徐放性鉄剤の品質試験

紀氏汎恵, 西井諭司, 山路 昭, 平岡栄一*

大阪大学医学部付属病院薬剤部*

Quality Test of Timed-Release Form of Iron Preparations

HIROE KISHI, SATOSHI NISHII, AKIRA YAMAJI, EIICHI HIRAOKA*

Department of Pharmacy, Osaka University Hospital*

A test method to check the dissolution pattern of timed-release preparations is described. Rotation method of U. S. P. XIX was used as a dissolution tester. First, 900 ml of dissolution medium containing 2.0 ml of diluted HCl and 2.0 g of NaCl in 1000 ml was used. By exchanging 5 ml each of the medium with the same volume of the second solution (disintegration, J. P. IX) at the intervals of 10 min for the first 1 hr and of 15 min for the subsequent 4 hrs, pH of the medium was designed to change gradually from 2.3 to 3.5 in the first 150 min, rapidly from 3.5 to 5.7 in the following 30 min, and gradually up to 6.5 after 300 min, volume of the medium being kept at a fixed level. The rotation rate of basket was 100 rpm. Under the above condition, dissolution curves of iron preparations in 5 dosage forms of different manufacturers were compared. Maximum dissolution percentage varied from 27 to 92% among samples. At about pH 4, precipitates were formed in the medium as a result of the decrease of solubility of iron into the medium. The rates of dissolution of 6 dosage forms in the same lot number in the first 120 min varied largely, from 5 to 20%.

はじめに

著者らは、現在までに溶出試験を中心とした一連の品質試験方法で、当院に在庫する緩和剤¹⁻³⁾、三環系抗うつ剤⁴⁾、強力精神安定剤^{5,6)}、およびセフェレキシリン製剤⁷⁾等の易放出性製剤の品質試験を行ない報告してきた。徐放性製剤は主薬が消化管内で長時間にわたり放出する特殊な製剤設計のため、幅広い液性の溶媒中で徐々に溶出することが予想される。公定書に記載されているこの種の製剤の溶出試験方法には N. F. XIV⁸⁾記載のものがある。この方法は5種の異なった pH の溶媒を用いた7時間にわたる方法で、かつ、特殊な装置が必要である。

今回著者らは U. S. P. XIX⁹⁾ 記載の溶出試験装置を用いる徐放性製剤の品質試験方法の条件を設定することを目的として、経時的に液性を変化させる条件下での溶出試験を試み、主に当院に在庫しかつそれぞれ製剤設計の

異なる徐放性鉄剤の品質試験を行なった。

実験方法

1. 実験に用いた試料

徐放性鉄剤5品目および対照として易放出性鉄剤2品目を用いた。各々の鉄剤の剤形、ロット番号および成分含量は表1に示した。

2. 溶出試験操作および溶出液

U. S. P. 記載の方法に準じ、富山産業株式会社製 TR-3 S 型溶出試験器を用い、バスケット回転数は 100 rpm、溶出液は恒温槽中 $37 \pm 0.5^\circ$ に維持した。最初の溶出液は pH 2.3 の溶液 (1 l 中塩化ナトリウム 2.0 g, 希塩酸 (日局 9) 2.0 ml を含む) 900 ml を用い、一定時間ごとに検液 5 ml をホールピペットで採取したのち、直ちに等容量の第2液を補充し、pH を徐々に移行させると同時に溶出液量も一定に維持した。溶出の早い試料を用いた以前の試験法^{1,2)}に従い、あらかじめ精密に重量を測定した試料1個を入れたバスケットを回転させながら溶出液中に沈め、規定の高さに固定し、バスケットが溶出

* 大阪市福島区福島1丁目1-50; 1-50, Fukushima 1-chome, Fukushima-ku, Osaka-shi, 553 Japan

表1. 実験に用いた試料

商 品 名	剤 形	ロット番号	成 分 (鉄含量)
A フェロ・グラデュメット	錠	HP572HE	硫酸第一鉄 525mg (105mg)
B スローフィー	錠	60121 T	乾燥硫酸鉄 160mg (50mg)
(徐放性) C モルアイロン	カプセル	A 320 G	硫酸第一鉄 390mg (78mg)
D レダフェロン	カプセル	535-1	フマル酸第一鉄 150mg (50mg)
E テツクール	カプセル	FK28F27A	ポリマレテル鉄 (100mg)
(易放出性) F ヘマトン	錠	0024	乾燥硫酸鉄 100mg (33mg)
G グロンサン鉄	錠	F51001RA	グルクロン酸第一鉄100mg(11mg)

図1. 試験条件での溶出液の pH の変化

液面に触れた瞬間から溶出時間の測定を開始した。検液は溶出試験開始後 60 分までは 10 分ごとに、その後 300 分までは 15 分ごとに採取し、この操作により溶出液の pH を図 1 に示すごとく経時的に変化させた。すなわち、溶出試験開始後 150 分までは徐々に (pH 2.3→3.5)、150 分から 180 分までは急激に (pH 3.5→5.7)、さらにその後 300 分までは再び徐々に (pH 5.7→6.5) 変化するように設定した。

3. 鉄イオンの定量

検液はガラスフィルター (No.3) を用いてろ過後、第 1 液¹⁰⁾を用いて希釈し、鉄として約 10~20 μ g/ml を含む検液 4 ml に酢酸アンモニウム緩衝液 (100 ml 中に酢酸アンモニウム 7.7 g を含有) 10 ml を加えて発色至適 pH に保持した。次に 0.1% パラヒドロキシフェニルグ

リシン溶液 2 ml, 強アンモニア水 1 ml を加え、0.2% α, α' -ジピリジル溶液 4 ml を加えて発色させ、約 15 分後に日立-624 型分光光度計を用いて波長 524 nm での吸光度を測定した。溶出鉄量は硫酸第一鉄を用いて作製した検量線より求めた。

4. 含量試験

各試料 20 個をとり、その重量 (カプセル剤はカプセルを除く内容物の重量) を精密に量り均一な粉末とした。鉄として約 30 mg に対応する量を精密に秤取し、1 l のメスフラスコに入れ、約 500 ml の第 1 液を加え、37° で 1 時間振とう抽出した。その後第 1 液を加えて正確に 1 l とし、ろ過後最終鉄イオン濃度が約 15 μ g/ml になるように第 1 液で正確に希釈したものを検液とし、鉄イオンの定量に供した。

結果および考察

ヒトの胃内の pH は健康人の場合でも 1.0~5.5 付近までさまざまに変化するといわれ、病的状態まで考慮すれば複雑な変化が予想される。また胃内滞留時間も錠剤、顆粒剤等の物理的状態により大きく異なるといわれているが、これらの点も考慮したひとつのモデルとしての溶出液の pH の移行条件を設定した。各製剤の溶出試験の結果を次に述べる。

- ① 試料 A の添付文書には、多孔性のプラスチック格子間隙に鉄成分を含ませ徐放性を持たせていることが記載されている。6 回の試験結果は図 2 に示したごとく比較的一致し、表示量の約 60% が溶出した時点で白色の沈殿を生じ、以後溶解状態の鉄量の低下を示すみかけの溶出曲線が得られた。
- ② 試料 B の添付文書には、徐放性であることだけが明記されている。溶出パターンは試料 6 個とも図 3 に示したごとく良く一致し、約 90% の溶出時点で沈殿を生じ、以後溶解状態の鉄量の低下がみられた。
- ③ 試料 C の添付文書には、徐放性を有する顆粒をカプセル中に充てんしたものであると記載されている。図 4 に示したごとく、同一ロットにおける溶出のパターンにはかなりのバラツキがあり、溶出試験開始後 120

分目の 6 回の溶出率の最大値は 38%, 最小値は 17% であり、沈殿の生成状態ならびに溶出パターンにもかなりの差がみられた。

- ④ 試料 D の添付文書には、徐放性を有する顆粒を含む軟カプセル剤であると記載されているが、本条件では溶出の速度が非常に遅く溶出試験開始後 300 分目の溶解状態の鉄量は 30% に満たなかった。ただし、この試料では沈殿はみられなかった。
- ⑤ 試料 E は、添付文書中線状の高分子化合物に鉄イオンを結合させたものであると記載されている。溶出パターンは図 6 に示したごとく、試験開始後溶出液の pH が約 3.0 となる約 150 分までは徐々に上昇したが、以後は沈殿を生じ鉄イオンの増加は認められなかった。本試験条件における最大溶出率は 30% に達しなかったが同一ロット内でのバラツキは比較的少なかった。

表 2 に試験結果をまとめて示した。重量は溶出試験に用いた 6 個の平均値およびその標準偏差で示したが、糖衣錠の試料 F を除けば標準偏差は 4.0~6.6 mg の範囲にあり、特に問題のある試料は認められなかった。また含量は、試料 E を除き表示量の 99.4~106.1% の範囲にあった。日局 9 に収載された鉄剤の錠剤、あるいはカプセル剤はなく、U. S. P 収載の ferrous fumarate tablets,

(155頁につづく)

図 2. 試料 A の溶出パターン

図 3. 試料Bの溶出パターン

図 4. 試料Cの溶出パターン

図5. 試料Dの溶出パターン

図6. 試料Eの溶出パターン

ferrous sulfate tablets の含量に関する規定は、両者とも表示量の 95~110% とされている。この規定と比較すると、試料 E 以外はすべてこの範囲内にあり、問題のある試料はみられなかった。

表 2. 鉄剤の試験結果

試験製剤	重 量 (mg)	含 量 (%)	最大溶出率* (%)
A	409±4.0(1.0) ^{a)}	99.4	57.7±4.9 (8.5) ^{a)}
B	302±5.5(1.8)	102.6	92.4±5.6 (6.1)
(徐放性)C	546±6.6(1.2)	106.1	45.5±8.3(18.2)
D	358±4.0(1.0)	99.6	27.0±3.8(14.1)
E	693±5.0(0.9)	80.2 ^{b)}	28.8±1.1 (3.8)
(易放出性)F	497±11.4(2.3)	99.4	100.5±1.8 (1.8)
G	314±5.8(1.8)	105.3	106.3±1.8 (1.7)

a) 変動系数(%) b) 2 時間抽出の結果

* 溶出試験において鉄イオン最高溶解濃度を示した値の表示量に対する割合

試料 E は線状の高分子化合物に鉄イオンを結合させた特殊な製剤設計のためか溶出に長時間を要した。また、含量試験の際 1 時間の抽出では 66.4% と低く、2 時間

の抽出でも 80.2% であった。さらにこの試料につき抽出溶媒として第 1 液よりはかなり強い塩酸溶液 (33→200) を用い、1 日放置後抽出しても定量値は 80.2% であったところから、本試料の定量法は特殊な試験規格によるものと考えられた。また、今回の実験では pH の変化により沈殿を生じ、従来通りの最大溶出率を比較することは不可能であった。そこで、溶出試験における鉄イオンの最高溶解濃度を示す値の表示量に対する割合を最大溶出率とみなして、各試料 6 回の平均値と標準偏差を表 2 に示したが、平均値は最高 92.4% から最低 27.0% であった。

溶出液の pH が鉄剤の溶出におよぼす影響については北沢ら¹¹⁾により詳細に報告されており、特殊な製剤を除き一般に pH が低い方が溶出が速い傾向にあるが、今回設定した実験条件下では pH が 4~5 以上になると沈殿が生じ、溶出液中の鉄イオン濃度が低下する現象がみられた。一般に健康な生体の 1 日鉄必要量は 1 mg/日であり、食物中からは 10~15mg/日を摂取すればよいといわれ、製剤からの急激かつ多量な鉄の溶出は消化管を刺激し、嘔吐、下痢、便秘などの症状をおこすことが報告さ

図 7. 徐放性鉄剤の溶出曲線 (表示量に対するみかけの溶出率)

図8. 徐放性鉄剤の溶出曲線 (溶解状態の鉄量)

れている。今回はこのような生体におよぼす影響の面とは別に *in vitro* での溶出パターンを比較することを目的としたが、図7に示したごとく各試料につき6回の測定値の平均値より作製したみかけの溶出曲線のパターンは試料によりかなり異なることが認められた。

試料FおよびGの易放出性製剤については、この条件下でpH 3.0以下である90分以内に表示量のほぼ100%が溶出した。また、このみかけの溶出曲線を溶出液中に溶解する鉄イオン量 (mg) で示し比較したものが図8である。

今回、著者らは消化管内での液性を加味して溶出液のpH変化のともなう溶出試験の条件を設定し、まず徐放性鉄剤の品質試験を試みたところ、pHの移動に伴い鉄イオンの溶解度が減少し、沈殿が生じるものがみられた。また多孔性の皮膜、格子の閉塞も考えられるところから溶出速度の正確な比較は不可能であった。しかしながら、この方法により各々製剤設計の異なる徐放性鉄剤の性状を比較観察することができた。今後著者らは鉄剤以外の徐放性製剤についても、この方法による試験を行ないさらに検討を加えるつもりである。

文 献

- 1) 紀氏汎恵, 森元君子, 平岡栄一: 第23回日本薬学会近畿支部総会講演要旨集 (1973).
- 2) 紀氏汎恵, 森元君子, 小野 彪, 平岡栄一: 第23回日本薬学会近畿支部総会講演要旨集 (1973).
- 3) 紀氏汎恵, 小野 彪, 森元君子, 西井諭司, 北裕美子, 平岡栄一: 病院薬学, 2, 170 (1976).
- 4) 紀氏汎恵, 森元君子, 小野 彪, 平岡栄一: 第24回日本薬学会近畿支部総会講演要旨集 (1974).
- 5) 紀氏汎恵, 小野 彪, 西井諭司, 平岡栄一: 日本薬学会第96年会講演要旨集 (1976).
- 6) 紀氏汎恵, 小野 彪, 西井諭司, 平岡栄一: 日本薬学会第96年会講演要旨集 (1976).
- 7) 紀氏汎恵, 小野 彪, 森元君子, 平岡栄一: 病院薬学, 2, 154 (1976).
- 8) N. F. XIV, 985 (1975).
- 9) U. S. Pharmacopeia XIX, 651 (1975).
- 10) 第九改正日本薬局方解説書, 日本公定書協会, 広川書店, 222 (1976).
- 11) 北沢式文, 前田 温, 伊藤洋子, 岡田寿太郎: 薬誌, 95, 872 (1975).