

マイクロダイアリシス法を用いた溶出試験による徐放性医薬品製剤の品質評価

長井紀章, 村尾卓俊, 犬伏梨乃, 小西菜穂子, 伊藤吉将*

Quality Assessment for Sustained Release Pharmaceutical Preparations
by Dissolution Test Using Microdialysis-HPLC MethodNoriaki NAGAI, Takatoshi MURAO, Rino INUBUSE,
Nahoko KONISHI, and Yoshimasa ITO*
*School of Pharmacy, Kinki University, 3-4-1 Kowakae, Higashi-Osaka,
Osaka, 577-8502, Japan*

(Received November 26, 2010; Accepted December 21, 2010; Published online January 7, 2011)

Dissolution testing is a core performance test in pharmaceutical development and quality control. The conventional HPLC dissolution method (batch-sampling method) has many steps such as the filtration, collection and replenishment of sample solutions. We previously reported the dissolution test by using microdialysis methods (microdialysis-HPLC method) that can omit many steps. In this study, we investigated whether the microdialysis-HPLC method can be applied to quality assessment for sustained release preparations by a dissolution test. Calcium-channel blockers nifedipine tablets (20 mg) were used, and the test solution used was 0.2 M hydrogen phosphate-citric acid buffer (pH 6.8) with or without 1% sodium lauryl sulfate. In both test solutions, the microdialysis-HPLC method is able to accomplish continuous sampling of sample solutions, and the dissolution behaviors of original nifedipine tablets by the microdialysis-HPLC method were similar to that of the batch-sampling method. In contrast, the dissolution behaviors by the microdialysis-HPLC method were different between original nifedipine tablets and generic products, and the dissolution behaviors in the microdialysis-HPLC method tend to reflect the pharmaceutical design in comparison with the batch-sampling method. In addition, standard deviation in the microdialysis-HPLC method was lower than that of the batch-sampling method. We found that the recovery rate of nifedipine by the microdialysis-HPLC method was increased with the decrease in flow rate through dialysis probe. These findings provide significant information that can be used in pharmaceutical development and quality assessment for original and generic pharmaceutical products, which are sustained release preparations.

Key words—dissolution test; microdialysis; quality control; nifedipine; generic product

緒 言

わが国における国民医療費は2006年には33.1兆円を超え、現在、社会保障制度の根幹を揺るがすほどの情勢となりつつある。したがって、近年国民医療費の抑制が大きな課題として挙げられている。この国民医療費の抑制における取り組みの1つとしてジェネリック医薬品の活用が知られている。ジェネリック医薬品は、先発医薬品（先発品）の特許期限が切れた後に市販される医薬品であり、薬効成分、含量及び効能などが先発品のそれと同一で販売され、先発品の代替が可能である。¹⁾さらに、このジェネリック医薬品は、物理化学的性質を評価するた

めの規格試験、安定性を評価するための加速試験及び薬物動態を評価するための生物学的同等性試験を行うことで製造販売承認の取得が得られ、先発品のように臨床試験の実施は免除されている。このため先発品と比較し、ジェネリック医薬品の製造承認販売に関する審査期間は短く、研究開発費も安価となり、ジェネリック医薬品の薬価は先発品に比べ格段に安く設定されている。しかしながら、わが国においては、ジェネリック医薬品の効果、製剤自身の純度や品質に対する「懸念」がまだまだ完全には取り除けていないのが現状である。²⁻⁶⁾また、近年のジェネリック医薬品販売促進により、臨床では経時的な溶出率が重要と考えられる徐放性製剤の先発品とジェネリック医薬品の生物学的同等性も問題視されている。²⁻⁶⁾これらの背景から、ジェネリック医薬品

近畿大学薬学部製剤学研究室

*e-mail: itoyoshi@phar.kindai.ac.jp

の普及にはこれまでより正確な製剤品質や純度の評価法の確立と先発品との生物学的同等性をより明確にすることが重要と考えられる。

溶出試験は製剤間の品質を評価するために用いられる日本薬局方記載の試験法である。日本の「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」では、経口固形製剤に対して溶出試験の実施が必要とされる場合の規定があり、⁷⁾ 全体的に類似した溶出挙動が望まれる。近年の溶出試験法としては、ベッセル内溶液をろ過後 HPLC による定量法が用いられている [Fig. 1(A)]。この方法は HPLC により主薬の検出を行うため、複数の成分、吸収のある賦形剤、微量成分がある場合に正確な定量及び純度確認が可能である。また、短時間間隔 (約 2 分間隔) での測定も可能であり、ジェネリック医薬品を含んだ製剤の品質及び生物学的同等性の検証に非常に有効な方法として用いられている。しかし、この試験法は一定間隔でベッセル内から採取した溶液をろ過後 HPLC にて測定するため、ベッセル内からの溶液採取及び補充や溶液の濃度補正計算が必要である [Fig. 1(A)]。そこで我々は、新規製剤評価法開発としてマイクロダイアリシス法を用いた溶出試験法 [マイクロダイアリシス導入法, Fig. 1(B)] を確立

し報告した。⁸⁾ 本研究では、このマイクロダイアリシス導入法の薬物回収率を改善するとともに、本法を用い、徐放性医薬品に対する品質評価への適応性について検討を行った。

実験方法

1. 先発品及びジェネリック医薬品の薬効成分及び剤形の選択 マイクロダイアリシス導入法による溶出試験の検討には、医療現場で汎用され、さらに特殊な製剤設計が施されているニフェジピン徐放性製剤 (持続性 Ca 拮抗剤) を用いた。この剤形及び主薬含量は、対象ジェネリック医薬品の中で最も多い 20 mg 錠を選択した。本研究では、先発品を含めたこれらニフェジピン錠計 3 種類 [先発品, アダラート CR (Lot No. G217); ジェネリック医薬品 A, ニフェジピン CR (Lot No. JC01B); ジェネリック医薬品 B, コリネール CR (Lot No. LU1201)] について検討を行った。

2. 溶出試験法 溶出試験は、TOYAMA 社製溶出試験器 (NTR-1000) を用い、従来法による HPLC を用いた溶出試験 [バッチサンプリング法, Fig. 1(A)] 及びマイクロダイアリシス法を用いた溶出試験法 [マイクロダイアリシス導入法, Fig. 1(B)] の 2 種類について検討した。両方法とも、日本薬局方の試験法に準じて行い、パドル法 (50 回転/分) を用いた。また、試験液は Sakurai らの方法に従い、徐放性製剤の溶出試験に多用される日本薬局方記載溶出試験第 2 液 (pH 6.8 緩衝液) 及び pH 6.8 緩衝液に 1% ラウリル硫酸ナトリウムを添加したもの (界面活性剤含有液) を用いた。⁹⁾ バッチサンプリング法ではベッセル内溶液採取は医薬品投入後 2 時間間隔で行い、採取量は注射筒にて 1 回 5 ml で行った。また、採取分と同量・同温度の試験液を補充した。試験液採取は、日本薬局方に従い、試験液面とパドルの上端との中間で、容器壁から 10 mm 以上離れた位置から行った。この採取液をフィルター (Minisart® CE, cellulose acetate, 0.45 µm, Sartorius) にてろ過後 HPLC (JASCO 社製, LC-Net II/ADC system, 送液ポンプ PU-2089Plus, 検出器 UV-2075Plus) にてニフェジピン濃度を測定した。マイクロダイアリシス導入法では、オートインジェクター EAS-20 (エイコム) に接続された再生セルロース膜製透析プローブ (A-I-20-03, 深さ

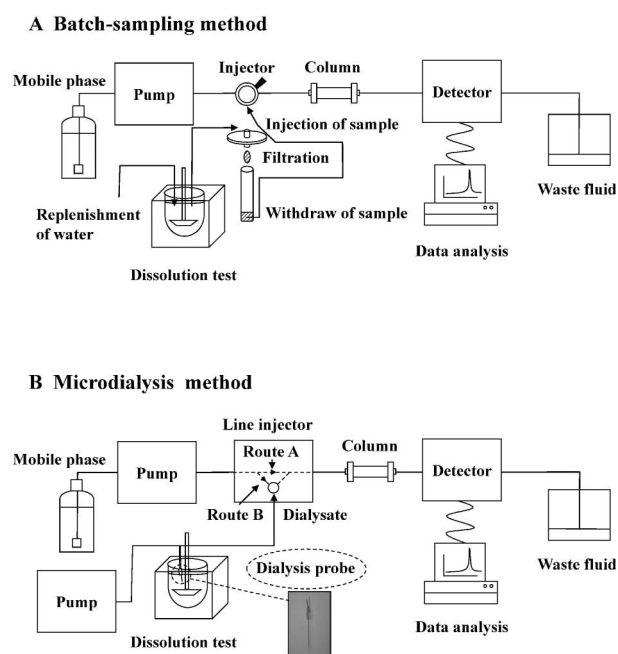


Fig. 1. Diagrams of Dissolution Test by Batch-sampling Method (A) and Microdialysis Method (B)

The diagrams have been reported in Ref. 8 and were represented for introduction of the batch-sampling method and microdialysis method.

20 mm, 膜長 3 mm, プローブ部内径 0.04 mm, エイコム) をベッセル内に挿入し, 他方から ESP-32 (エイコム) にて水を送液することで, ラインインジェクターへ試験液の注入を行い, HPLC にてニフェジピンの測定を行った. この際, 本法の薬物回収率を改善すべく, ESP-32 による透析プローブへの送液速度 0.1–5 $\mu\text{l}/\text{min}$ について検討を行った. HPLC による測定は, ラグタイム (透析プローブから HPLC までのサンプルの移動時間) を考慮し, 透析プローブと HPLC を結ぶチューブ (内容量 8 μm) を通り溶液が HPLC に到達した時間を 0 分液とした. また, 透析プローブ設置場所は, 日本薬局方試験採取場所に従い, 試験液面とパドルの上端との中間で, 容器壁から 10 mm 以上離れた位置とした. 測定は 20 分間隔で行い, 医薬品の主薬が完全に溶出するまで行った. HPLC によるニフェジピン測定は以下の条件にて行った. カラムは, Inertsil ODS-3 (3 μm , 2.1 \times 50 mm, ジーエルサイエンス) を用い, 室温にて移動相 ($\text{CH}_3\text{OH} : 0.01 \text{ M Na}_2\text{HPO}_4$ (pH 6.1) = 500 : 500 by vol.) で平衡化した. 移動相の流速は 0.25 ml/min とし, 検出器 UV-2075Plus (JASCO) にて 235 nm の紫外部吸収を測定した. また, 先発品及びジェネリック医薬品から得られたデータは溶出試験開始前にニフェジピン標準品 (和光純薬社製) 及び従来法やマイクロダイアリシス導入法にてそれぞれ作成したニフェジピン検量線から実濃度を算出した. 本溶出試験は 20 mg のニフェジピン錠を用い, 試験液量は日本薬局方に従って 900 ml として行ったため, ニフェジピン錠中主薬が完全に溶解した際のニフェジピン濃度理論値は 22.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となる. したがって, 本論文ではニフェジピン濃度 22.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を溶出率 100% として表した. また, バッチサンプリング法ではサンプル採取及び補充を考慮し濃度補正を行った. 実験は 6 回繰り返し, 実験結果は平均値 \pm 標準誤差 (S.E.) で表した. また, 標準偏差を用いて溶出試験時における錠剤間の “ばらつき” を比較検討した.

結 果

1. 送液速度の違いがマイクロダイアリシス導入法の薬物回収率に与える影響 Figure 2 には透析プローブへの送液速度変化によるニフェジピン回収率について示す. pH 6.8 緩衝液 [Fig. 2(A)] 及び

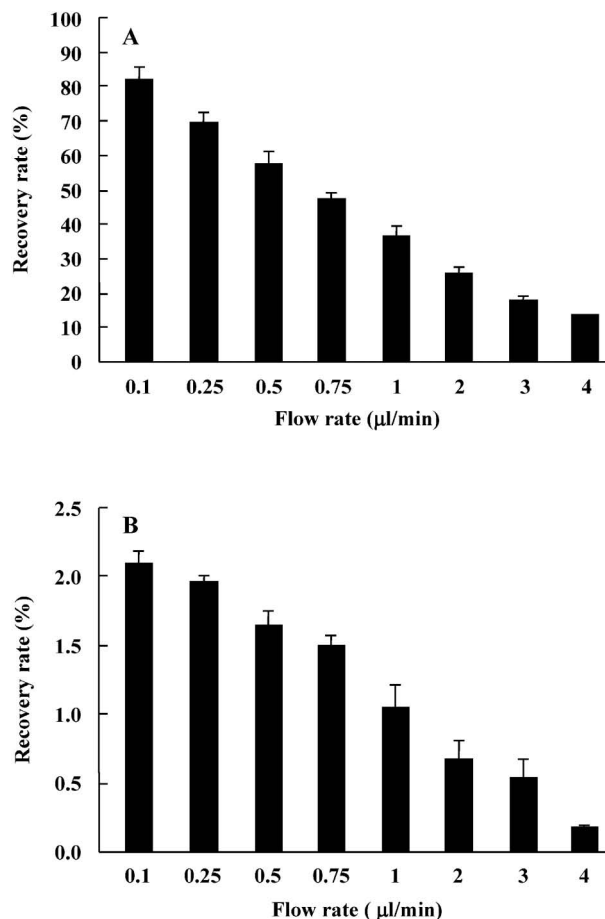


Fig. 2. Effect of Flow Rate on Recovery Rate of Nifedipine by Microdialysis-HPLC Method

A, pH 6.8 solution; B, pH 6.8 solution containing 1% sodium lauryl sulfate. The data are presented as means \pm S.E. of 4–8 experiments.

界面活性剤含有液 [Fig. 2(B)] いずれにおいても, 送液速度の低下とともにニフェジピン回収率の増加が認められた. 一方, pH 6.8 緩衝液では送液速度 1 $\mu\text{l}/\text{min}$ で約 36.3%, 界面活性剤含有液では送液速度 1 $\mu\text{l}/\text{min}$ で約 1.0% の薬物回収率であり, pH 6.8 緩衝液と比較し界面活性剤含有液でその薬物回収率は低値を示した. また, これら界面活性剤含有液中での薬物回収率は, 界面活性剤であるラウリル硫酸ナトリウムの含有濃度にしたがって減少した (Fig. 3).

2. マイクロダイアリシス導入法によるニフェジピンの品質評価 Figure 4, 5 は試験液に pH 6.8 緩衝液 (Fig. 4) 又は界面活性剤含有液 (Fig. 5) を用いた際のバッチサンプリング法及びマイクロダイアリシス導入法によるニフェジピン溶出挙動を示す. 今回用いた 3 種のニフェジピン錠いずれにおいても, pH 6.8 緩衝液では実験終了時である 16 時間後における溶出率は約 40% 程度であったが, 界面

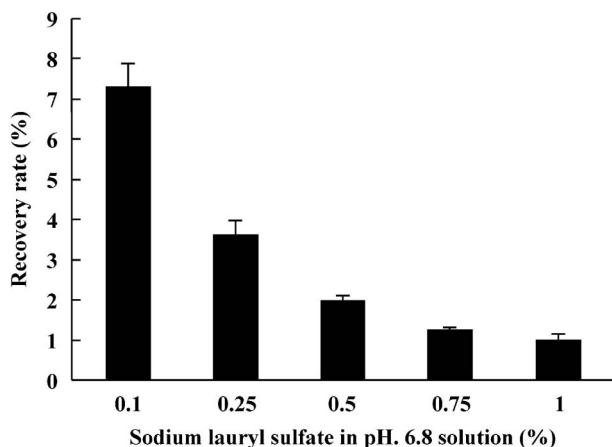


Fig. 3. Effect of Sodium Lauryl Sulfate on Recovery Rate of Nifedipine by Microdialysis-HPLC Method

The data are presented as means \pm S.E. of 6 experiments.

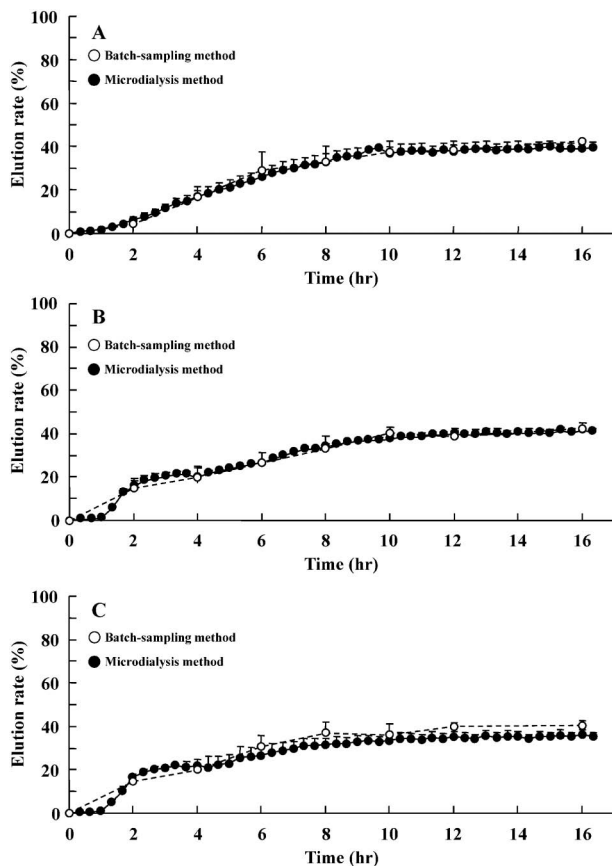


Fig. 4. Comparison of Dissolution Rate Using pH 6.8 Solution between Batch-sampling and Microdialysis-HPLC Methods

A, original product; B, generic A tablet; C, generic B tablet. The data are presented as means \pm S.E. of 6 experiments.

活性剤含有液の溶出率は約 80% とニフェジピンの溶解度の増加が認められた。バッチサンプリング法及びマイクロダイアリス導入法間の比較では、

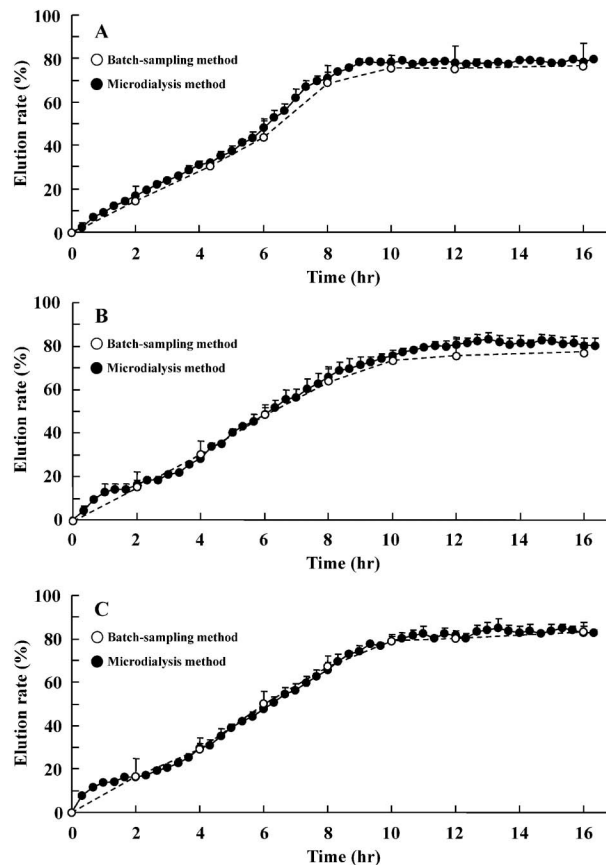


Fig. 5. Comparison of Dissolution Rate Using pH 6.8 Solution Containing 1% Sodium Lauryl Sulfate between Batch-sampling and Microdialysis-HPLC Methods

A, original product; B, generic A tablet; C, generic B tablet. The data are presented as means \pm S.E. of 6 experiments.

pH 6.8 緩衝液及び界面活性剤含有液両試験液において、先発品とジェネリック医薬品ともに同等の溶出挙動を示した。一方、マイクロダイアリス導入法ではバッチサンプリング法の結果と比較し、溶出時間 2, 4, 6 及び 8 時間の溶出率の“ばらつき” (標準偏差) は低値であった (Tables 1 and 2)。

Figure 6 はマイクロダイアリス導入法における先発品及びジェネリック医薬品間の溶出挙動の比較を示す。先発品は実験開始から薬物溶出が認められ、開始 10 時間でプラトーに達した。ジェネリック医薬品においても最終溶出量は同様であり、先発品と差はみられなかったが、プラトーに達するまでの過程で違いがみられ、pH 6.8 緩衝液では試験開始後 2-4 時間、界面活性剤含有液では試験開始後 40-60 分におけるジェネリック医薬品の溶出率は、先発品と比較し高値を示した。一方、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準判定で

Table 1. Comparison of Mean Dissolution Ratio and S.D. for Dissolution Testes Using pH 6.8 Solution between Batch-sampling and Microdialysis Methods

		Batch-sampling method		Microdialysis method	
		Mean (%)	S.D.	Mean (%)	S.D.
Original product	2 h	4.4	1.3	6.1	1.1
	4 h	17.0	4.4	17.0	2.7
	6 h	29.1	8.4	26.0	3.7
	8 h	32.9	7.2	32.6	3.9
Generic A tablet	2 h	14.5	3.9	15.9	2.7
	4 h	18.0	7.2	19.9	2.3
	6 h	26.6	4.9	26.8	0.6
	8 h	33.1	5.6	34.0	1.3
Generic B tablet	2 h	14.9	2.0	16.6	1.2
	4 h	19.4	3.1	21.9	3.1
	6 h	30.8	4.4	26.7	4.1
	8 h	37.3	4.0	31.4	2.8

The data are obtained from 6 experiments.

Table 2. Comparison of Mean Dissolution Ratio and S.D. for Dissolution Testes Using pH 6.8 Solution Containing 1% Sodium Lauryl Sulfate between Batch-sampling and Microdialysis Methods

		Batch-sampling method		Microdialysis method	
		Mean (%)	S.D.	Mean (%)	S.D.
Original product	2 h	14.6	6.5	16.9	0.5
	4 h	30.7	5.1	31.8	1.7
	6 h	44.0	8.3	48.0	3.1
	8 h	62.1	9.0	70.5	3.4
Generic A tablet	2 h	15.7	6.3	16.4	2.1
	4 h	30.6	5.7	28.1	0.9
	6 h	48.5	4.4	48.6	3.3
	8 h	64.3	6.3	65.9	3.8
Generic B tablet	2 h	16.8	8.1	16.3	1.1
	4 h	29.2	5.1	29.5	2.3
	6 h	50.4	5.2	47.5	2.0
	8 h	67.5	4.8	65.6	3.6

The data are obtained from 6 experiments.

は、今回試験したジェネリック医薬品は先発品と同等性が認められた。

考 察

マイクロダイアリス法は、微小透析プローブ（直径 0.2–0.5 mm）の半透膜の性質を利用して、物質を単純拡散により連続的に回収する方法である。

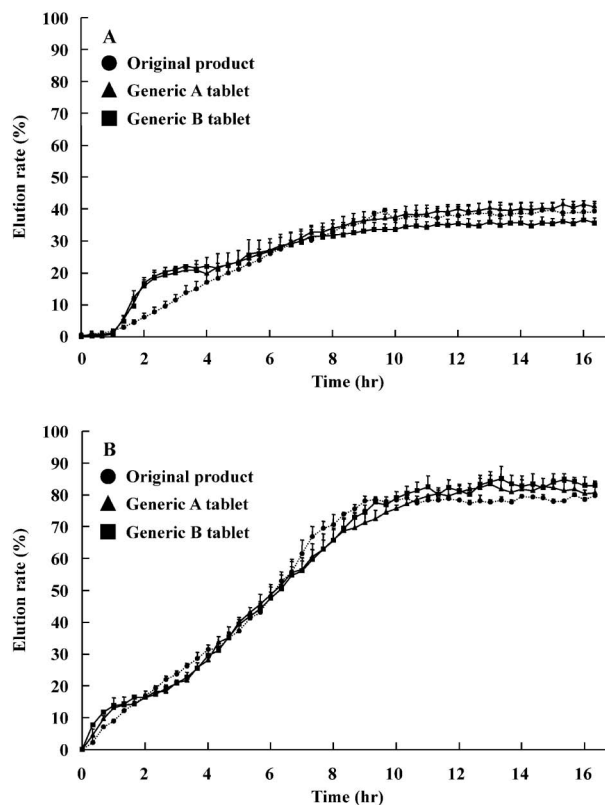


Fig. 6. Comparison of Dissolution Rate for Original and Generic Products of Nifedipine Tablet in Microdialysis-HPLC Method

A, pH 6.8 solution; B, pH 6.8 solution containing 1% sodium lauryl sulfate. The data are presented as means \pm S.E. of 6 experiments.

この透析プローブは分子量 5000–25000 Da 以下の物質を回収し、透析膜を介して得た試料はろ過や予備精製なしで簡便に分析を行うことができる。透析膜には多くの種類が存在し、低分子の物質の透析には再生セルロース、セルロースアセテート、ポリアクリロニトリル（神経ペプチド等の回収用）、ポリカーボネート等、透析膜の種類によって大きさや性質の異なった分子を回収することが可能である。われわれはこのマイクロダイアリス法を応用した製剤評価法開発として、新規溶出試験法（マイクロダイアリス導入法）の確立を行い報告した。⁸⁾ 本研究では、このマイクロダイアリス導入法の薬物回収率改善の工夫を行うとともに、本法による特殊な製剤設計が施されている放出制御製剤（徐放性医薬品）の品質評価の適応性について検討を行った。

溶出試験は日本薬局方に定められている試験法の1つで、錠剤やカプセルなどの内用固形製剤の品質を一定水準に確保し、併せて製剤間の著しい生物学的非同等性を防ぐことを目的として適用されてい

る。一般的に溶出試験液には pH 1.2–6.8 の緩衝液又は水が用いられる。一方、徐放性製剤への適応時には、測定物質の溶解度を高める目的で、pH 6.8 緩衝液にポリソルベート 80 やラウリル硫酸ナトリウムなどの添加が行われる（界面活性剤含有液）。以前の報告で、pH 1.2–6.8 の緩衝液又は水において、マイクロダイアリス導入法が適応可能であることを明らかとしているため、本研究では回収率の増加を目指し、透析プローブ内を通過する液速度の違いが薬物回収率に与える影響について調べるとともに、マイクロダイアリス導入法が界面活性剤含有液において適応可能かについても検討を行った。pH 6.8 緩衝液及び界面活性剤含有液いずれの試験液においても、流速の低下に伴い HPLC ピーク面積の上昇が認められ、 $0.1 \mu\text{l}/\text{min}$ では約 82%であった。従来法（バッチサンプリング法）においても、一般的にろ過の際にフィルターへの薬物吸着が認められるため、ろ過初流を廃棄するなど薬物回収率を高める工夫がなされている。本研究でも、ろ過初流を廃棄する（試験液採取 5 ml 中 4 ml を初流として廃棄）という工夫を行い、薬物回収率の測定を行った。Sartorius 社製 Minisart[®] CE (cellulose acetate, $0.45 \mu\text{m}$) にてろ過を行い、ろ過後の薬物回収率を測定したところ $87.9 \pm 2.3\%$ （平均値 \pm 標準誤差, $n = 6$ ）であった。したがって、流速を変化させることでマイクロダイアリス導入法の薬物回収率を、従来法と同程度とすることが可能となった。一方、界面活性剤含有液では、従来法ではフィルターろ過後の薬物回収率は $76.9 \pm 4.5\%$ （平均値 \pm 標準誤差, $n = 6$ ）であったが、本法では試験液に pH 6.8 緩衝液を用いた場合と比較し、その回収率は大幅な低値を示した (Fig. 2)。また、この界面活性剤含有液中での薬物回収率は、界面活性剤であるラウリル硫酸ナトリウムの添加濃度の増加にしたがって減少した (Fig. 3)。さらに、徐放性製剤の溶出試験で用いられる他の界面活性剤として Tween80 に着目し、0–1.0% Tween80 を含む試験液及びマイクロダイアリス導入法を用い、薬物回収率の変化を測定したところ、ラウリル硫酸ナトリウムの結果 (Fig. 3) 同様、添加濃度の増加にしたがって薬物回収率の減少が認められた (0.1%, 6.1 ± 0.6 ; 0.25%, 5.4 ± 0.8 ; 0.5%, 3.3 ± 0.2 ; 0.75%, 2.3 ± 0.2 ; 1.0%, 1.5 ± 0.2 %, 平均値 \pm 標準誤差, $n = 6$)。これらラウリル硫

酸ナトリウム及び Tween80 等の界面活性剤分子は親水性基を頭に持ち、疎水性基を尾に持つ両親媒性物質である。水溶液中ではミセルと呼ばれる集合がみられ、界面活性剤の溶解補助作用は、このミセルが難溶解性物性を取り囲むことによるものである。本研究で用いたニフェジピンもまた難溶解性薬物であり、界面活性剤の添加によりニフェジピンの溶解度が増加したことから (Figs. 4 and 5), ベッセル内溶液でニフェジピンを中心としたミセル形成がなされていることがわかる。したがって、pH 6.8 緩衝液と比較し、界面活性剤含有液での薬物の低回収率は、界面活性剤がミセルを形成することにより、薬物の透析プローブ透過性が低下し、結果として薬物回収率が減少したものと示唆された。このマイクロダイアリス導入法の回収率をさらに高めるためにはプローブ膜細孔の拡大などが考えられ、現在検討を進めているところである。一方で、これら界面活性剤含有試験液を用いた際においても、HPLC 法による分析は十分可能であったことから、再生セルロース膜を用いた透析プローブは、日本薬局方記載溶出試験法で用いられる試験液いずれにおいても適用可能であることが明らかとなった。

界面活性剤を試験液に用いた条件下でもマイクロダイアリス導入法が使用可能であることが明らかとなったため、ついで本法を用い徐放性医薬品の品質評価の適応性について検討を行った。先発品及びジェネリック医薬品は医療現場で汎用され、さらに特殊な製剤設計が施されているニフェジピン徐放性製剤を用いた。また、本研究では、薬物回収率及び HPLC への注入量を考慮し流速 $1 \mu\text{l}/\text{min}$ を用いて試験を行った。同測定時間でのマイクロダイアリス導入法とバッチサンプリング法の溶出率は、pH 6.8 緩衝液及び界面活性剤含有液にかかわらず 3 種医薬品すべてにおいて差は認められなかった (Figs. 4 and 5)。一方、マイクロダイアリス導入法を用いた先発品及びジェネリック医薬品の溶出挙動の比較 (Fig. 6) では、実験開始 4 時間以降では先発品とジェネリック医薬品間で差はみられなかったが、実験初期では、先発品とは異なる溶出挙動がジェネリック医薬品で観察された。また、この実験初期時における溶出挙動の違いは、界面活性剤含有液においても観察された。本研究で用いたニフェジピン先発品は有核二層錠である。一方、ジェネリッ

ク医薬品はフィルムコーティング錠と放出制御のために特殊な製剤設計が施されている。有核二層錠は、ゆっくり溶出する外層部と早い溶出がみられる内核部からなり、外層部に含まれるニフェジピンが徐々に溶出し、外層部の溶出が終わった後、内核部に含まれるニフェジピンが徐々に溶出することにより、溶出制御がなされている。フィルムコーティング錠では、まず主薬コーティング層中のニフェジピンが先に溶出し、溶出制御層が表面に露出する。その後、溶出制御層を通して浸透する外液により、錠剤が特異的の形状に膨潤し、錠剤側面からニフェジピンが徐々に溶出することにより制御がなされている。本法（マイクロダイアリシス導入法）では透析プローブにより連続的に溶液の採取を行うため、これら製剤設計の違いが先発品とジェネリック医薬品の溶出挙動に反映したものと考えられた。一方、本研究では界面活性剤含有液においても、実験終了時の平均溶出率は80%程度であり、100%に到達しなかった。しかし、バッチサンプリング法及びマイクロダイアリシス導入法ともに溶出試験開始30時間後の先発品溶出率は100%に到達した（バッチサンプリング法、 100.7 ± 1.6 ；マイクロダイアリシス導入法、 99.8 ± 0.7 , %, $n=6$ ）。この結果は、16時間と長い溶出試験実施にもかかわらず溶出の過程であったため、実験終了時の溶出率が約80%であることを示した。

今回の先発品の試験において、pH 6.8 緩衝液では平均溶出率は50%に達していなかったが、界面活性剤含有液では平均溶出率は80%以上であった。「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の同等性の判定では、標準製剤が平均50%に達しないとき、標準製剤が平均溶出の1/2を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ の範囲内にあることと示されている。また、標準製剤が平均80%以上溶出する場合、標準製剤の平均溶出率が30%、50%、80%付近の適当な3時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲内にあることと示されている。本研究では先発品に対してジェネリック医薬品で上記「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の同等性の判定を満たしており、今回のジェネリック医薬品と先発品では同等性が認

められた。

また、本法ではバッチサンプリング法と比較し、同ロットの製剤及び検出器を用いたにもかかわらず、溶出率の“ばらつき”（S.D. 値）が低値を示すという優れた点が認められた（Tables 1 and 2）。従来の溶出試験法では、各時間毎に溶液を採取するのに対し、本法では透析プローブにより連続的に溶液の採取を行うため、従来法のような試験液採取工程が簡略化されている。従来法と比較して、マイクロダイアリシス法での“ばらつき”低下はこれら試験液採取工程時に生じる“ばらつき”が工程の簡略化により除かれたことに起因するものと考えられる。

以上、本研究では新規製剤評価法開発として、マイクロダイアリシス導入法を用いた溶出試験法の確立を行った。この方法は、近年のベッセル内溶液のろ過を必要とするHPLCによる溶出試験法とは異なり、マイクロダイアリシスに連結したHPLCを用いることでろ過工程を連続的に行い、ほとんど溶出液に濃度変化を与えず経時的な試験が可能となった。また、従来法（バッチサンプリング法）と比較し、より“ばらつき”の少ない測定が可能であるとともに、経時的な測定が可能であるマイクロダイアリシス導入法は、従来法と比較し製剤設計の違いによる溶出挙動の異なりを明確化し易いという特徴を有している。これらの結果は、マイクロダイアリシス導入法を用いることで、ニフェジピン錠の先発品及びジェネリック医薬品間での溶出挙動を従来法より正確に判定することが可能であるとともに、本法が徐放性製剤の品質評価にも有用であることを示唆する。

REFERENCES

- 1) Ogata H., *Yakkyoku*, **57**, 15–23 (2006).
- 2) Kusumoto M., *Yakkyoku*, **53**, 2791–2804 (2002).
- 3) Honda T., *J. Exp. Med.*, **210**, 133–135 (2004).
- 4) Tokushima Y., Raku M., Kono E., Toyota K., Sogawa M., Takasugi M., *Yakuji Shinpo*, **2122**, 1119–1123 (2000).
- 5) Nakamura Y., Fukuoka M., Kayano Y., Goto N., Wakiya Y., Masada M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **31**, 158–163 (2005).
- 6) Onoda M., Kanematsu M., Kitamaru T., Sakai T., Sakagami K., Tanaka K., Hamahata

- Y., Hirooka T., Fujii K., Matsuda M., Miki H., Mashimo H., Hada R., Arakawa Y., *Yakugaku Zasshi*, **127**, 1159–1166 (2007).
- 7) “Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products.”: <http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>, National Institute of Health Science, cited 25 November, 2010.
- 8) Nagai N., Murao T., Ito Y., *Yakugaku Zasshi*, **129**, 1515–1521 (2009).
- 9) Sakurai M., Naruto I., Matsuyama K., *Yakugaku Zasshi*, **128**, 819–826 (2008).