ケノデオキシコール酸カプセル剤の品質比較試験^{*1}

従二和彦, 猪爪信夫, 岩奥玲子, 中野真汎

熊本大学医学部附属病院薬剤部^{*2}Comparative Evaluation of Chenodeoxycholic Acid Capsules^{*1}KAZUHIKO JUNI, NOBUO INOTSUME, REIKO IWAOKU, and
MASAHIRO NAKANODepartment of Pharmacy, Kumamoto University Hospital^{*2}

(Received July 25, 1983)

Three brands of chenodeoxycholic acid capsules of the companies A, B, and C were compared. One of the three brands had very small weight deviation. Differential scanning calorimetry and scanning electron microscopy indicated that 2 brands contained crystalline drug and 1 brand contained amorphous drug. Gas-liquid chromatographic analysis of the extracts from bulk drugs and capsule formulations revealed that the 2 crystalline bulk drugs and the capsule formulations of the 2 crystalline drugs contained definite amount of ethyl acetate as residual solvent. The amount of the solvent in formulations might be reduced by purification of the bulk drug. Thin-layer chromatographic analysis of the extracts from the capsules indicated that small amount of materials other than chenodeoxycholic acid may be present in the formulations.

Keywords—chenodeoxycholic acid; weight deviation; differential scanning calorimetry; scanning electron microscopy; crystalline; amorphous; residual solvent; thin-layer chromatography; gas-liquid chromatography

はじめに

熊本大学医学部附属病院薬剤部においては、新規購入申請書提出時および既採用医薬品の調整時に、医薬品について製剤学的な比較試験なども含めて位置づけと評価を行い、医薬品の採用、調整について審議する薬事委員会へ資料を提出している。今回3社から同時発売され、新規購入申請されたコレステロール胆石溶解剤のケノデオキシコール酸カプセル剤の品質比較試験を行ったのでその結果を報告する。

実験方法

1. 測定試料

A, B, C 3社から提供を受けたケノデオキシコール酸原末およびケノデオキシコール酸 100 mg 含有のカプセル

剤(臨床試供品)を用いた。各ロット番号を以下に示す。

原 末	カプセル剤
A社: 92062203	2602
B社: 記載なし	DL01
C社: KEN-W 3	WKW1

2. 重量偏差試験

「日局10」一般試験法第20項重量偏差試験法に準じて、カプセル剤総重量およびカプセル内容物重量を測定した。

3. 示差走査熱量計による熱分析

ケノデオキシコール酸として約 5 mg 含有する量の試料を熱量計用のパンに取り、5°C/min の速度で昇温し、± 2 mcal/s レンジで熱量変化を測定した。装置は理学電機・示差走査熱量計 (TG-DSC CN 8089A1) を使用した。

4. 走査形電子顕微鏡による観察

3社のケノデオキシコール酸原末について、金コーティングを施した後に走査形電子顕微鏡にて形状を観察し

^{*1} 本報の要旨は日本薬学会第103年会病院薬学部会で報告した。

^{*2} 熊本市本荘1丁目1-1; 1-1, Honjo 1-chome, Kumamoto, 860 Japan

た。金コーティングにはイオンコーター (IB-3, エイコーエンジニアリング株式会社) を用いイオン電流 5~7 mA で 3 分間処理した。走査形電子顕微鏡は MINI-SEM® MSM-102(日立-明石製作所)を用い、印加電圧 15 kV で観察した。

5. 残留溶媒測定

各カプセル剤内容物約 1 g (A 社製剤 6 カプセル, B, C 社製剤 4 カプセル分) を 10 ml メスフラスコ中へ秤取りし, 8 ml のジメチルホルムアミド (岩井化学薬品, 特級) を加え, 超音波処理 (池本理化, Sine Sonic 100 型) を 10 分間行った後, ジメチルホルムアミドを加え 10 ml とし攪拌した。この液をテフロンフィルター (MILEX®-SR, ポアサイズ 0.5 μ m, ミリポア社) によりろ過し, ろ液中の残留溶媒を以下に述べる条件でガスクロマトグラフ法により分析した。なお残留溶媒としては製造過程中, 晶出の際に用いる溶媒として報告されている酢酸エチル, ジエチルエーテル, 石油エーテル, n-ヘプタンがまず考えられる¹⁻³⁾。今回検討した 3 社の製剤からの抽出液を注入したところ, 2 社の製剤において保持時間約 1 分と約 9 分に 2 つのピークが得られ, それぞれ標品との比較で前者のピークは酢酸エチル, 後者はジメチルホルムアミドであることが確認された。n-ヘプタンについてはケノデオキシコール酸と包接化学物を形成し結晶中に保持され得るという報告があるが,²⁾ 標品の n-ヘプタンの示す保持時間 0.5 分にはピークを認めなかった。したがって残留溶媒として検出された酢酸エチルについて定量を行った。

カラム: 3 mm ϕ × 2 m ガラスカラム

充てん剤: 15% PEG 1500 on Chromosorb WAWD-MCS

温度: カラム; 110°C, 注入部・検出部; 180°C

検出器: FID

N₂流量: 40 ml/min

装置: 日立ガスクロマトグラフ 063 型, レコーダー; 島津 GC プロセッサ RPR-GI 型

なお定量は積分ピーク面積による絶対検量線法によった。

6. 薄層クロマトグラフィー

残留溶媒測定に使用したジメチルホルムアミド抽出液約 5 μ l をシリカゲルプレート (Kieselgel 60 F₂₅₄, 薄層 0.25 mm, メルク社) 上にスポットし, 酢酸エチル-シクロヘキサン-酢酸 (50:13:3) を溶媒として展開した。発色にはリンモリブデン酸を使用した。

結果および考察

1. 重量偏差試験

各社カプセル剤 20 個ずつについて測定した結果を表 1 に示す。いずれも局方規定に適合していた。特に A 社のカプセル剤については重量偏差の非常に小さい製剤であることが認められた。

2. 熱分析

3 社の原末および製剤について示差走査熱量計により得られた熱分析結果を図 1 に示した。この結果から A 社の原末, 製剤ともに 250°C までの範囲でピークが得られず結晶を有しないものと考えられた。B 社, C 社の原末においては 110°C 付近に融点と思われる吸熱ピークが観察されたことから結晶を有することが認められた。また B 社の製剤では約 104°C, C 社の製剤では約 107°C に吸熱ピークが観察され, 原末に比べいくぶん低い温度に融点を示したものと考えられる。なお約 140°C (図中 I) および約 190°C (図中 II) に認められたピークは製剤添加物によるものと考えられる。また C 社の製剤については約 76°C にも小さなピークが検出されたが同定は行っていない。

3. 走査形電子顕微鏡による観察

図 2 に 3 社のケノデオキシコール酸原末の走査形電子顕微鏡写真を示した。A 社の原末では結晶は見られず比較的径の大きな粒子であることが認められた。B 社の原末は微細な粉末で小さな結晶の集合であり, C 社の原末は B 社のものに比べ大きな結晶であることが認められた。熱分析の結果と走査形電子顕微鏡による観察の結果から A 社のケノデオキシコール酸は無晶形のものであり, B 社, C 社のものは結晶形であることが確認された。

表 1. 重量偏差 (n=20) の比較

	カプセル剤		カプセル内容物	
	平均重量 (mg)	変動係数 (%)	平均重量 (mg)	変動係数 (%)
A 社	220.6	0.71	170.4	0.74
B 社	302.8	1.51	251.5	1.91
C 社	304.9	2.04	253.7	2.28

図 1. ケノデオキシコール酸原末および製剤の示差走査熱量計による測定結果

本実験では製剤からの溶出試験は行っていないが、ケノデオキシコール酸の人工腸液中における溶解速度は結晶形の違いにより差が見られなかったという報告がある。⁴⁾ただし非常に大きな結晶 ($20 \times 100 \mu\text{m}$ 程度) では溶解速度の低下が認められ、これを粉砕することにより溶解速度は増大したと報告されている。図2に見られるように今回検討した3社の原末のうち、C社のものは比較的大きな結晶ではあるが、溶解速度にどの程度影響するかは検討の余地があると思われる。

4. 残留溶媒測定

表2に残留溶媒としての酢酸エチル量を測定した結果を示した。A社の原末、製剤共に検出されなかった。B社、C社の製剤においては同程度の量の酢酸エチル残留が認められた。B社、C社の原末については各1例ではあるが大きな差が見られた。製剤中の残留溶媒がケノデオキシコール酸のみに起因し、これら原末を用いて製剤

A社原末
($\times 200$)

B社原末
($\times 1000$)

C社原末
($\times 1000$)

図 2. ケノデオキシコール酸原末の走査形電子顕微鏡写真

表 2. 残留溶媒 (酢酸エチル) 量の比較

	酢酸エチル 残留量	
	製剤 (mg/g製剤)	原末 (mg/g原末)
A社	検出せず (n=2)	検出せず (n=1)
B社	2.35 * (n=2)	0.41 (n=1)
C社	2.32 * (n=2)	4.13 (n=1)

* 平均値

を調製するとして単純に比例計算すると、製剤1gあたりB社のもので0.16mg、C社のもので1.63mg程度の残留溶媒量となるが、実際の製剤中の残留溶媒量はより大きな値を示している。したがって原末段階での精製により残留溶媒量の低減は可能であると考えられる。

5. 薄層クロマトグラフィー

図3に示すようにケノデオキシコール酸によると推定されるメインスポットがRf 0.59に得られた。このスポット以外に3社の製剤共にRf 0.63に弱い発色ながらスポットを認めた。さらにA社のものではRf 0.77に、C社のものでRf 0.35にわずかな発色を認めた。これら各スポットを示す物質の同定、定量は行っていないが、

図 3. ケノデオキシコール酸カプセル剤抽出物の薄層クロマトグラム

ケノデオキシコール酸以外の胆汁酸あるいはケノデオキシコール酸の重合体などによるものと推察される。

以上ケノデオキシコール酸カプセル剤の品質比較試験の結果を述べた。検討を行った3社の製剤のうち1社のものは無晶形、他の2社のものは結晶形のケノデオキシコール酸を含有することが確認された。結晶形を用いた2社の製剤中には約0.2%の酢酸エチルが残留溶媒として検出された。また薄層クロマトグラフィーの結果から製剤中にはケノデオキシコール酸以外に微量の物質の存在が示唆された。

謝辞 本検討にあたり各サンプルを提供いただいたエーザイ株式会社、東京田辺製薬株式会社、山之内製薬株式会社に深く感謝いたします。

文 献

- 1) The Merck Index, 9th Edition, p.258 (1976).
- 2) E. H. Mosbach, G. Nicolau, and R. W. Nichols : Lancet, July 13, p.111 (1974).
- 3) P. van Straelen, H. A. P. de Jongh, and F. H. Jansen : Lancet, December 21, p.1518 (1974).
- 4) G. P. van Berge-Henegouwen, A. F. Hofman, and T. S. Gaginella : Gastroenterology, 73, 291 (1977).

等張で200Cal/L補給できる維持液

アセテート維持液

アクトイット® 注
Actit Inj. (点滴静注用)

- 塩基源としての酢酸ナトリウムは、肝よりも筋肉およびその他の末梢組織において代謝され、かつ、乳酸ナトリウムとは異なる代謝経路により速やかに代謝され塩基源として有効に作用します。
- マルトースはインスリン依存性が少く、非経口投与の場合、糖尿病及び糖尿病状態時(外科的糖尿病)にもよく利用され、従来5W/V%糖加維持液と同様に1ℓ当り200Calの熱量補給が可能です。

*用法・用量、使用上の注意等は製品添付文書をご参照下さい。

健保適用

あしたの健康を考える
日研化学株式会社
本社 東京都中央区築地5-4-14