

性剤である SDS の場合は試験液によって臨界ミセル濃度がシフトする傾向が観察され、臨界ミセル濃度付近の濃度においては製剤や試験条件によって溶出挙動が変動する可能性があることが明らかとなった。

今後更に異なる特性の製剤で検討を加えると共に、界面活性剤の医薬品添加剤との相互作用、原薬及び製剤に対する可溶化能との関連もあわせて検討する必要があると思われる。

F.参考文献

- 1) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知:後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて、医薬審第 487 号、平成 9 年 12 月 22 日。
- 2) 第 10 回医薬品品質フォーラム講演要旨集 生物学的同等性試験ガイドラインの改訂に向けて (2010)
(発表スライド掲載:医薬品品質フォーラム HP、<http://www.nihs.go.jp/drug/PhForum/>)
- 3) 妹崎元他、溶出試験液中のポリソルベート 80 が製剤の溶出性に及ぼす影響、薬剤学、62、95-104(2002)
- 4) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知:後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について、薬食審査発 0229 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日。
- 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 13 年 1 月版、P.54,70,94。
- 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 20 年 3 月版、P256。
- 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 14 年 7 月版。
- 8) 梶村計志他、難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)
- 9) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知:医療用医薬品の品質に係る再評価の実施手順等について、

医薬審第 595 号、平成 10 年 7 月 15 日。

- 10) M. Marques: Dissolution Technologies, 16, May (2004)
- 11) C.Liu, et.al., J. Chem. Eng. Data, Solubility of Rofecoxib in the Presence of Aqueous Solutions of Glycerol, Propylene Glycol, Ethanol, Span 20, Tween 80, and Sodium Lauryl Sulfate at (298.15, 303.15, and 308.15) K, 50, 2061-2064 (2005)
- 12) K. Kawakami, et.al., Y. Ida, Solubilization behavior of a poorly soluble drug under combined use of surfactants and cosolvents, *Eur. J. Pharm. Sci.* 28, 7-14 (2006).
- 13) A. Kulicke W-M, Influence of Surfactants over the Dissolution of Mequitazine, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23,717-719(1997)
- 14) S.Chakraborty, et.al., of solubilization characteristics of different surfactants for carvedilol phosphate as a function of pH, *J. Colloid Interface Sci.*, 335, 242-249(2009)
- 15) M. Tripathi, et.al., Effect of cholic and deoxycholic acid conjugates on solubility and dissolution of indomethacin and phenylbutazone, *Int. J. Pharm.*, 67, 207-209(1991)
- 16) B. Abrahamsson, et al, Evaluation of Solubilizers in the Drug Release Testing of Hydrophilic Matrix Extended-Release I Research, 11(8), 1093(1994)
- 17) A. Kulicke W-M, et.al., Rheological characterization of the dilatant flow behavior of highly substituted hydroxypropylmethylcellulose solutions in the presence of sodium lauryl sulfate, *Colloid Polym. Sci.*, 276, 617-626(1998)

G.研究発表

1. 論文発表

- 1) 岸本清子、清水雅子、蓑輪佳子 後発医薬品の品質確保—ジソピラミドカプセル製剤の溶出挙動に関する検討— 東京健安研七年報 *Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. Pub. Health*, 63, 125-130, 2012

2. 学会発表

- 1) 四方田千佳子, 岸本清子, 奥田晴弘 難溶性薬物の溶出試験における界面活性剤の可溶化能について 日本薬剤学会第 27 年会(2012.5)
- 2) 岸本清子, 清水雅子, 蓑輪佳子, 坂本美穂, 門井秀郎, 中村絢, 濱野朋子, 中江大 ジソピラミドカ

プセルの溶出挙動に関する検討 全国衛生化学技術協議会関東甲信静支部理化学部会(2012.2)

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

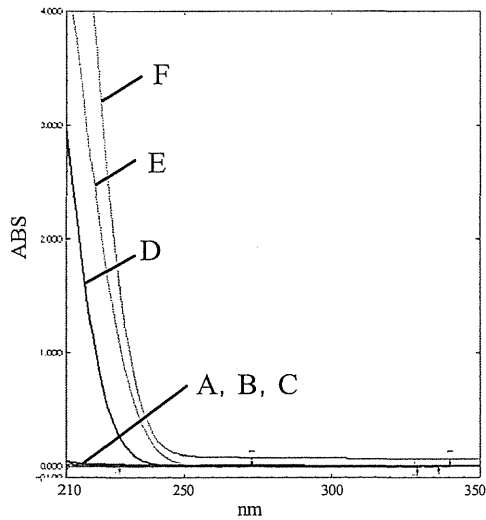


図2 試験液の紫外吸収スペクトル
 A:水, B:pH1.2, C:溶出試験第2液,
 D:Mc6.8, E:Mc4.0, F:pH4.0

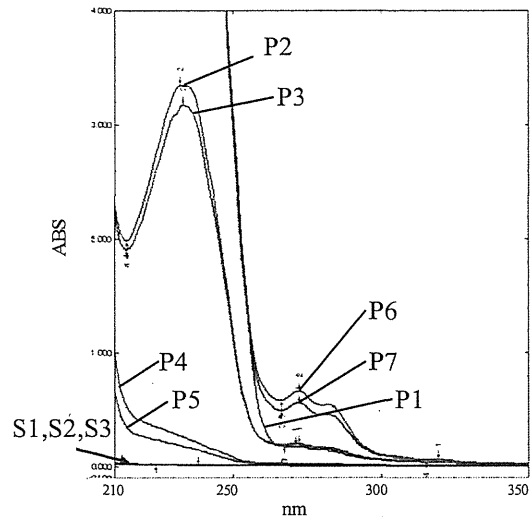
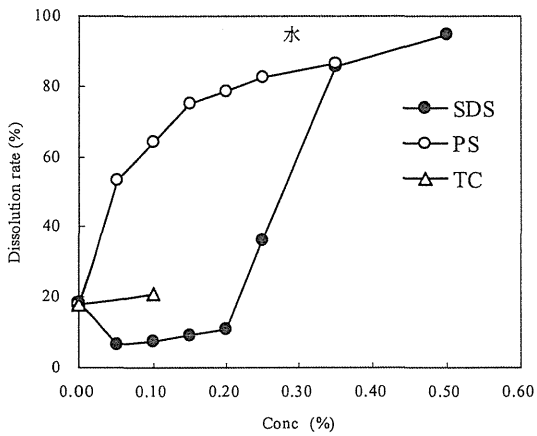
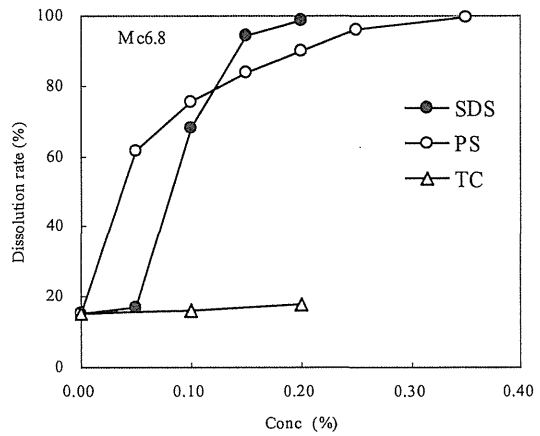


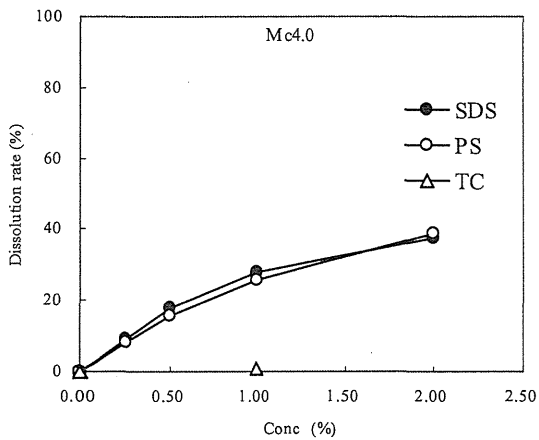
図3 界面活性剤溶液の紫外吸収スペクトル
 SDS :S1,S2,S3
 PS :P1;生化学用, P2;化学用
 P3;分子生物学用, P4;無規格
 P5;日本薬局方, P6;ツイーン 80
 P7;細胞培養用



I

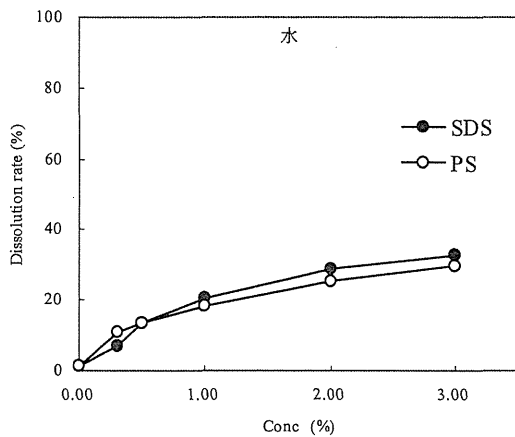


II

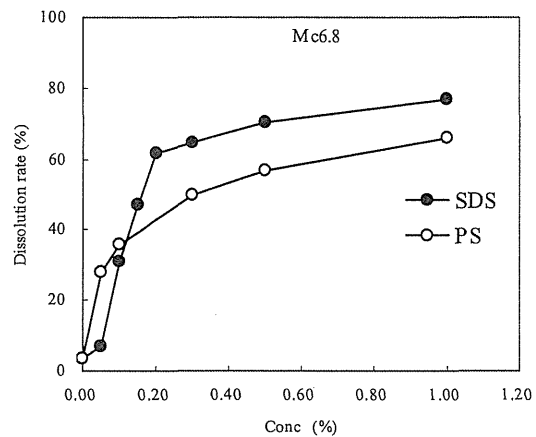


III

図4 ソファルコン錠
 —界面活性剤濃度と60分後の溶出率—
 I:水, II:Mc6.8, III:Mc4.0



I



II

図5 プランルカスト水和物錠
—界面活性剤濃度と90分後の溶出率—
I : 水、II : Mc6.8

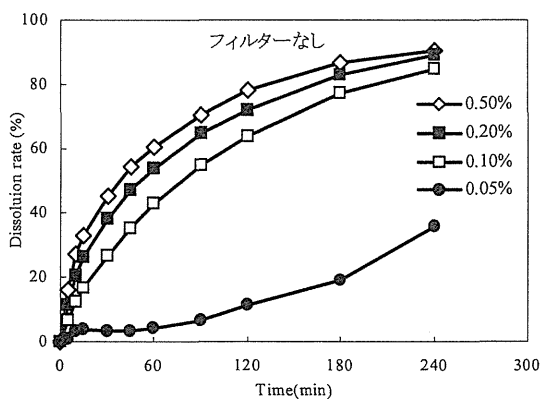
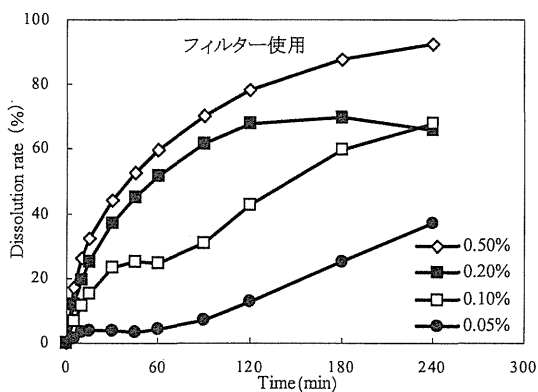


図6 フィルターろ過の有無による溶出挙動の違い
—プランルカスト水和物錠 SDS/Mc6.8 溶液による溶出率—

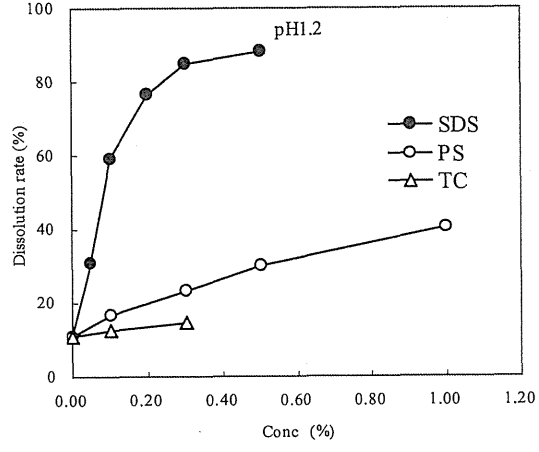
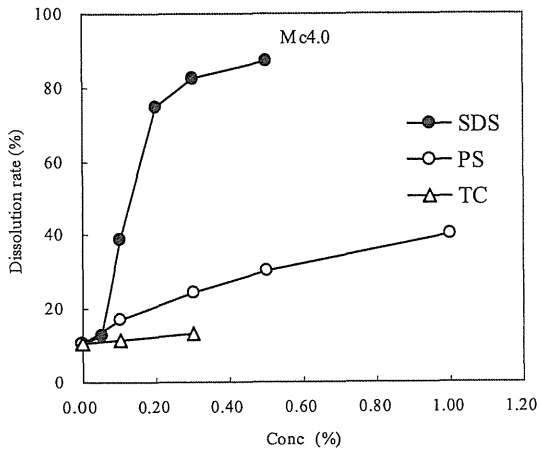
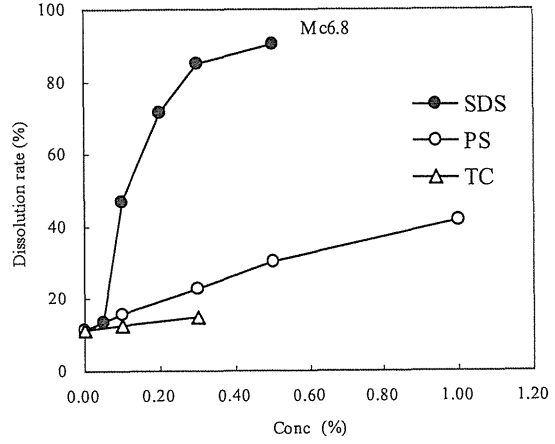
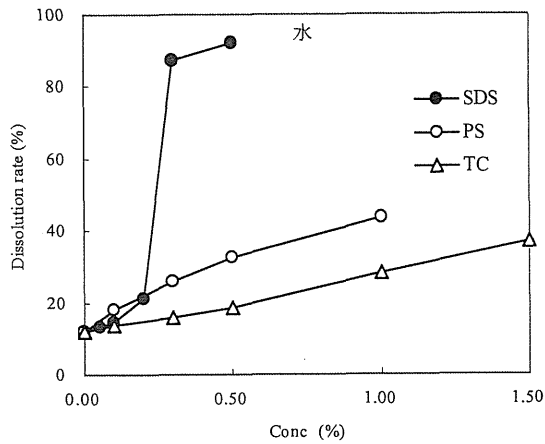


図7 シロスタゾール錠

—界面活性剤濃度と45分後の溶出率—

I : 水、II : Mc6.8、III : Mc4.0、IV : pH1.2

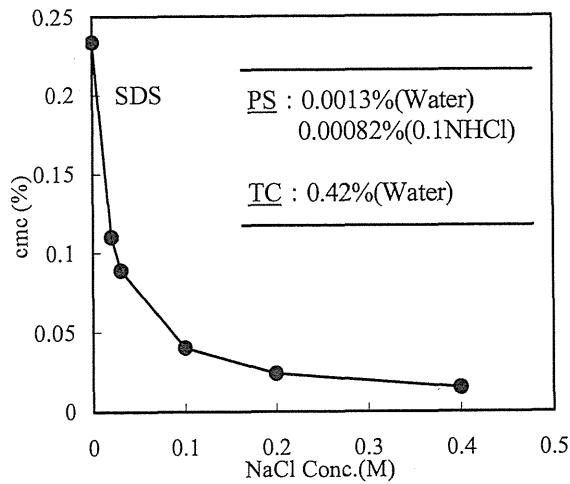


図8 SDSにおける臨界ミセル濃度とNaCl濃度の関係
及びPS、TCの臨界ミセル濃度

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

—溶出試験に使用される界面活性剤の品質に関する研究—

分担研究者 梶村計志 大阪府立公衆衛生研究所

研究協力者 川口正美 大阪府立公衆衛生研究所

（研究要旨） 溶出試験の結果に影響を及ぼすラウリル硫酸ナトリウム（SDS）試薬の品質について検討を行った。3種類の製剤について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には、テトラデシル硫酸ナトリウム（STS）が約25%程度含まれており、STSを用いた検討から、混在するSTSが溶出性に影響を及ぼ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試薬からSTS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は、検討に用いた製剤の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。

また、市販のSDS試薬について水溶液を調製し、pHを測定したところ、大きな差が認められた。溶出試験に使用される各種試験液にSDS試薬を溶解し、pHの値に及ぼす影響について検討した。水以外の試験液では、5.0w/v%を添加した場合でも、pHの値はほとんど変化せず、緩衝能は保たれていた。溶出挙動にpH依存性がある3種類の製剤について、水を試験液として、pHが異なる3種類のSDS試薬を使用し溶出試験を実施したところ、使用するSDS試薬により溶出性に差が認められた。

さらに、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ポリソルベート80（PS80）試薬の理化学的な品質について検討した。市販のPS80試薬（10種類）の色調は、無色～だいたい黄色であり、同一ではなかった。5.0w/v%水溶液を作製しpHを測定したところ、5.7～6.7の値を示した。油脂試験を行い、酸価、けん価化、ヨウ素価を比較したところ、酸価の値に差違が認められた。25w/v%メタノール溶液を調製し、HPLCによる分析を行ったところ、全てのPS80試薬のクロマトグラムから、複数のピークが確認された。市販のPS80試薬のクロマトグラフのパターンは、概ね3種類に分類された。さらに、PS80試薬の赤外吸収スペクトルを比較したところ、他とは、スペクトルが異なるものが存在した。この様に本研究における検討から、市販のPS80試薬の品質は大きく異なっていることが明らかとなった。3種類の理化学的品質が異なるPS80試薬を使用し、3種類の製剤について溶出試験を行った。しかし、PS80試薬の違いによる溶出挙動の差は確認できなかった。

A. 研究目的

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ひとつとする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又はラウリル硫酸ナトリウム（SDS））を最大5w/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が設定されている。この様に、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⁾。

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 試薬及び PS80 試薬が流通しており、溶出試験に使用される SDS 試薬及び PS80 試薬の種類も多岐にわたる。これらの試薬の品質により、溶出性に影響を及ぼすことも予測される。そこで、販売者が異なる SDS 試薬及び PS80 試薬の品質について検討を行い、溶出試験に使用する界面活性剤の品質が溶出性に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

B.1 SDS の品質に関する研究

-混在するアルキル硫酸ナトリウムの影響-

B.1.1. 製剤

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

B.1.2. SDS 試薬

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。

B.1.3. 溶出試験

医療用医薬品品質情報集 (オレンジブック) に従い^{4), 5), 6)}, 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 の濃度は、以下の通りである。

アネトールトリチオン 12.5mg 錠 : 3.0w/v%,

イプリフラボン 200mg 錠 : 2.0w/v%,

酢酸コルチゾン 25mg 錠 : 0.3w/v%。

B.1.4. 純度試験

第 15 改正日本薬局方 (日局 15) 医薬品各条 (ラウリル硫酸ナトリウム) に従い⁷⁾, 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。

B.1.5. 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、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⁾。

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。

B.2 SDS の品質に関する研究

-試験液調製時における pH の影響-

B.2.1. 製剤

ピロミド酸 250mg 錠 (パナシッド錠)、メフェナム酸 250mg カプセル (ポンターールカプセル) 及びテプレノン 50mg カプセル (セルベックスカプセル) を用いた。

B.2.2. SDS 試薬

市販されている 20 種類 (9 社) の SDS 試薬を使用した。

B.2.3 試験液

以下の試験液を用いた。

pH1.2; 溶出試験第 1 液⁹⁾

pH4.0; 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.05mol/L, pH4.0⁹⁾

pH6.8; リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH6.8¹⁰⁾

pH8.0; リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH8.0¹¹⁾

水; 精製水⁹⁾

B.2.4. 溶出試験

オレンジブックに従い^{10), 11), 12)}, B.1.3 と同様に、溶出試験を実施した。

なお、各製剤の試験で使用される SDS 試薬の濃度及び規格試験の試験液は、以下の通りである。

ピロミド酸錠 : 1.5w/v%, pH8.0,

メフェナム酸カプセル : 4.0w/v%, pH6.8,

テプレノンカプセル : 5.0w/v%, pH6.8

B.2.5. SDS 試薬の品質評価

第16改正日本薬局方(日局)の各条「ラウリル硫酸ナトリウム」の規格に従い⁹⁾、純度試験、水分含量及び総アルコール量の測定を行った。

B. 2. 6. pHの測定

日局のpH測定法に従いpHを測定した⁹⁾。

B. 3 PS80の品質に関する研究

B. 3. 1. 試験製剤

ナブメトン酸400mg錠(レリフェン錠400mg)、リボフラビン酢酸40mg錠(ハイボン錠40mg)及びアリルエストレノール25mg錠(パーセリン錠25mg)を試験製剤として用いた。

B. 3. 2. PS80 試薬

市販のPS80 試薬(販売メーカー:6社, 10種類)を試験に使用した。

B. 3. 3. pHの測定

日局に従い、PS80 試薬の5.0w/v%水溶液についてpHを測定した¹³⁾。

B. 3. 4. 酸価、けん化価及びヨウ素価の測定

日局に従い¹³⁾、PS80 試薬の油濁試験(酸価、けん化価及びヨウ素価)を行った。

B. 3. 5. HPLCによる分析

HPLCによる分析は、野村らの方法に従った¹⁴⁾。

B. 3. 6. FT-IRによる分析

塩化ナトリウム板を用いた液膜法により、各PS80 試薬の赤外吸収スペクトルを測定した。試薬約0.1mLを窓板(塩化ナトリウム)にはさみ、測定を行った。

B. 3. 7. 溶出試験

オレンジブックに従い^{15), 16), 17)} B. 1. 3と同様に、溶出試験を実施した。なお、各製剤の試験で使用されるPS80 試薬の濃度は、以下の通りである。

ナブメトン酸400mg錠: 3.0w/v%

リボフラビン酢酸40mg錠: 1.5w/v%

アリルエストレノール25mg錠: 1.0w/v%

C. 研究結果

C. 1 SDSの品質に関する研究

-混在するアルキル硫酸ナトリウムの影響-

C. 1. 1. SDS 試薬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, B, C)を使用し、アネトールトリチオン12.5mg錠、イプリフラボン200mg錠及び酢酸コルチゾン25mg錠の溶出試験を実施した(図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。

C. 1. 2. SDS-A, B, Cの純度試験

日局15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(表1)。各SDS 試薬の試験結果は全て、日局15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15の規格上限値を大きく下回っていた。

C. 1. 3. アルキル硫酸ナトリウム組成の分析

SDSは、日局15の医薬品各条で「主としてSDSからなるアルキル硫酸ナトリウムである。」とされている⁷⁾。そこで、SDS-A, B, C中に混在するテトラデシル硫酸ナトリウム(STS: C₁₄)、ヘキサデシル硫酸ナトリウム(SHS: C₁₆)を分析し、組成比を比較した(表2)。アルキル硫酸ナトリウムの組成比は、各SDS 試薬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、その組成比はそれぞれ26.31%、6.95%であった(図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。

C. 1. 4. STS(C₁₄)を用いた溶出試験

各製剤の溶出試験に使用されるSDS(SDS-A)と同濃度のSTS(C₁₄)を用いた試験を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を用いた場合より、全般に高い溶出率を示した(図3)。各試験液採取時間における溶出率の最大の差は、アネトール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。

C.1.5. 市販 SDS 試薬の分析

SDS-A, B, C以外の市販の10種類のSDS試薬(SDS-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(表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。

C.1.6. 微量に混在するSTS(C₁₄)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試薬(SDS-A)にSTS(C₁₄)を1.0w/w%又は3.0w/w%の割合で混合したものを使用し、溶出試験を実施した(図4)。STS(C₁₄)を1.0w/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3.0w/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3.0w/w%混合したSDS試薬を使用した時、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。

C.2 SDS品質に関する研究

試験液調製時におけるpHの影響

C.2.1. SDS試薬のpH

市販のSDS試薬を用い1.0w/v%水溶液を調製し、pHを測定した(図5)。SDS試薬の違いにより、pHに差が認められた。SDS-cのpHは最も高く、SDS-b

は最も低い値を示した。各SDS試薬のpHの平均値は、6.54であった。

以下の検求は、これらSDS試薬の内、SDS-b, SDS-c及びその中間的なpHを示す、SDS-aを用いた。各SDS試薬のpHはそれぞれ、SDS-a(6.98)、SDS-b(5.61)及びSDS-c(8.32)である。

C.2.2. SDS試薬の品質評価

日局各条「ラウリル硫酸ナトリウム」の規格に従い、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ところ、各SDS試薬の試験結果は全て、日局の規格に適合していた。

C.2.3. 試験液の緩衝能に及ぼすSDS試薬の影響

オレンジブックの溶出試験で使用される各種試験液(水, pH1.2, pH4.0, pH6.8, pH8.0)にSDS-a, b, cを溶解し、pHの値に及ぼす影響について検討した(図6)。水以外の試験液では、5.0w/v%溶解した場合でも、pHは殆ど変化せず、各試験液のpHは一定に保たれていた。しかし、水に溶解した場合、SDS試薬によりpHに差が認められた。pHの差は、溶解するSDS試薬の濃度が高くなる程広がった。5.0w/v%溶解した時のpHの値は、7.01(SDS-a)、5.08(SDS-b)及び9.45(SDS-c)であった。

C.2.4. 水を試験液としたときの溶出挙動

ピロミド酸250mg錠、メフェナム酸250mgカプセル及びテプレノン50mgカプセルについて、水を試験液とし、SDS-a, b, cを使用する溶出試験を実施した。

これらの製剤は全て、水以外を規格試験の試験液とする。水を試験液とする検討の前に、オレンジブックに従い、各製剤の規格試験を実施した。何れのSDS試薬を用いた場合でも、全ての製剤が溶出規格に適合しており、SDS試薬による溶出率の差も特に認められなかった。しかし、水を試験液として溶出挙動を比較した場合、使用するSDS試薬により溶出性に違いが認められた(図7)。

ピロミド酸錠では、SDS-cを使用した時の溶出率

が若干、高かった。メフェナム酸カプセルの場合、使用する SDS 試薬により、溶出挙動に明確な差違が認められた。テプレノンカプセルでは、SDS-b を使用した時の溶出率が、全般に低かった。

C. 2. 5. 試験終了時における試験液の pH

水を試験液とする溶出試験が終了した後、試験液の pH を測定し、試験開始時と比較した (表 4)。

ピロミド酸錠では試験終了時に、全ての試験液の pH が、より酸性側に变化した。特に SDS-c を溶解した試験液では、pH の変化が顕著であった。メフェナム酸カプセルの場合、SDS-b を溶解した試験液以外は、終了時における pH がより酸性側に变化した。一方、テプレノンカプセルでは、SDS-c を溶解した試験液を除き、pH の変化がほとんど認められなかった。

C. 3 PS80 の品質に関する研究

C. 3. 1. PS80 試薬の色調

本研究で使用した各 PS80 試薬の色調は全て、日局「ポリソルベート 80」の規格の性状の範囲内であった。しかし、PS80 試薬により色合いは大きく異なっていた (図 8)。PS80-A は、最も「だいたい黄色」に近い色調であり、PS80-F 及び PS80-I は、ほぼ「無色」であった。

C. 3. 2. PS80 試薬の pH

PS80 試薬の 5.0w/v% 水溶液を調製し、pH を測定した (図 9)。PS80 試薬の pH は、5.73~6.73 の範囲であり、日局「ポリソルベート 80」の性状の項の液性 (pH 5.5~pH 7.5) を満たしていた。試薬による pH の差は、ほとんど認められなかったが、PS80-F 及び PS80-I が若干低い値を示した。

C. 3. 3. 酸価、けん化価及びヨウ素価

日局「ポリソルベート 80」の規格のうち、酸価、けん化価及びヨウ素価を測定し、各試薬間で比較した。

各 PS80 試薬の試験結果は全て、日局の規格に適合していた (表 5)。各 PS80 試薬のけん化価及びヨウ素価は、ほぼ同一の値を示したが、酸価は、試薬により大きく異なっていた。PS80-F の酸価は、日局の規格上限値 (2.0 以下) 付近であり、PS80-A の約 5 倍の値を示した。

C. 3. 4. FT-IR による分析

PS80 試薬を FT-IR により分析し、赤外吸収スペクトルを比較した (図 10)。指紋領域 (1500cm^{-1} 以下) の比較では、全ての PS80 試薬のスペクトルが、同一であった。しかし、 $1500\text{cm}^{-1}\sim 4000\text{cm}^{-1}$ の領域では、PS80-A のスペクトルが、他とは異なっていた。PS80-A のスペクトルでは、 1640cm^{-1} 付近の吸収帯がほとんど認められず、 3400cm^{-1} 付近の吸収帯も弱かった。

C. 3. 5. HPLC による分析及び溶出挙動への影響

各 PS80 試薬を HPLC により分析し、クロマトグラムを比較した (図 11)。全ての PS80 試薬のクロマトグラムから、複数のピークが確認された。PS80-A のクロマトグラムでは、他と比較し、より多くのピークが確認された。また、ピーク形状の比較から、PS80-B, C, D, E 及び J のクロマトグラムが類似しており、PS80-F, G, H 及び I のパターンがほぼ同一であった。

以上の検討結果を踏まえ、理化学的な品質が異なる PS80-A, E, F を使用した溶出試験を実施し、溶出挙動を比較した (図 12)。試験製剤として、ナブメトン酸錠、リボフラビン酸錠及びアリルエストレノール錠を対象とした。PS80-A, E, F を用いた場合の溶出挙動が類似しており、3 種類の試験製剤とも、使用する試薬による溶出性の差は確認できなかった。

D. 考察

D. 1 SDS の品質に関する研究

—混在するアルキル硫酸ナトリウムの影響—

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るが、小和田らは、溶出試験に使用する SDS 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 を使用し、有効成分が違う 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 が確認された。

日局 15 で SDS は、「主として SDS からなるアルキル硫酸ナトリウムである。」とされている⁷⁾。溶出試験に使用される SDS 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、組成比を比較した。各製剤に対して高い溶出率をもたらす SDS には、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)) 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 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、アルキル鎖の長さに起因している可能性がある。界面活性剤は、親水性基と親油性基を有する両親媒性化合物であるが、アルキル硫酸塩の場合、アルキル鎖が親油性基に、硫酸塩が親水性基に相当する¹⁸⁾。親油性基であるアルキル鎖が長い程、より親油性が高くなることが明らかとなっており¹⁸⁾、STS(C₁₄) が高い割合で混在することにより、より親油性が高くなり、難水溶性の医薬品に対して、高い溶出率をもたらした可能性がある。

溶出試験の結果に差違が認められた 3 種類の SDS について、局方試験を実施したところ、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、日局 15 の規格上限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。また日局 15 では、総アルコール量の定量試験が設定されているが、塩酸で加水分解した後、液-液分配を行い、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 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。日局 15 の試験結果だけでは、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。

現在、多くの試薬メーカーから様々な規格の SDS が販売されている。市販の SDS 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 から STS(C₁₄) が 0.1~26.3% の割合で検出された。SDS 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。溶出試験に使用する SDS は、アルキル硫酸ナトリウム組成を事前に確認し、試験に適用しなければならない。

今回アルキル硫酸ナトリウムの組成比を確認した SDS では、STS(C₁₄) の組成比が 1% 以下のものが多かった。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。

D.2 SDS の品質に関する研究

試験液調製時における pH の影響

SDS 試薬を水に溶解した時の pH の違いに着目し、溶出性に及ぼす影響について検討した。溶出挙動に pH 依存性がある 3 種類の製剤について、pH が異なる SDS 試薬を使用し溶出試験を実施したところ、SDS 試薬により溶出性が異なっていた。

D.1 の結果から、SDS 試薬に混在するアルキル硫酸ナトリウムが溶出挙動に影響を及ぼすことが明らかになった。しかし、本報告で用いられた SDS 試薬のアルキル鎖組成は全て、SDS(C₁₂) の割合が 99.8% 以上であり (SDS-a; 99.8%, SDS-b; 99.9%, SDS-c; 99.8%), 確認された溶出挙動の差は異なる要因によるものである。

試験液の pH を試験前後で比較したところ、試験中における pH の変化が溶出性に影響を及ぼしていることが示唆された。ピロミド酸 250mg 錠は、オレンジブックに水、pH1.2, pH6.8, pH8.0 の溶出曲線が示されており¹¹⁾、pH8.0 以外は、速やか

な溶出が認められていない。今回、SDS-cを適用した場合の開始時のpHが、速やかに溶出すると考えられる8.16であった。しかし、試験中にpHが変化し、終了時には試験液のpHが6.98になった。ピロミド酸の酸解離定数(pKa)は、5.74である¹¹⁾。pH6.98の試験液中では、pH8.0と比較し、試験液に溶解しやすいと考えられる解離型の存在比が低くなることが予測され、この結果、SDS-cを適用した場合でも40%程度の溶出率に留まった可能性がある。

メフェナム酸250mgカプセルは、オレンジブックに水、pH1.2、pH4.0、pH6.8の溶出曲線が示されており¹⁰⁾、pHが高い試験液程、速やかな溶出が認められている。今回の検討では、使用するSDS試薬により溶出挙動に明確な差が認められた。メフェナム酸のpKaは、4.20である¹⁰⁾。表4における結果から、全ての試験液中において、解離型の存在比が非解離型より高いことが推測された。確認された溶出性の相違は、試験液中における解離型の割合の差に起因すると考えられた。

テプレノン50mgカプセルは、オレンジブックに水、pH1.2、pH4.0、pH6.8の溶出曲線が示されており¹²⁾、pH1.2及びpH6.8の試験液で速やかな溶出が認められている。オレンジブックでは、最も難水溶性の製剤に適用される、SDS試薬を5.0w/v%使用した溶出試験が設定されている。SDS-aを適用した場合の試験前後におけるpHは何れも、速やかに溶出すると考えられる6.8付近であった。しかしSDS-aを適用した場合でも溶出率は、6時間で60%程度であった。オレンジブックではSDS試薬を使用する場合、リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液がpH6.8の試験液として用いられる。テプレノンカプセルの場合、速やかな溶出を得るためには、試験液のpHに加え、リン酸水素二ナトリウム、クエン酸等の存在が必要なのかも知れない。

溶出試験に使用したSDS試薬について、日局の

規格試験を実施した。その結果、SDS試薬により若干の差が認められたものの、試験結果は全て、日局の規格に適合していた。日局の規格の純度試験で1w/v%水溶液の液性が中性付近の一定範囲内にあることが求められているが、pHの規格は定められていない。現行の日局の規格試験だけでは、溶出性に影響を及ぼすSDS試薬の品質を見極めることは難しい。新たな試験法に関する検討が必要である。

SDS試薬のpHには、混在する不純物が関与している可能性がある。本研究では、SDS-a, b, cについて、日局の純度試験で規定されている⁹⁾塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム及び未反応アルコール含量の測定を行った。しかし、溶解時のpHとの関係を示唆する結果は得られなかった。SDSは、ヤシ油の脂肪酸を原料とし、ラウリルアルコールを製した後、硫酸エステルとし、水酸化ナトリウムで中和し、生成される⁹⁾。最終過程で、遊離脂肪酸が不純物として混在していた場合、pHに影響を及ぼす可能性がある。すなわち、水酸化ナトリウムによる中和が完全でない場合、pHが酸性になる。一方、中和が十分に行われた場合には、遊離脂肪酸と水酸化ナトリウムが弱酸/強塩基の塩を形成し、加水分解により、pHがアルカリ性になる可能性がある。今後、SDS試薬中の遊離脂肪酸含量を測定する必要があると考えられる。

今回対象とした製剤は何れも、水以外の試験液を規格試験で使用する。現在、製薬メーカーで行われている溶出試験による品質管理で、規格試験以外は特に要求されていない。しかし、厚生労働省により平成19年度に策定されたアクションプログラム¹⁰⁾では、4液性による溶出挙動を製剤の実生産規模において定期的に確認することが求められている。本報告における結果から、水を試験液とした場合、使用するSDS試薬のpHの違いが溶出挙動に影響を及ぼす可能性があることが明らかとなった。

D.3 PS80の品質に関する研究

FT-IRにより得られたスペクトルを、装置付属の構造解析ソフト等による解析したところ、 3400cm^{-1} 付近の幅広い吸収帯は、水素結合した水酸基の伸縮振動によるものであることが推測された^{21),22)}。

また、 1640cm^{-1} 付近の吸収帯が、ほとんど認められなかった理由は、試薬間における水分含量の差によるものである可能性がある。すなわち、日局収載の「グリセリン」と「濃グリセリン」の参照赤外吸収スペクトルを比較してみると、水分含量が多いグリセリンのスペクトルでは、 1650cm^{-1} 付近にブロードな吸収帯が認められるのに対し、濃グリセリンのスペクトルでは認められない²³⁾。さらに、水酸基の伸縮振動によるものであることが推測される 3400cm^{-1} 付近の吸収帯がPS80-Aのスペクトルでは弱いことを考慮すると、 1640cm^{-1} 付近の吸収帯は、H-O-Hの変角振動によるものであることが示唆される。

この様に、市販のPS80試薬の赤外吸収スペクトルには、水分含量の差に基づく若干の相違が認められるものの、品質上の問題は確認できなかった。

各PS80試薬のクロマトグラムは、ピーク形状等の比較から、3種類に分類され、市販のPS80試薬の理化学的品質は大きく異なっていることが明らかとなった。

D.2の結果から、SDS試薬については、製品ごとにpHが大きく異なること、溶解した時のpHの違いが溶出性に影響を及ぼすことを明らかになっている。また、日局「ポリソルベート80」の規格のうち、酸価は、油脂中の遊離脂肪酸含量を示しており、通常、精製が進むに従って低下する²⁴⁾。各PS80試薬の色調との関係では、目視的に精製度が高いと考えられる、ほぼ「無色」のPS80-Fが最も高い値(1.88)を示し、「だいだい黄色」に近いPS80-Aが最も低い値(0.38)を示した。

以上の結果をふまえ、pHの違いや精製の程度、赤外吸収スペクトルやクロマトグラムのパターン等の差、品質の違いを考慮し選択したPS80試薬を用いて溶出試験を実施した。しかし溶出挙動には差が認められなかった。PS80試薬の品質の違いは、溶出挙動へ与える影響が少ないことが示唆された。

E. 結論

- 1) SDS試薬について日局の規格試験を実施したところ、全て規格に適合していたが、アルキル硫酸ナトリウム組成やpHに差が認められた。また、これらの違いが溶出挙動に影響を及ぼす可能性があることが明らかとなった。
- 2) PS80試薬の品質の相違が認められたが、溶出挙動に影響を及ぼすものではなかった。

F. 参考文献

- 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，山本正利；静岡県環境衛生科学研究所報告，49，47-50(2006)。
- 4) 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.
- 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15年10月版，P. 166.
- 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12月版，P. 136.
- 7) 第15改正日本薬局方解説書，東京，廣川書店，2006，P. C-4552-4555.
- 8) Nakamura, K., Morikawa, Y., Matsumoto, I. ; *J. Am. Oil. Chem. Soc.*, 58, 72-77(1981).
- 9) 第16改正日本薬局方解説書，東京，廣川書店，2011.
- 10) 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19年1月版。
- 11) 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16年10月版。
- 12) 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18年3月版。

- 13) 第16改正日本薬局方解説書，東京，廣川書店，2011，P.C-4645-4647，B-84-91，B-339.
- 14) 野村千枝，北川幹也，吉田政晴，田中之雄：食衛誌 48(3)，64-68(2007).
- 15) 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7月版，P.144-146.
- 16) 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.223.
- 17) 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.168.
- 18) 近澤正敏，田嶋和夫：界面化学，東京，丸善，2010，p.159-161.
- 19) 厚生労働省：後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム，平成19年10月15日
- 20) 第16改正日本薬局方解説書，東京，廣川書店，2011，P.B-84-91.
- 21) ビギナーズ有機構造解析，川崎潤，京都，化学同人，2008.
- 22) はじめての有機スペクトル解析-IR，NMR，MSデータを読むの併用，宇野英満，築部浩，東京，丸善，2006.
- 23) 第16改正日本薬局方解説書，東京，廣川書店，2011，P.E-216.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 川口正美，梶村計志，田口修三：トコフェロールニコチン酸エステル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，42，149-155(2011).
- 2) 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).

- 3) 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研究，医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，42，836-842(2011).
- 4) 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).
- 5) 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ポリソルベート80の品質に関する研究，医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，43(7)，650-655(2012).

2. 学会発表

- 1) 川口正美，梶村計志，田口修三：トコフェロールニコチン酸エステルカプセルにおける溶出挙動の経時変化に関する検討，日本薬学会第130年会(2010，岡山)
- 2) 川口正美，梶村計志，田口修三：保存により溶出挙動に変化が認められた硬カプセル剤について，第47回全国衛生化学技術協議会年会(2010，神戸)
- 3) 川口正美，梶村計志：保存により溶出挙動に変化が認められたトラネキサム酸カプセルについて，第48回全国衛生化学技術協議会年会(2011，長野)
- 4) 梶村計志，川口正美，四方田千佳子：溶出試験に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-混在するアルキル硫酸ナトリウムについて-，第48回全国衛生化学技術協議会年会(2011，長野)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

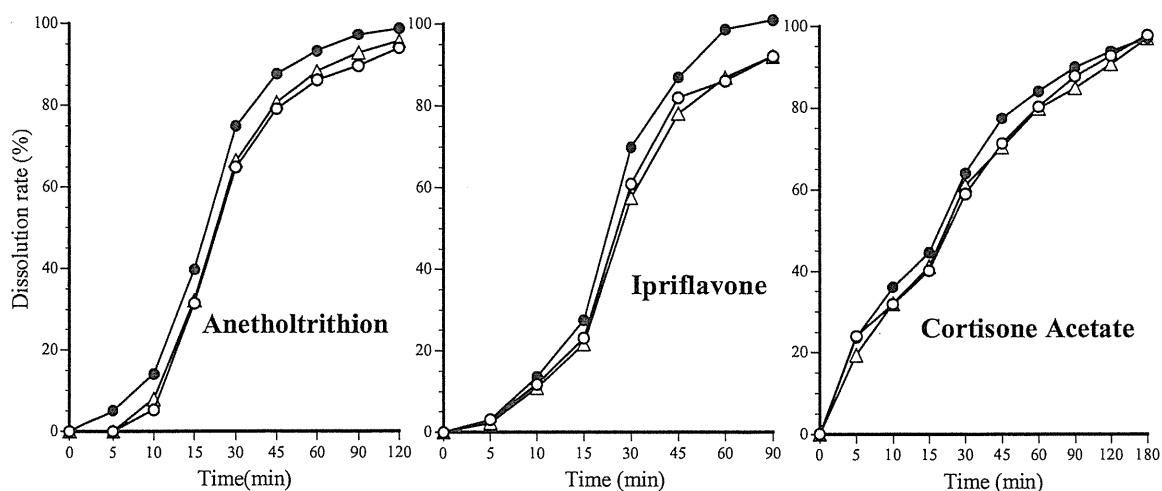


図1 SDSによる溶出挙動の違い
 △; SDS-A ●; SDS-B, ○; SDS-C

表1 局方試験の結果

	規格	試料		
		SDS-A	SDS-B	SDS-C
性状 (pH) 10w/v%		6.946	7.019	6.124
純度試験				
(1) アルカリ	黄色を呈する	黄色を呈する	黄色を呈する	黄色を呈する
(2) 塩化ナトリウム	併せて8.0%以下	0.04±0.01	0.04±0.01	0.06±0.01
(3) 硫酸ナトリウム		0.11±0.02	0.73±0.05	0.09±0.01
(4) 未反応アルコール	4.0%以下	0.06±0.02	0.20±0.02	0.04±0.02
水分含量	5.0%以下	0.42±0.01	1.01±0.00	0.61±0.01
総アルコール量	59.0%以上	60.69±1.70	63.73±1.95	59.69±0.30

表2 試験に使用したSDSのアルキル鎖組成

	製造会社	アルキル鎖組成 (%)		
		C ₁₂	C ₁₄	C ₁₆
SDS-A	I	99.60	0.40	N.D.
SDS-B	II	66.74	26.31	6.95
SDS-C	III	99.86	0.14	N.D.

N.D.; Not detected, N=3

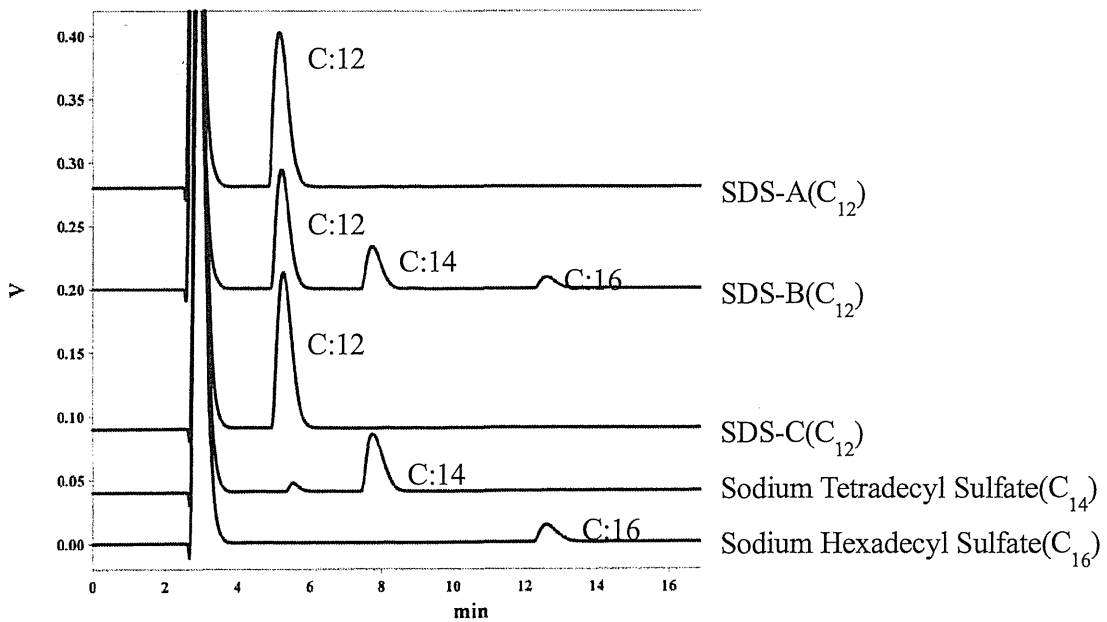


図2 SDSのクロマトグラム

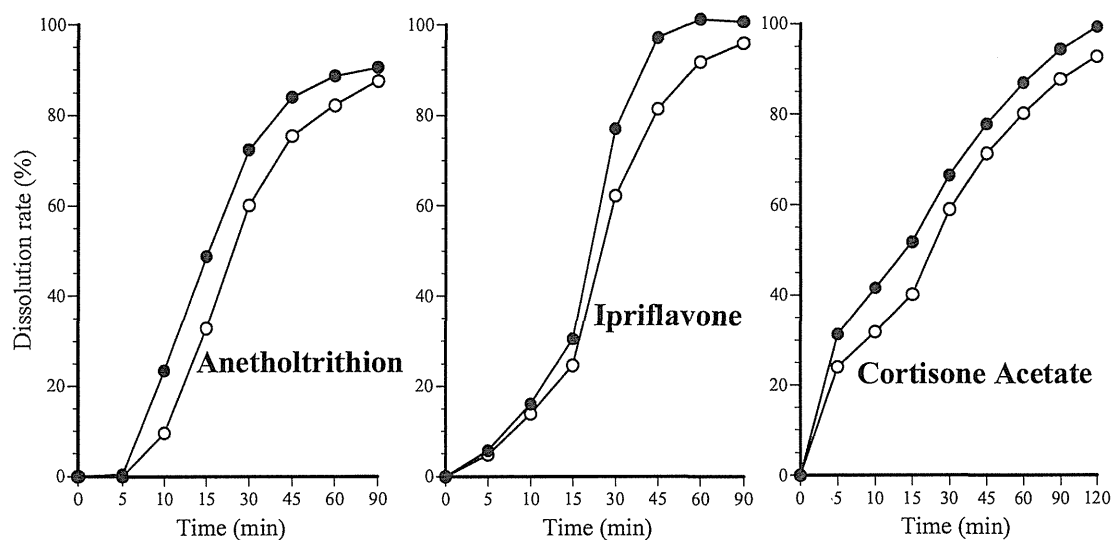


図3 テトラデシル硫酸ナトリウムとドデシル硫酸ナトリウムの比較
 ドデシル硫酸ナトリウム(C12) ; ○、テトラデシル硫酸ナトリウム(C14); ●

表3 市場に流通する SDSのアルキル鎖組成

SDS	製造会社	アルキル鎖組成 (%)		
		C ₁₂	C ₁₄	C ₁₆
SDS-D	I	99.69	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.

N.D.; Not detected, N=3

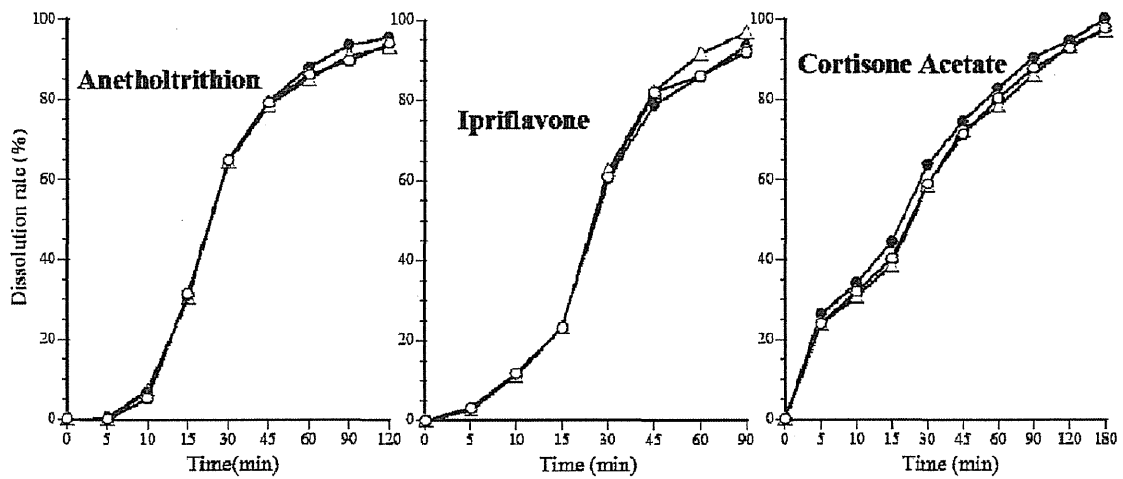


図4 溶出挙動に及ぼすテトラデシル硫酸ナトリウム (C₁₄)配合の影響
 テトラデシル硫酸ナトリウム(C14)(0%; ○, 1%; △, 3%; ●)

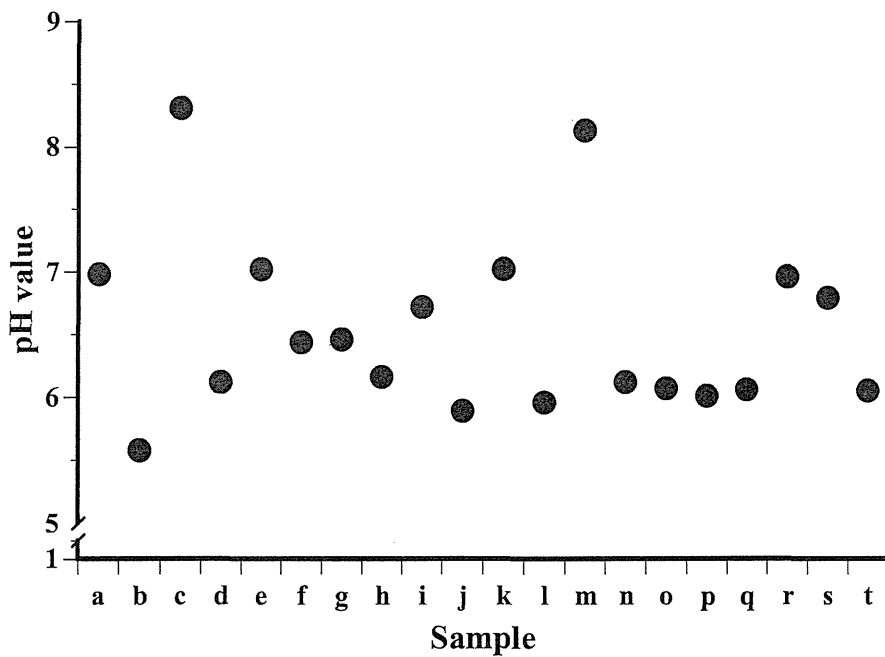
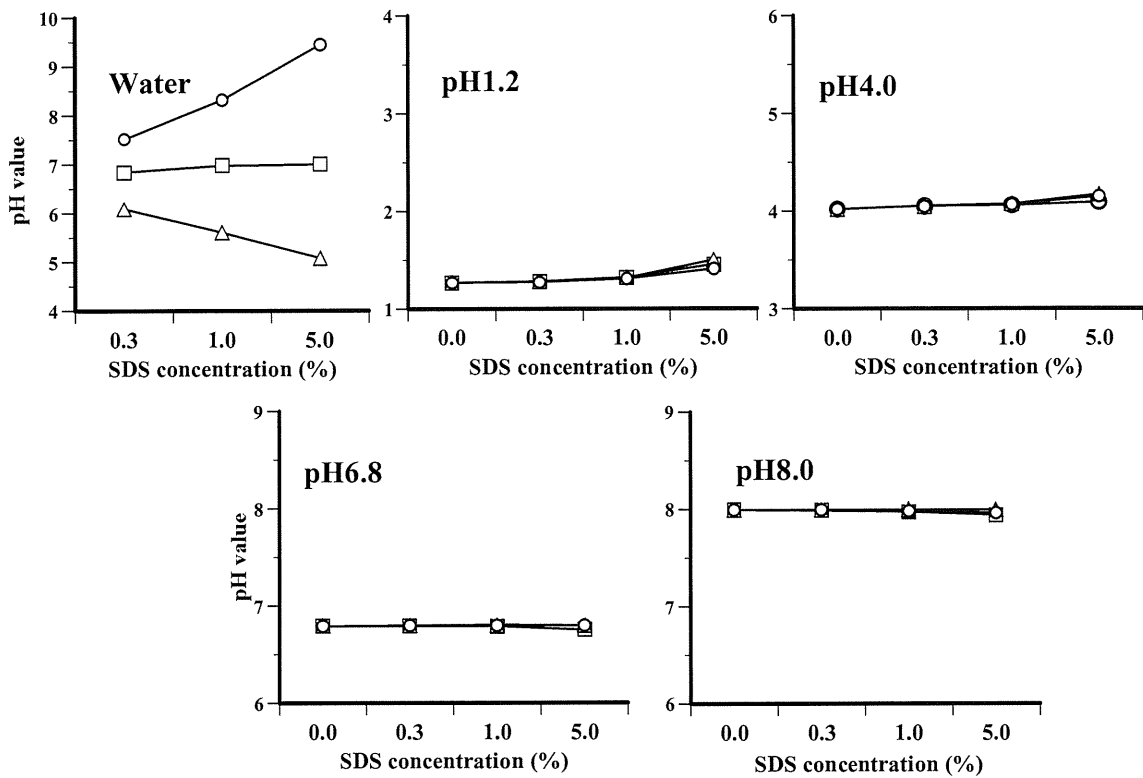


図5 市販SDS試薬を用いて調製した水溶液 (1.0w/v%)のpH



□;SDS-a, △;SDS-b, ○;SDS-c

図6 pHが異なるSDS試薬の試験液の緩衝能に及ぼす影響

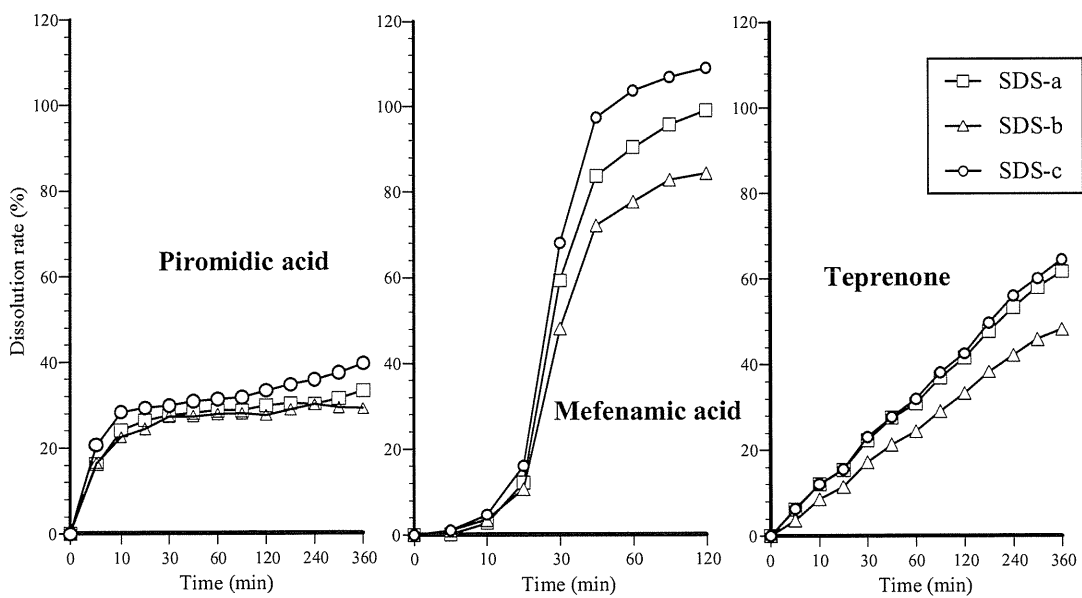


図7 pHが異なるSDS試薬の溶出挙動に及ぼす影響

表 4 試験前後における pH の変化

	SDS	Test	pH value of test medium		
			SDS-a	SDS-b	SDS-c
Piromidic acid 250mg tablet	1.5%	Before	6.83	5.56	8.16
		After	6.56±0.04	5.32±0.02	6.98±0.03
Mefenamic acid 250mg capsule	4.0%	Before	6.98	5.04	9.12
		After	6.45±0.04	5.43±0.01	7.08±0.06
Teprenone 50mg capsule	5.0%	Before	7.00	4.94	9.27
		After	6.85±0.01	4.98±0.03	7.51±0.06

Mean±SD, N=3

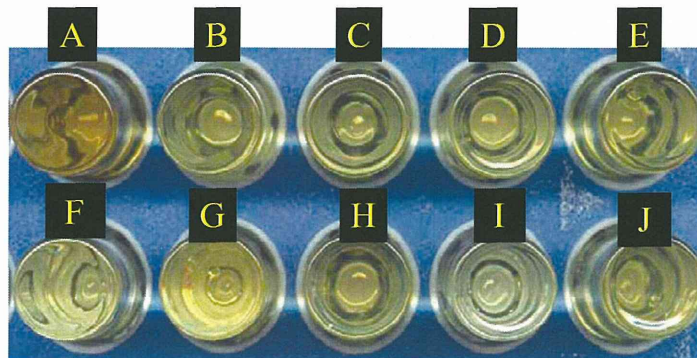


図 8 ポリソルベート 80 試薬の性状

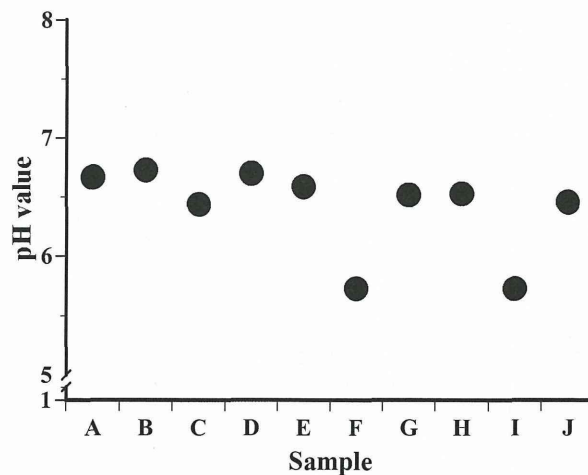


図 9 PS80 試薬を用いて調製した水溶液の pH