ニコチン酸 *dl*- α -トコフェロール製剤の品質試験

西井諭司, 西川恵子, 紀氏汎恵, 大西 昇, 平岡栄一

大阪大学医学部附属病院薬剤部*

Quality Test of Commercial *dl*- α -Tocopheryl Nicotinate Capsules

SATOSHI NISHII, KEIKO NISHIKAWA, HIROE KISHI,

NOBORU OHNISHI, EIICHI HIRAOKA

Department of Pharmacy, Osaka University Hospital*

(Received March 26, 1981)

The quality of *dl*- α -tocopheryl nicotinate capsules (A to D) of four manufacturers was evaluated in the tests on dissolution, weight variation, disintegration and content. Weight variation, disintegration time as well as mean value of content were measured according to J. P. IX. The solvent containing 250 ml of the first fluid (disintegration, J. P. IX.) and 750 ml of 99.5% ethanol was used as dissolution medium. 50% dissolution time (T_{50}) and maximum dissolution percentage were compared using Apparatus 1 (rotating basket method) and Apparatus 2 (paddle method) described in U. S. P. XX. T_{50} of preparations A, B, and D by the rotating basket method were 16.8—20.0 min, whereas those of the paddle method were 10.0—15.0 min; T_{50} of preparation C was 19.2 min in both methods. The maximum dissolution percentage of each preparation did not vary between the different methods. Weight variation of these preparations was 1.1—2.8%, while disintegration time was 6.7—8.9 min. These results met the requirements specified in J. P. IX. Content was 108—117%.

著者らは、現在までに医薬品の品質管理の一環として溶出試験を中心とした一連の試験方法で、セファレキシム製剤¹⁾、徐放性鉄剤²⁾、その他各種の製剤³⁾の品質試験を行い報告してきた。

ニコチン酸 *dl*- α -トコフェロール製剤は主薬が水に難溶性の物質であるため、消化管内において何らかの溶解補助的な作用を受けて溶解し、吸収されることが予想される。したがってこの製剤の溶出試験を行うにあたり、適当な溶出液を選定する必要がある。USP XX⁴⁾ 収載の医薬品中 56 品目に溶出試験が規定されているが、その溶出液には水、希塩酸、酢酸緩衝液等の水性溶媒の他に、メタノールと水の混液、イソプロパノールと希塩酸の混液、Tween 20 溶液等を用いるよう規定された製剤もあり、主薬成分の物性に依りて溶出液を選定したり、適当な溶解補助物質を添加するなどの必要性があることを示唆している。

高杉⁵⁾は、溶出液として 99.5% エタノールと水

(7:3) の混合溶媒を用いて、ニコチン酸 *dl*- α -トコフェロール製剤のカプセル内容物のみを容器内に入れて溶出試験を行っている。この試験条件ではカプセルは崩壊しない。

今回、著者らは固形製剤からの主薬の溶出に重点をおき、カプセル自身の溶解も含めた溶出試験方法を検討し、品質試験を行ったので報告する。なお、溶出試験には USP XX 収載の溶出試験装置 (Apparatus 1 および Apparatus 2) を用いて行い、装置の違いにより結果にどのような差が現れるかを同時に検討した。

実験方法

1. 試料

表 1 に示した市販のニコチン酸 *dl*- α -トコフェロール製剤 4 品目を選んで実験に用いた。各製剤とも表示量 100mg の硬カプセル剤である。

2. 検量線の作成

標準品としてニコチン酸 *dl*- α -トコフェロール純品 (沢井製薬から入手) 約 50mg を精密に秤取し、99.5%

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

表 1. 実験に用いた試料

製剤名	商 品 名	ロット番号	会 社 名
A	ユベラニコチ ネット	B14BEA	エーザイ
B	ニコビタ E	EE005	日本ケミファ
C	トコニチン	HOE3171	共和薬品
D	ケントン N	H5 5048	沢井製薬

エタノール 375 ml に完全に加温溶解した後、冷後これに第 1 液を加えて正確に 500 ml としたものを原液とした。この原液を、0, 20, 40, 60 および 80 $\mu\text{g/ml}$ の濃

度に段階希釈し、あらかじめ紫外吸収スペクトルから確認した最大吸収波長 264 nm における各検液の吸光度を日立 624 型分光光度計を用いて測定し、検量線を作成した。図 1 にニコチン酸 *dl*- α -トコフェロールの紫外吸収スペクトルおよび検量線を示した。なお、この検液の紫外吸収スペクトルおよび最大吸収波長 (264 nm) における吸光度は、しゃ光下、37° の恒温槽中 4 時間まで変化がないことをあらかじめ確認した。

3. 溶出試験

富山産業株式会社製の USP XX 収載溶出試験装置 Apparatus 1 (以下回転バスケット法) および Apparatus 2

 図 1. ニコチン酸 *dl*- α -トコフェロールの吸収スペクトルおよび検量線

(以下パドル法)を用い、バスケットおよびパドルの回転数は 100 rpm とした。溶出液として 99.5% エタノールと第 1 液 (3:1) の混液 (pH 1.8) 900 ml を用い、恒温槽は $37 \pm 0.5^\circ$ に維持した。検液 5 ml を採取するごとに溶出液 5 ml を補充した。採取した検液をガラスフィルター (No. 11G-3) を用い吸引ろ過し、適当に希釈した後、上記 2. の方法により作成した検量線から検液中のニコチン酸 *dl*- α -トコフェロール量を求めた。

各時間における溶出量を液量補正計算により算出し、表示量に対する溶出率 (%) として表わした。縦軸を溶出率、横軸を時間として溶出曲線を描き、その溶出曲線から表示量の 50% が溶出するに要した時間 T_{50} (分) を読みとった。また、溶出試験終了後、溶出液をさらに激しくかつ十分に攪拌し、溶出液中の主薬濃度から最終溶出量を求めた。以上の操作を各製剤とも回転バスケット法およびパドル法で各々 6 回ずつ行い、6 回の平均溶出

曲線を作成した。

4. 崩壊試験

富山産業株式会社製の崩壊度試験器を用い、「日局 9」一般試験法、第 33 項 崩壊試験⁹⁾に準じて行った。

5. 重量偏差試験

「日局 9」製剤総則、カプセル剤の内容物の重量偏差試験⁹⁾に準じて行った。

6. 含量試験

各製剤中の主薬の含量を次に述べる 3 つの方法で測定し、結果を表示量に対する含量 (%) で示した。なお、この試験に用いた溶媒は溶出試験に用いた溶出液と同一である。

(a) 試料 20 個の総重量を測定し、個々のカプセル剤を切り開いて内容物を乳鉢中に集めた後、空カプセルはエーテルで洗浄し、デシケータ中で乾燥し、空カプセルの総重量を測定した。前後の重量差からカプセル内容物

の総重量を求めた。採取したカプセル内容物を乳鉢中で均一・微細に粉碎した後、その約100mgを500 mlのメスフラスコに精密に秤取し、溶媒300 mlを加えて、37°恒温槽中120分間振とう（振幅4 cm, 100回の往復運動/min）した。室温に冷却後、溶媒を加えて500 mlとし、ろ過（東洋ろ紙 No. 3）後希釈したものを検液とし、波長264 nmでの吸光度を測定して試料1個あたりの平均含量を求めた。以上の操作を各製剤につき2回繰り返した。

(b) 上記の(a)法より振とう効率を上げるため、マグネチックスターラーを用いて、37°恒温槽中120分間、可及的激しく攪拌した。その他の操作は(a)法と同様に行った。

(c) 試料1個を1 lのメスフラスコにとり、溶媒約500 mlを加え、(a)法と同条件で37°恒温槽中120分間振とうした。以下の操作は(a)法と同様に行った。この操作を各製剤について5回繰り返して、平均値を算出した。

実験結果および考察

1. 溶出液の選定

溶出試験に用いる溶出液は、消化管内の状態を考慮し、それに類似した組成を持つことが理想的と考えられる。しかしながら、ニコチン酸 *dl*- α -トコフェロールはエタノールに可溶であるが、第1液にはきわめて溶けにくい物性を持つ。また、カプセル剤は99.5%エタノール中37°、1時間振とうしても破壊されず、内容物の放出が認められなかった。99.5%エタノールと第1液を容積比3:1で混合した溶媒を37°に保って用いた時、ニコチン酸 *dl*- α -トコフェロール純品の溶解が可能であり、検量線の作成が容易であり、かつカプセル自体の破壊もすみやかであった。したがって、この溶媒を溶出液に選定し、検量線の作成・溶出試験・含量試験の溶媒として用いることにした。また、この溶媒をUSP XX収載の溶出試験装置にセットし、2時間後の容積変化を測定したが、蒸発等による溶媒の減少は0.5%以下であった。

2. 重量偏差試験

表2に重量の平均値、標準偏差および変動係数を示した。標準偏差は2.9~7.7 mgの範囲であり、各製剤とも局方の規定に適合した。

3. 崩壊試験

崩壊試験結果を表3に示した。各製剤とも局方の規定に適合し、製剤間に大きな差はみられなかった。

表2. 重量偏差試験の結果

製剤名	重量 mg
A	258.9 $\pm$ 2.9 (1.1)*
B	263.7 $\pm$ 4.5 (1.7)
C	250.3 $\pm$ 4.4 (1.8)
D	275.2 $\pm$ 7.7 (2.8)

*変動係数(%)

表3. 崩壊試験の結果

製 剤 名	局 方 判 定	崩壊時間(分)
A	適 合	6.7 $\pm$ 2.4
B	適 合	8.1 $\pm$ 1.5
C	適 合	8.9 $\pm$ 3.9
D	適 合	8.6 $\pm$ 0.6

4. 含量試験

前述した3種の方法で測定した結果を表4に示した。難溶性の物質であるニコチン酸 *dl*- α -トコフェロール製剤の含量測定結果は、その抽出方法により幾分か差が見られ、(b)法による測定値が各製剤とも最も高い値を示し、かつ3法の間には大きな差は見られなかった。抽出に十分な量の溶媒を用い、温度を37°に保ち、カプセル内容物を可及的微細に粉碎し、振とう・攪拌を激しくかつ十分な時間行った時、主薬の抽出効率は最も高いと考えられ、今回(b)法による測定値を各製剤の含量とした。各製剤の含量は最低108%、最高117%を示した。ニコチン酸 *dl*- α -トコフェロール製剤は「日局9」に収載されていないが、「日局9」やUSP XX収載のビタミン剤に関する含量規格は最低限界が90~100%、最高限界が110~120%の範囲であることを考慮すると、各製剤とも適当な含量と考えられる。

表4. 含量試験の結果

製剤名	a法(%)	b法(%)	c法(%)
A	107	108	106
B	107	109	103
C	109	110	107
D	111	117	110

5. 溶出試験

図2に回転バスケット法による各製剤の平均溶出曲線を、図3にパドル法による平均溶出曲線を示した。また、各溶出曲線から求めた50%溶出時間(T₅₀)および最終溶出量を表5に示し、両方法による値を比較した。

図 2. 回転バスケット法による溶出曲線

図 3. パドル法による溶出曲線

表 5. 溶出試験の結果

製剤名	50%溶出時間(分)		最終溶出量(%)	
	回転バスケット法	パドル法	回転バスケット法	パドル法
A	16.8	10.0	110	114
B	18.0	14.0	110	112
C	19.2	19.2	114	113
D	20.0	15.0	120	121

T_{50} は回転バスケット法では最小16.8分から最大20.0分であったのに対し、パドル法では最小10.0分から最大19.2分と製剤間の差がやや大きくなった。また製剤A, BおよびDの T_{50} は、回転バスケット法がパドル法より大きい値を示したが、製剤Cでは両方法が同じ値を示した。最終溶出量は各製剤とも試験装置の違いに関係なく、両方法による値がほぼ一致した。

また、最終溶出量と含量試験の結果を比較すると、最終溶出量が1~6%高い値を示した。この原因について

は明らかではないが、検液のろ過時、溶媒が蒸発する可能性もあることも一つの因子と考えられる。

以上、ニコチン酸 *dl*- α -トコフェロール製剤の品質試験結果を報告したが、いずれの製剤もよく品質が管理されていた。また、これらの試験結果と bioavailability との相関性については現在のところ明らかでない。今回のように難溶性の物質を主成分とする製剤の品質試験においては、試験装置のみならず溶出液の選択にも十分検討の必要性があると考えられる。

文 献

- 1) 紀氏汎恵, 小野 彪, 森元君子, 平岡栄一: 病院薬学, 2, 154 (1976).
- 2) 紀氏汎恵, 西井諭司, 山路 昭, 平岡栄一: 病院薬学, 3, 150 (1977).
- 3) 紀氏汎恵: 医薬品の品質試験の実際, 医薬ジャーナル社.
- 4) U. S. Pharmacopeia XX, 1980.
- 5) 高杉益充, 庄野文章, 京谷庄二郎, 水口和生, 宮田一好: 薬物療法, 12, 1433 (1979).
- 6) 第九改正日本薬局方解説書, 日本公定書協会, 広川書店, 1976, B-222.
- 7) 第九改正日本薬局方解説書, 日本公定書協会, 広川書店, 1976, A-49.