

Volume—Before conducting testing, determine the true volume of each receptor chamber in the VDC. The volume of each VDC should be determined with the internal stirring device in place.

Temperature—The temperature of the receptor media during the test should remain within $\pm 1.0^\circ$ of the target temperature (typically 32°).

Speed—The rotational speed tolerance is $\pm 10\%$ from the target speed (normally 600–800 rpm). The speed selected should ensure adequate mixing of the receptor media during the test.

Sampling Time—Samples should be taken at the specified times within a tolerance of $\pm 2\%$ or ± 2 minutes, whichever is greatest.

Qualification—The qualification of the apparatus is demonstrated by verifying the test temperature and speed requirements are met, along with a performance verification test (PVT). The PVT is passed if two tests of six cells comply with FDA's requirements of a 90% confidence interval (see FDA *Guidance for Industry: Nonsterile Semisolid Dosage Forms; Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation*, May 1997, available at www.fda.gov/cder/guidance/1447fnl.pdf). The PVT is performed by one analyst testing the specified reference standard in duplicate. The first test with six cells is performed and is defined as the reference. The second test of six cells is defined as the test. The PVT is passed if the second test passes the 90% confidence interval with reference to the first reference test.

Procedure—Unless otherwise specified in the individual monograph, degas the medium using an appropriate technique. With the stirring device in place, fill the VDC with the specified media and allow time for it to come to a temperature of 32° . If necessary, saturate the membrane in the specified media (generally receptor media) for 30 minutes. Place the membrane on the dosage compartment and invert. Apply the material that will be tested into the cavity of the dosage compartment, and spread the material out to fill the entire cavity of the dosage compartment.

Assemble each of the prepared dosage compartments to each VDC with the membrane down and in contact with the receptor media. During this application it is important to ensure that there are no bubbles under the membrane. When all dosage compartments and the remaining components are in place, turn on the stirring device, which constitutes time zero.

Follow the specified sampling procedure, and collect an aliquot from each VDC for analysis. Ensure that during the sampling process bubbles are not introduced into the cell. Exercise care during sampling and replenishment of the medium in order not to introduce bubbles.

With some cells it is acceptable to have up to three bubbles under the membrane if the bubbles are less than 1 mm in diameter. With some cells, bubbles may be removed from the receptor chamber during the test by tipping the cell as long as this process is required only one time per position.

II. b. Calculation of Rate (Flux) and Amount of Drug Released

Creams and ointments are considered extended-release preparations. Their drug release largely depends on the formulation and method of preparation. The release rate of a given drug product from different manufacturers is likely to be different. It is assumed that the drug release of the product is linked to the clinical batch.

Unless otherwise specified in the individual monograph, the release requirements are met if the following have been achieved.

The amount released ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) at a given time (t_1 , t_2 , etc.) is calculated for each sample as follows:

$$\text{Amount Released } t_1 = A_U / A_S \cdot C_S \cdot 1,000 \cdot V_C / A_O$$

$$\text{Amount Released } t_2 = A_U / A_S \cdot C_S \cdot 1,000 \cdot V_C / A_O + (AR_{t_1} \cdot V_S / V_C)$$

where

A_U = area of the current sample

$$\text{Amount Released } t_n = \frac{A_U}{A_S} \cdot C_S \cdot 1000 \cdot \frac{V_C}{A_O} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(AR_{t_{i-1}} \cdot \frac{V_S}{V_C} \right)$$

A_S = average area of the standard

C_S = concentration of the standard (mg/mL)

V_C = volume of the diffusion cell (mL)

A_O = area of the orifice (cm^2)

AR = amount released ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

V_S = volume of the sample aliquot (mL).

For each cell the individual amount released is plotted vs time, and the slope of the resulting line (rate of drug release, flux) is determined. The average of 6 + 6 slopes represents the drug release of the dosage form and serves as the standard for the drug product.

II. c. Performance Verification Test of VDC Systems using the USP Hydrocortisone Cream

Reference Standard

Materials and Equipment—USP Hydrocortisone Cream RS; 25-mm, 0.45- μm hydrophilic polysulfone membrane filters (1); vacuum filtration apparatus consisting of a filter holder with a medium or fine-porosity sintered glass holder base, funnel with a 250-mL capacity, and magnetic stirrer; small and smooth jeweler's forceps; depression porcelain color plate; diffusion cell system with six diffusion cells and temperature control circulator; and sampling syringe or device and collection vials.

Procedure

Receptor Medium—Mix 60 mL of Alcohol with 140 mL of water to prepare a 30% alcoholic media. Degas the media by filtering through a 47-mm, 0.45- μm membrane by vacuum filtration. Assemble the filtration apparatus placing a magnetic stir bar (approximately 1 in. \times 0.25 in.) in the receiving flask. Place the apparatus on a magnetic stirring plate, and spin the bar at a moderate rate. Apply vacuum and pass the media through the filter while stirring. After all media have passed through the filter, continue stirring while maintaining a vacuum for 2 minutes. Applying vacuum and stirring beyond 2 minutes may change the composition of the water-alcohol media. Care should be taken to ensure that the period of time that the media is under vacuum after the filtration is complete is limited to 2 minutes.

Immediately transfer the degassed receptor medium to a suitable receptor medium bottle and stopper. Place the receptor medium bottle in the jacketed beaker and allow the media to equilibrate for 30 minutes before use.

Preparation of Apparatus

Set the circulating bath to a temperature (typically 32.5°) that will maintain the temperature in the diffusion cells at 32° during the test. Place the appropriate magnetic stirrer in each diffusion cell. Allow the system to equilibrate for at least 30 minutes before beginning the test.

Membrane Preparation

Thirty minutes before use, prepare at least seven membranes. Using a Pasteur pipette, apply receptor medium to the surface of each membrane until covered. Allow the membranes to equilibrate for 30 minutes to saturate the membranes.

Sample Preparation

Carefully lift one membrane at its very edge with jeweler's forceps. Place the membrane on a paper tissue and blot any extreme excess solution (a slight excess solution is desired). Carefully place the membrane in the center of the dosage compartment. Place the dosage compartment, with the membrane centered on the underside, onto a tissue and press down on the compartment. Apply an appropriate amount of USP Hydrocortisone Cream RS (between 200 and 400 mg) on top of the membrane and inside of the dosage compartment cavity. Use a spatula to carefully smooth the material over the membrane, filling the entire cavity of the dosage compartment. Wipe any excess material from the surface of the dosage compartment. Repeat for a total of six sample preparations.

Performing the Test

Fill the diffusion cells with receptor media, and allow time to equilibrate to 32°. Ensure that the stirrers are not rotating and that there is a positive meniscus covering the complete top of each diffusion cell. Place the glass disk on top of the dosage compartment against the sample. Place the dosage compartment/glass disk assembly on the top of the diffusion cell, avoiding bubbles. Inspect under the membrane for bubbles. Assemble the cell. Repeat for each cell. Begin the test according to the following test parameters: temperature: 32°; stir speed: 600–800 rpm; total test time: 6 hours; sampling times: 1, 2, 3, 4, and 6 hours.

Sampling Procedure

At each of the stated sampling times, collect a sample from each cell as follows: stop the stirrer 30 seconds before sampling. Repeat sampling procedure for each cell in order from 1 to 6. Replace the medium. After the sixth cell has been sampled, resume the stirrer rotation.

High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) Hydrocortisone Analysis

USP Hydrocortisone RS; acetonitrile; water; alcohol, 95%; 47-mm, 0.45- μ m polysulfone membrane filters; 50 mm \times 3.9 mm, 5- μ m packing L1.

Procedure

Mobile Phase Preparation

Prepare and degas a sufficient volume of mobile phase to complete the analysis of the samples collected. For each 1 L of mobile phase mix 200 mL of acetonitrile with

800 mL of water. If necessary, adjust the mobile phase composition to achieve an approximate retention time of 7 minutes for the hydrocortisone peak.

Standard Preparation

Prepare a stock standard solution at a concentration of approximately 0.20 mg/mL of USP Hydrocortisone RS in alcohol. For example, a solution of 20 mg of hydrocortisone in 100 mL of alcohol is suggested. Prepare a working standard solution by making a 5-fold dilution of the stock standard in a solution of 30 : 70 alcohol:water mixture. For example, dilute 2 mL to 10 mL.

Chromatographic Conditions

Wavelength—242 nm; flow rate: 1 mL/min; injection volume: 10 μ L; run time: 10 minutes; column: 5 cm \times 3.9 mm, 5- μ m packing L1; mobile phase: 20 : 80 acetonitrile:water. Begin the analysis by making five replicate injections of the working hydrocortisone standard solution for system suitability.

System Suitability Requirements—Relative standard deviation: <2%; tailing factor: NMT 1.5. Make single injections of each of the samples obtained during the in vitro release testing. Bracket injections of samples with single standard injections after the analysis of the 2-, 4-, and 6-hour samples. Calculate the results as specified.

III. PERFORMANCE TESTS FOR TRANSDERMAL DRUG PRODUCTS

As with topical drug products, a performance test for transdermal drug products also must have the ability to measure drug release from the finished dosage form, must be reproducible and reliable, and must be capable of detecting changes in the finished product's drug release characteristics that have the potential to alter the desired pharmacologic effect(s) of the active ingredient.

Such changes could be related to active or inactive/inert ingredients in the formulation or physical dosage form, physical or chemical attributes of the finished preparation, manufacturing variables, shipping and storage, age, and other characteristics that are critical to quality.

When based on sound scientific principles, product performance tests can be used for pre- and postmanufacturing purposes such as during the product research and development phase, basic quality control, demonstration of product similarity, or demonstration of compliance with FDA Guidelines (e.g., approval and postapproval changes in the dosage form).

In vitro drug release testing of transdermal patches can be carried out using USP Apparatus 5, Apparatus 6, or Apparatus 7. In general, researchers have found that Apparatus 5, the modified paddle method, is simpler and is applicable to most types, sizes, and shapes of transdermal delivery systems. At this time, no PVT Reference Standard exists for Apparatus 5, 6, or 7.

III. a. Apparatus 5 (Paddle Over Disk Method)

Apparatus—Use the paddle and vessel assembly from *Apparatus 2* as described in *Dissolution* (711), with the addition of a stainless steel disk assembly (2) designed for holding the transdermal system at the bottom of the vessel. Other appropriate devices may be used, provided they do not absorb, react with, or interfere with the specimen being tested (3). The temperature should be maintained at $32 \pm 0.5^\circ$. During the test maintain a distance of 25 ± 2 mm between the paddle blade and the surface of the disk assembly. 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 so that the release surface is parallel with the bottom of the paddle blade (see Figure 2).

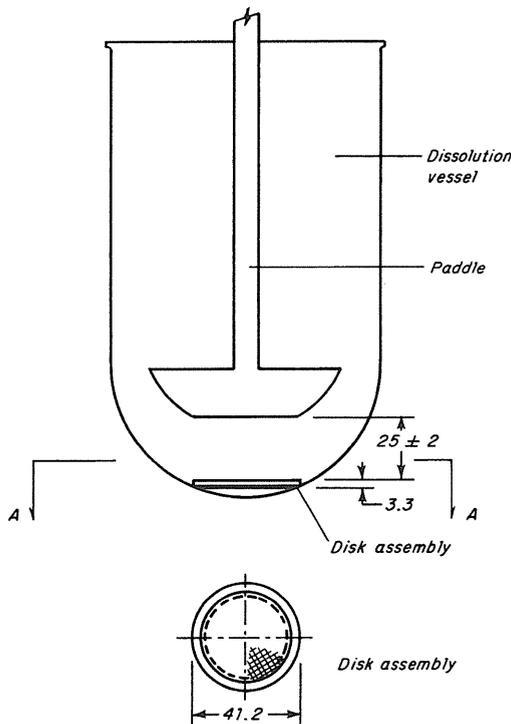


Fig. 2. Paddle over Disk.

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

Performance Verification Test and Dissolution Medium—Proceed as directed for *Apparatus 2* in *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, ensuring 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 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 membrane³ is used to support the system, it should be applied in such a way 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 should be 25 ± 2 mm from the surface of the disk assembly. Immediately start operation of 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.

Sampling Time—The test time points, generally three, are expressed in hours. Specimens should be withdrawn within a tolerance of ± 15 minutes or $\pm 2\%$ of the stated time; select the tolerance that results in the narrowest time interval.

In Vitro Release Criteria—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_1 or L_2 .

Acceptance Table 1

Level	Number Tested	Criteria
L_1	6	No individual value lies outside the stated range.
L_2	6	The average value of the 12 units ($L_1 + L_2$) 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_3	12	The average value of the 24 units ($L_1 + L_2 + L_3$) 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.

III. b. Apparatus 6 (Rotating Cylinder Method)

Apparatus—Use the vessel assembly from *Apparatus 1* as described in *Dissolution* (711), but replace the basket and shaft with a stainless steel cylinder stirring element and maintain the temperature at $32 \pm 0.5^\circ$ during the test. The shaft and cylinder components of the stirring element are fabricated from stainless steel to the specifications shown in *Figure 3*. 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 ± 2 mm during the test.

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

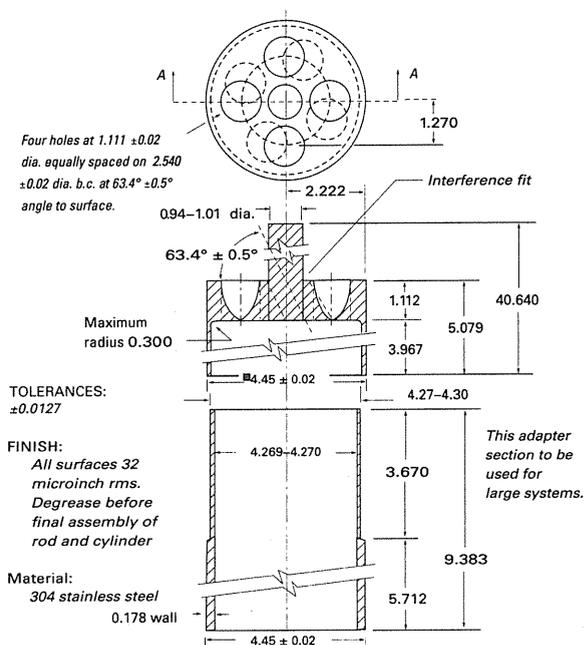


Fig. 3. Cylinder Stirring Element (5).

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

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 before the test as follows: remove

the protective liner from the system, and place the adhesive side on a piece of Cuprophane (4) membrane 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 (6) 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 so 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 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.

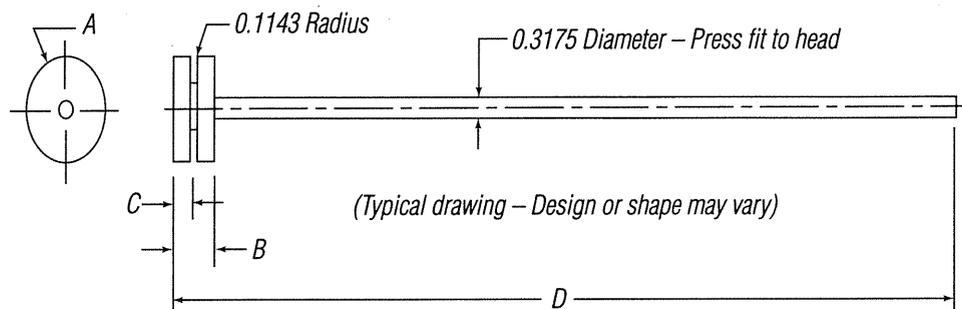
Sampling Time—Proceed as directed for *Apparatus 5 (Paddle Over Disk Method)*.

In Vitro Release Criteria—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_1 or L_2 .

III. c. Apparatus 7 (Reciprocating Holder Method)

Apparatus—The assembly consists of a set of volumetrically calibrated or tared solution containers made of glass or other suitable inert material, 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 4 (7)* and *Figures 5a* and *5b*). 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 $32 \pm 0.5^\circ$ 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, should contribute motion, agitation, or vibration beyond that due to the smooth, vertically reciprocating sample holder. An apparatus that permits observation of the system and holder during the test is preferable. Use the size container and sample holder specified in the individual monograph.



Dimensions are in centimeters

System ^a	HEAD			Material ^b	ROD		O-RING
	A (Diameter)	B	C		D	Material ^c	(not shown)
1.6cm ²	1.428	0.9525	0.4750	SS/VT	30.48	SS/P	Parker 2-113-V884-75
2.5cm ²	1.778	0.9525	0.4750	SS/VT	30.48	SS/P	Parker 2-016-V884-75
5cm ²	2.6924	0.7620	0.3810	SS/VT	8.890	SS/P	Parker 2-022-V884-75
7cm ²	3.1750	0.7620	0.3810	SS/VT	30.48	SS/P	Parker 2-124-V884-75
10cm ²	5.0292	0.6350	0.3505	SS/VT	31.01	SS/P	Parker 2-225-V884-75

^a Typical system sizes.

^b SS/VT=Either stainless steel or virgin Teflon.

^c SS/P=Either stainless steel or Plexiglas.

Fig. 4. Reciprocating Disk Sample Holder (7).

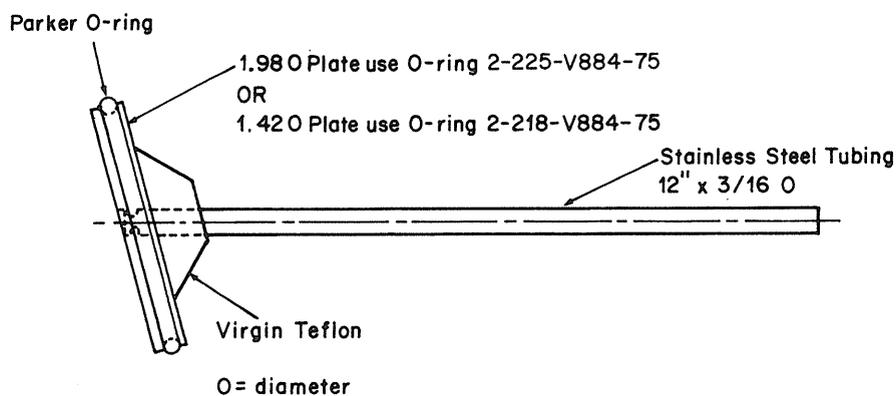


Fig. 5a. Transdermal System Holder—Angled Disk.

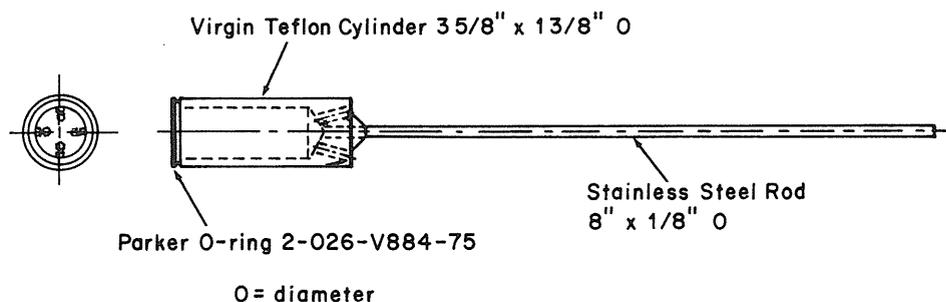


Fig. 5b. Transdermal System Holder—Cylinder

Preparation A—Attach the system to be tested to a suitable sample holder with 2-cyano acrylate glue.

Preparation B—Press the system onto a dry, unused piece of Cuprophan (4), 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 suitably sized sample holder with a suitable O-ring so 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-shaped sample holder. Trim the excess substrate with a sharp blade.

Preparation C—Attach the system to a suitable holder as described in the individual monograph.

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

Procedure—Suspend each sample holder from a vertically reciprocating shaker so that each system is continuously immersed in an accurately measured volume of *Dissolution Medium* within a calibrated container pre-equilibrated to temperature, *T*. Reciprocate at a frequency of about 30 cycles/minute with an amplitude of about 2 cm, or as specified in the individual monograph, for the specified time in the medium specified for each time point. Remove the solution containers from the bath, cool to room temperature, and add sufficient solution (water in most cases) to correct for evaporative losses.

Perform the analysis as directed in the individual monograph. Repeat the test with additional drug delivery systems as required in the individual monograph.

Sampling Time—Proceed as directed for *Apparatus 5* (*Paddle Over Disk Method*).

In Vitro Release Criteria—Dug release should be measured at least at three time points: the first time point around 1 hour, second around 50% of total drug release, and third around 85% drug release. Unless otherwise specified in the individual monograph, the requirements are met if the quantities of the active ingredients released from the system conform to *Acceptance Table 1* in *Drug Release* (724) for transdermal drug delivery systems, or as specified in the individual monograph. Continue testing through the three levels unless the results conform at either L_1 or L_2 .

IV. PRODUCT QUALITY TESTS

General product quality tests that are part of the compendial monograph such as identification, assay, content uniformity (uniformity of dosage units), impurities, pH, water content, and microbial limits; specific tests such as viscosity, tube (content) uniformity, and particle size for topical drug products; and adhesive and leak tests for transdermal drug products should be performed. For details of drug product quality tests for topical and

transdermal dosage forms, see the general chapter *Topical and Transdermal Drug Products—Product Quality Tests* (3).

REFERENCES

1. Polysulfone membrane filter—possible supplier www.pall.com, marketed as Tuffryn filters.
2. Disk assembly (stainless support disk) may be obtained from www.millipore.com.
3. A suitable device is the watchglass-patch-polytetrafluoroethylene mesh sandwich assembly available as the Transdermal Sandwich from www.hansonresearch.com.
4. Use Cuprophan, Type 150 pm, $11 \pm 0.5\text{-}\mu\text{m}$ thick, an inert, porous cellulosic material, that is available from www.medicell.co.uk or www.varianinc.com.
5. The cylinder stirring element is available from www.varianinc.com.
6. Use Dow Corning, MD7-4502 Silicone Adhesive 65% in ethyl acetate, or the equivalent.
7. The reciprocating disk sample holder may be purchased from www.varianinc.com. ■15 (USP33)

研究成果の刊行

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
梶村計志、川口正美、 四方田千佳子	難水溶性製剤の溶出試験に界面活性剤として使用されるラウリル硫酸ナトリウムの品質に関する研究（第1報）	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	42	626-632	2011
川口正美、梶村計志、 田口修三	トラネキサム酸カプセルにおける溶出挙動の経時変化に関する検討	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	42	836-842	2011
梶村計志、川口正美、 四方田千佳子	難水溶性製剤の溶出試験に界面活性剤として使用されるラウリル硫酸ナトリウムの品質に関する研究（第2報）	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	43	194-199	2012
柴田寛子、四方田千佳子	米国FDAのドキシソルビシン封入PEGリポソームに対する生物学的同等性試験ガイドライン（案）について	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	42	990-998	2011

難水溶性製剤の溶出試験に界面活性剤として使用される
ラウリル硫酸ナトリウムの品質に関する研究 (第1報)梶村 計志^{*1, #}, 川口 正美^{*1}, 四方田 千佳子^{*2}

(受付:平成23年1月31日, 受理:平成23年5月25日)

Variation in Quality of Sodium Dodecyl Sulfate Used in the Dissolution Test
as a Surfactant for the Poor Water Solubility Formulation (Part 1)Keiji KAJIMURA^{*1, #}, Masami KAWAGUCHI^{*1} and Chikako YOMOTA^{*2}

Summary

We evaluated the quality of sodium dodecyl sulfate (SDS) used in the dissolution test as a surfactant. Dissolution tests were carried out using anetholtrithion 12.5 mg tablet, ipriflavone 200 mg tablet and cortisone acetate 25 mg tablet as samples. Three lots of commercial SDS from different manufacturers were used for these tests. It was found that the dissolution behavior of all the active ingredients differed depending upon the commercial source of the SDS used. All the SDS preparations conformed to the specifications of the Japanese Pharmacopoeia (JP) (purity, water, and total alcohol content). SDS conforming to JP standards is a mixture of sodium alkyl sulfates, consisting chiefly of SDS (C₁₂). The homolog distributions (dodecyl (C₁₂), tetradecyl (C₁₄), and hexadecyl (C₁₆)) in these commercial SDS preparations were determined by high-performance liquid chromatography, and the relative peak area for each homolog was measured.

About 25% C₁₄ and 6% C₁₆ alkyl chains were contained in one commercial SDS preparation, which gave high dissolution rates. The other two preparations contained less than one percent of C₁₄ and had no detectable amount of C₁₆ alkyl chain. It was concluded that the contents of homologs in SDS preparations are an important factor influencing the dissolution rate in the dissolution test.

The homolog distributions in other commercial SDS preparations (10 samples) were then examined. Most of these samples contained less than one percent of C₁₄ or C₁₆. Our results indicate that the presence of small amounts of C₁₄ homolog in commercial SDS does not influence the dissolution behavior in the dissolution test.

Key words

Sodium dodecyl sulfate, Sodium tetradecyl sulfate, Dissolution test, Anetholtrithion tablet, Ipriflavone tablet, Cortisone acetate tablet

緒言

内服固形製剤の品質を一定の水準に保つことを目的とした品質再評価事業により、我が国で流通する多くの医療用医薬品に対して新たに溶出試験の規格が設定された。

溶出試験は、定められた時間内に溶け出す有効成分の量を溶出率として計測する製剤試験であるが、製剤間の著しい生物学的非同等性を防ぐことを目的の一つとする¹⁾。

品質再評価では、試験液に溶けにくい難水溶性の医薬品に対し、界面活性剤（ポリソルベート80又はラウリ

^{*1} 大阪府立公衆衛生研究所 大阪市東成区中道 1-3-69 (〒537-0025)

Osaka Prefectural Institute of Public Health, 1-3-69 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537-0025, Japan

^{*2} 国立医薬品食品衛生研究所 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)

National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

責任著者 Corresponding author

ル硫酸ナトリウム (SDS)) を最大 5 w/v% まで使用することが認められた²⁾。2009 年度末までに品質再評価が終了している製剤規格のうち、約 6% のものに界面活性剤を使用した溶出試験の規格が設定されている。このように、溶出試験に使用される界面活性剤は、難水溶性の有効成分を溶出させるために用いられているが、小和田らは、試験に使用する SDS 試薬により、溶出挙動が大きく異なる事例について報告している³⁾。

SDS は、分子量 288.38、炭素数 12 の陰イオン系界面活性剤であるが、滑沢剤や崩壊剤の用途で製剤原料としても用いられる⁴⁾。現在市場には、多数の試薬メーカーが製造した、様々な規格の SDS 試薬が流通しており、溶出試験に使用される SDS 試薬の種類も多岐にわたる。SDS の品質により、溶出性に影響を及ぼすことも予測される。

本稿では、販売者が異なる SDS 試薬を用いた溶出試験をアネトールトリチオン 12.5 mg 錠、イプリフラボン 200 mg 錠及び酢酸コルチゾン 25 mg 錠について実施し、試験結果に影響を及ぼす SDS の品質について検討を行った。

実験方法

1. 製剤

アネトールトリチオン 12.5 mg 錠 (アテネントール錠 12.5 mg)、イプリフラボン 200 mg 錠 (オステン錠 200 mg) 及び酢酸コルチゾン 25 mg 錠 (コートン錠 25 mg) を試験製剤として用いた。

2. SDS

市販されている 13 種類 (販売者 8 社) の SDS 試薬を試験に使用した。

3. 標準物質

アネトールトリチオンは、和光純薬工業(株)製の薬理研究用試薬を使用した。イプリフラボンは、ALDRICH 社製のものを、酢酸コルチゾンは、東京化成工業(株)製のものをを使用した。

4. 溶出試験

医療用医薬品品質情報集に従い⁵⁻⁷⁾、溶出試験を実施した。試験液の採取は、品質再評価で定められた時間²⁾で行い、溶出率が 85% 以上に達した時点で試験を終了した。また、溶出率は全て n=6 の平均値とした。

なお、各製剤の試験で使用される SDS 試薬の濃度は、以下の通りである。アネトールトリチオン 12.5 mg 錠：

3 w/v%、イプリフラボン 200 mg 錠：2 w/v%、酢酸コルチゾン 25 mg 錠：0.3 w/v%。

5. 溶出試験装置

全自動溶出試験機 (株) 大日本精機社製：RT-3std) 又は半自動溶出試験器 (株) 日本分光社製：DF-810 フラクションシステム) を使用した。なお、試験液の脱気条件は、45°C、2 時間とした。

6. 純度試験、水分含量の測定、総アルコール量の測定

第 15 改正日本薬局方 (日局) 医薬品各条 (ラウリル硫酸ナトリウム) に従い⁴⁾、純度試験、水分含量及び総アルコール量の測定を実施した。

7. アルキル硫酸ナトリウム組成の分析

アルキル硫酸ナトリウム組成の分析は、SDS (C₁₂)、テトラデシル硫酸ナトリウム (STS (C₁₄)) 及びヘキサデシル硫酸ナトリウム (SHS (C₁₆)) について、Nakamura らの方法に準じて行った⁸⁾。

試料溶液の調製は、以下の通りである。試料約 1 g を精密に量り、メタノール/水混液 (85 : 15) 50 mL を加え、10 分間振り混ぜた後、メタノール/水混液 (85 : 15) を加えて正確に 100 mL とし、試料溶液とした。

HPLC の分析条件は以下の通りである。

装置：(株) 島津製作所製 LC-10 AD_{VP} シリーズ

検出器：示差屈折率検出器 (RID-10A)

カラム：L-column ODS (5 μm, 4.6 mm × 150 mm)

移動相：メタノール：1 mol/L 塩化ナトリウム溶液 = 85 : 15

カラム温度：45°C

注入量：30 μL

流速：0.8 mL/min

アルキル硫酸ナトリウムの組成比は、SDS (C₁₂)、STS (C₁₄) 及び SHS (C₁₆) に相当するピーク面積の合計値を 100.00% とし、それぞれのピークの面積百分率から算出した。

8. 試薬

STS 試薬及び SHS 試薬は、ワコーケミカル(株)製を使用した。なお、STS 試薬及び SHS 試薬のアルキル鎖組成は以下の通りである。

STS 試薬 (C₁₂ : 6.2%, C₁₄ : 93.8%)

SHS 試薬 (C₁₆ : 58.4%, un known : 41.6%)

その他の試薬は全て、和光純薬工業(株)製の特級又は LC/MS 用を用いた。

9. 統計解析

Student's t-testにより各時点における溶出率の統計解析を行った。なお本研究では、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

実験結果

1. SDSの違いによる溶出挙動への影響

販売者が異なる3種類のSDS試薬(SDS-A, SDS-B, SDS-C)を使用し、アネートルトリチオン12.5 mg錠、イプリフラボン200 mg錠及び酢酸コルチゾン25 mg錠の溶出試験を実施した(Fig. 1)。試験に使用するSDS試薬の違いにより、溶出挙動に差が認められた。各製剤とも、SDS-Bを使用した時の溶出率が、他のSDS試薬を適用した場合より全般に高い値を示した。SDS-A又はSDS-Cを使用した時の溶出挙動は各製剤とも、類似していた。

2. SDS-A, B, Cの純度試験, 水分含量及び総アルコール量の測定

日局に従い、SDS-A, B, Cの純度試験, 水分含量及び総アルコール量の測定を行った(Table 1)。各SDS試薬の試験結果は全て、日局の規格に適合していた。

SDS-Bは、純度試験の硫酸ナトリウム及び未反応アルコール含量が他と比較して高かった。また、水分含量も同様に、若干高い値を示した。しかし、これらの試験結果は全て、日局の規格上限値を大きく下回っていた。

3. SDS-A, B, Cのアルキル硫酸ナトリウム組成の分析

SDSは、日局の医薬品各条で「主としてSDS(C₁₂)からなるアルキル硫酸ナトリウムである。」とされている⁴⁾。そこで、SDS-A, B, C中に混在するSTS(C₁₄)、SHS(C₁₆)を分析し、組成比を比較した(Table 2)。アルキル硫酸ナトリウムの組成比は、各SDS試薬により大きく異なっていた。SDS-Bには、SDS(C₁₂)以外に、STS(C₁₄)及びSHS(C₁₆)に相当するピークが確認され、そ

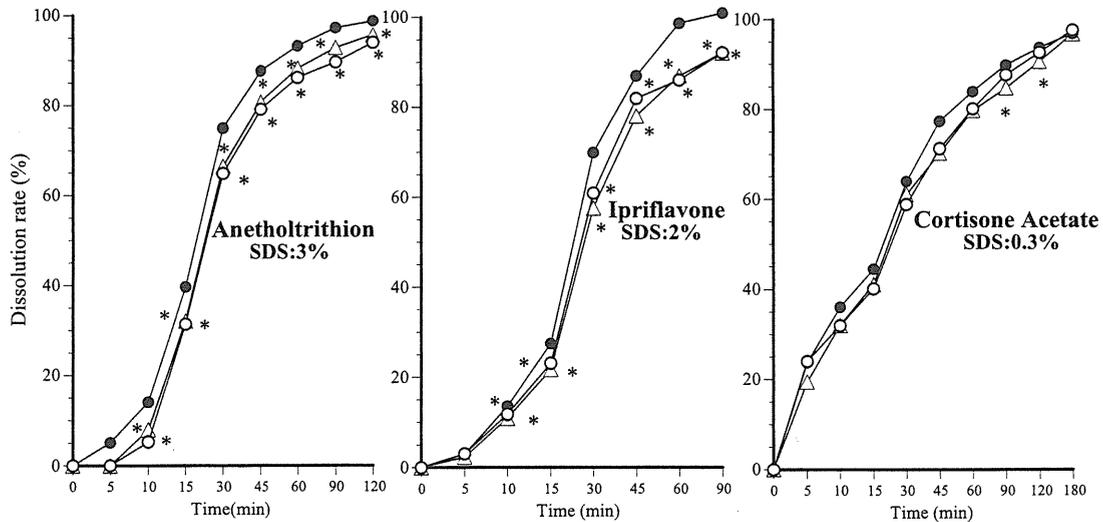


Fig. 1 Dissolution Behavior of Anetholtrithion, Ipriflavone and Cortisone Acetate tablets
Significantly different from dissolution rate using SDS-B at $p < 0.05$.
△; SDS-A, ●; SDS-B, ○; SDS-C

Table 1 Examination Result by the Official Method (Japanese Pharmacopoeia)

Quality Standards	SDS		
	SDS-A	SDS-B	SDS-C
Purity			
(1)Alkalinity	The solution remains yellow	Pass	Pass
(2)Sodium chloride (%)	Less than 8.0%	0.06±0.01	0.04±0.01
(3)Sodium sulfate (%)	(Combined content of (2) and (3))	0.09±0.01	0.73±0.05
(4)Unsulfated alcohols (%)	Less than 4.0%	0.04±0.02	0.20±0.02
Water (%)	Less than 5.0%	0.61±0.01	1.01±0.00
Total alcohol content (%)	More than 59.0%	59.69±0.30	63.73±1.95
			60.69±1.70

Mean±SD, N=3

Table 2 Homologous Distribution of SDS

Manufacturer	Homologous distribution (%) ^{*1}			
		C ₁₂	C ₁₄	C ₁₆
SDS-A	I	99.6 ^{*2}	0.40	N.D.
SDS-B	II	66.74	26.31	6.95
SDS-C	III	99.86	0.14	N.D.

^{*1} Alkyl chain length in lipophilic group.

^{*2} Taken as the average of 3 replicate analyses.

N.D.; Not detected

の組成比はそれぞれ 26.31%, 6.95%であった (Fig. 2). SDS-A 及び SDS-C にも STS (C₁₄) に相当するトレース程度のピークが認められたが, SDS-B のものと比較し, 明らかに小さかった.

4. STS (C₁₄) を用いた溶出試験

SDS 試薬を使用した Fig. 1 における検討と同じ濃度の STS 試薬を用いた試験をアネートトリチオン錠, イプリフラボン錠及び酢酸コルチゾン錠について行い, 溶出挙動を比較した.

各製剤とも, STS (C₁₄) を使用した方が SDS (C₁₂) を用いた場合より, 全般に高い溶出率を示した (Fig. 3). 各試験液採取時間における溶出率の最大の差は, アネートトリチオン錠及びイプリフラボン錠が約 15%, 酢酸コルチゾン錠が約 12%であった.

5. 市販 SDS の分析 (アルキル硫酸ナトリウム組成)

SDS-A, B, C 以外の市販の 10 種類の SDS 試薬 (SDS-

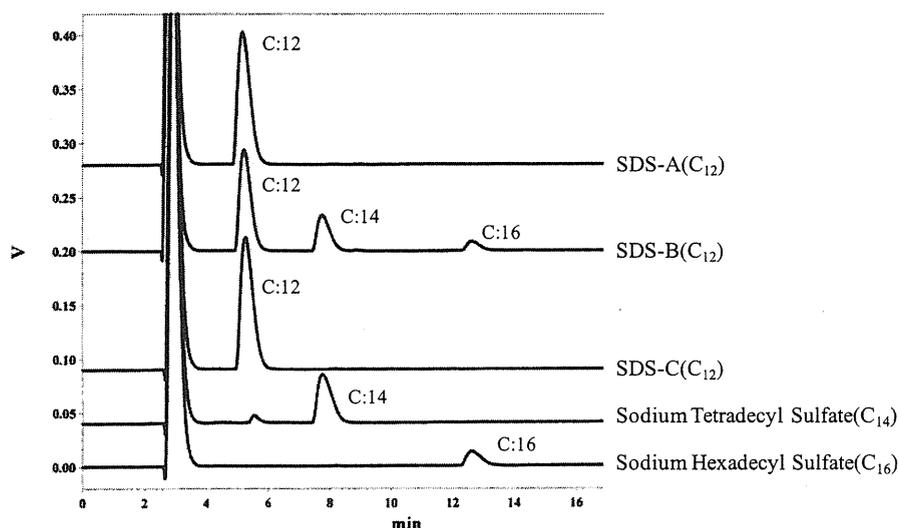


Fig. 2 Chromatographic Patterns of SDS (C₁₂)

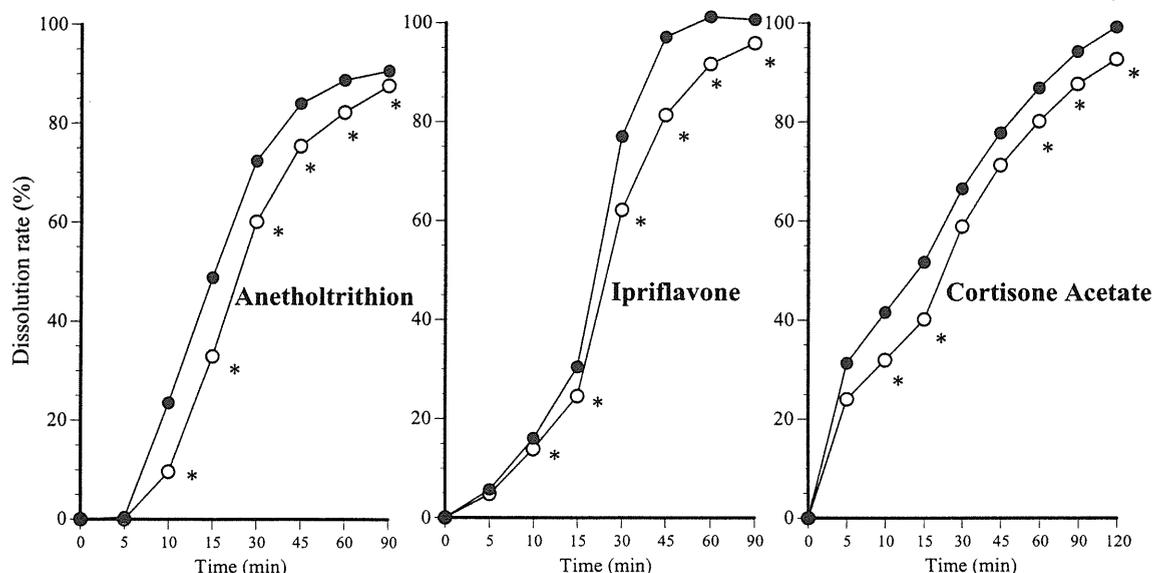


Fig. 3 Dissolution Test using STS (C₁₄) as a Surfactant

Significantly different from dissolution rate using STS (C₁₄) at p < 0.05.

SDS (C₁₂); ○, STS (C₁₄); ●

Table 3 Analytical Results of Commercial SDS

Manufacturer	Homologous distribution (%) ^{*1}			
	C ₁₂	C ₁₄	C ₁₆	
SDS-D	I	99.6 ^{*2}	0.31	N.D.
SDS-E	I	99.68	0.32	N.D.
SDS-F	II	99.77	0.23	N.D.
SDS-G	II	97.58	1.79	0.63
SDS-H	IV	99.96	0.04	N.D.
SDS-I	V	99.77	0.23	N.D.
SDS-J	VI	99.62	0.38	N.D.
SDS-K	VI	75.32	24.42	0.26
SDS-L	VII	99.50	0.50	N.D.
SDS-M	VIII	99.79	0.21	N.D.

^{*1} Alkyl chain length in lipophilic group.

^{*2} Taken as the average of 3 replicate analyses.

N.D.: Not detected

D, E, F, G, H, I, J, K, L, M) について、アルキル硫酸ナトリウムの分析を行い、組成比を比較した (Table 3). 全ての SDS 試薬に STS (C₁₄) に相当するピークが確認され、その組成比は、0.04~24.42%であった。SHS (C₁₆) は、SDS-G 及び SDS-K から検出された。また各試料における、SDS (C₁₂) の組成比は、SDS-K を除き、97.00%以上であった。

6. SDS に微量に混在する STS (C₁₄) の溶出挙動への影響

市販の多くの SDS 試薬に混在する微量の STS (C₁₄) が溶出挙動に及ぼす影響について検討した。SDS-A に STS (C₁₄) を 1 w/w% 又は 3 w/w% の割合で混合したものを使用し、溶出試験を実施した (Fig. 4)。STS (C₁₄) を 1 w/w% 混合した SDS を使用した時の溶出率は、各

製剤とも混合しない場合と類似しており、溶出挙動への影響は特に認められなかった。アネトールトリチオン錠及びイプリフラボン錠では、STS (C₁₄) を 3 w/w% の割合で混合した時も同様であり、溶出挙動への影響は、ほとんど確認できなかった。

しかし、酢酸コルチゾン錠では、STS (C₁₄) を 3 w/w% 混合した SDS を使用した時、全般に溶出率がわずかに高くなり、溶出挙動への若干の影響が認められた。

考 察

品質再評価事業では、難水溶性の医薬品に対し、界面活性剤を使用することが認められた。SDS は、第 2 選択の界面活性剤であり、第 1 選択のポリソルベート 80 を 5 w/v% (最大使用濃度) 添加しても規定時間内に溶出率が 85% に達しない、最も難水溶性の医薬品に対して適用される²⁾。小和田らは、溶出試験に使用する SDS 試薬の違いにより、溶出挙動が異なる事例について報告している³⁾。今回の著者らの検討でも、同様の結果が認められた。販売メーカーが異なる 3 種類の SDS 試薬を使用し、有効成分が異なる 3 種類の医薬品について溶出試験を実施したところ、全ての製剤に対して、高い溶出率をもたらす SDS 試薬が確認された。

日局で SDS は、「主として SDS (C₁₂) からなるアルキル硫酸ナトリウムである。」とされている⁴⁾。溶出試験に使用される SDS 試薬には、他のアルキル硫酸ナトリウムが混在している可能性が示唆された。そこで、混在する可能性があるアルキル硫酸ナトリウムを分析し、組成

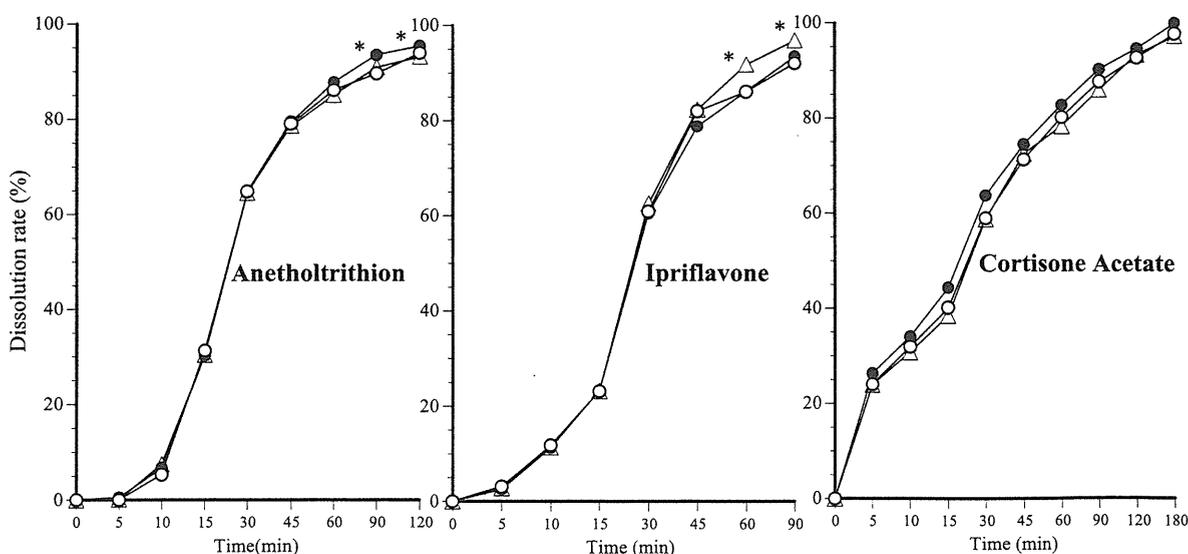


Fig. 4 Effect of STS (C₁₄) on the Dissolution Behavior in Anetholtrithion, Ipriflavone and Cortisone Acetate tablets. Significantly different from dissolution rate using SDS (C₁₂) at p < 0.05. STS (C₁₄) (0%; ○, 1%; △, 3%; ●)

比を比較した。各製剤に対して高い溶出率をもたらす SDS 試薬には、STS (C₁₄) 及び SHS (C₁₆) が高い割合で混在していた。STS (C₁₄) の溶出挙動に及ぼす影響について検討したところ、SDS (C₁₂) と比較し、アネトールトリチオン錠、イプリフラボン錠及び酢酸コルチゾン錠に対して、より高い溶出率をもたらすことが明らかとなった。

STS (C₁₄) が SDS と比較し、より高い溶出率をもたらした原因は、臨界ミセル濃度 (cmc) の違いに起因している可能性がある。界面活性剤の水溶液は、cmc を境に、物理的性質が急激に変化する。そのうち可溶化能は、cmc までは略一定であるが、cmc を越えると濃度の変化に伴い大きく増大する^{9,10)}。SDS (C₁₂) 及び STS (C₁₄) の cmc は、それぞれ、8.1 mM/L (0.23 w/v%) 及び 2.1 mM/L (0.07 w/v%) である¹⁰⁾。SDS より cmc が小さい STS を同じ濃度で使用することにより、可溶化能に変化が生じ、難水溶性の医薬品に対し、高い溶出率をもたらした可能性がある。

界面活性剤は単独系で使用するより混合した方が、それぞれの値より cmc が低下し、界面活性が増加することが知られている¹¹⁾。STS (C₁₄) が高い割合で混在していた SDS-B が高い溶出率をもたらした原因も、cmc の低下に起因していることが推測される。また、SDS のようなイオン型界面活性剤は、イオン強度の増大により cmc が低下し、ミセル会合数が増加する^{10,12)}。本研究における検討では、SDS-B と他の SDS の間にイオン性不純物含量の明確な差は認められなかった。しかし、今回測定した以外の不純物の存在によりイオン強度が増大し、cmc に変化が生じ、高い溶出率をもたらした可能性もある。

溶出試験の結果に差違が認められた 3 種類の SDS 試薬について、日局 SDS への適合性を試験したところ、試験結果に若干の差が認められた。しかし各試験項目とも、規格値を大きく下回っており、溶出挙動に及ぼす影響との強い関連性を示唆することはできなかった。また、総アルコール量は定量試験に相当するものであるが、塩酸で加水分解した後、液々分配を行い、分解物全体の質量をアルコール量として算出するため、SDS (C₁₂) 以外のアルキル硫酸ナトリウムが混在していても、同様に計測されてしまう。

医療用医薬品品質情報集の試験で使用される SDS 試薬には、局方の医薬品各条の規格が適用される。市場の SDS 試薬は、局方品として流通している訳ではないが、本稿における検討から、現在の局方規格に適合していた。現行の局方試験だけでは、溶出性に影響を及ぼす SDS の品質を見極めることは難しい。新たな試験法の設定を

含めた検討が必要である。

現在、多くの試薬メーカーから様々な規格の SDS 試薬が販売されている。市販の SDS 試薬について、混在する可能性があるアルキル硫酸ナトリウムの分析を行ったところ、全ての SDS 試薬から STS (C₁₄) が 0.1~26.3% の割合で検出された。SDS 試薬に高い割合で混在する STS (C₁₄) は、溶出挙動に影響を及ぼす可能性がある。

アルキル硫酸ナトリウムの組成比を確認した多くの SDS 試薬では、STS (C₁₄) の組成比が 1% 以下であった。そこで、微量の STS (C₁₄) が溶出挙動に及ぼす影響について検討した。その結果、1% 程度の混在比であれば、アネトールトリチオン錠、イプリフラボン錠及び酢酸コルチゾン錠の溶出挙動には、ほとんど影響を及ぼさないことが確認された。溶出試験で使用する SDS 試薬の品質に関して、混在するアルキル硫酸ナトリウムの組成比を見極めることが重要である。

結 論

アネトールトリチオン錠、イプリフラボン錠及び酢酸コルチゾン錠について 3 種類の SDS 試薬を用い、溶出試験を行ったところ、使用する SDS 試薬により溶出挙動が異なることが確認された。高い溶出率をもたらす SDS 試薬には、STS (C₁₄) が約 25% 程度含まれていた。SDS 試薬の代わりに STS 試薬を使用し溶出試験を行ったところ、より高い溶出率をもたらすことが明らかとなった。

市販の SDS 試薬に混在する他のアルキル硫酸ナトリウムを分析したところ、全ての SDS から STS (C₁₄) が検出された。しかし、大多数の SDS 試薬では、その組成比が 1% 以下であった。SDS 試薬に混在する 1% 以下の STS (C₁₄) は、溶出挙動にほとんど影響を及ぼさないことが確認された。

以上の結果から、SDS 試薬に混在する STS (C₁₄) は 1% 程度であれば、ほとんど影響を及ぼさないが、高い割合で混在した場合、溶出性に影響を及ぼすことが明らかとなった。

謝 辞

本研究は平成 22 年度厚生労働科学研究「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」の助成を受けたものである。

文 献

- 1) 第 15 改正日本薬局方解説書、東京、廣川書店、2006、P. B-587.

- 2) 厚生省医薬安全局審査管理課長：医療用医薬品の品質に係る再評価の予試験について，医薬審第 599 号，平成 10 年 7 月 15 日。
- 3) 小和田和宏，栗田浩幸，上村慎子，黒見公一，上野千恵，水野くみ子，藤原厚子，山本政利：静岡県環境衛生科学研究所報告，**49**，47-50 (2006)。
- 4) 第 15 改正日本薬局方解説書，東京，廣川書店，2006，P. C-4552-4555。
- 5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課，医療用医薬品品質情報集，平成 14 年 3 月版，P. 132-133。
- 6) 厚生労働省医薬食品局審査管理課，医療用医薬品品質情報集，平成 15 年 10 月版，P. 166。
- 7) 厚生労働省医薬食品局審査管理課，医療用医薬品品質情報集，平成 15 年 12 月版，P. 136。
- 8) Nakamura, K., Morikawa, Y., Matsumoto, I.: *J. Am. Oil. Chem. Soc.*, **58**, 72-77 (1981)。
- 9) 日本産業洗浄協議会：わかりやすい界面活性剤，東京，工業調査会，2003，p. 28-32。
- 10) 竹内 節：界面活性剤，東京，米田出版，2010，p. 30-39。
- 11) 近澤正敏，田嶋和夫：界面化学，東京，丸善，2010，p. 168-169。
- 12) 堀内照夫：最新界面活性剤の選び方，使い方，東京，技術情報協会，2008，p. 146-147。

トラネキサム酸カプセルにおける溶出挙動の経時変化に関する検討

川口 正美^{*1, #}, 梶村 計志^{*1}, 田口 修三^{*1}

(受付：平成 23 年 3 月 30 日, 受理：平成 23 年 7 月 29 日)

Changes in Dissolution Behavior of Tranexamic Acid Capsules during Storage

Masami KAWAGUCHI^{*1, #}, Keiji KAJIMURA^{*1} and Shuzo TAGUCHI^{*1}

Summary

Many drugs have recently been recalled from the market because of decreased dissolution rate after storage. So, we investigated changes in the dissolution behavior of tranexamic acid (TA) capsules during storage.

Four products from different manufacturers were stored under 3 conditions (25°C/60% RH, 40°C/75% RH, and 25°C/75% RH), and then dissolution tests were performed after 0, 1, 4, 6 and 10 months using 4 types of dissolution medium (pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8, and water). Dissolution curves were prepared according to the Orange Book (Japanese Edition). After storage at 25°C/60% RH and 25°C/75% RH, no time-course changes in dissolution behavior were observed in any of the products. After storage at 40°C/75% RH, marked changes were observed in three out of four products, and the most marked differences among the products were observed when water was used as the dissolution medium.

We then investigated the cause of these variations. When dissolution tests were performed using the capsule contents only, there was no delay or reduction of dissolution after storage. Thus, dissolution tests under the same conditions were performed, using samples prepared by exchanging the capsular shells and contents with those of other products.

Based on these study results, we concluded that the changes in the dissolution behavior of TA capsules after storage at 40°C/75% RH were mainly due to alterations in the capsular film.

Key words

Tranexamic Acid, Hard capsule, Dissolution behavior, Time-course changes, Storage test, Accelerated storage condition, Quality reevaluation, Japan edition of Orange Book

緒言

近年、医薬品の回収事例では、製品出荷後の保存検体等について、溶出率が低下する事例が増加している¹⁾。これは、特に後発医薬品に限ったものではなく、先発品にも多く認められるように、溶出性は変化が生じやすい項目である。

特に、医薬品の品質を一定の水準に保つことを目的とした医療用内服固形製剤の品質再評価事業（平成 10~19 年度）で、新たに溶出試験が設定された製剤には、溶出

性に基づく品質が一定期間安定であることは十分に確認されないまま試験法及び溶出規格が設定されている。

著者らは、先にトコフェロールニコチン酸エステルを有効成分とする硬カプセル剤について、保存試験を行い、経時的に、また、保存条件により、溶出挙動に変化が認められることを報告した²⁾。その原因は、カプセル皮膜、内容物、又はその両方であることが推測された。硬カプセル製剤であれば同様の原因で、溶出挙動に変化が生じる可能性が考えられる。そこで、過去に溶出性が問題で回収事例が認められた、トラネキサム酸 (TA) カプセ

*1 大阪府立公衆衛生研究所 大阪市東成区中道 1-3-69 (〒537-0025)

Osaka Prefectural Institute of Public Health, 1-3-69 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537-0025, Japan

責任著者 Corresponding author

ルについて検討を行った。

実験方法

1. 検体

市場に流通している TA を有効成分とする製造メーカーの異なる硬カプセル剤 (含量 250 mg) 4 製剤を用いた。製造後 5 箇月 (製品 A)、2 年 7 箇月 (製品 B)、4 箇月 (製品 C)、6 箇月 (製品 D) に各製剤を購入し、2 箇月間室温で保管後、保存試験を開始した。使用期限はそれぞれ、2013 年 10 月 (製品 A)、2011 年 8 月 (製品 B)、2013 年 11 月 (製品 C)、2013 年 9 月 (製品 D) であり、有効期間はすべて 5 年であった。なお、先に示した製造後の経過月数は使用期限と有効期間から逆算したものである。

2. 検体の保存条件

塩化ナトリウム又は臭化ナトリウムの飽和溶液を入れたデシケーター中に、PTP 包装状態の製剤を入れ恒温槽で保存した^{3,4)}。保存条件は安定性試験ガイドライン等^{5,6)}を参考に、25°C、60%RH の長期保存条件、40°C、75%RH の加速条件、湿度の評価用の中間条件として、25°C、75%RH の 3 条件を設定した。

3. 試薬

Tranexamic acid (純度 99.90%) ; LKT Laboratory 製、日本薬局方トラネキサム酸標準品 ; 日本公定書協会製、ラウリル硫酸ナトリウム ; 和光純薬工業製 (試薬 1 級)、その他の試薬は和光純薬工業製 (試薬特級) を用いた。

4. 溶出試験条件

保存検体について、0、1、4、6、10 箇月後に溶出試験を実施した。溶出試験機は、全自動溶出試験機 (RT-std3 大日本精機製) を用いた。溶出試験の条件は、日本薬局方 (日局) に従い、パドル法、毎分 50 回転で、シンカーを使用した⁷⁾。なお、この条件は、日本薬局方外医薬品規格第三部⁸⁾と同一である。試験液は、医療用医薬品品質情報集⁹⁾ (オレンジブック) に溶出曲線が記載されている 4 種類の試験液 (pH 1.2 : 溶出試験第 1 液⁷⁾、pH 4.0 : pH 4.0 の 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液⁷⁾、pH 6.8 : 薄めたリン酸緩衝液、水) を用いた。また、溶出試験開始 5、10、15、30、45、60 分後の試験液を採取し、オレンジブックの方法で溶出率を算出し、溶出曲線を作成した。なお、溶出率はすべて n=6 の平均値とした。

5. HPLC 測定条件⁷⁾

高速液体クロマトグラフは、島津製作所製 Prominence

シリーズ 又は CLASS-VP シリーズを用いた。測定波長 ; 220 nm, カラム ; Inertsil ODS-2 (4.6×150 mm, 5 μm), カラム温度 ; 30°C, 移動相 ; A 液 : 無水リン酸二水素ナトリウム 11.0 g を水 500 mL に溶かし、トリエチルアミン 10 mL 及びラウリル硫酸ナトリウム 1.4 g を加え、リン酸で pH 2.5 に調整後、水を加えて 600 mL とした液。B 液 : メタノール。C 液 : 水。A 液/B 液/C 液 (50 : 35 : 15), 流速 ; 1.5 mL/min, 注入量 ; 10 μL で測定を行った。

6. 空カプセルの評価

25°C、60%RH、及び 40°C、75%RH の条件下で 10 箇月保存した試料について、それぞれ内容物を取り出した空カプセルを用いて、以下の試験を行った。

カプセル剤用のカプセルは日局中の医薬品各条に「カプセル」として規定されており、これに適合する必要がある。この中で、純度試験として、において、溶状及び液性が規定されていることから、溶状及び液性につき、「カプセル」の純度試験⁷⁾を参照し、以下の試験を行った。水 50 mL を正確に 100 mL の三角フラスコに入れ、水浴中で 37°C に維持し、内容物を取り出した空カプセルを入れ、時々振り混ぜながら、カプセルが溶解する時間を測定した。カプセルを入れた 10 分後に 37°C の水浴から取り出し、20°C になるまで別の水浴に入れ、pH を測定した。なお、溶解時間及び pH は、n=5 の平均値とした。

実験結果及び考察

1. 保存条件が溶出挙動に及ぼす影響

各製剤を 3 種類の保存条件で 10 箇月間保存し、4 種類の試験液を用いて溶出挙動を比較した (Fig. 1)。

25°C60%RH 及び 25°C75%RH の保存条件下では、全ての試験液、製品において、10 箇月間の保存による経時的な変化はほとんど認められなかった (Fig. 1-(b), (c), (f), (g), (j), (k), (n), (o))。

しかし、加速条件では、製品により差が認められた (Fig. 1-(d), (h), (l), (p))。製品 A では、すべての試験液において、経時的な変化はほとんど認められなかった。また、製品 B、D は、全ての試験液において、溶出の遅延が若干認められるものの、30 分後には、95%以上の溶出率を示した。

一方、製品 C は、加速試験条件では、全ての試験液において、溶出挙動の経時的な変化が認められた。特に試験液に水を用いたときの変化が最も大きく (Fig. 1-(d))、保存後 4 箇月で溶出挙動に遅延が認められた (Fig. 2-(c))。保存 6 箇月後には、60 分後においても、溶出率が 80%