ジクロフェナックナトリウム製剤の品質と純度^{*1}

宮田一好, 庄野文章, 水口和生, 高杉益充

徳島大学医学部附属病院薬剤部^{*2}Pharmaceutical Properties and Purities of
Diclofenac Sodium Preparations^{*1}

KAZUYOSHI MIYATA, FUMIAKI SHONO,

KAZUO MINAKUCHI, and MASUMITSU TAKASUGI

Department of Pharmacy, Tokushima University Hospital^{*2}

(Received April 4, 1983)

The relationship between *in-vitro* pharmaceutical properties and bioavailability of commercially available diclofenac sodium was described in the previous paper showing results of our general pharmaceutical tests and determination of the concentration in human plasma. Further studies were conducted this time to detect residual organic solvents in drugs, to measure the quantity of diclofenac by the ultraviolet absorption method, and to make quantitative analysis of diclofenac by atomic absorption spectrophotometry. The quantitative values of the diclofenac preparations tested were in agreement with one exception where the value was very low. On the other hand, the atomic absorption spectrophotometry study showed that some of the products contained approximately 30% of potassium salt although they were labelled sodium salt. Furthermore, the gas chromatography study showed the presence of 100 ppm or more ethanol and/or isopropanol residuals in several products.

Keywords—diclofenac sodium; pharmaceutical tests; residual organic solvents; ultraviolet absorption method; atomic absorption spectrophotometry; gas chromatography

はじめに

著者らはすでに市販のジクロフェナックナトリウム（以下 diclofenac・Na と略す）製剤の品質に関して、一般的な薬剤学的試験およびヒトにおける血中濃度測定を行い、*in vitro* における品質試験とバイオアベイラビリティとの関係について報告した。¹⁾ その後さらに製剤学的評価の一環として、製品中の異物という点について検討を重ねた結果、主成分である diclofenac・Na 以外にジクロフェナックカリウム（以下 diclofenac・K と略す）が約 30% 混在している製品が存在することが示唆

された。また、ある錠剤では溶媒臭を発するものがあり、これは製造工程で使用された溶媒が除去されずに残留しているものと考えられる。

そこで今回は製剤中に残留する有機溶媒の検索、紫外吸光度法を用いたジクロフェナックの定量試験および原子吸光分析法によるジクロフェナックの塩の定量分析を行い、検討を加えたので報告する。

実験の部

1. 試料

実験に供した9社の製品は、すべて1錠中 diclofenac・Na を 25 mg 含有すると表示された黄色フィルムコート錠である。9製品のロット番号を Table 1 に示した。

^{*1} 日本薬学会中国四国支部年会（昭和56年度）で発表。

^{*2} 徳島市 蔵本町2丁目50; 50, Kuramoto-cho, 2-chome, Tokushima-shi, 770 Japan

Table 1. Diclofenac • Na Tablets
Used for Study

Sample	Lot No.
A	00391
B	RE01RF10
C	J3
D	RG21G81
E	CD11
F	HH123R
G	ECG2578
H	0023141
I	JD11

2. 使用機器

日立 124 型分光光度計, 島津 AA610 型原子吸光分光光度計, 島津 GC-4 CM ガスクロマトグラフ, 島津クロマトパック EIA, 日本電子 JMS-D300 ガスクロマト質量分析計

3. ジクロフェナックの定量

既報³⁾と同様に吸光光度法により波長 276 nm におけるジクロフェナックの吸光度を測定し, 含量を求めた。

4. ナトリウムおよびカリウムの定量

原子吸光分光光度計を用いて, 検量線法により行った³⁾。

1) 検量線の作成および検討

ナトリウム標準溶液は塩化ナトリウム JIS 標準品 (松永化学) を用い, 脱イオン水で適宜希釈し, 0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.5 ppm の 8 点について, また, カリウム標準溶液には塩化カリウム標準品 (メルク社 Suprapur) を用い, 0, 0.5, 1.0, 1.6, 2.0, 2.4, 3.0 ppm の 7 点について, それぞれの標準溶液を調製した。ナトリウム標準溶液には, それぞれカリウムを 1.0 ppm ずつ, カリウム標準溶液には, それぞれナトリウムを 2.0 ppm ずつ添加した標準溶液を調製した。

この操作方法により得たナトリウム用検量線 ($y = 126.06x - 5.70$, $r = 0.999$, カリウム 1 ppm 添加 $y = 129.57x - 2.8$, $r = 0.999$), カリウム用検量線 ($y = 42.38x - 1.7$, $r = 0.998$, ナトリウム 2 ppm 添加 $y = 44.2x - 5.9$, $r = 0.995$) は, 吸光度と濃度との関係がすべて直線性を示した。またナトリウムおよびカリウムの相互干渉はほとんど見られなかった。

2) 試料溶液の調製

粉碎した試料約 110 mg を精密に量り, 脱イオン水 30 ml を加えて, 70°C, 15 分間加熱振とうし正確に 50 ml とする。これを遠心分離し, 上澄液を試料原液とする。この試料原液に希硝酸 1 ml を添加後, 脱イオン水でナトリ

ウム濃度が 1.0 ppm 前後またはカリウム濃度 2.0 ppm 前後になるように適宜希釈する。これらの溶液について検量線からナトリウム量, カリウム量を求めた。

3) 原子吸光分光光度計の条件

	Na	K
Lamp	L-233-11NB	L-233-19NB
Wavelength (nm)	589.0	766.5
Lamp current (mA)	10	10
Photoelectron amplifier	R-456	R-456
Slit width (mm)	0.1	0.1
Band width (Å)	1.9	1.9
Burner slot (cm)	10	10
Burner height (mm)	6	6
Acetylene flow rate (l/min)	2.9	2.4
Air flow rate (l/min)	10	10
Expansion	0-1	0-1
A A sensitivity	2.5-2.5	4-6.5
Response	2	2

5. 残留溶媒試験

粉碎した試料 20 錠に n-ブタノール 10 ml を加えて, 油浴上で共沸蒸留し, その留液に n-ブタノールを加えて正確に 10 ml とし試料溶液とする。³⁾ その試料溶液について定性および定量分析をガスクロマトグラフィーにより行った。⁴⁾ 分析には自動面積処理装置を用いて, エタノールおよびイソプロパノールの標準溶液をもとに絶対検量線法により求めた。

さらにガスクロマト質量分析計によって同定を行った。⁵⁾

GC の条件 Column: Chromosorb 102 60-80 mesh, glass 2m×3mm; Injection temp.: 150°C; Column temp.: 140°C; Carrier gas N₂; Flow rate 40 ml/min.; H₂ 0.8 kg/cm²; Air 0.9 kg/cm².

GC-MS の条件 Column: Chromosorb 102 60-80 mesh, glass 1m×3mm; Injection temp.: 150°C; Column temp.: 140°C; Separator temp.: 250°C; Carrier gas (He): 1.0 kg/cm²; Ionizing voltage: 20 eV; Ionizing current: 300 μA; Accelerating voltage: 3.0 kV; Ion source temp.: 220°C.

結果と考察

1. ジクロフェナックの定量値

Table 2 に定量試験の結果を示した。製品 B, C は表示含量よりかなり低い値を示し, また製品 D は高い値を示した。特に製品 C は含量が 89.4% であり, 品質管理上では好ましくないと考えられた。その他の製品は良好

な値であった。

Table 2. Contents of Diclofenac in Diclofenac • Na Tablets

Sample	Mean (%)
A	101.3
B	93.5
C	89.4
D	106.7
E	99.8
F	98.3
G	99.1
H	100.8
I	99.9

Values are means for two experiments.

2. ナトリウム、カリウムの定量値および検討

1) 製品中にカリウムの混在が示唆された理由

定量試験の結果、製品Fではジクロフェナックの含量は98.3%と良好な値を示した。しかしナトリウムの含有量は Table 3 に示したように他の製品に比べて 5.42% とかなり低い値を示している。このことはナトリウム塩以外に他の塩が混在していることを示唆するものである。そこでカリウムについて測定すると Table 3 に示したような結果を得た。つまり製品Fではナトリウムを 5.42%、カリウムを 3.95% 含有していることになる。カリウム量 3.95% をナトリウム量に換算してみると 2.32% となり、ナトリウムの 5.42% に加算するとカリウムを含有していない他の製品のナトリウム量とよく似た値になる。なお経口剤ではカリウム塩が添加剤として使用されることは非常に少ないものと考えられる。⁹⁾ 以上のことから、主薬であるジクロフェナックのナトリウム塩以外にカリウム塩の混在していることが示唆された。

Table 3. Content of Sodium and Potassium in Diclofenac • Na Tablets

Sample	Na content (%)	K content (%)
A	7.73	—
B	8.19	—
C	7.54	—
D	8.02	—
E	8.32	—
F	5.42	3.95
G	6.74	—
H	7.71	—
I	7.25	1.23

Values are means for two experiments.

2) 製品F, Iに混在する diclofenac • K の含有率
製品Fは diclofenac • K が30%、製品Iは9%混在している。計算式は下記のとおりである。

$$c = b \times \frac{22.99}{39.10} \quad d = \frac{c}{a+c}$$

diclofenac • Na 錠中の a : Na 含有率(%), b : K 含有率(%), c : K を Na に換算した含有率(%), d : diclofenac • K の含有率(%)。

22.99 : Na 原子量, 39.10 : K 原子量

3) 定量値におよぼす diclofenac • K の影響

原末において何パーセントまでの diclofenac • K が混在しても、diclofenac • Na としての含量規格値⁷⁾ (98.0~101.0%) に適合するかについて検討した。計算式は下記のとおりである。

diclofenac • K の含有量を x% とすると、

$$\frac{318.13}{334.42 \times \frac{x}{100} + 318.13 \times \frac{100-x}{100}} \times 1.01 = 0.98$$

$$x = 59.7$$

diclofenac • Na の分子量 : 318.13

diclofenac • K の分子量 : 334.42

すなわち diclofenac • K の上限は 59.7% になる。このことから diclofenac • K の混在が 59.7% 以下であるならば製品Fのように diclofenac • K が30%混在していたとしても規格値を満足することになる。

3. 残留溶媒試験

1) 製品中に残留するエタノールおよびイソプロパノール

Fig. 1, 2 は製品Hのガスクロマトグラムとマススペクトルを示したものである。Fig. 1 において(1)と標示した tr 3.11 と(2)と標示した tr 5.33 min にピークがみられるが、(1)のピークはエタノール標準溶液のピーク、(2)のピークはイソプロパノール標準溶液のピークと一致した。さらにマススペクトルによる同定を行った結果、(1)では M/Z 31, 45, 46 にピークがみられ、また(2)では M/Z 45, 59 にピークがみられ、エタノールおよびイソプロパノールの標準パターンを示した。

2) エタノールおよびイソプロパノールの定量値

製品中から検出された溶媒量を Table 4 に示した。エタノールは製品C, D, Hに認められ、特に製品Cは約 300 ppm も検出された。また、イソプロパノールは製品E, Hに認められ、製品Hでは約 500 ppm も検出された。このことは製造工程において使用されたと思われる溶媒が完全に除去されずに残留しているためと考えられる。

Fig. 1. Gas Chromatogram of Residual Solvent in Diclofenac Sodium Tablet (Sample H)

peak (1): ethanol
peak (2): isopropanol

Table 4. Content of Residual Solvent in Diclofenac • Na Tablets

Sample	Ethanol	Isopropanol
A	—	—
B	—	—
C	卅	—
D	卅	—
E	—	+
F	—	—
G	—	—
H	+	卅
I	—	—

—: 0—30ppm, +: 31—100ppm, 卅: 101—200ppm, 卅卅: 200ppm over

Each date was determined in triplicate experiments.

Fig. 2. Mass Spectrum of Residual Solvent in Diclofenac Sodium Tablet (Sample H)

(1): ethanol, (2): isopropanol

結 論

市販の diclofenac • Na 錠 9 製品について製剤学的試験を行い検討した結果、製品 A, G がすぐれているように思われる。なお、数種類の製品中から溶媒が検出され、特に一部の製品ではブリスターパック開封時においてすでに明らかな溶媒臭が認められたことに関しては、医薬品添加物について関心が高まっている現在、製造工程での溶媒使用については細心の注意を払い、最終製品完成前に除去されなければならないものとする。

また主薬である diclofenac • Na に diclofenac • K が混在していることが示唆された。2 製品については医薬品の表示といった根本面からも検討する必要があるように思われる。現在の定量ではジクロフェナックそのものを定量することによって diclofenac • Na とみなしているため、diclofenac • K が混在している場合でも定量値が規格を満足してしまうことが判明した。この点については今後定量試験方法に何らかの改善を加える必要があるのではないかと考える。

謝辞 ガスクロマト質量分析計使用に際し、ご援助を賜った徳島大学薬学部中央機器室、吉岡泰子先生に深謝する。

参 考 文 献

- 1) 高杉益充, 水口和生, 宮田一好: 臨床薬理, 10,

- 335 (1979).
- 2) 後藤秀弘, 池田重良: “実験化学講座15巻, 分析化学上,” 日本化学会編, 丸善, 東京, 1957, pp. 199-265; 武者宗一郎, 音在清輝: “改訂増補機器分析実験法,” 日本分析化学会近畿支部編, 化学同人, 東京, 1960, pp. 234-262.
 - 3) 高比良英雄, 寺戸国昭, 佐藤長保: 薬誌, 98, 1578 (1978).
 - 4) 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).
 - 5) 荒木 峻, 益子洋一郎訳: “有機化合物のスペクトルによる同定法第3版,” 東京化学同人, 東京, 1976.
 - 6) 井上哲男編: “医薬品添加物,” 南山堂, 東京, 1972.
 - 7) 日本公定書協会編: “新医薬品の規格・試験法解説,” 薬業時報社, 東京, 1978, pp. 58-60.

動脈硬化

血中脂質 & 動脈壁代謝

パントシンはHDLを増加させ、血中脂質異常を改善し、さらに動脈壁の代謝を促進します。

● 静的なアテロームと動的な血流を立体的にコンピュータで作画

ATHEROSCLEROSIS
SERUM LIPIDS
METABOLISM OF ARTERIAL WALL

適応症

- 下記疾患のうち、パントテン酸の欠乏または代謝障害が関与すると推定される場合
 - 脂質代謝障害
 - 高コレステロール血症
 - 弛緩性便秘
 - ストレプトマイシンおよびカナマイシンによる副作用の予防および治療
 - 急・慢性湿疹
 - 血液疾患の血小板数ならびに出血傾向の改善
 - パントテン酸の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給 (消耗性疾患、甲状腺機能亢進症、妊娠婦、授乳婦など)
 - パントテン酸欠乏症の予防および治療
- ※注射剤は上記のほか、術後腸管麻痺に使用できます。(弛緩性便秘は経口投与のみ)

パントシン錠100
Pantosin® 健保適用

1日・6錠

★用法・用量、使用上の注意は、製品添付文書をご参照ください。

第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋三丁目14番10号