流速(mm/sec)

		バスケット下部					バスケット側面		
		1	2	3	4	5	下点	中点	上点
50回転	平均速度	0.90	3.87	6.93	6.43	4.90	3.30	2.03	2.87
	SD	0.66	0.60	1.46	0.21	0.96	0.61	1.00	0.21
100回転	平均速度	10.10	12.00	15.23	17.30	17.80	9.70	8.50	10.07
	SD	6.72	4.72	3.88	3.28	5.25	4.26	5.89	5.59



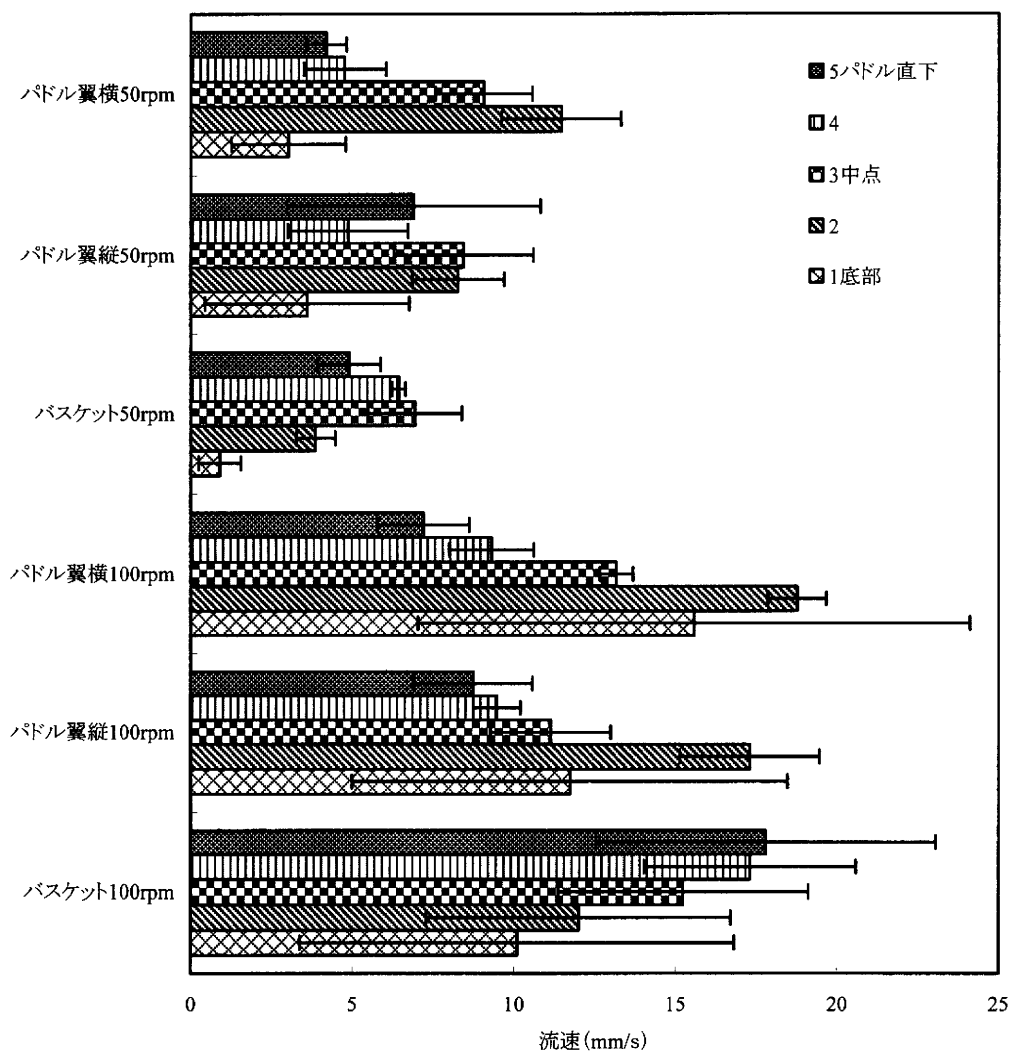


図6 パドル法、回転バスケット法における、ベッセル底部から回転軸下部までの流速の分布

the upper surface of the insulating material has a capacity of 3 to 4 mL.

**Procedure**—Proceed as directed for *Method II*, but place in the flask only 25 mL of the liquid to be tested.

### Method II

**Apparatus**—Use an apparatus consisting of the following parts:

**Distilling Flask**—A round-bottom distilling flask, of heat-resistant glass, of 200-mL capacity, and having a total length of 17 to 19 cm, and an inside neck diameter of 20 to 22 mm. Attached about midway on the neck, approximately 12 cm from the bottom of the flask, is a side-arm 10 to 12 cm long and 5 mm in internal diameter, which forms an angle of 70° to 75° with the lower portion of the neck.

**Condenser**—A straight glass condenser 55 to 60 cm in length with a water jacket about 40 cm in length, or a condenser of other design having equivalent condensing capacity. The lower end of the condenser may be bent to provide a delivery tube, or it may be connected to a bent adapter that serves as a delivery tube.

**Insulating Boards**—Two pieces of insulating board, 5 to 7 mm thick and 14 to 16 cm square, suitable for confining the heat to the lower part of the flask. Each board has a hole in its center, and the two boards differ only with respect to the diameter of the hole, i.e., the diameters are 4 cm and 10 cm, respectively. In use, the boards are placed one upon the other, and rest on a tripod or other suitable support, with the board having the larger hole on top.

**Receiver**—A 100-mL cylinder graduated in 1-mL subdivisions.

**Thermometer**—In order to avoid the necessity for an emergent stem correction, an accurately standardized, partial-immersion thermometer having the smallest practical subdivisions (not greater than 0.2°) is recommended. Suitable thermometers are available as the ASTM E-1 series 37C through 41C, and 102C through 107C (see *Thermometers* (21)). When placed in position, the stem is located in the center of the neck, and the top of the contraction chamber (or bulb, if 37C or 38C is used) is level with the bottom of the outlet to the side-arm.

**Heat Source**—A small Bunsen burner or an electric heater or mantle capable of adjustment comparable to that possible with a Bunsen burner.

**Procedure**—Assemble the apparatus, and place in the flask 100 mL of the liquid to be tested, taking care not to allow any of the liquid to enter the side-arm. Insert the thermometer, shield the entire burner and flask assembly from external air currents, and apply heat, regulating it so that between 5 and 10 minutes elapse before the first drop of distillate falls from the condenser. Continue the distillation at a rate of 4 to 5 mL of distillate per minute, collecting the distillate in the receiver. Note the temperature when the first drop of distillate falls from the condenser, and again when the last drop of liquid evaporates from the bottom of the flask or when the specified percentage has distilled over. Unless otherwise specified in the individual monograph, ap-

ply when necessary the emergent stem correction and report the temperatures adjusting the barometric pressure by the following formula:

$$t = t_0 + [(t_0 - 10) + 0.033](760 - p)$$

in which  $t$  is the corrected boiling temperature, in Celsius scale;  $t_0$  is the measured boiling temperature, in Celsius scale; and  $p$  is the barometric pressure at the time of measurement, in mm Hg.

## <724> DRUG RELEASE

This test is provided to determine compliance with drug-release requirements where specified in individual monographs. Use the apparatus specified in the individual monograph. Replace the aliquots withdrawn for analysis with equal volumes of fresh *Dissolution Medium* at the temperature specified in the monograph or, where it can be shown that replacement of the medium is not necessary, correct for the volume change in the calculation. Keep the vessel covered for the duration of the test, and verify the temperature of the mixture under test at suitable times.

### TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEMS— GENERAL DRUG RELEASE STANDARDS

#### Apparatus 5 (Paddle over Disk)

**Apparatus**—Use the paddle and vessel assembly from *Apparatus 2* as described under *Dissolution* (711), with the addition of a stainless steel disk assembly<sup>1</sup> designed for holding the transdermal system at the bottom of the vessel. Other appropriate devices may be used, provided they do not sorb, react with, or interfere with the specimen being tested<sup>2</sup>. The temperature is maintained at  $32 \pm 0.5^\circ$ . A distance of  $25 \pm 2$  mm between the paddle blade and the surface of the disk assembly is maintained during the test. The vessel may be covered during the test to minimize evaporation. The disk assembly for holding the transdermal system is designed to minimize any "dead" volume between the disk assembly and the bottom of the vessel. The disk assembly holds the system flat and is positioned such that the release surface is parallel with the bottom of the paddle blade (see *Figure 1*).

<sup>1</sup> Disk assembly (stainless support disk) may be obtained from Millipore Corp., Ashley Rd., Bedford, MA 01730.

<sup>2</sup> A suitable device is the watchglass-patch-polytef mesh sandwich assembly available as the Transdermal Sandwich™ from Hanson Research Corp., 9810 Varrel Ave., Chatsworth, CA 91311.

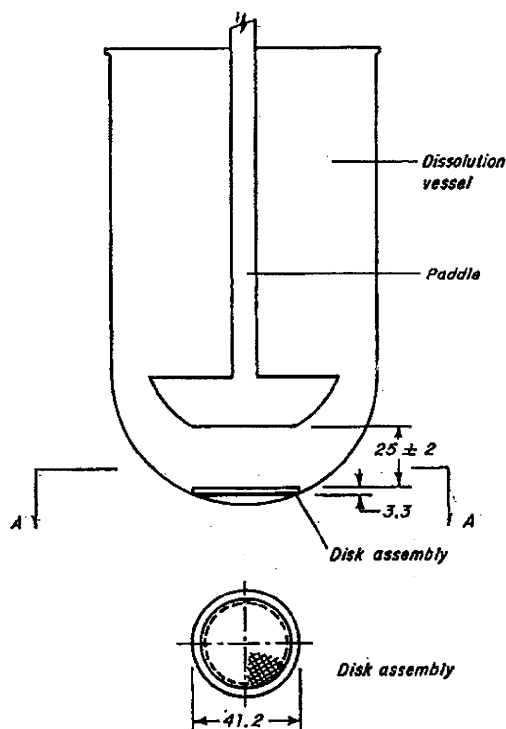


Fig. 1. Paddle Over Disk.

(All measurements are expressed in mm unless noted otherwise.)

**Apparatus Suitability Test and Dissolution Medium**—Proceed as directed for Apparatus 2 under Dissolution (711).

**Procedure**—Place the stated volume of the *Dissolution Medium* in the vessel, assemble the apparatus without the disk assembly, and equilibrate the medium to  $32 \pm 0.5^\circ$ . Apply the transdermal system to the disk assembly, assuring that the release surface of the system is as flat as possible. The system may be attached to the disk by applying a suitable adhesive<sup>3</sup> to the disk assembly. Dry for 1 minute. Press the system, release surface side up, onto the adhesive-coated side of the disk assembly. If a membrane<sup>4</sup> is used to support the system, it is applied so that no air bubbles occur between the membrane and the release surface. Place the disk assembly flat at the bottom of the vessel with the release surface facing up and parallel to the edge of the paddle blade and surface of the *Dissolution Medium*. The bottom edge of the paddle is  $25 \pm 2$  mm from the surface of the disk assembly. Immediately operate the apparatus at the rate specified in the monograph. At each sampling time interval, withdraw a specimen from a zone midway between the surface of the *Dissolution Medium* and the top of the blade, not less than 1 cm from the vessel wall. Perform the analysis on each sampled aliquot as directed in the individual monograph, correcting for any volume losses, as necessary. Repeat the test with additional transdermal systems.

**Time**—The test time points, generally three, are expressed in hours. Specimens are to be withdrawn within a

<sup>3</sup> Use Dow Corning, MD7-4502 Silicone Adhesive 65% in ethyl acetate, or the equivalent.

<sup>4</sup> Use Cuprophane, Type 150 pm,  $11 \pm 0.5$ - $\mu$ m thick, an inert, porous cellulosic material, which is available from Medicell International Ltd., 239 Liverpool Road, London N1 1LX, England.

tolerance of  $\pm 15$  minutes or  $\pm 2\%$  of the stated time, the tolerance that results in the narrowest time interval being selected.

**Interpretation**—Unless otherwise specified in the individual monograph, the requirements are met if the quantities of active ingredient released from the system conform to Acceptance Table 1 for transdermal drug delivery systems. Continue testing through the three levels unless the results conform at either L<sub>1</sub> or L<sub>2</sub>.

Acceptance Table 1

Level	Number Tested	Criteria
L <sub>1</sub>	6	No individual value lies outside the stated range.
L <sub>2</sub>	6	The average value of the 12 units (L <sub>1</sub> + L <sub>2</sub> ) lies within the stated range. No individual value is outside the stated range by more than 10% of the average of the stated range.
L <sub>3</sub>	12	The average value of the 24 units (L <sub>1</sub> + L <sub>2</sub> + L <sub>3</sub> ) lies within the stated range. Not more than 2 of the 24 units are outside the stated range by more than 10% of the average of the stated range; and none of the units is outside the stated range by more than 20% of the average of the stated range.

### Apparatus 6 (Cylinder)

**Apparatus**—Use the vessel assembly from Apparatus 1 as described under Dissolution (711), except to replace the basket and shaft with a stainless steel cylinder stirring element and to maintain the temperature at  $32 \pm 0.5^\circ$  during the test. The shaft and cylinder components of the stirring element are fabricated of stainless steel to the specifications shown in Figure 2. The dosage unit is placed on the cylinder at the beginning of each test. The distance between the inside bottom of the vessel and the cylinder is maintained at  $25 \pm 2$  mm during the test.

**Dissolution Medium**—Use the medium specified in the individual monograph (see Dissolution (711)).

**Procedure**—Place the stated volume of the *Dissolution Medium* in the vessel of the apparatus specified in the individual monograph, assemble the apparatus, and equilibrate the *Dissolution Medium* to  $32 \pm 0.5^\circ$ . Unless otherwise directed in the individual monograph, prepare the test system prior to test as follows. Remove the protective liner from the system, and place the adhesive side on a piece of Cuprophane<sup>4</sup> that is not less than 1 cm larger on all sides than the system. Place the system, Cuprophane covered side down, on a clean surface, and apply a suitable adhesive<sup>3</sup> to the exposed Cuprophane borders. If necessary, apply additional adhesive to the back of the system. Dry for 1 minute. Carefully apply the adhesive-coated side of the system to the exterior of the cylinder such that the long axis of the system fits around the circumference of the cylinder. Press the Cuprophane covering to remove trapped air bubbles. Place the cylinder in the apparatus, and immediately rotate at the rate specified in the individual monograph. Within the time interval specified, or at each of the times stated, withdraw a quantity of *Dissolution Medium* for analysis from

<sup>5</sup> The cylinder stirring element is available from Accurate Tool, Inc., 25 Diaz St., Stamford, CT 06907, or from VanKel Technology Group, 13000 Weston Parkway, Cary, NC 27513.

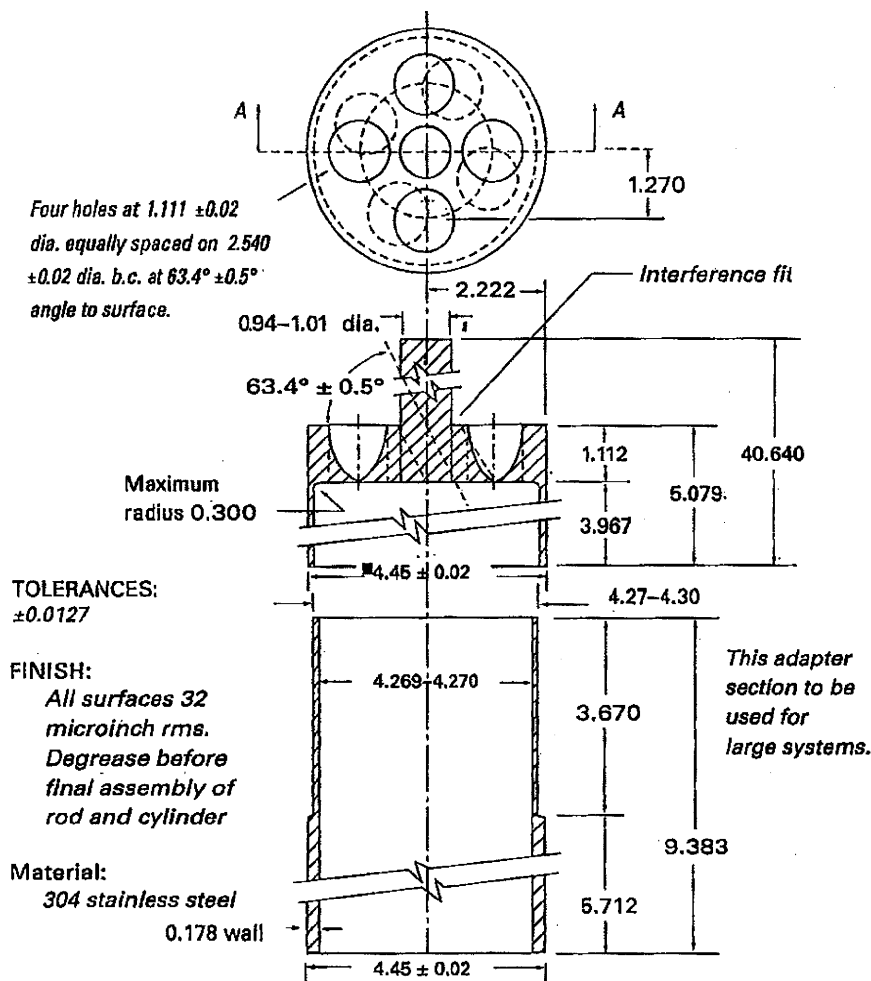


Fig. 2. Cylinder Stirring Element.<sup>5</sup>  
(All measurements are expressed in cm unless noted otherwise.)

a. zone midway between the surface of the *Dissolution Medium* and the top of the rotating cylinder, not less than 1 cm from the vessel wall. Perform the analysis as directed in the individual monograph, correcting for any volume losses as necessary. Repeat the test with additional transdermal drug delivery systems.

**Time**—Proceed as directed under *Apparatus 5*.

**Interpretation**—Unless otherwise specified in the individual monograph, the requirements are met if the quantities of active ingredient released from the system conform to *Acceptance Table 1* for transdermal drug delivery systems. Continue testing through the three levels unless the results conform at either L<sub>1</sub> or L<sub>2</sub>.

### Apparatus 7 (Reciprocating Holder)

**NOTE**—This apparatus may also be specified for use with a variety of dosage forms.

**Apparatus**—The assembly consists of a set of volumetrically calibrated or tared solution containers made of glass or other suitable inert material<sup>6</sup>, a motor and drive assembly to reciprocate the system vertically and to index the system horizontally to a different row of vessels automatically if desired, and a set of suitable sample holders (see *Figure 3*<sup>7</sup>).

<sup>6</sup>The materials should not sorb, react with, or interfere with the specimen being tested.

<sup>7</sup>The reciprocating disk sample holder may be purchased from ALZA Corp., 1900 Charleston Road, P.O. Box 7210, Mt. View, CA 94039-7210 or VanKel Technology Group.

and *Figures 4a-4d*). The solution containers are partially immersed in a suitable water bath of any convenient size that permits maintaining the temperature, T, inside the containers at 32 ± 0.5° or within the allowable range, as specified in the individual monograph, during the test. No part of the assembly, including the environment in which the assembly is placed, contributes significant motion, agitation, or vibration beyond that due to the smooth, vertically reciprocating sample holder. Apparatus that permits observation of the system and holder during the test is preferable. Use the size container and sample holder as specified in the individual monograph.

**Dissolution Medium**—Use the *Dissolution Medium* specified in the individual monograph (see *Dissolution (711)*).

**Sample Preparation A** (Coated tablet drug delivery system)—Attach each system to be tested to a suitable sample holder (e.g., by gluing system edge with 2-cyanoacrylate glue onto the end of a plastic rod or by placing the system into a small nylon net bag at the end of a plastic rod or within a metal coil attached to a metal rod).

**Sample Preparation B** (Transdermal drug delivery system)—Press the system onto a dry, unused piece of Cuprophan<sup>8</sup>, nylon netting, or equivalent with the adhesive side against the selected substrate, taking care to eliminate air bubbles between the substrate and the release surface. Attach the system to a suitable sized sample holder with a suitable O-ring such that the back of the system is adjacent to and centered on the bottom of the disk-shaped sample holder or centered around the circumference of the cylindrical