

• Calculation of difference of % ingredient in the case that the intended ingredient is B

Function of excipients and component		Difference of % ingredient	Level
Disintegrant	Cornstarch	0.89 %	(B)
Binder	Povidone	0.111 %	(B)
Lubricant	Mg stearate	0.111 %	(B)
Filler	Active ingredient A	-1.78 %	
	Lactose monohydrate	1.22 %	
	Microcrystalline cellulose	0.89 %	
Sum of absolute values of filler differences		3.89%	(B)
Sum of absolute values of difference in changed components		5.00%	(B)

All the change levels are B. Thus, in the above example where the intended ingredient is B, the change level is B.

(3) Change of component and composition for combination drugs (in the case of double layers tablets)

Change of component and composition

The total weight of layer A is changed and there was no change in layer B in double layer tablets.

		Standard formulation	Test product
Active ingredient	A	20 mg (7.69%)* ¹⁾	20 mg (10.53%)
Disintegrant	Cornstarch	20 mg (7.69%)	15 mg (7.89%)
Binder	Povidone	5 mg (1.923%)	4 mg (2.105%)
Lubricant	Mg stearate	1 mg (0.384%)	1 mg (0.526%)
Filler	Lactose monohydrate	194 mg (74.62%)	135 mg (71.05%)
	Microcrystalline cellulose	20 mg (7.69%)	15 mg (7.89%)
Total weight of layer A		260 mg	190 mg
Active ingredient	B	10 mg (4.17%)	10 mg (4.17%)
Disintegrant	Cornstarch	20 mg (8.33%)	20 mg (8.33%)
Binder	Povidone	5 mg (2.083%)	5 mg (2.083%)
Lubricant	Mg stearate	2 mg (0.833%)	2 mg (0.833%)
Filler	Lactose monohydrate	183 mg (76.25%)	183 mg (76.25%)
	Microcrystalline cellulose	20 mg (8.33%)	20 mg (8.33%)
Total weight of layer B		240 mg	240 mg
Total dosage form weight		500 mg	430 mg

*¹⁾ The figure in parentheses is the percentage of the assessed ingredient out of total dosage form weight.

• Differences in the percent ingredient in the changed layer A are calculated.

Function of excipients and component	Difference of % ingredient	Level	
Disintegrant	Cornstarch	+0.20%	(B)
Binder	Povidone	+0.182%	(B)
Lubricant	Mg stearate	+0.142%	(B)
Filler	Lactose monohydrate	-3.57%	
	Microcrystalline cellulose	+0.20%	
Sum of absolute values of filler differences		3.77%	(B)
Sum of the absolute values of difference in changed components		4.29%	(B)

All the change levels are B. Thus, in the above example where the intended ingredient is A, the change level is B. Regarding layer B, there was no change in the layer, so the change level is A.

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

坐剤の放出試験法に関する基礎検討

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 経皮吸収型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、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く、各製剤ごとの品質管理に活用されるべき試験であると考えられる。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、昨年度に提案した貼付剤やテープ剤の放出試験法案を、産官学の協力の基に改訂した。次年度は、収載要望のあった拡散セル法を追記して、次年度の最終案を目指すこととした。

坐剤の放出試験法の設定に関する研究 坐剤の放出試験をフロースルーセル法と回転セルを用いて検討した。モデル製剤の放出性は製剤間で大きく異なったため、試験液の温度を 36℃～38℃で変更したところ、製剤によって温度依存性が異なった。各製剤の基剤の組成は異なっており、基剤の影響も考えられた。また、示差走査熱量計による熱挙動と放出性の比較から、融解ピーク温度と放出の速さに相関が認められた。

(1) 経皮吸収型製剤等の放出試験法の設定に関する研究

研究協力者

山内仁史、和田好夫(外用製剤協議会)

関 俊暢(城西大学薬学部)

河野陽一、柄本晶子(総合機構一般薬審査部)

八木聡美(総合機構新薬審査第四部)

保立 仁美(国立医薬品食品衛生研究所薬品部)

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確立され、製剤の規格試験法として、さらに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いる。

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、さらに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±5%を超え±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±0.5℃とし、試験液として、通常、pH5～7 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時間度の平均放出率が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、pHの変更を行っても良いとされている。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ことが必要である。

また、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皮膚適用製剤の放出試験法は記載されていないが、USPでは、<724>Drug releaseの中に、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、2.9.4.Dissolution test for transdermal patchesが記載され、Disk Assembly Method、Cell Meodの類似の方法が記載されている。

本年度は、昨年度の提案した試験法案を基に、産官学からのご意見を頂いて、修正版を作成した。また、ご意見により、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に収載されている拡散セル法の収載を目指すこととし、試験法の作成を開始したので報告する。

B. 研究方法

昨年度に作成した原案を基に、産官学のご意見を求め、修正した。収載希望が示され、検討することとなった拡散セル法に関するUSPの動向を調査した。

C. 研究結果及び考察

1. 試験法に対する産官学の意見の反映

1.1 産からの意見

外用剤協議会からは以下のような意見が寄せられ

た。パドルオーバーディスク法におけるディスクへの適用方法では、メッシュ面の上側に両面テープで接着する場合の他、メッシュ面に粘着剤表面を取り付ける場合もあるが、結果に大きな差は無いと思われる。また、粘着面の一部を表面に出して、接着を要しないで、テフロンリングで製剤を挟み込むタイプのものもあり、挟み込んで表面に出ていない面積に関しては、放出率で評価する場合は考慮する必要がある。USPやEPと同様に、パドルと製剤間の距離は規定した方がよい。

試験に用いる膜に関しては、疎水性の膜も、シリコーン膜を利用した例があり、パップ剤のような吸水性の製剤で、薬物が分子型で存在している製剤の場合には、製剤が水を吸うことがないので使い勝手は良く、厚みも多種あるため、有用である。

試験液に関しては、同等性ガイドランと同様の表記が良い。試験時間の設定法については、経口剤と比較して、製剤からの利用率が低い場合が多いため、経口剤の放出試験とは異なる考え方ができないかと言う指摘もあった。

試験結果の判定法に関しては、USPと同様の判定法の採用が望ましい。

フランツセルに関しては、可能であれば取り込んで欲しい。

1.2 官からの意見

新薬審査部門では、貼付剤、テープ剤については、申請企業は、どちらかというメガファーマではない企業が多く、国内開発品よりは、海外導入品が多い。そのため、現在の科学的水準から見ても適切であると判断できる場合には、可能であればUSP/EPと相互利用が可能な試験法を設定することが企業及び当局にとっても負担が軽減され、望ましいのではないかと考える。パドルオーバーディスク法とシリンダー法のみを記載しているが、USP収載のReciprocating Holder法を記載しない特段の理由がない場合には、記載することが望ましいと考える。

また、収載案に記載すべきとは考えないが、エチレン-酢酸ビニル共重合樹脂(EVA)メンブラン浸透法の情報提供があった。薬物のヒト皮膚浸透を模倣し、生物に固有のばらつきを排除することができ、放出試験

で放出率の低下が見られた 36 ヶ月保存後の試料について、*in vitro* で実施したヒト皮膚を用いた皮膚透過性試験では著しい差が認められず、同様に EVA メンブラン浸透法でも著しい差は認められなかったことが示されているとのことであった。

ベッセル底部とディスク(又はシリンダー)の距離の規定(25±2mm)は、試験条件を一定にし、試験結果の解釈を統一するためには、距離を規定することが必要と考える。

判定法に関しては、ハーモナイズの観点からも、USP と同一の判定法とすることが望ましいと考えるが、USP、日局等それぞれの判定法の長所・短所を明確にした上で、十分に検討すべきである。

さらに、一般薬等審査部から、新たな試験方法の情報提供可能とのコメントがあった。

1.3 学からの意見

多孔性の膜については、親水性、疎水性の別は、区別をする必要は無く、透過が律速過程とならず、製剤の特性が表れる結果を与えることが重要であり、有効成分が吸着しないこと、分析を妨害をしないことが重要である。これらの条件は記載しなければならないわけではなく、しっかり方法がバリデートされていれば問題が無い。ただ、製剤を固定する粘着テープについて「あらかじめ分析を妨害したり、有効成分を吸着しないこと」と記載してあるのに、多孔性の膜については触れられていないのはバランスが悪い。

製剤とディスクの距離に関しては、特に 25 mm と規定する必要は無い。クライテリアに関しては、溶出試験との調和を考える必要がある。

サンプリングの回数については、徐放性製剤の一種であると考え、3 時間点とするのが妥当と思うが、試験に関する負担は大きいので、企業の意見も訊き、考える必要がある。

フランチ型の拡散セルの収載は時期尚早ではないか。

2. 各コメントの試験法への取り込み

各意見を以下のように反映し、別添資料 1 のようにすることとした。

- ・ ディスクへの固定 接着に依らない場合も考慮して、両面テープ等による接着あるいは適切な固

定法で、放出面を上になるようにディスクに付けるとした。

- ・ パドル翼の底部とディスクの表面の距離は、別に規定するほか、25 ± 2 mm とした。
- ・ 試験液の記載を、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に準じたものとした。
- ・ 製剤のディスクへのつけ方は、挟み込むことも考慮して、両面テープ等の固定法で放出面を上になるようにディスクに付けるとした。
- ・ 試験結果の判定基準は、溶出試験法との整合もあり、USP に準じた形とした。

なお、拡散セル法に関しては、取り込みの検討を開始することとし、審査部門から提案予定とされた試験法と合わせて、次年度の検討課題とした。なお、USP では、別添資料 2 に示すように、拡散セル法の取り込みを検討しており、一般試験法<724>Drug release に換えて<725> Topical and Transdermal Drug Products— Product Performance Tests.としての収載案を Forum に掲載している。その後、まだ正式に収載されていないが、参考資料として活用できると思われる。

D. 結論

皮膚適用製剤の試験法案をほぼ確立し、次年度の拡散セル法案と合わせた試験法として提案することとした。

添付文書 1 皮膚適用製剤の放出試験法(部分案)

添付文書 2 <725> Topical and Transdermal Drug Products— Product Performance Tests.

(2) 坐剤の放出試験に関わる基礎検討

研究協力者

保立 仁美(国立医薬品食品衛生研究所薬品部)

伊豆津建一(国立医薬品食品衛生研究所薬品部)

A. 研究目的

第16改正日本薬局方製剤各条では、坐剤に適切な放出性を示すことと記載された。その後の承認申請における規格設定の調査では、放出試験を設定している製剤は1品目のみであり、パドル法によるものであった。坐剤で設定されている特別な規格は、溶融温度試験のみであり、融点測定法第2法で測定するとき0～0℃で溶融すると規定されている。

現時点で、承認申請時に放出試験が設定されていないこと、USP においても坐剤の放出試験の規定がないこと、EP においては、一般試験法として 2.9.2. Disintegration of suppositories and pessaries(坐剤の崩壊試験法)、2.9.22. Softening time determination of lipophilic suppositories(脂溶性坐剤の軟化時間の測定法)、2.9.42. Dissolution test for lipophilic solid dosage forms(脂溶性固形製剤の溶出試験)が設定されており、EP では坐剤の放出試験は、放出制御製剤に限るという記載がある。

ただし、FDA の溶出試験データベースには表 1 に示すように、数製剤の放出試験の検討例が掲載されている。表1では、パドル法とバスケット法のみであり、特に特殊な装置を試用していない。ただし、バスケットとして、表の下に示したような Palmieri により坐剤用に開発されたかご状のものを用いている。

本研究では、坐剤の放出特性の基礎的検討を目的として、フロースルーセル法及び回転セル法による試験を試み、さらに、各放出挙動と示差走査熱量計による各製剤の熱的挙動との比較を試みた。

B. 研究方法

1. 使用製剤

市販のジクロフェナク坐剤 9 製剤を用いた。

2. 坐剤の放出試験方法と装置

回転セル法では、Pharma test 社製の坐剤放出試

験用の回転セルを用い、富山産業製溶出試験器 NTR8000-AC のベッセルに設置し、50 回転で試験を行った。図 1 に回転セルのベッセルへの設置状態を示す。試験液には pH7.4 リン酸緩衝液 900mL を用い、放出量は 282nm における UV 測定により求めた。

フロースルーセル法では、図2に示す脂溶性固形製剤用のセルを用い、SOTAX 社製 CE7Smart により測定した。試験液は同様に pH7.4 リン酸緩衝液を用い、流速 16mL/min で試験を行った。フロースルーセル法における、UV 測定は、島津 UV-1800 用のソフトを用い、カイネティクスモードで 30 秒間隔で測定した。

3. 坐剤の熱的性質の測定

TA Instruments 社 示差走査熱量計 Q10 を使用し、行った。試験条件は、室温から毎分 5℃で-20℃まで冷却し、-20℃に1分平衡化させた後、毎分 2℃で 50℃まで昇温した。再度、-20℃へ冷却し、再昇温した。

測定ソフトでピークトップとピーク温度を測定した。

C. 研究結果と考察

1. 回転セル法による試験結果

市販ジクロフェナクナトリウム坐剤を用い、回転セルによる放出試験を試みた。37℃における試験結果を図 3 に示した。製剤 No.8 では他の製剤に較べて放出が遅く、製剤 No.8 ではシグモイド状の曲線となり、初期の放出が遅かった。温度の影響が疑われたため、試験液を 36℃に設定したところ(図 4)放出曲線は製剤間で大きく異なった。さらに試験液温度を 39℃として試験を行ったところ、製剤 No.9 では放出が遅いまでであったが、他の製剤間では大きな差は認められなかった(図 5)。

2. フロースルーセル法による試験結果

フロースルーセル法による試験結果を図 6 に示した。図 7 に回転セル法による 15 分後の放出率と、フロースルーセル法による 30 分後の放出率を比較した。No.6、No.9 の回転セル法で特に放出の遅かった製剤は、フロースルーセル法では他の製剤と著しい差は認められなかった。フロースルーセル法では、溶解した基剤の層は、気泡の形成による油膜の下降、続いて、下に設置された針により気泡が消滅することに

より攪拌が起こっていると思われ、回転セルでは溶解した基剤が膜の内面を流動しているのとは試験液との接触状態が異なるためではないかと推測される。

また、フロースルーセル法では、外気温によって試験結果が影響されることから、温度コントロールがやや悪いと思われ、さらなる今後の検討が必要である。

3. 示差走査熱量計 (DSC) による坐剤の熱的性質

DSC 測定により得られた、各坐剤の吸熱ピークの形状を図 8 に示した。ピークは上から順に製剤 No.1 ~No.9 のピークを示している。坐剤によって、ピーク形状も、ピークトップの位置も異なっていた。特に、溶出挙動がシグモイド様カーブとなった、No.9 の製剤では、吸熱ピークがかなり高い傾向が認められた。No.1、No.2 の製剤では、36°Cでは完全に吸熱が終了しており、No.7 や No.8 では、36°C以後にもピークが裾を引いていた。

表 2 に、放出試験結果と、DSC 曲線における吸熱ピークトップの温度を示した。回転セル法では、吸熱ピークの温度と放出率の相関が有り、37°Cよりも、36°Cでの放出率との相関が高かった (図 9)。フロースルーセル法の 30 分後の放出率と DSC のピークトップ温度との相関は 0.299 とあまり良くなかった。

D. 結論

油性基剤からなるジクロフェナク坐剤の放出試験を、回転セル法と、フロースルーセル法で検討したところ、

回転セル法では、試験液の温度により放出が大きな影響を受けること、放出製は DSC による吸熱ピークの温度と高い相関性が認められた。

基剤の熱的性質を狭くコントロールすることで、放出の制御が可能であることが示唆された。また、36°C で製剤間で放出製が大きく異なることが、有効性に影響を及ぼさないかどうか検証する必要がある。

今後、フロースルーセル法の温度コントロールを改善し、試験法の比較を再度試みると共に、基剤の融点との相関、そのコントロールの有用性についても再考する。

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

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況

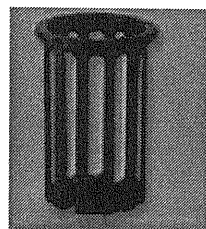
2. 実用新案登録

なし

表1 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Suppositoryを抜粋 (2012年5月現在)

Drug Name	Dosage Form	USP Apparatus	Speed (RPMs)	Medium	Volume (mL)	Recommended Sampling Times (minutes)
Acetaminophen	Suppository	II (Paddle)	50	Phosphate buffer, pH 5	900	15, 30, 45, 60 and 90
Mesalamine	Suppository	II (Paddle) with option to use a sinker	75 (for 500 mg) & 125 (for 1000 mg)	For 500 mg strength: 0.2 M Phosphate buffer, pH 7.5 at 37°C For 1000 mg strength: 0.2 M Phosphate buffer, pH 7.5 at 40°C	900	30, 60, 90, 120 and 150
Miconazole Nitrate	Suppository (Vaginal)	I (Basket)	100	0.45% SLS in water	900	15, 30, 45 and 60
Prochlorperazine	Rectal Suppository	I (Suppository, dissolution baskets, palmieri type*)	100	0.1 N HCl at 38°C	900	10, 20, 30 and 45
Terconazole	Suppository (Vaginal)	I (with Palmieri type basket*)	100	0.12 N HCl with 1% SLS	900	15, 30, 45, 60, 90, 120 and 150

* a Palmieri basket is developed by A. Palmieri (see Drug Development in Industrial Pharmacy,7:246–259,1981) used to evaluate the release of drugs from suppository bases. It adapts to the drive of the standard USP Apparatus 1 (basket).



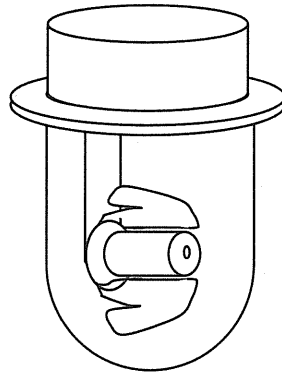


図1 坐剤用回転セルのベッセルへの取り付け図

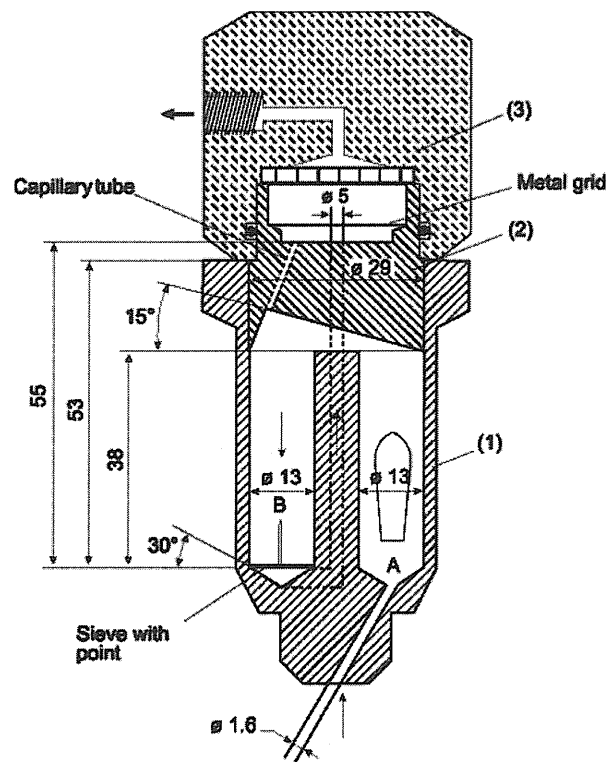


図2 フロースルーセル法の脂溶性固形製剤用のセル
(EP、2.9.42. Dissolution test for lipophilic solid dosage forms 収載図)

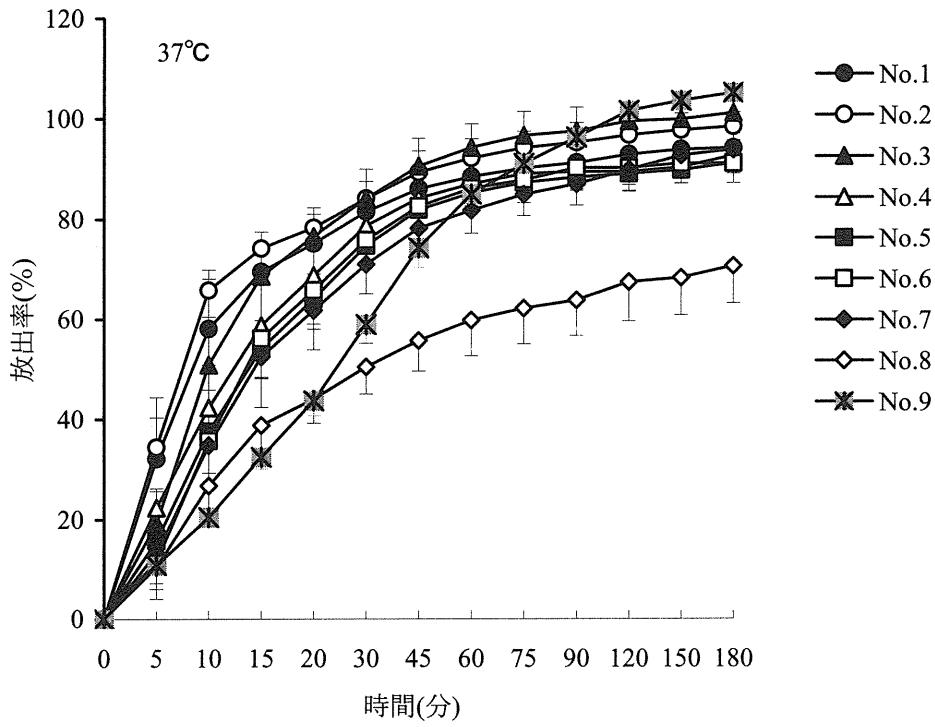


図3 フェルビナク坐剤の37°Cにおける回転セル法による放出挙動

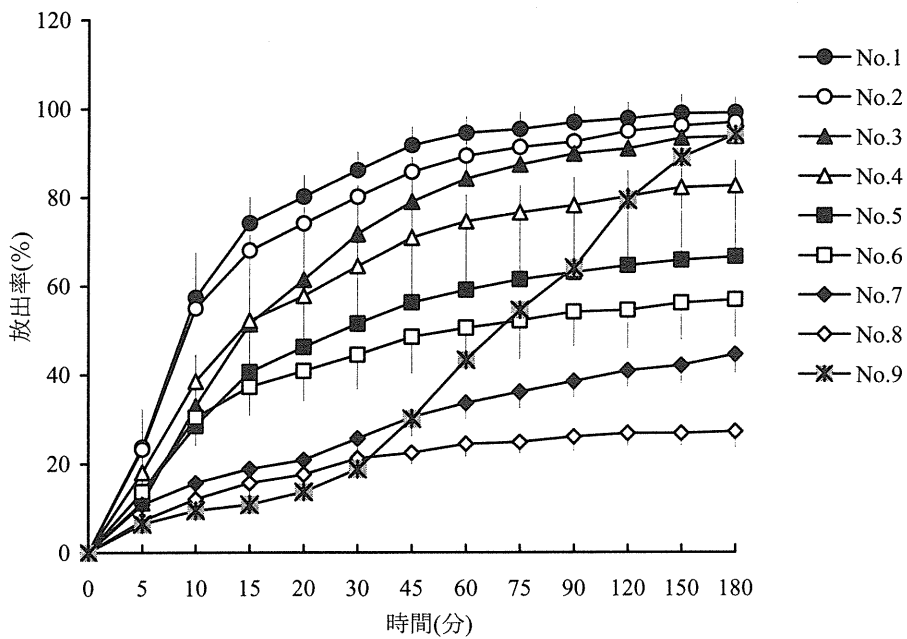


図4 フェルビナク坐剤の36°Cにおける回転セル法による放出挙動

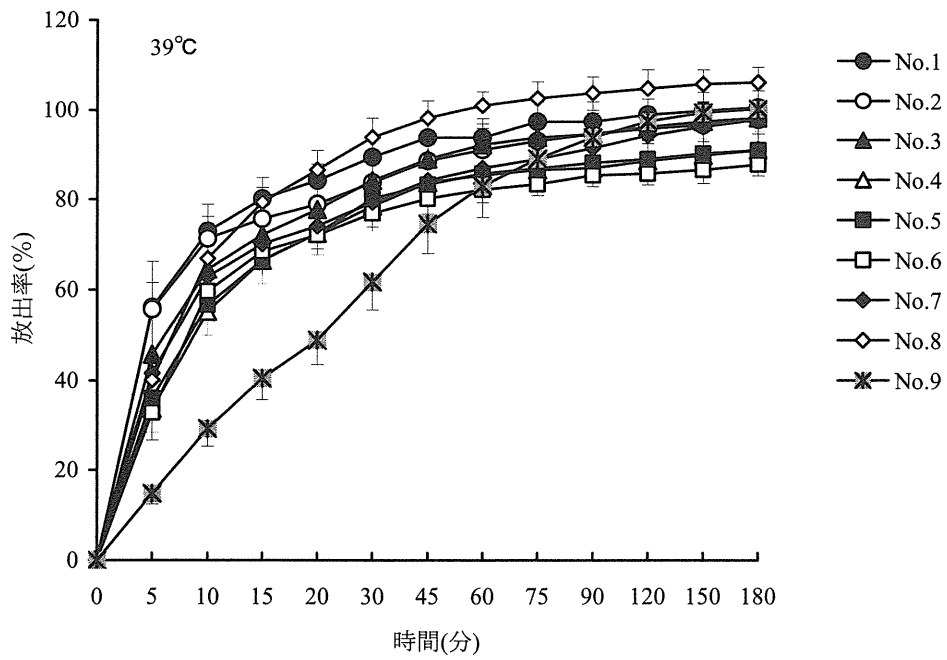


図5 フェルビナク坐剤の39°Cにおける回転セル法による放出挙動

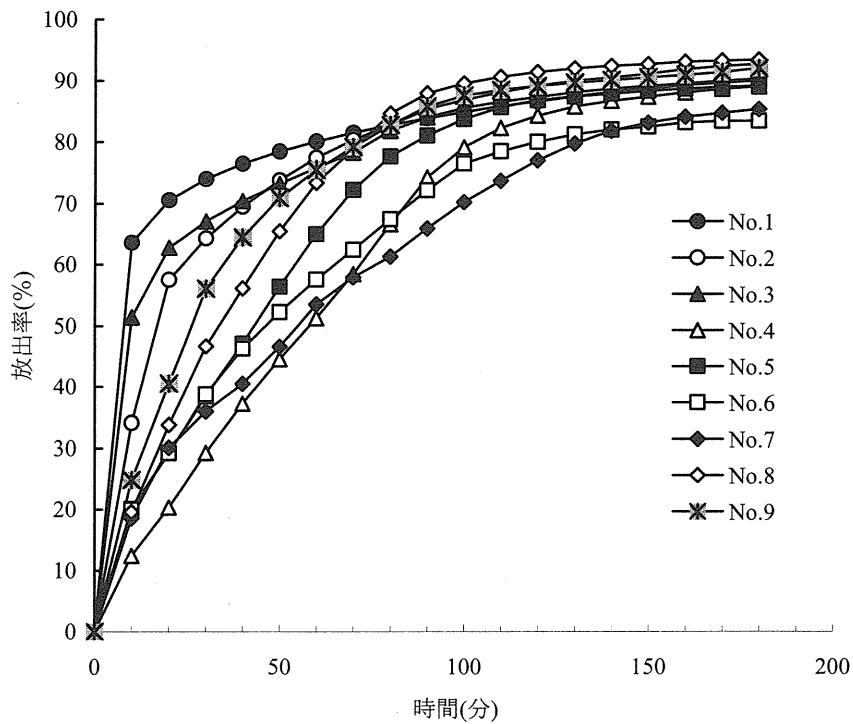


図6 フロースルーセル法による37°Cでの放出試験結果

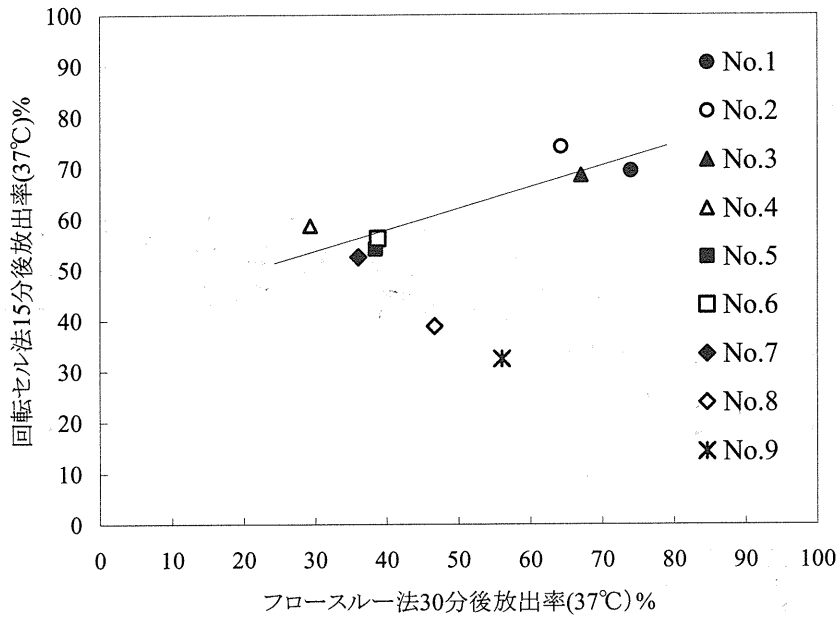


図7 回転セル法とフロースルーセル法による放出試験結果の比較

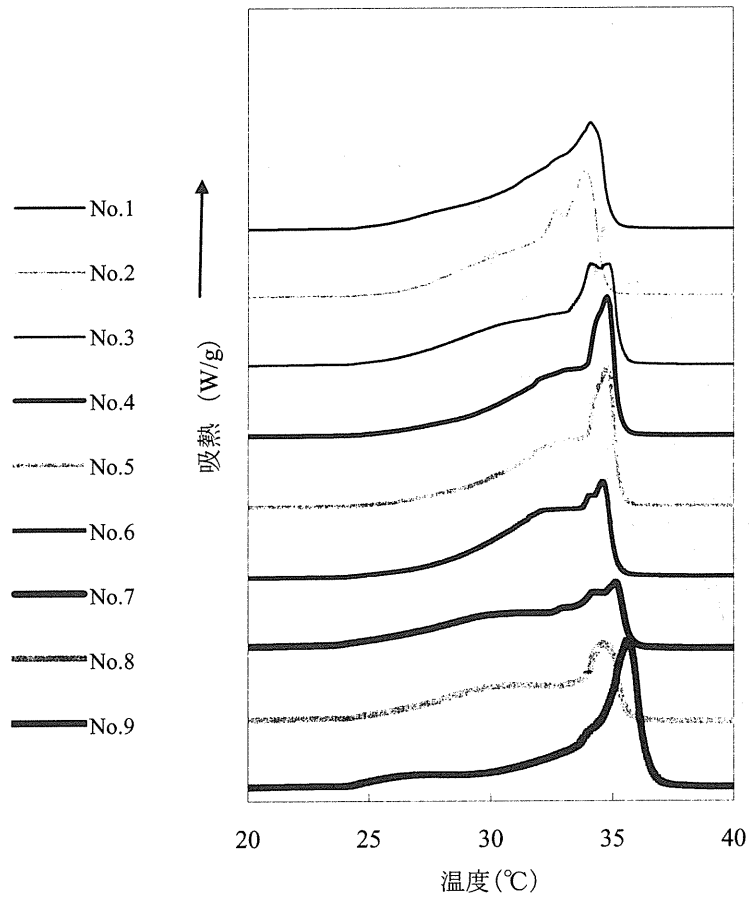


図8 示差走査熱量計 (DSC) による各坐剤の吸熱ピーク

表2 各坐剤の放出試験結果とDSC測定による吸熱ピークトップ温度

製剤	回転セル法	フロースルー法	DSC測定
	37°Cでの15分後の放出率	37°Cでの30分後の放出率	吸熱ピークトップ温度(°C)
No.1	69.4	74.0	34.1
No.2	74.1	64.3	33.8
No.3	68.5	67.1	34.5
No.4	58.7	29.2	34.6
No.5	54.1	38.4	34.8
No.6	56.2	38.7	34.5
No.7	52.5	36.0	35.3
No.8	38.8	46.7	34.6
No.9	32.4	56.1	35.4

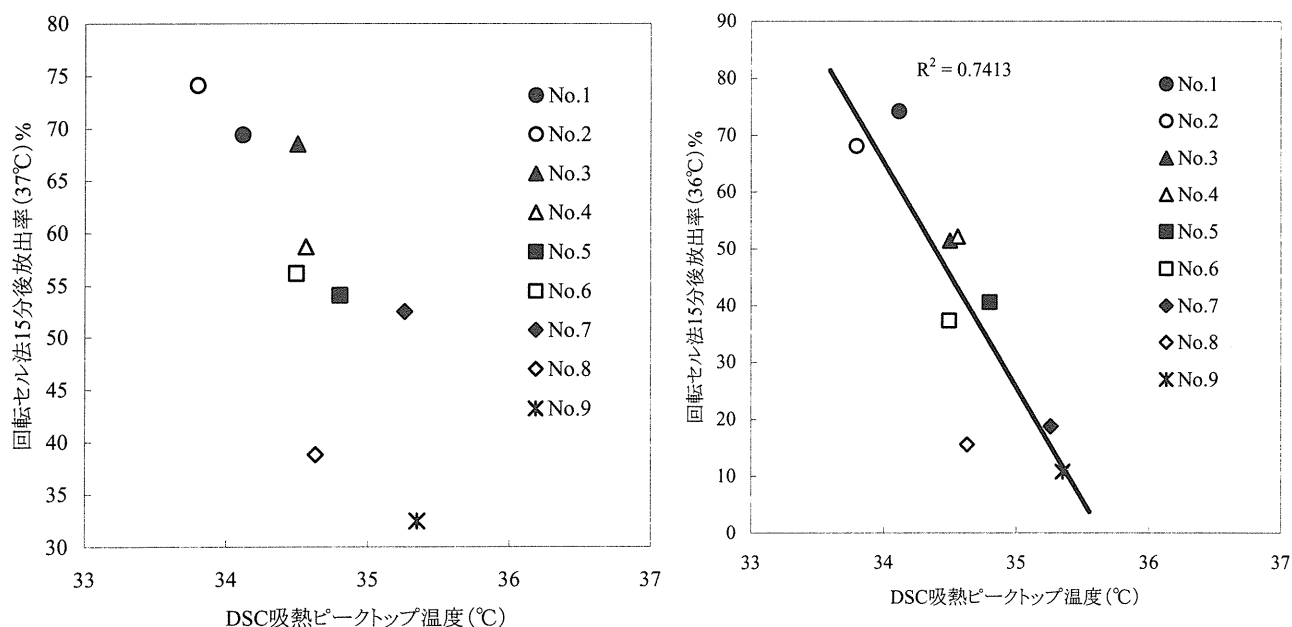


図9 DSCの吸熱ピークと回転セル法による放出率との比較

6. 製剤試験法

6.12 皮膚適用製剤の放出試験法（部分案）

本試験法は、それぞれの製剤からの医薬品の放出性を測定する方法である。これらの製剤では、医薬品の有効性と放出性の関係は個々の製剤特性に依存するので、本試験法は製剤ごとの品質管理に有効な試験法である。特に、経皮吸収型製剤の有効成分の放出速度の適切な管理に有効な試験法である。

1. パドルオーバーディスク法

1.1 パドルオーバーディスク法の装置

装置は、溶出試験法<6.10>のパドル法の装置を用い、パドルとベッセルの他に、試料をベッセルの底に沈めるために、図1に示すようなステンレス製の $125\mu\text{m}$ の目開きの網でできたディスクを使用する。被験物質を吸着したり、反応したり、分析を妨害しないものであれば、ディスクの代わりに、その他の適切な部品を用いてもよい。試料は、広げて放出面を上にしてディスクに貼り付け、パドル翼の底部と平行に設置する。パドル翼の底部とディスクの表面の距離は、別に規定するほか、 $25 \pm 2\text{mm}$ とする（図2）。試験液には、通常、 $\text{pH}5\sim7$ の範囲における任意の緩

$125\mu\text{m}$ メッシュ
のステンレス網

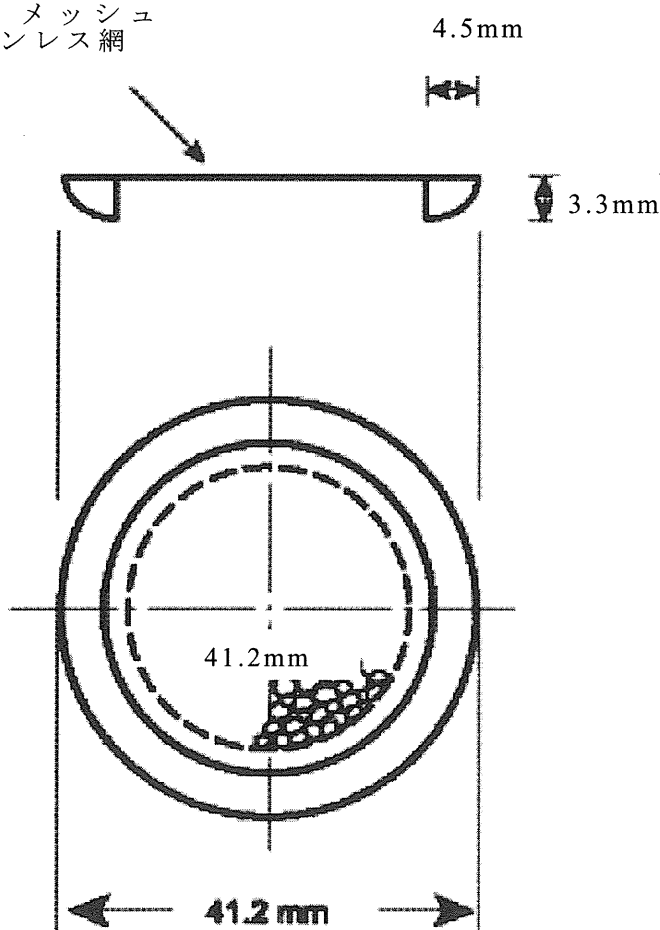


図1 ディスク

衝液（イオン強度 0.05 程度）を用いるが、溶出が遅い場合には、界面活性剤の添加、 pH の変更、イオン強度の変更を行っても良い。製剤の形状に影響を及ぼさなければ、水-アルコール混液、有機溶媒等を用いることができる。

試験液の温度は $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$ とする。ベッセルはできるだけ試験液の蒸発を防ぐように蓋をする。

その他、装置の適合性や試験液の取り扱い等に関しては、溶出試験法<6.10>の指示に従う。

1.2 パドルオーバーディスク法の操作

ディスクは入れない状態で、規定された量の試験液をベッセルに入れ、規定の温度にするまで待つ。製剤をできるだけ平らになるように、適切な両面テープ等の固定法で放出面を上になるようにディスクに付ける。製剤は、均一に分布していれば、適切な大きさに正確に計って切ったものを、放出試験に使用してもよい。

必要に応じて、試験液と製剤を隔てるために多孔性の膜を放出面に貼り付けることができる。使用した膜については、試験法に、疎水性、親水性の別や孔径等を明記する必要がある。製剤の固定のために膜を使用する場合には、膜と放出面の間に気泡がはいらないようにする。

ベッセルの底部に、ディスクを、製剤の放出面が上になるように、パドル翼の底部や試験液面と平行に設置する。設置後、すみやかにパドルを回し、規定されたサンプリング時間に、パドルの回転翼の上面から試験液面の間付近で、壁面から 1cm 以上離れたところから試験液を採取する。

規定された分析法で、溶出した有効成分量を測定する。

試料を沈めるための部品の形状や素材が図 1 と異なるものを使用してほぼ同様の操作を行う場合には、パドルオーバーディスク法と見なせるが、使用する部品に関する情報を明記する。

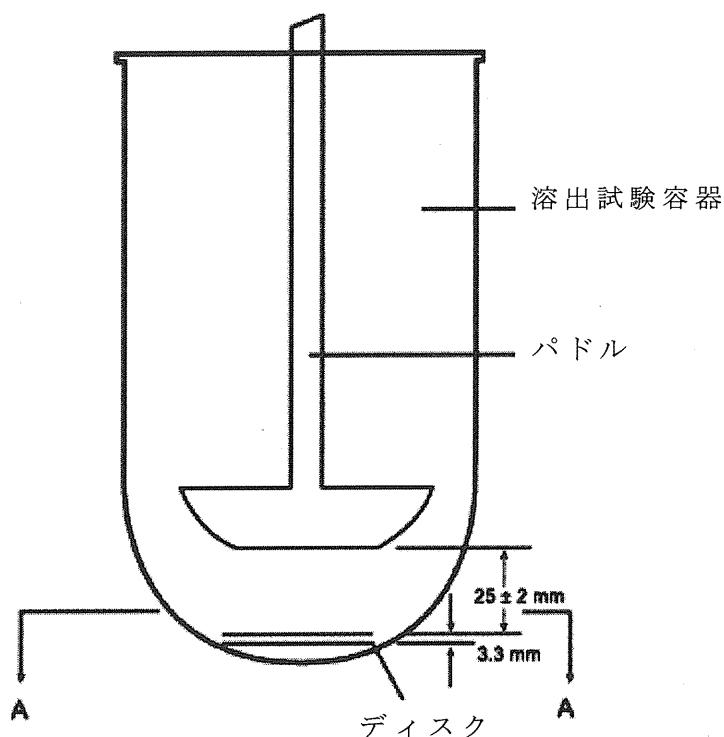


図 2 パドルとディスクの状態

2. シリンダー法

2.1 シリンダー法の装置

装置は、溶出試験法<6.10>のパドル法の装置のうち、ベッセルはそのまま使用し、パドルは図 3 に示すシリンダー回転部品に置き換えて試験を行う。製剤は、試験の開始時にシリンダー側面に貼り付ける。ベッセル底部とシリンダー下部の距離は、試験の間、 $25 \pm 2 \text{ mm}$ とする。試験液には、通常、 $\text{pH}5\sim7$ 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、溶出が遅い場合には、界面活性剤の添加、 pH の変更、イオン強度の変更を行っても良い。製剤の形状に影響を及ぼさなければ、水—アルコール混液、有機溶媒等を用いることができる。試験液の温度は $32 \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$ の一定に保つ。ベッセルはできるだけ試験液の蒸発を防ぐように蓋をする。その他、装置の適合性や試験液の取り扱い等に関しては、溶出試験法<6.10>の指示に従う。

2.2 シリンダー法の操作 規定された量の試験液をベッセルに入れ、規定の温度になるまで待つ。製剤から保護シートを取り除き、シリンダーに適切な両面テープ等の接着法で、放出面が外側を向くように製剤を貼り付ける。必要に応じて、試験液と製剤を隔てるために多孔性の膜を放出面に付けることができる。使用した膜に関しては、試験法に疎水性、親水性の別や孔径等を明記する必要がある。

シリンダーを溶出試験装置に取り付け、すみやかに規定された回転数でシリンダーを回転させる。規定された時間間隔あるいは規定された時間に、試験液面とシリンダーの低部の間で、壁面から 1cm 以上離れたところから試験液を採取する。

規定された分析法で、溶出した有効成分量を測定する。その他の試料についても同様の操作を行う。

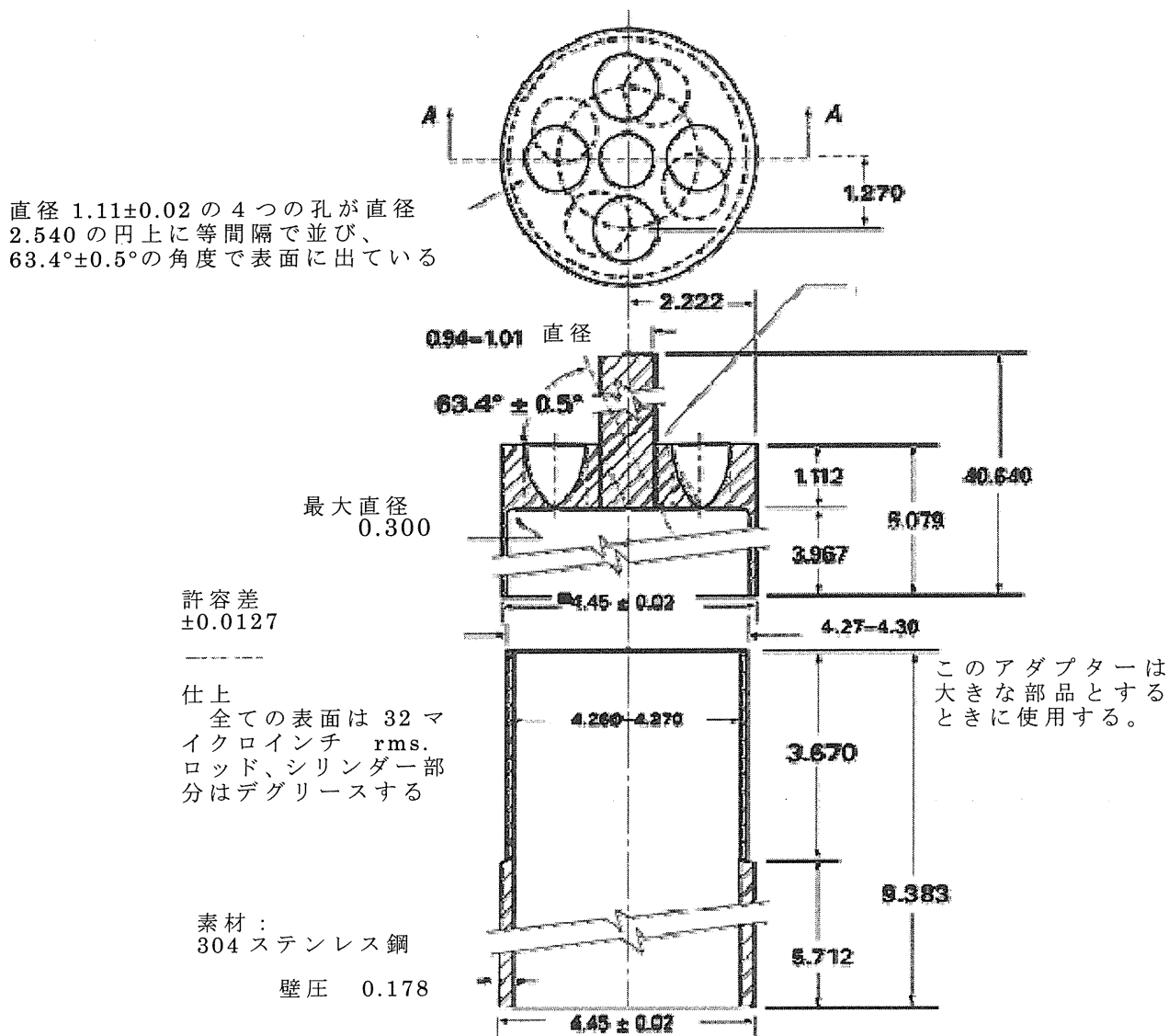


図 3 シリンダー回転部品 (単位は cm)

3. 判定法 (試験液採取時間における製剤からの放出率は規格範囲内である。)

別に規定するもののほか、試料からの有効成分の溶出率が判定基準表 6.12-1 を満たすときに適合とする。L1 又は L2 を満たさない場合には、L3 まで試験を行う。各時点の溶出率の限度は、表示量に対する百分率で表されている。限度値は、規定された各試験液採取時間でのそれぞれの溶出率の値である。複数の範囲が示されている場合は、それぞれの範囲で判定基準を適用する

判定基準表6.12-1

水準	試験個数	判定基準
L ₁	6	すべての個々の溶出率が、規定範囲内(限度値も含む)である。
L ₂	6	12個(L ₁ +L ₂)の試料の平均溶出率が規定された範囲内(限度値も含む)であり、かつ、個々の試料からの溶出率は規定された範囲から表示量の±10%を超えて外れるものがない。
L ₃	12	24個(L ₁ +L ₂ +L ₃)の試料の平均溶出率が規定された範囲内(限度値も含む)であり、かつ、規定された範囲から表示量の±10%を超えて外れるものが、24個のうち2個以下であり、更に、規定された範囲から表示量の20%を超えて外れるものがない。

BRIEFING

(725) Topical and Transdermal Drug Products—Product Performance Tests. Two new USP general chapters on Topical and Transdermal Drug Products address the quality and performance aspects of topical dermal pharmaceutical dosage forms. The general chapters are *Topical and Transdermal Drug Products—Product Quality Tests* (3), which covers the basic quality control tests for these dosage forms and *Topical and Transdermal Drug Products—Product Performance Tests* (725), which covers the apparatus and procedures to be used to evaluate the in vitro drug release. The HPLC procedure for the hydrocortisone analysis was validated using a Symmetry C18 brand of packing L1. Comments and suggestions regarding these two general chapters should be sent to Margareth Marques at MRM@usp.org no later than July 31, 2009. USP is planning a workshop on these general chapters and the comments and suggestions received.

(BPC: M. Marques.) RTS—C71037

Add the following:

■ **(725) TOPICAL AND TRANSDERMAL
DRUG PRODUCTS—PRODUCT
PERFORMANCE TESTS**

- i. **Introduction**
- ii. **Performance Test for Topical Drug Products—
In Vitro Drug Release Using the Vertical Diffusion Cell**
 - a. **Apparatus**
 - b. **Calculation of Release Rate (Flux) and
Amount of Drug Released**
 - c. **Performance Verification Test Method for
USP Hydrocortisone Cream Reference
Standard Product**

- iii. **Product Test for Transdermal Drug Products**
 - a. **Apparatus 5—Paddle over Disk Method**
 - b. **Apparatus 6—Rotating Cylinder Method**
 - c. **Apparatus 7—Reciprocating Holder Method**
- iv. **Product Quality Tests**

I. INTRODUCTION

A performance test for topical drug products must be able to measure drug release from the finished dosage form. It must be reproducible and reliable, and although it is not a measure of bioavailability, the performance test must be capable of detecting changes in the finished product's drug release characteristics that have the potential to alter the biological performance of the drug in the dosage form. This product performance test is provided to determine compliance with drug release requirements where specified in individual monographs.

**II. PERFORMANCE TEST FOR TOPICAL (SEMISOLID)
DRUG PRODUCTS—IN VITRO DRUG RELEASE
USING THE VERTICAL DIFFUSION CELL**

The vertical diffusion cell (VDC) system is a simple, reliable, and reproducible means of measuring drug release from semisolid (cream, ointment, and gel) dosage forms. Typically, 200–400 mg of a cream, ointment, or gel is spread evenly over a suitable synthetic, inert support membrane. The membrane, with its application side up, is placed in a VDC (typically a 15-mm diameter orifice), e.g., a Franz cell. Diffusive communication between the delivery system and the reservoir takes place through an inert, highly permeable support membrane. The membrane keeps the product and the receptor medium separate and distinct. Membranes are chosen to offer the least possible diffusional resistance and not to be rate controlling. The release rate experiment is carried out at $32 \pm 1^\circ$, except in the case of vaginal creams when

the temperature should be $37 \pm 1^\circ$. Sampling generally is performed during 4–5 h, and the volume withdrawn is replaced with fresh receptor medium. To achieve sink condition, the receptor medium must have a high capacity to dissolve or carry away the drug, and the receptor media should not exceed 10% of the concentration of the standard at the end of the test. The test is done with groups of six cells. Results from 12 cells—two runs of 6 cells—are used to document the release rate.

II. a. Apparatus

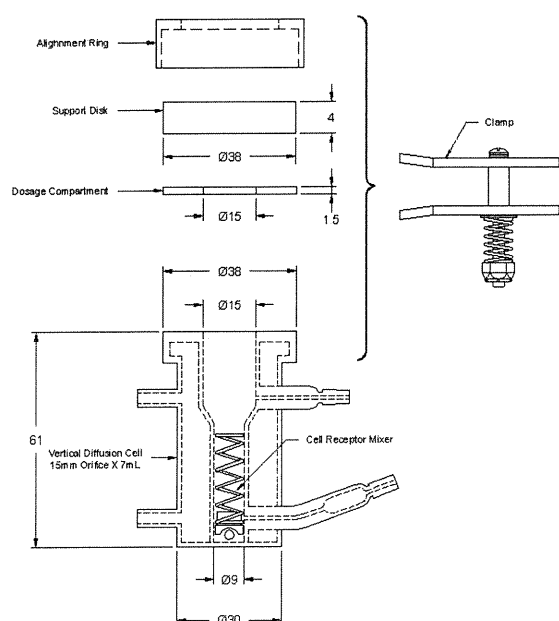


Fig. 1. Vertical Diffusion Cell.

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

The VDC assembly consists of two chambers (a donor chamber and a receptor chamber), separated by a donor compartment and held together by a clamp (see *Figure 1*). This type of cell is commonly used for testing the in vitro release rate of topical drug products such as creams, gels, and ointments. Alternative diffusion cells that conform to the same general design and size can be used.

The VDC body normally is made from borosilicate glass, although different materials may be used to manufacture the body and other parts of the VDC assembly. None of the materials should react with or absorb the test product or samples.

In the donor compartment, the semisolid dosage form sample sits on a synthetic membrane within the cavity of the dosage compartment that is covered with a glass disk.

The diameters of the orifices of the donor chamber and the dosage compartment, which defines the dosage delivery area for the test, should be sized within $\pm 5\%$ of the specified diameter. The receptor chamber orifice should never be smaller than the orifice of the donor chamber and should be fabricated to the same size as the donor chamber orifice. The design of the VDC should facilitate proper alignment of the dosage compartment and receptor orifices.

The thickness of the dosage compartment normally is 1.5 mm. This thickness should be sized within $\pm 10\%$ of the specified thickness.

The cell body should be manufactured consistently, with uniform height and geometry. Cells should appear the same, and their internal receptor volumes should fall within $\pm 5\%$ of their specified volume.