

県内製造医薬品の溶出試験について

西岡 千鶴・吉田 明美・藤田 久雄・毛利 孝明・黒田 弘之

Dissolution Test of Medicine Manufactured in Kagawa Prefecture

Chizuru NISIOKA, Akemi YOSIDA, Hisao FUJITA, Takaaki MOURI and Hiroyuki KURODA

I 緒 言

医療用後発品の品質確保対策として溶出試験の必要な経口製剤の品質評価が平成10年度より国立医薬品食品衛生研究所を中心に実施されている。平成11年度医薬品等一斉収去において、香川県内には該当する品目がないため一般用医薬品の溶出試験を実施することとなった。医薬品製剤は日本薬局方において崩壊試験法が設定されているが、溶出試験法を用いて有効成分の溶出特性を調べることにより有効性及び品質管理面での情報が得られると考えられる。今回鎮咳去痰剤について溶出液のpHを変

えて、主薬の一つであるd1-塩酸メチルエフェドリンの溶出挙動を追跡し、その結果をここにとりまとめたので報告する。

II 調査方法

1. 試料

平成11年度医薬品等一斉収去において収去した鎮咳去痰剤（錠剤）を試料とした。

表1 錠剤の組成

一日量中 (12錠)	日局	リン酸ジヒドロコデイン	27mg	日局	シャゼンシ0.7gの乾燥エキス	63mg
	〃	d1-塩酸メチルエフェドリン	75mg	日局	サイシン0.4gの乾燥エキス	84mg
	〃	安息香酸ナトリウムカフェイン	150mg	日局	ウイキョウ3.0gの乾燥エキス	630mg
	〃	カンゾウ末	250mg	賦形剤	炭酸マグネシウム	300mg
	〃	キキョウ末	530mg		バレイショデンプン	379mg
	〃	トコン末	8mg	結合剤	アラビヤゴム末	4mg
	〃	セネガ末	200mg	合計		2,700mg

2. 試薬

標準は d1-塩酸メチルエフェドリン（和光純薬工業製）を100mg正確に量り、水に溶解し100mlとした。これらを適宜希釈し、検量線を作成した。メタノール、アセトニトリルはHPLC用、その他の試薬は特級を使用した。

溶出液組成

pH1.2 塩化ナトリウム2.0gに塩酸7.0ml及び水を加えてとかし1000mlとする。

pH4.0 酢酸ナトリウム三水合物5.44gを水900mlに溶かし酢酸(100)を滴下し、pHを4.0に調整した後、水を加えて1000mlとする。

pH6.8 リン酸二水素カリウム3.40g及び無水リン酸水素二ナトリウム3.55gを水にとかし、1000mlとする。

水

3. 装置及び測定条件

溶出試験器：宮本理研工業株式会社

PJ-3N

サンプリング方法：手動

脱気方法：37℃一夜平衡

試験溶液：pH1.2 pH4.0 pH6.8, 水

回転数：50rpm

カラム TSKge10DS-80TM 4.6×150

カラム温度：50℃

検出波長：210nm

移動相：水：アセトニトリル：リン酸＝800：200：1
with0.08%ヘプタンスルホン酸Na

流速：1.0ml/分

4. 試験方法

日本薬局方第十三改正 一般試験法 溶出試験法第2法

医療用後発品の品質確保対策として溶出試験が見直されており、溶出試験器を前年度購入しているので、平成11年度香川県医薬品等一斉監視指導における収去検査について県内製造一般用医薬品の溶出試験を実施した。ただ、溶出試験規格が無く溶出液、溶出時間等が確定できないため、試験的に溶出試験を実施した。

その結果を表2に、溶出曲線を図1に示した。

崩壊試験
含量均一性試験

表2 溶出試験結果

pH1.2	容器番号	1	2	3	4	5	6	平均溶出率	標準偏差
	試験実施日	11.12.21	11.12.21	11.12.21	11.12.21	11.12.21	11.12.21		
	経過時間(分)								
	0	0	0	0	0	0	0	0.0	
	5	14.88	13.94	14.14	13.75	14.53	14.69	14.3	0.4
	10	26.86	26.44	28.09	24.92	27.22	25.74	26.5	1.0
	15	39.24	37.7	41.73	36.47	40.44	39.31	39.1	1.7
	30	68.28	69.35	70.19	66.56	71.26	71.4	69.5	1.7
	45	93.11	91.34	92.46	95.81	97.44	99.55	95.0	2.9
	60	96.74	95.11	94.88	98.68	99.62	98.67	97.3	1.8
	90	99.96	96.62	93.73	91.72	97.47	98.15	96.3	2.8
	120	97.44	95.99	95.31	95.67	96.97	95.42	96.1	0.8
	180	97.47	96.14	94.8	97.47	99.31	99.79	97.5	1.7

pH4.0	容器番号	1	2	3	4	5	6	平均溶出率	標準偏差
	試験実施日	11.10.19	11.10.19	11.10.19	11.10.27	11.10.27	11.10.27		
	経過時間(分)								
	0	0	0	0	0	0	0	0.0	
	5	10.78	10.4	11.07	8.97	8.36	8.68	9.7	1.1
	10	18.74	17.39	19.76	18.98	17.53	16.95	18.2	1.0
	15	29.13	25.95	28.58	30.36	28.67	28.99	28.6	1.3
	30	55.87	53.34	54.51	64.95	58.03	60.35	57.8	3.9
	45	79.16	77.09	75.22	96.53	81.81	89.76	83.3	7.5
	60	96.25	96.87	93.29	98.07	96.67	96.90	96.3	1.5
	90	95.59	96.41	95.36	98.34	96.91	97.34	96.7	1.0
	120	96.88	95.71	94.00	97.35	94.22	97.56	96.0	1.4
	180	95.51	97.54	94.38	97.94	97.91	97.09	96.7	1.3

pH6.8	容器番号	1	2	3	4	5	6	平均溶出率	標準偏差
	試験実施日	11.10.20	11.10.20	11.10.20	11.10.28	11.10.28	11.10.28		
	経過時間(分)								
	0	0	0	0	0	0	0	0.0	
	5	10.28	10.28	9.96	10.81	9.67	10.81	10.3	0.4
	10	15.12	15.25	14.74	15.90	14.52	15.90	15.2	0.5
	15	20.08	19.81	19.62	20.70	19.88	20.70	20.1	0.4
	30	33.43	30.23	32.01	40.25	33.58	40.25	35.0	3.9
	45	44.10	40.05	42.58	60.37	51.93	60.37	49.9	8.2
	60	55.83	58.07	65.20	81.40	61.92	81.40	67.3	10.4
	90	73.65	74.07	83.36	89.21	95.57	89.21	84.2	8.1
	120	88.84	85.69	86.22	91.57	91.73	91.57	89.3	2.5
	180	93.72	89.91	81.86	92.88	95.76	92.88	91.2	4.5
	240	94.99	92.19	90.71	94.14	94.00	94.14	93.4	1.5
	300	95.14	92.93	87.48	91.99	98.77	91.99	93.1	3.4

水	容器番号	1	2	3	4	5	6	平均溶出率	標準偏差
	試験実施日	11.09.01	11.09.01	11.09.01	11.10.18	11.10.18	11.10.18		
	経過時間(分)								
	0	0	0	0	0	0	0	0.0	
	5	10.09	10.38	11.06	10.63	10.18	10.57	10.5	0.3
	10	15.58	16.55	16.11	16.34	14.91	15.68	15.9	0.5
	15	19.57	21.73	21.14	21.48	18.80	20.18	20.5	1.1
	30	31.72	36.96	35.70	37.02	33.32	32.28	34.5	2.2
	45	43.48	51.41	51.64	55.92	45.54	44.90	48.8	4.5
	60	66.44	68.85	74.67	73.45	66.44	63.72	68.9	3.9
	90	92.12	81.62	87.92	85.31	81.86	87.21	86.0	3.6
	120	92.93	85.18	90.27	90.48	87.16	93.02	89.8	2.9
	180	92.86	85.74	93.48	91.20	90.29	95.34	91.5	3.0
	240	95.51	93.76	93.97	92.15	91.75	95.15	93.7	1.4
	300	95.08	93.59	94.09	92.72	91.39	97.19	94.0	1.8

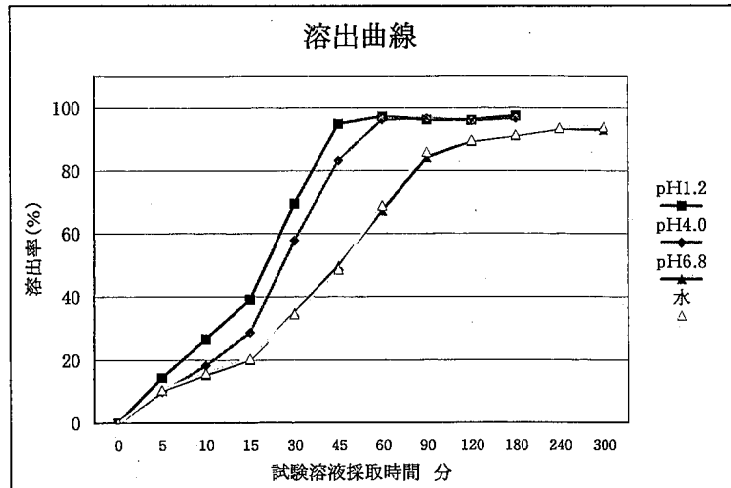


図1 各溶出液における溶出曲線

本錠剤は表1に示したように鎮咳去痰作用のあるリン酸ジヒドロコデイン、d1-塩酸メチルエフェドリンを主薬に生薬粉末、生薬乾燥エキスなどで構成されている。溶出率を測定するため主薬であるリン酸ジヒドロコデイン、d1-塩酸メチルエフェドリン等を定量する必要があるが、定量方法は医薬品承認書の方法では比色法や滴定法であり溶出試験を実施するには適当でない。また、リン酸ジヒドロコデインは麻薬に該当するため d1-塩酸メチルエフェドリンを指標として定量することとした。

時間毎の溶出率を測定するため煩雑な操作をすることなく、d1-塩酸メチルエフェドリンを定量できることが望ましいため、製造承認書に記載されている定量法でなく、高速液体クロマトグラフィーで分離定量することを考えた。風邪薬中の9成分をグラジエント分析による定量で同時に分析する方法等¹⁾多くの方法があるが、グラジエント分析では成分の分離はよいが平衡に達するまでの時間が長い等、多くの検体を測定するためには不適であり、アイソクラティックな条件でなるべく短時間で錠剤中の目的とする成分と他の成分が完全に分離できる条件を検討した。増田らの方法で本錠剤に含まれる成分とd1-塩酸メチルエフェドリンが分離し、短時間で測定できる条件を検討した結果、水：アセトニトリル：リン酸の割合を700:300:1, 750:250:1, 800:200:1, 850:150:1と変化させたところアセトニトリルの比率が250以上では他成分の分離が悪く、アセトニトリルの比率が150以下では他成分との分離は良好であるが保持時間が遅くなった。800:200:1の条件で錠剤に含まれる各々の成分が分離し、d1-塩酸メチルエフェドリンの保持時間約8.7

分と比較的短時間で測定できる条件が得られた。

pH1.2, pH4.0 pH6.8 水の4種類の試験液について5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300分、経過時の溶出率を測定した。主薬はリン酸ジヒドロコデイン、d1-塩酸メチルエフェドリンと考えられるが標準品の関係でd1-塩酸メチルエフェドリンを定量することとした。図1に示すように溶出液のpHの違いにより溶出率に差が出る。d1-塩酸メチルエフェドリンの溶出率はpHが低いほど高くなっていた。pH1.2では45分経過後の平均溶出率は95%であった。pH4.0では60分で96.3%の溶出率を示した。しかし、pH6.8, 水 この両者は挙動がよく似ていたが、60分後の溶出率は67.3, 68.9%であり180分後に溶出率90%以上を示した。しかし、300分後でも93%, 94%の溶出率であった。各々の経過時間毎の標準偏差を算出してみると経過時間が短いときは偏差が小さく経過時間の中間時で偏差が高くなっており、時間が経過すると再び偏差が低くなっていた。これは錠剤の溶け方が最初はほぼ同じであっても時間がたつ毎に個々に溶け方が異なり、最終的には同じように溶けだしてくるためと考えられる。標準偏差の大きいところに注目すると、pH4.0 5分経過時、他の溶出液では0.32~0.42であるのに比べ約3倍の1.1であった。また、容器番号1~3と4~6では試験日が異なっているので温度等何らかの影響を受けた可能性がある。また溶出液 pH6.8 経過時間45, 60, 90分では容器毎の溶出率の差が大きい。溶出試験を実施していて錠剤の溶け方が極端に異なる場合がみられた。本錠剤は生薬粉末に主薬が配合されているため溶け易さに差があると考えられるが溶出試験の結果

からは、指標としたdl-塩酸メチルエフェドリンは水溶液に溶けやすいため錠剤の溶け方による影響はなかった。

溶けにくい錠剤がみられたので崩壊試験を実施した。方法は日本薬局方一般試験法崩壊試験法により実施した。試験液は水、補助板を用いた。6個をとり実施した結果、試料の6個中3個の破片を認めた。そこで、新たに6個をとり実施した結果、一個に泥状の物質をごく少量認めた。このことにより崩壊試験は適と認められた。しかし、個々の錠剤では崩壊性が均一でないことが分かった。溶出試験実施時の中間時における溶出率の標準偏差が溶出初期、終期の溶出率の標準偏差よりも大きいのは崩壊性に差があるためと考えられる。

次に重量偏差試験（製造承認された時点での重量偏差試験）を行った。その結果を表3に示したが、-2.1から+2.3の範囲であり±5%以内という規格に適合していた。しかし崩壊性等錠剤の均一性に疑問をもったため、日本薬局方第13局に従い重量偏差試験を実施した。重量偏差試験は製剤の重量の偏差を含量の偏差と見なし、個々の製剤の重量を測定することにより、製剤の主薬含量の均一性を推定し試験する方法である。その結果を表4に示した。定量方法は錠剤をメスフラスコに入れ、1時間放置し超音波を照射し、一定量とし0.45μmミリポアフィルターでろ過し、高速液体クロマトグラフィーで測定した。この判定値は10.75%で15%以下という規格に対し適合していた。

さらに、含量均一性試験を実施した。含量均一性試験は個々の製剤の主薬の含量を、医薬品各条に規定する方法で定量する事により、製剤の含量の均一性を試験する方法である。その結果は表5に示した。定量は重量偏差試験と同様に実施した。この場合も判定値は15%であるが、得られた判定値は14.90%でかろうじて適合と言える。この得られた値は規格上限付近であり、一錠毎の含量のばらつきは大きいと推定でき、溶出率の差にもこれが影響しているのではないかと考えられる。これらの錠剤の均一性を試験する方法は日本薬局方第十三改正から本錠剤に適用されるものではないが参考までに実施した。

表3 重量偏差試験結果

番号	重量(g)	偏差(%)
1	0.2200	2.3
2	0.2276	-1.0
3	0.2250	0.1
4	0.2288	-1.6
5	0.2300	-2.1
6	0.2247	0.2
7	0.2282	-1.3
8	0.2251	0.1
9	0.2281	-1.3
10	0.2280	-1.2
11	0.2224	1.3
13	0.2252	0.0
14	0.2236	0.7
15	0.2230	1.0
16	0.2223	1.3
17	0.2215	1.7
18	0.2262	-0.4
19	0.2267	-0.6
20	0.2235	0.8
平均重量	0.2253	

表4 重量偏差試験

番号	試料の重量(g)	主薬含量の推定値(%)
1	0.2200	89.2
2	0.2276	92.3
3	0.2250	91.2
4	0.2288	92.8
5	0.2300	92.2
6	0.2247	93.2
7	0.2282	91.1
8	0.2251	92.5
9	0.2281	91.3
10	0.2280	92.5

試料重量の平均(g)	0.2265
推定値の平均(%)	91.83
標準偏差 s	1.170
判定係数 k	2.2
判定値	10.75

表5 含量均一性試験

番号	主薬含量 μg/ml	理論値に対する表示量(%)
1	54.94	87.9
2	55.95	89.5
3	53.72	85.9
4	58.54	93.7
5	57.59	92.2
6	58.74	94.0
7	57.57	92.1
8	58.90	94.2
9	58.37	93.4
10	59.60	95.4

理論値	75mg/12錠	100mlに溶解	62.5 μg/ml
理論値に対する表示量平均(%)			91.83
標準偏差			3.06
判定係数			2.2
判定値			14.9

溶出試験は装置や操作に由来する変動要因が多く試験条件がほんのわずか変化しただけでも医薬品の溶出速度が変動することがあることは良く知られている。溶出試験を実施するにつれ溶出試験に不慣れなため、国立医薬品食品衛生研究所薬品部鹿庭なほ子「正確で精度の良い溶出試験データを得るには」という資料を参考にして実施した。すなわち、溶出試験の変動要因として溶出試験器に由来する変動要因、溶出試験操作に由来する変動要因、分析法に由来する変動要因があり、これらを一つ一つ確認して実施することとした。溶出試験器は1999年3月に購入したものでJP13に準拠している。使用する天秤、PHメータははGLPに基づき点検、使用している装置である。溶出試験器は水平であることを水準器で確認し、容器内の試験液が $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ であることを温度計で確認した。このように最適とされている条件に設定して溶出試験を実施した。これらの結果が本錠剤の製品管理等に参考になれば幸いである。

IV 結 論

県内で製造された鎮咳去痰剤について溶出試験を実施した。

1. pH1.2, pH4.0 pH6.8 水の4種類の溶出液について5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300分、経過後d1-塩酸メチルエフェドリンの溶出挙動を調べた。pHが低い溶出液のほうが溶出率は高かった。

2. 錠剤の溶け方が極端に異なるものがあったので、崩壊試験、重量偏差試験、含量均一試験を実施したが、規格には全て適合していた。

文 献

- 1) 増田光宏, 佐藤智子, 半田光一, 伊藤裕二, 相楽和彦: 分析化学, 46(10), 777-783(1997)