6.12　皮膚に適用する製剤の放出試験法

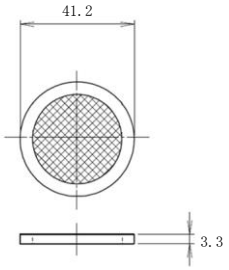
本試験法は，皮膚に適用する製剤からの医薬品の放出性を測定する方法を示し，放出試験規格に適合しているかどうかを判定するために使われるものである．これらの製剤では，医薬品の有効性と放出性の関係は個々の製剤特性に依存するため，本試験法は，製剤ごとの品質管理に有効な試験法である．特に，経皮吸収型製剤等では，有効成分の放出挙動の適切な維持管理が必要である．

1.　パドルオーバーディスク法

1.1　装置

装置は，溶出試験法〈*6.10*〉のパドル法の装置を用い，パドルと容器の他に，試料を容器の底に沈めるために，通例，図6.12-1に示すようなステンレス製(SUS316)の125 μmの目開きの網でできたディスクを使用する．必要に応じて，図6.12-1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．試料を貼り付けたディスクは，パドルの攪拌翼の底部と平行に設置する．パドルの攪拌翼の底部とディスクの表面の距離は，別に規定するもののほか，25±2 mmとする(図6.12-2).

その他，装置の適合性や試験液の取扱い等に関しては，原則として溶出試験法〈*6.10*〉に従う．



数字はmmを示す.

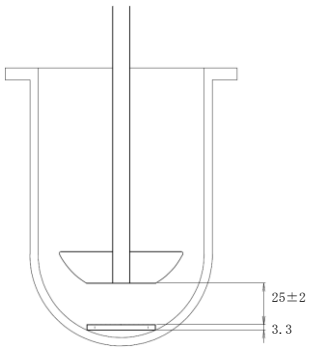
図6.12-1　パドルオーバーディスクの仕様例

1.2　操作

ディスクを入れない状態で，規定された容量の試験液を容器に入れ，試験液の温度が32±0.5 ℃になるまで待つ．試料をできるだけ平らになるように，両面テープ等を用いた適切な方法で放出面が上になるようにディスクに固定する．試料は，裁断することにより試料の機能が損なわれない場合には，適切な大きさに正確に計って切った試料を，放出試験に使用してもよい．必要に応じて，製剤の形状変化を抑えるために多孔性の膜を放出面に貼り付けることができる．使用した膜に関しては，試験法に，疎水性，親水性の別や孔径等を明記する．膜を使用する場合には，膜と放出面の間に気泡が入らないように注意する．

容器の底部に，ディスクを試料の放出面が上になるように，パドル翼の底部や試験液面と平行に設置する．設置後速やかに，規定された回転数でパドルを回し，規定された間隔で又は規定された時間に，試験液の上面とパドルの攪拌翼の上面との中間で容器壁から10 mm以上離れた位置から，試験液を採取する(注：複数回の試験液の採取が規定されている試験では，採取された量と等しい容量の32 ℃の試験液を補充するか又は試験液の補充が必要ない場合には計算するときに容量変化を補正する．試験中，容器にはふたをし，適度な間隔で容器内の試験液の温度を確認する)．規定された分析法を用いて放出した有効成分量を測定する．

試料を沈めるための部品の形状や素材が図6.12-2と異なるものを使用し，ほぼ同様の操作を行う場合には，パドルオーバーディスク法とみなせるが，使用する部品に関する情報を明記する．



数字はmmを示す.

図6.12-2　パドルと容器の状態

2.　シリンダー法

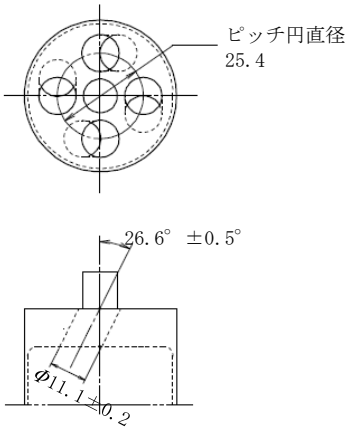
2.1　装置

装置は，溶出試験法〈*6.10*〉のパドル法の装置のうち，容器はそのまま使用し，パドルは図6.12-3-1及び図6.12-3-2に示すようなシリンダー回転部品に置き換えて試験を行う．シリンダーは，化学的に不活性なステンレス(SUS316)等を用い，表面を電解研磨する．図6.12-3-2 (A)に円筒形の追加部品を取り付けて図6.12-3-2 (B)と同じサイズになるようにしたものも用いることができる．容器底部とシリンダー下部の距離は，25±2 mmとする．その他，装置の適合性や試験液の取扱い等に関しては，溶出試験法〈*6.10*〉に従う．

2.2　操作

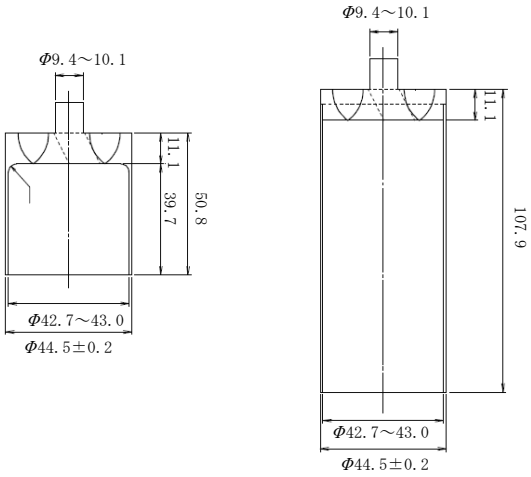
規定された容量の試験液を容器に入れ，試験液の温度が32±0.5 ℃になるまで待つ．試料から保護シートを取り除き，両面テープ等を用いた適切な方法で，放出面が外側を向くようにシリンダーに試料を固定する．必要に応じて，多孔性の膜を放出面に貼り付けることができる．使用した膜に関しては，試験法に疎水性，親水性の別や孔径等を明記する必要がある．

シリンダーを溶出試験装置に取り付け，速やかに，規定された回転数でシリンダーを回転させる．規定された間隔で又は規定された時間に，試験液の上面とシリンダーの底部との中間で容器壁から10 mm以上離れた位置から，試験液を採取する(注：複数回の試験液の採取が規定されている試験では，採取された量と等しい容量の32 ℃の試験液を補充するか又は試験液の補充が必要ない場合には計算するときに容量変化を補正する．試験中，容器にはふたをし，適度な間隔で容器内の試験液の温度を確認する)．規定された分析法を用いて放出した有効成分量を測定する．



数字はmmを示す.

図6.12-3-1　シリンダー回転部品の上部構造



(A)短いシリンダー　　(B)長いシリンダー

数字はmmを示す.

図6.12-3-2　シリンダー回転部品

3.　縦型拡散セル法

3.1　装置

装置は，二つのチャンバーに分かれた縦型の拡散セルから成り，二つのチャンバーはクランプによって固定されている．縦型拡散セルの例を図6.12-4に示す．これらのセルは，ガラス，プラスチック等の化学的に不活性で分析を妨害しない材質を使用する．

3.2　操作

規定された容量の試験液をあらかじめ回転子を入れたレセプターチャンバーに入れ，試験液の温度を32±1.0 ℃に保つ．必要に応じて多孔性の膜を放出面に貼り付けることができる．使用した膜に関しては，疎水性，親水性の別や孔径等を明記する必要がある．試料をドナー側に均一に設置し，速やかに一定の回転数でマグネチックスターラーにより回転子を回転させる．規定された間隔で又は規定された時間に，試験液を採取する．サンプリング時には試験液内に泡が入らないようにする．規定された分析法を用いて試験液中に放出した有効成分量を測定する．その他の試料についても同様の操作を行う．

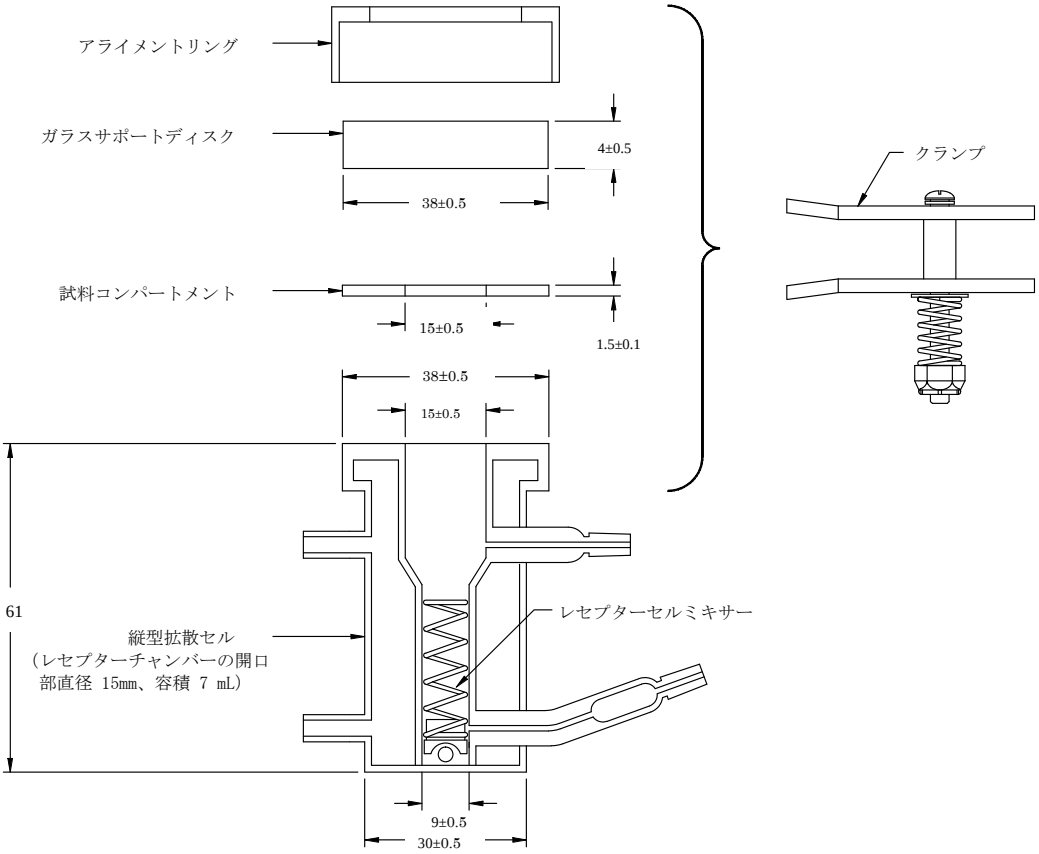
4.　試験液

試験液には，通常，pH 5～7の範囲における任意の緩衝液(イオン強度0.05程度)を用いる．必要に応じて，界面活性剤の添加，pHの変更，イオン強度の変更を行っても良い．試料の形状に影響を及ぼさなければ，水－アルコール混液，有機溶媒等を用いることができる．

5.　判定法

医薬品各条には，試験液採取時間における試料からの放出率の規格幅を記載する．

別に規定するもののほか，試料からの有効成分の放出率が判定基準表6.12－1を満たすときに適合とする．L_1又はL_2を満たさない場合には，L_3まで試験を行う．各時点の放出率の限度は，表示量に対する百分率で表されている．限度値は，規定された各試験液採取時間でのそれぞれの放出率の値である．複数の範囲が示されている場合は，それぞれの範囲で判定基準を適用する．



数字はmmを示す.

図6.12-4　縦型拡散セルの例

判定基準表6.12-1

水準	試験個数	判定基準
L_1	6	全ての個々の放出率が，規定範囲内(限度値も含む)である.
L_2	6	12個(L_1＋L_2)の試料の平均放出率が規定された範囲内(限度値も含む)であり，かつ，個々の試料からの放出率は規定された範囲から表示量の±10 %を超えて外れるものがない.
L_3	12	2個(L_1＋L_2＋L_3)の試料の平均放出率が規定された範囲内(限度値も含む)であり，かつ，規定された範囲から表示量の±10 %を超えて外れるものが，24個のうち2個以下であり，更に，規定された範囲から表示量の20 %を超えて外れるものがない.