

L-ケフレックス顆粒の耐酸性と溶出性の評価<sup>\*1</sup>

上野和行, 福永敬三, 田中義一,  
杉本欣司, 平野善信, 尾崎照美  
国立大阪病院薬剤部<sup>\*2</sup>

**Evaluation of Dissolution and Acid-resistance of  
L-Keflex Granule<sup>\*1</sup>**

KAZUYUKI UENO, KEIZO FUKUNAGA, GIICHI TANAKA, KINJI SUGIMOTO,  
YOSHINOBU HIRANO, and TERUYOSHI OZAKI

Department of Pharmacy, Osaka National Hospital<sup>\*2</sup>

(Received January 27, 1981)

L-Keflex granule is a sustained release preparation of cefalexin in rapid release granules (30%) and enteric coated granules (70%). The acid-resistance and the dissolution pattern of this preparation were measured with the U. S. P. dissolution tester in the following test solutions: (a) pH shift test solution in consideration of pH levels of gastrointestinal tract: pH of the medium was designed to rise gradually from 2.3 to 3.7 in the first 150 min, rapidly from 3.7 to 6.2 in the subsequent 30 min, and gradually up to 6.9 after 300 min. (b) Test solutions at pH 1.2, 4.5, 6.0 and 6.5. The following results were obtained: 1) In the pH shift test solution, the calculative dissolution rate rapidly increased to 30% in the first 20 min, unchanged in the subsequent 200 min, and again rapidly rose to 100% after 280 min. 2) At pH 1.2 and 4.5, the calculative dissolution rapidly increased to 30% within 20 min, but the granules were not dissolved thereafter. At pH 6.0, the time required for 100% dissolution was about 140 min, and at pH 6.5, about 30 min. Thus, the dissolution of the rapid release granules and the acid-resistance and the dissolution of enteric coated granules were satisfactory, and the pH shift test method used above must be effective in a qualitative evaluation of granule preparations of such type.

## はじめに

セファレキシンは他の多くの経口抗生物質と同様、体内からの消失速度は比較的速いため、通常、臨床では1日6時間ごとの4回服用の処方なされる。

最近、このセファレキシン製剤で溶出 pH の異なる2種類のセファレキシン顆粒を配合した製剤、L-ケフレックス顆粒が市販された。これはセファレキシンの持続性製剤であって1日12時間ごとの服用でよく、患者にとつ

ても投薬上にとつても非常に都合のよい製剤であると思われる<sup>1,2,3)</sup>。

ところで、この持続性製剤は徐放性製剤のような時間に依存して溶出してくる、いわゆる Time-dependent な製剤ではなく、消化管の pH 変化に依存して溶出してくる、いわゆる pH-dependent な製剤である。すなわち胃溶性製剤と腸溶性製剤を3:7の割合に配合することによって有効血中濃度の持続化をはかったものである<sup>3)</sup>。

今回著者らはこのような pH-dependent な製剤に対して、前報<sup>3)</sup>と同様にその耐酸性および溶出性を総合的に評価すべく、経時的に pH を変化させる条件下および一定 pH 下において溶出試験を行ったので報告する。

<sup>\*1</sup> 日本薬学会第101年会(熊本, 1981)で発表。  
本報を「腸溶性顆粒製剤の品質試験」第2報とする。

<sup>\*2</sup> 大阪市東区法円坂町2-1; 2-1, Hoenzaka-machi, Higashi-ku, Osaka-shi, 540 Japan

## 実験方法

### 1. 試料

実験に使用した試料は、L-ケフレックス顆粒（塩野義製薬）500 mg 力価/g (1包) Lot. NU42 を使用した。

### 2. 測定機器

重量は島津直示天秤 L-DTP 型, pH は日立・堀場 F-7AD 型 pH メーター, 比色定量は島津 UV-100-02 型分光光度計で測定した。溶出試験は U.S.P. XX 収載の回転バスケット法（富山産業, TR-3S), 恒温槽は東洋製作所 ET-45 を使用した。

### 3. 重量偏差試験

「日局 9」錠剤の重量偏差試験法<sup>9)</sup>に準じて測定した。すなわち、試料分包 20 包をとりその重量を精秤した。

### 4. 溶出試験法および溶出液

U.S.P. 収載の方法に準じた。バスケット回転数は 100 rpm, 溶出液は恒温中  $37 \pm 0.5^\circ$  に維持した。溶出液は経時的 pH 変化試験液および一定 pH 試験液を用いた。

#### 4-1. 経時的 pH 変化試験液による溶出試験

試料が胃から腸に移行するのに伴う pH 変化を考慮した紀氏ら<sup>6,7)</sup>の報告を参考にし, pH-dependent な製剤の溶出試験に利用できるように考察した。すなわち, 最初の溶出液は pH 2.3 の溶液 (1 l 中塩化ナトリウム 2.0 g, 「日局 9」希塩酸 2.0 ml 含む) 900 ml を用い, 一定時間 15 分ごとに検液 5 ml をホールピペットで採取した。採取位置はバスケットの底から 0.2 cm で行った。そして採取後直ちに等容量の補充液を補充し, pH を徐々に移行させると同時に溶出液量を一定に維持した。補充液は最初の 4 回目 (1 時間) までは補充 I 液 (「日局 9」崩解試験法第 2 液: 1 l 中「日局 9」希塩酸 6.0 ml およびリン酸一水素ナトリウム 35.8 g 含む), 5 回目から補充 II 液 (1 l 中「日局 9」希塩酸 6.0 ml およびリン酸一水素ナトリウム 71.6 g 含む) を補充し, 計 300 分まで行った。試料はあらかじめ精密に重量を測定後, 1 包分 (1 包中 1000 mg, セファレキシンとして 500 mg 力価含有) をバスケットに入れ, 回転させながら溶液中に沈め規定の高さ, 底から  $2 \pm 0.2$  cm の位置に固定し, バスケットが溶出液面に触れた瞬間から溶出時間の測定を回始した。以上の操作により溶出液の pH は図 1 のように変化させた。

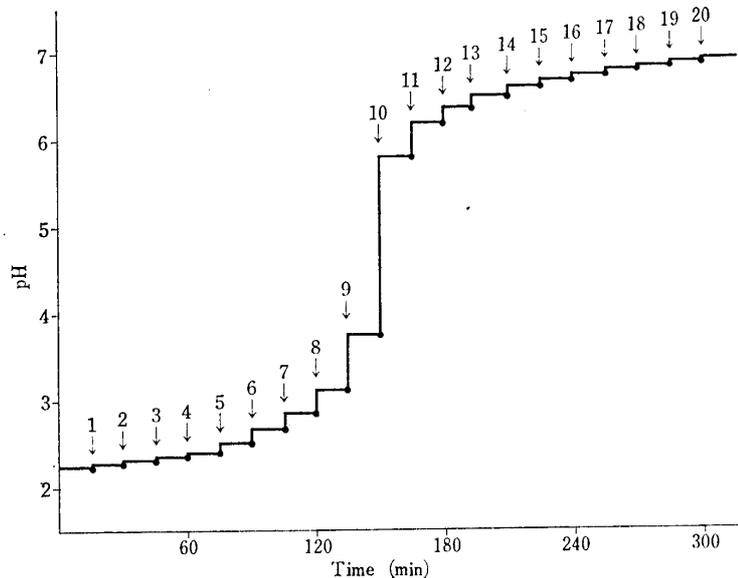


図 1. 経時的 pH 変化試験法における溶出液の pH 変化  
補充液: No. 1~4; 補充 I 液, No. 5~20; 補充 II 液

#### 4-2. 一定 pH 試験液による溶出試験

表 1 に示した 4 種類の試験液を用いて行った。操作法

は前述と同様に行った。サンプリング量は 2 ml とし, 同等量の溶出液を補充した。

表1. 一定 pH 試験法の溶出液

pH	溶出液組成
1.2	「日局9」崩解試験液, 第1液
4.5	0.1M-McIlvaine's buffer
6.0	0.1M-Phosphate buffer
6.5	0.1M-Phosphate buffer

### 5. セファレキシンの定量

検液をガラスフィルターG-3号でろ過後, 精製水にて10倍に希釈し波長 257 nm の吸光度を測定した。

### 実験結果および考察

#### 1. 重量偏差試験

重量偏差試験結果を表2に示した。その結果重量偏差はほとんどなく, 変動係数も0.83と小さく, 非常にすぐれた製剤であるということがいえる。

表2. 試料分包の重量偏差試験結果

n=20				
平均重量 mg	標準偏差 mg	最大値 mg	最小値 mg	変動係数 %
1013.2	8.4	1031.1	1001.1	0.83

#### 2. 溶出試験

腸溶性製剤の小腸上部で速やかに崩解する条件は色々検討され, *in vitro* の崩解試験では pH 5.0 で不変で, pH 6.0~6.5 で 7~15 分間に崩解するのが望ましいと報告されている<sup>8-10</sup>。そこでこのL-ケフレックス顆粒の溶出性に対して総合的な評価を試みる目的から, 経時的 pH 変化試験法および一定 pH 試験液において溶出試験を行った。

##### 2-1. 経時的 pH 変化試験法による溶出試験

消化管の pH 変化を考慮に入れて pH により溶出性が

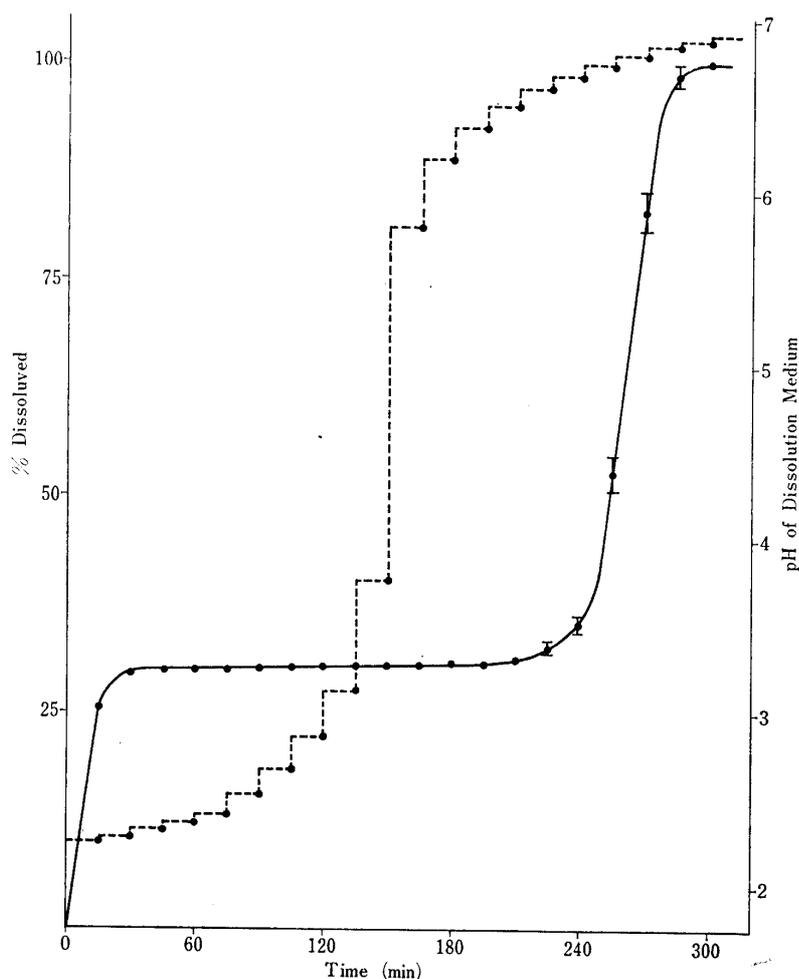


図2. 経時的 pH 変化試験法における溶出試験結果  
 $P < 0.05$ ,  $n = 8$

異なる製剤を組み合わせた、いわゆる pH-dependent な持続性製剤に対する試験法として、著者らは紀氏らの方法<sup>6,7)</sup>を参考にして、薬物が消化管中を通過していくモデルとしてより消化管中の pH に近づけた方法を考察した。このモデルにおける溶出試験結果を図 2 に示した。その結果、まず急激に速放性部分、すなわち胃溶性部分が溶出してきた。かつその溶出量は 30% であった。その後約 200 分までは新たな溶出は全く認められなかった。しかし 240 分を過ぎると再び急激に溶出(腸溶性部分)してきて、約 280 分ではほぼ 100% 溶出した。したがって、この試験法の溶出曲線から L-ケフレックス顆粒の胃溶性および腸溶性部分の比は正確に 3 : 7 であり、かつ胃溶性部分は速放性を示し、腸溶性部分の耐酸性および溶出性は非常にすぐれているということがわかった。

## 2-2. 一定 pH 試験液による溶出試験

胃溶性部分の溶出性および腸溶性部分の皮膜の耐酸性、溶出性を検討する目的と著者らの考察した経時的 pH 変化試験法との比較をする目的から、一定 pH 試験液 (pH 1.2, 4.5, 6.0, 6.5) を用いて溶出試験を行った。

図 3 には pH 1.2 および 4.5 における溶出試験結果を示した。その結果、ともに溶出開始後急激に 30% まで溶出したが以後 120 分経過後も全く変化がなかった。すなわち、胃溶性部分は 30% で速放性を示し、腸溶性部分の耐酸性は十分満足できるということがわかった。また経時的 pH 変化試験法の場合と全く同じ溶出パターンであることがわかった。

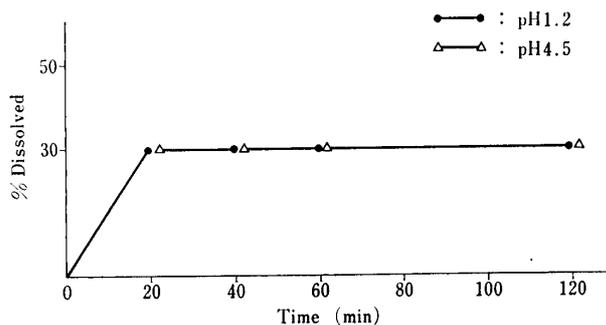


図 3. pH 1.2 および 4.5 試験液での溶出パターン

図 4 には、pH 6.0 における溶出試験結果を示した。その結果まず急激に胃溶性部分が溶出し、その後 60 分経過後一定の速度で腸溶性部分が溶出してくるということがわかった。100% 溶出の所要時間は約 130 分であった。

図 5 には pH 6.5 における溶出試験結果を示した。その結果 100% までほぼ直線的に溶出してくることがわかった。そして 100% 溶出の所要時間は約 30 分であった。また図 4 および図 5 の溶出パターンから、L-ケフレック

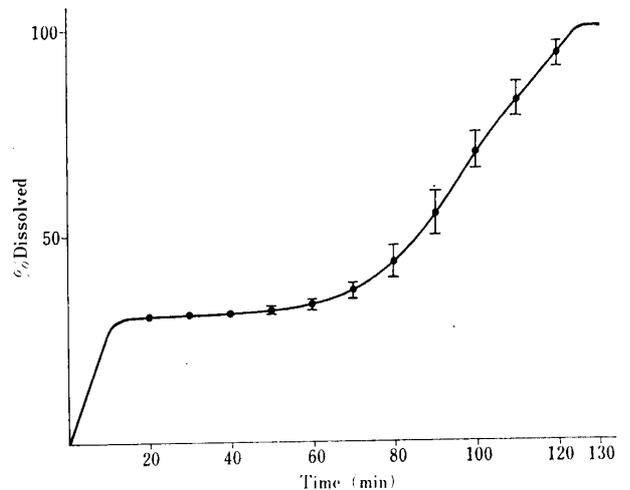


図 4. pH 6.0 試験液での溶出パターン  
P < 0.05, n = 5

ス顆粒の腸溶性部分の皮膜の溶解 pH 域は 6.0 ~ 6.5 付近にあることがわかった。そしてこの結果は、経時的 pH 変化試験法の場合の結果とよく一致することがわかった。

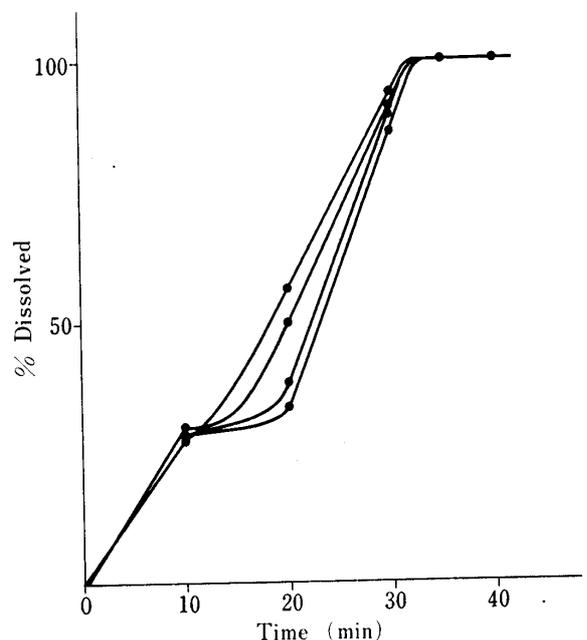


図 5. pH 6.5 試験液での溶出パターン

## 結 論

1. L-ケフレックス顆粒分包の重量偏差に関しては、十分満足できるということがわかった。
2. L-ケフレックス顆粒の胃溶性および腸溶性部分の比は正確に 3 : 7 であった。かつ胃溶性部分は速放性であり、腸溶性部分の耐酸性および溶出性は十分満足でき

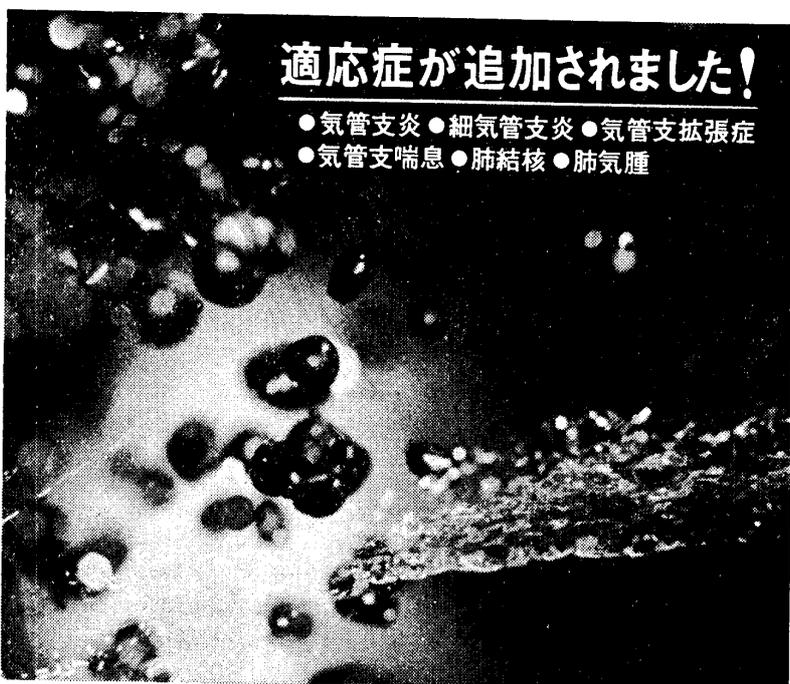
るものであるということがわかった。

3. 今回著者らが考察した経時的 pH 変化試験法は、Time-dependent な持続性製剤だけでなく、pH-dependent な製剤に関しても評価する手段として有効な試験法であるということがわかった。

文 献

- 1) J. S. Welles, et al.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 489-496, 1968.
- 2) Proc. 6th. Internat. Cong. Chemoth., Vol. I, pp. 543-547, 1969. (Tokyo)
- 3) The Japanese Journal of Antibiotics. 30 (8), pp. 631-638, (1977).

- 4) 上野和行, 福永敬三, 田中義一, 杉本欣司, 平野善信, 尾崎照美: 病院薬学, 7 (3), 158 (1981).
- 5) 日本公定書協会編: 第9改正日本薬局方, 第一部解説書, 広川書店, 東京, 1976.
- 6) 紀氏汎慮, 西井諭司, 山路 昭, 平岡栄一: 病院薬学, 3, 150 (1977).
- 7) 紀氏汎慮著: 医薬品の品質試験の実際, 医薬ジャーナル社, 1978.
- 8) 飯沼龍一, 遠山富也: 薬剤学, 21, 48 (1961).
- 9) 前川秀幸, 高岸 靖, 土居義男: 薬剤学, 30, 102 (1961).
- 10) 飯沼龍一, 葛谷有甫, 土田和男, 沢野昭三: JNHPA, 10, 223 (1974).
- 11) 佐藤 登, 宮本保男, 内山秀朗: 薬剤学, 36, 22 (1976).



適応症が追加されました!

- 気管支炎 ● 細気管支炎 ● 気管支拡張症
- 気管支喘息 ● 肺結核 ● 肺気腫

**適 応 症**

1. 手術後および外傷後の腫脹の緩解
- ※2. 次の疾患の喀痰喀出困難  
気管支炎、細気管支炎、気管支拡張症、  
気管支喘息、肺結核、肺気腫(※追加効能)

**用法・用量**

セアプローゼSとして、通常成人1回10~15mgを1日3~4回毎食後および就寝前に経口投与する。

本剤の体内での作用機序はなお解明されない点も多く、また、用量、効果の関係も必ずしも明らかにされていない。従って漫然と投与すべきでない。

**使用上の注意**

- 次の患者には慎重に投与すること。  
1) 血液凝固に異常のある患者 2) 重篤な肝障害のある患者
- 副作用  
1) 過敏症 ときに発疹・発赤等の過敏症状あらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。  
2) 消化器 下痢、胃痛、ときに食欲不振、胃部不快感、悪心・嘔吐等の症状があらわれることがある。  
3) 血液 ときに血痰があらわれることがある。
- 相互作用  
抗凝血剤との併用により、抗凝血剤の作用が増強することがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

消炎酵素剤

オノプローゼSA錠15mg

包装 1,400錠、4,000錠 薬価基準 (15mg) 1錠 61.10

[健保適用]

小野薬品工業株式会社

大阪市東区道修町2丁目14

810515