フロセミド持続性製剤の品質試験^{*1}上野和行,^{*2} 和田恭一^{*3}国立療養所千石荘病院薬剤科^{*2}国立大阪病院薬剤科^{*3}Quality Test of Furosemide Sustained-release Preparation^{*1}KAZUYUKI UENO, ^{*2} KYOICHI WADA^{*3}Department of Pharmacy, Sengokuso National Sanatory Hospital^{*2}Department of Pharmacy, Osaka National Hospital^{*3}

(Received October 22, 1984)

The quality of commercial furosemide sustained-release preparation was evaluated by 3 tests, dissolution, weight variation and content uniformity.

The dissolution test was made with the USP dissolution tester in pH shift test solution with 0.25% Tween 80 added in consideration of acidity in the gastrointestinal tract, and in the 2nd fluid (pH 6.8) in JP X disintegration test. The weight variation test was made according to the method prescribed in JP X. In the content uniformity test furosemide was dissolved in 0.1 N-NaOH solution. The following results were obtained. 1) 100% dissolution time was about 5 hours for both test solutions. 2) The weight variation was very small. 3) The mean content was about 98%.

Keywords—furosemide; content uniformity; pH shift; dissolution; quality; sustained-release; weight variation

はじめに

近年、医薬品の製造技術の発展に伴い持続性製剤が増加している。しかし、持続性製剤の品質試験というものは決まったものがないのが現状である。これに対し、さきに著者らが考案した経時的 pH 変化試験法^{1,2)}は、持続性製剤の溶出性を把握するのに有効な手段であるということを経時的 pH 変化試験法を報告した。³⁾

そこで今回、フロセミドの持続性製剤について、前報³⁾の方法を利用して、その品質試験として、重量偏差試験、含量均一性試験、および溶出試験を行った結果、良好な結果を得たので報告する。

実験方法

1. 試料

実験に使用した試料は、フロセミド持続性製剤（ヘキストジャパン, Lot No. 27w005）であった。フロセミドの原末はヘキストジャパン株式会社より提供していただいた（Lot No. 085 w 992）。非イオン性界面活性剤は Tween 80（日本商事, Lot No. UO04）を用いた。

2. 測定機器

重量は島津直示天秤 L-DTP 型、pH は日立・堀場 F-7 AD 型 pH メーター、比色定量は日立 100-10-02 型分光光度計で測定した。溶出試験は、USP XX 収載の回転バスケット法（富山産業, TR-3S）、恒温槽は崩壊度試験器（富山産業, T-2HS）の恒温槽を用いた。

3. 重量偏差試験

重量偏差試験は「日局10」収載の方法⁴⁾に準じた。すなわち、試料カプセル全体を精秤後、カプセル内容物を除去し、カプセルのみの重量を精秤し、その差を重量とした。

^{*1} 第38回国立病院療養所総合医学会（名古屋, 1983年11月）で発表。

^{*2} 大阪府貝塚市名越1191; 1191, Nagose, Kaizuka-shi, Osaka, 597 Japan

^{*3} 大阪市東区法円坂町2-1; 2-1, Hoenzakama-achi, Higashi-ku, Osaka, 540 Japan

4. 含量均一性試験

含量均一性試験は「日局10」記載の方法⁴⁾に準じた。すなわち、カプセル内容物を 0.1N 水酸化ナトリウム液 500ml に溶解後、0.45 μ m のメンブランフィルターでろ過し、初めの液 20ml を除いた次の液を検液とした。

5. 溶出試験および溶出液

溶出試験は USP XX 記載の方法に準じた。すなわち、バスケットの回転数は 100rpm、溶出液は 900ml で、恒温槽中 37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C に維持した。バスケットの位置は底から 2 $\pm$ 0.2 cm の位置に固定し、バスケットが定位置に固定した瞬間から溶出時間の測定を開始した。サンプリングの位置はバスケットの底から 0.2 cm の位置であった。

5-1. Tween 80 を添加した経時的 pH 変化試験法による溶出試験

前報⁵⁾で報告した Tween 80 を 0.25% 添加した経時的 pH 変化試験法を使用した。すなわち、最初の溶出液は pH2.3 の溶液(1 ℓ 中、塩化ナトリウム 2.0 g、「日局10」希塩酸 2.0ml、および Tween 80 を 0.25% 含む) 900ml を用い、15分毎に検液 5ml を採取した。採取後、直ちに等容量の補充液を補充し、pH を徐々に移行させると同時に溶出量を一定に維持した。補充液は最初の 4 回目までは補充 I 液 (1 ℓ 中「日局10」希塩酸 6.0ml およびリン酸-水素ナトリウム 35.8 g 含む)、5 回目からは補充 II 液 (1 ℓ 中、「日局10」希塩酸 6.0ml、およびリン酸-水素ナトリウム 71.6 g 含む) を補充し、計 5 時間まで行った。

5-2. 崩壊試験法第 1 液による溶出試験

「日局10」崩壊試験法第 1 液 (pH 1.2) を溶出液として溶出試験を行った。実験方法は 5-1 と同様に行った。サンプリングは 30 分毎に行い、直ちに溶出液と同一液を補充した。

5-3. 崩壊試験法第 2 液による溶出試験

「日局10」崩壊試験法第 2 液 (pH 6.8) を溶出液として溶出試験を行った。実験方法、サンプリング時間は 5-1 と同様に行った。

6. フロセミドの定量

検液を 0.45 μ m のメンブランフィルター (Millex-HA, ミリポア) でろ過後、含量均一性試験の場合は波長 270 nm、溶出試験の場合は波長 276nm の吸光度を測定した。検量線はフロセミド原末をしゃ光し、デシケータ中で 48 時間乾燥させた後、0.1N 水酸化ナトリウム液にて溶解後作成した。(前者: $r=0.998$, 後者: $r=0.999$)

結果および考察

1. 重量偏差試験

重量偏差試験結果を表 1 に示した。その結果より、変動係数は 2.6% と小さく、すぐれた製剤であるということがいえる。

2. 含量均一性試験

含量均一性試験結果を表 2 に示した。その結果より、変動係数は 2.8% と小さく、すぐれた製剤であるということがいえる。

表 1. 重量偏差試験結果

n = 20				
平均重量 mg	標準偏差 mg	最大値 mg	最小値 mg	変動係数 %
191.3	5.0	195.3	189.2	2.6

表 2. 含量均一性試験結果

n = 10				
平均含量 mg	標準偏差 mg	最大値 mg	最小値 mg	変動係数 %
39.1	1.1	41.0	37.4	2.8

3. 溶出試験

Tween 80 を添加した経時的 pH 変化試験法における溶出試験結果、および「日局10」崩壊試験法第 2 液による溶出試験結果を、それぞれ図 1 および図 2 に示した。また「日局10」崩壊試験法第 1 液による溶出試験では、5 時間経過後もまったく溶出は認められなかった。

図 1 では、スタート後 2 時間半までは溶出が非常に小さいのに対し、それ以後は直線的に溶出し、約 5 時間で 100% 溶出した。図 2 では、スタート後急速に溶出が始まり、100% 溶出の所要時間は 4~5 時間であった。これは主薬のフロセミドは酸性側では不溶のためであると考えられる。したがって、フロセミド持続性製剤を服用した場合、小腸上部で急激に溶出がおこるものと考えられ、100% 溶出の所要時間は約 5 時間であると考えられる。

結 論

1. フロセミド持続性製剤の重量偏差、および含量均一性に関しては、十分満足できるということがわかった。

2. 溶出性に関しては、バラツキが小さく、100% 溶

図 1. Tween 80 を添加した経時的 pH 変化試験法における溶出試験結果 ($n=6$, $p<0.05$)

図 2. 崩壊試験法第 2 液における溶出試験結果 ($n=6$, $p<0.05$)

出の所要時間は約 5 時間であるということがわかった。

文 献

- 1) 上野和行, 福永敬三, 田中義一, 杉本欣司, 平野善信, 尾崎照美: 病院薬学, 7(5), 300 (1981).
- 2) 上野和行, 杉本欣司, 平野善信, 尾崎照美: 病院

薬学, 8(4), 256 (1982).

- 3) 上野和行, 杉本欣司, 平野善信, 尾崎照美: 病院薬学, 8(5), 345 (1982).
- 4) 日本公定書協会編: “第十改正 日本薬局方第一部 解説書,” 広川書店, 東京, 1981.