貼付剤の放出試験

放出性に影響を与える要因についてー

鈴木 郁雄^a, 岸本 清子^a, 市川 瑶子^a, 佐藤 美紀^a, 中嶋 順一^a, 鈴木 仁^a, 守安 貴子^b

医薬品一斉監視指導において、当センターに搬入された貼付剤には、パドルオーバーディスク法でトランスダーマルサンドイッチを使用する放出試験法が承認書に規定されていた.しかし、使用する器具の詳細は記載されておらず、米国薬局方を参考に市販品を購入し試験を実施したところ、放出率は規格を下回った.

製造販売業者(メーカー)に試験方法の詳細を確認すると、実際に使用していたトランスダーマルサンドイッチのスクリーンは市販品とメッシュ数が異なっていた。そのため、メーカーで使用しているスクリーンを用いて、再度試験を実施したところ、放出率が上昇し、規格に適合した。

このことから、スクリーンのメッシュ数の違いによる放出性への影響を確かめた。その結果、メッシュ数の違いによる放出性との相関は確認できなかったが、スクリーンの規格、器具の設置方法、試料投入時の気泡の除去方法等、様々な要因が放出性に影響を与える可能性があることがわかった。試験結果に影響を与える要因を少なくするために、承認書には試験方法の詳細な情報を記載する必要がある。

キーワード: 貼付剤, 放出性, パドルオーバーディスク法, トランスダーマルサンドイッチ, スクリーン, メッシュ数

はじめに

医薬品の製造販売において、承認書に記載する製剤試験は日本薬局方 (JP) に準拠して設定することになっている. その他、海外薬局方等、JPに収載されていない試験方法を採用する場合には、製剤の機能を特徴づけ、その有用性を保証するために必要な試験項目があれば追加設定すること¹⁾とされており、その内容は製造販売業者(メーカー)に委ねられている.

平成28年4月施行の第十七改正日本薬局方(JP17)では、皮膚に適用する製剤の放出試験法が追加され、その方法として、パドルオーバーディスク法、シリンダー法、縦型拡散セル法が収載された.

その中の一つであるパドルオーバーディスク法は溶出試験法のパドル法の装置を用いた方法であり、パドルと容器の他に、試料を容器の底に沈めるため、通例、ステンレス製のディスクを使用する。ディスクの仕様例はJP17に記載されているが、「必要に応じて、使用例に類似の異なるサイズのものや、その他の形状のものも使用することができる。化学的に不活性で、分析を妨害しないものであれば、ディスクの代わりにその他の適切な部品を用いてもよい²」ことになっている。

平成27年度の医薬品一斉監視指導で当センターに搬入されたジクロフェナクナトリウムを有効成分とする貼付剤には、パドルオーバーディスク法による放出試験法が設定されていたが、搬入時はJP17の施行前であったため、承認書及び既に放出試験法が収載されていた米国薬局方

³⁾ (USP), 欧州薬局方⁴⁾ (EP) を参照し, 試験を実施した.

今回搬入された貼付剤には、ディスクの代わりにトランスダーマルサンドイッチ(図1)を使用し、試験開始2時間後及び6時間後の放出率を測定する試験方法が規定されていた。しかし、トランスダーマルサンドイッチについての詳細は承認書に記載されていなかったため、使用例が記載されているUSPを参考に市販品を購入し試験を実施したところ、2時間後の放出率が規格を下回った.

メーカーへ試験方法について問い合わせると、トランスダーマルサンドイッチのスクリーンのメッシュ数が、市販品付属の17 mesh(/inch)とは異なる10 meshであることが判明した。そのため、10 meshのスクリーンをメーカーから取り寄せ、再度試験を実施したところ、2時間後の放出率の上昇が見られ規格に適合した。

そこで、スクリーンのメッシュ数の違いによる放出性 との相関を確かめるため、新たに同素材の10 mesh及び 33 meshを購入し、比較検討した.

本報では、メッシュ数の異なる3種類のスクリーンを 用いて試験を実施した結果及び放出性に影響を与える要 因について考察した内容を報告する.

実 験 方 法

1. 試料

平成27年度に医薬品一斉監視指導で搬入された有効成分ジクロフェナクナトリウムを含む貼付剤と同製品を新

- a 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部医薬品研究科 169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1
- b 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部

たに購入した.

2. 標準品

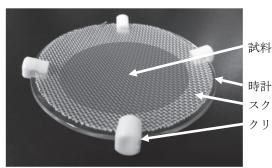
ジクロフェナクナトリウムは和光純薬工業社製を使用した. 標準溶液は試験液(後述)で溶解させ、約 $6\sim24$ μ g/mLになるよう調製した.

3. 試薬

リン酸二水素カリウムはpH標準液用,その他の試薬についてはHPLC用または特級を用いた.

4. 装置及び器具

溶出試験装置: RT-3 (大日本精機社製), トランスダーマルサンドイッチ: APPFIVE-HR (Hanson社製), テフロン製スクリーン: 10 mesh, 17 mesh, 33 meshの3種類(図2), スクリーンの規格は表1に記載, フォトダイオードアレイ検出器付液体クロマトグラフ (LC/PDA): ACOUITY UPLC I-Class (Waters社製).



時計皿* スクリーン* クリップ*

図 1.トランスダーマルサンドイッチ*と試料

5. 放出試験法と放出量の測定条件

1) 放出試験法

試料溶液の採取は溶出試験装置を用いて,以下の方法で行った.

試料を直径60 mmの円形状に裁断した後、プラスチックフィルムを取り除き、トランスダーマルサンドイッチの時計皿とスクリーンに挟み、4箇所をクリップで固定した.これを試験液にpH6.75のリン酸塩緩衝液500 mL(使用前に45 $^{\circ}$ で2時間撹拌脱気)を用い、溶出試験法のパドル法により、毎分50回転で試験を行った.ただし、試験液温度が32 $^{\circ}$ 2、放出面がパドルの下端から25 $^{\circ}$ 2 mmの位置になるよう調整した(図3).

放出試験開始2時間後及び6時間後に放出液10 mLを採取し、あらかじめ 32 ± 0.5 $^{\circ}$ $^{\circ}$ に加温しておいた試験液10 mL を直ちに加えた.採取した放出液は孔径 $0.20 \text{ } \mu \text{m}$ $^{\circ}$ $^{\circ}$

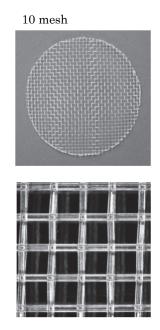
なお、試料投入時に放出面とスクリーンの間に気泡が 混入しないよう試料は投入直前に試験液で馴染ませた. 試験液への馴染ませ方は、試料をベッセル内の試験液に 直接漬け込み、3往復させた.3種類のスクリーンについ て各3回試験を実施した.

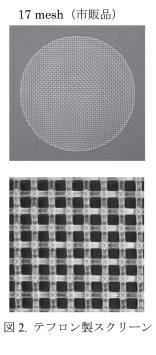
放出規格:2時間後の放出率(45~65%),6時間後の 放出率(75%以上),判定は溶出試験法に従った.

2) 測定条件

測定はLC/PDAを用いて,以下の条件で行った.

カラム:ACQUITY UPLC HSS C18(2.1 mm i.d.×100 mm, 1.8 μ m, Waters社製),移動相:メタノール/水混液(7:3)をリン酸でpH3.0に調整したもの,カラム温度:40℃,流速:0.4 mL/min,検出波長:280 nm,注入量:5 μ L.





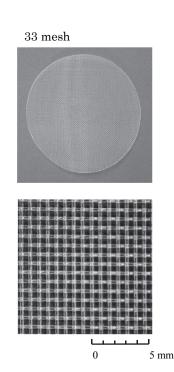


表 1. スクリーンの規格

メッシュ数	目開き	線径	目開き率	厚さ
(/inch)	(μm)	(μm)	(%)	(µm)
10 mesh	2000	610	60	1130
17 mesh ^{**}	1000	500	45	1000
33 mesh	500	280	42	500

※:市販品のため実測値を記載

表 2. 試験開始 2 時間後の放出率の多重比較

	放出率(%) [※]	10 mesh	17 mesh	33 mesh
10 mesh	39.1~53.8	_		
	46.9 ± 4.17			
17 mesh	35.7~50.3	*	_	
	42.9 ± 5.00			
33 mesh	44.3~53.9		*	_
	49.4 ± 2.78			

※:上段;最小値~最大値,下段;平均値±標準偏差

*:有意差あり(危険率:P<0.05)

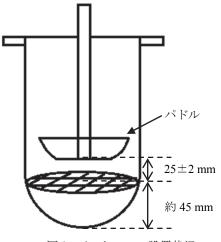
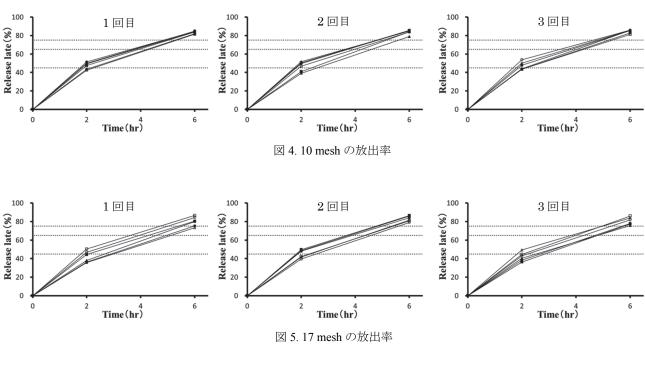
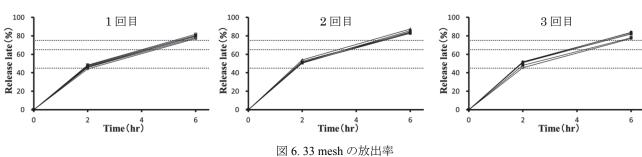


図3. ベッセルへの設置状況





結 果

1. 放出試験結果

図 $4\sim6$ に示すように、試験開始 2 時間後の放出率が $45\%\sim65\%$ の範囲の下限を下回ったものは 10 mesh で各回 $2\sim3$ ベッセル、17 mesh で各回 $3\sim4$ ベッセル、33 mesh 0 1 回目に 1 ベッセルあった。また、上限を超えたものはなかった。

試験開始 6 時間後の放出率が 75%を下回ったものは 17 mesh の 1 回目において 1 ベッセルあったが、その他 は全て 75%以上であった.

2. 試験開始2時間後の放出率の多重比較

メッシュ数と放出性の相関を確認するため、試験開始 2時間後における3種類のスクリーン各3回実施した結果 (3群,n=18) について、有意水準5%(危険率 P=0.05)で一元配置分散分析を行った。その結果、P値は0.05より小さくなり、各スクリーン間の結果に有意差が認められた。

さらに、有意差のあるスクリーンを明らかにするため、 有意水準5%でTukey法による多重比較を行った。その結 果、10 meshと33 meshの比較においては有意差が認めら れなかったが、10 meshと17 mesh及び17 meshと33 mesh の比較において有意差が認められた(表2).

これより17 meshのスクリーンは他の2種類のスクリーンと比べて,試験開始2時間後における放出率が低くなり,メッシュ数と放出性の相関は得られなかった.

考 察

今回実施した試験結果から、スクリーンのメッシュ数の違いによる放出性との相関は確認できなかったが、放出性に影響を与える可能性のある要因はメッシュ数以外に多くあることがわかった.

まず,スクリーンのメッシュ数以外の規格(目開き, 線径, 目開き率) による影響が考えられた. スクリーン は同素材同メッシュ数であっても, その他の規格は同じ であるとは限らない. メッシュ数以外の規格の違いによ って,スクリーンの厚さ及び空隙率等が異なるため,同 じ10 meshであっても、メーカー使用品(規格の詳細は 不明) で実施した結果と今回の試験結果が異なっていた のではないかと考えられる. また, 33 meshは線径が細 いため、他の2種類のスクリーンと比べて厚さが薄かっ た. 厚さの薄いスクリーンは、時計皿及びスクリーンの 間に隙間が生じるため、試料を固定できず、それにより、 貼付剤の放出面とスクリーンの間の水流が乱れ、放出率 に影響を与えた可能性がある. 承認書に使用する器具の 詳細が明記されていないと、試験者が採用する器具によ って試験結果が変動し、貼付剤の品質を正確に把握する ことが困難となる.

次に、トランスダーマルサンドイッチの設置の仕方に よる影響が考えられた. 使用したトランスダーマルサン ドイッチは直径約90 mmであったため、半球状になっているベッセルの底からは約45 mmの高さに設置することになる。器具が水平に設置されているかは目視による確認で行うため、クリップの止め方によっては傾きが生じることもあった。四方田らりによると、パドル底部と製剤の間の距離が変化しても成分の放出速度に大きな差は認められないとされているが、林の報告にあるように、製剤に傾きがあると放出速度に差が生じることが懸念される。

さらに、試料投入時の気泡による影響が考えられた. メーカーから「試料投入時に放出面とスクリーンの隙間に気泡が混入すると、放出率に影響する可能性がある」との情報提供があり、気泡が混入しないように試料を試験液で馴染ませてから投入した.しかし、少量の気泡の混入は避けられず、放出率に影響を及ぼした可能性が考えられる

既に超高齢化社会を迎えた我が国では、加齢による疾病患者の増加は避けられない。宮崎ら ⁷⁾の報告にもあるように、投与が容易でかつ投薬の有無が確認できる貼付剤は、長時間作用し投与回数を減少できることから、高齢者に向けた需要が期待されている。また、高齢者だけでなく、広く一般に受け入れられやすい剤形であるため、速やかな実用化に向けて、製剤の品質確保はより重要になってくる。貼付剤の品質を正しく評価するため試験結果に影響を与える要因を少なくするよう試験方法、使用器具、また本例の場合においてはスクリーンの規格等の設定が不可欠である。そのため、承認書にはこれらについての詳細な情報の記載が必要である。

まとめ

- 1. 今回の実験では放出性に影響を与えた要因はメッシュ数以外のものが多く、結果として17 meshのスクリーンは他の2種類のスクリーンと比べて試験開始2時間後の放出率が低くなり、メッシュ数と放出性の相関は得られなかった.
- 2. 今回の事例では、放出性に影響を与えた可能性の ある要因として、スクリーンの規格(目開き、線径、目 開き率)、器具の設置方法、試料投入時の気泡の除去方 法等が考えられる.
- 3. 試験結果に影響を与える可能性のある要因を少なくするため、承認書には試験方法や使用器具等の詳細な情報の記載が必要である.

文 献

- 1) 一般社団法人レギュラトリーサイエンス学会: 医薬品製造販売指針2016, 105-120, 2016, じほう, 東京.
- 2)日本薬局方解説書編集委員会:第十七改正日本薬局方解説書,初版,D-671-D-678,2016,廣川書店,東京.
- 3) The United States Pharmacopeial Convention: *USP40-NF35 2017*, vol.1, 600-603, 2017, The United States

Pharmacopeial Convention, Rockville.

4) The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM): *European Pharmacopeia 9th Edition*, vol.1, 309-311, 2017, EDQM, Strasbourg.

5)四方田千佳子, 保立仁美, 伊豆津健一, 他: 医薬品研究, **38**(5), 235-241, 2007

6)林 守正:ファルマシア, **45**(12), 1231-1233, 2009 7)宮崎玉樹,合田幸広:薬剤学, **76**(3), 162-166, 2016

Drug Release Test of Transdermal Patches: Factors Affecting Drug Release

Ikuo SUZUKI^a, Kiyoko KISHIMOTO^a, Yoko ICHIKAWA^a, Miki SATOH^a, Jun'ichi NAKAJIMA^a, Jin SUZUKI^a and Takako MORIYASU^a

During our careful surveillance of the preparation of transdermal patches conducted by Tokyo Metropolitan Government in 2015, we encountered a case where the manufacturers adopted the paddle over disk method using a transdermal sandwich, which is one of the release test methods for the approval of drugs. Because the details of the instruments used were not provided, we tested the samples using commercial product examples provided by the US Pharmacopoeia.

The results of the tests revealed that the quantity of active ingredient released from the samples were minimal and did not conform to the standard range. Therefore, we inquired manufacturers about the details of the test methods used to evaluate drugs for marketing approval, and found that the mesh size of the screen used for the samples was different from that used for the commercial product. We retested the samples using the same type of screen used to evaluate drugs for marketing approval and discovered that the quantity of the active ingredient released from the samples was higher than that obtained using the previous test, and conformed to standard ranges.

Our results suggest that there is no correlation between the quantity of active ingredient released from the samples and the mesh size of the screen. However, it should be noted that the quantity of active ingredient released from the samples might be affected by various factors such as the standard of the screen, placement of the screen in the vessel and the method used to remove air bubbles when placing samples in the test medium. Moreover, we believe that it is necessary to describe the details of the test method used to analyze drugs for approval to reduce the potential effect of factors influencing the release test.

Keywords: transdermal patches, the quantity of active ingredient released from the samples, paddle over disk method, transdermal sandwich, screen, mesh size

Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan