[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
 一般論文
 15 (1) 36~42 (1989)]

ニトログリセリン・ β -シクロデキストリン複合体舌下錠の 安定性及び生物学的同等性

井津源市*¹, 寺田 隆*¹, 二宮 宏*¹, 古田康彦*², 吉田功一*³,
 青山敏信*⁴, 堀岡正義*⁵

日本化薬株式会社医薬事業本部総合研究所*¹, 同臨床開発部*², 同学術部*³
 九州大学医学部附属病院薬剤部*⁴
 日本大学理工学部薬学科*⁵

Stability and Bioequivalency of Sublingual Tablet of Nitroglycerin • β -Cyclodextrin Complex

GENICHI IDZU*¹, TAKASHI TERADA*¹, HIROSHI NINOMIYA*¹, YASUHIKO FURUTA*²,
 KOUICHI YOSHIDA*³, TOSHINOBU AOYAMA*⁴, MASAYOSHI HORIOKA*⁵

Research Laboratories*¹, Clinical Research Department*², Scientific Affairs Department*³,
 Nippon Kayaku Co., Ltd
 Hospital Pharmacy, Kyushu University Hospital*⁴
 Department of Pharmacy, College of Science and Technology, Nihon University*⁵

(Received September 26, 1988)

Vaporization of nitroglycerin (TNG), thermoanalysis (DTA/TG) and X-ray diffractometry (X-RD) for the complex with TNG and β -cyclodextrin (TNG • β -CD) prepared by saturated solution method and kneading method, and TNG dispersed β -CD and lactose powder were evaluated. The stabilities of strip packaged sublingual tablet of TNG • β -CD (β -CD Tab, TNG content 0.3mg) and conventional sublingual tablet (JP Tab, TNG content 0.3mg, vehicle: lactose) were compared under the each storage condition of room temperature, 37° and 50°C. Pulse pressure in anesthetized dogs, and systolic blood pressure and plasma TNG concentration in 10 healthy male volunteers were measured after sublingual administration of β -CD Tab and JP Tab.

The results showed that vaporization of TNG from TNG • β -CD was extremely smaller than that from TNG dispersed β -CD and lactose powder. DTA/TG and X-RD curves for TNG • β -CD showed specific patterns differed from dispersed powder. The decrease of TNG content in β -CD Tab was extremely lower than that of JP Tab under strip packaging. It is also ascertained that β -CD Tab has the same bioequivalency as JP Tab.

Keywords—nitroglycerin; β -cyclodextrin; complex; sublingual tablet; stability; bioequivalency; blood pressure; plasma concentration

*¹ 東京都北区志茂 3-31-12; 3-31-12, Shimo, Kita-ku, Tokyo 115 Japan

*^{2,3} 東京都千代田区富士見 1-11-2; 1-11-2, Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo, 102 Japan

*⁴ 福岡市東区馬出3-1-1; 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812 Japan

*⁵ 東京都千代田区神田駿河台 1-8; 1-8, Kanda, Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101 Japan

緒 言

ニトログリセリン (TNG) の舌下錠は、狭心症発作に対する速効性の治療剤として長年汎用されている。現在の市販品は TNG を乳糖に吸着させた後に打錠した製剤である。TNG は揮散性が大いいため、使用中に含量が減少し、薬効低下のおそれがある。したがって、薬剤交

付に際して製剤の取り扱いについて患者に対し十分な服薬指導を行う必要がある。

安定性にすぐれた舌下錠の製造研究の試みとして、TNGの揮散に対する安定化については、著者らのTNGと β -シクロデキストリン(β -CD)の複合体に関する特許¹⁾の他に、TNGと β -CD²⁾または β -シクロデキストリンポリマー³⁾との溶媒留去法による固体複合体がその目的に合致することが報告されている。

本研究では、飽和溶液法及び混練法で調製したTNGと β -CDとの複合体の物理化学的性質について粉末吸着体と比較検討した。さらに飽和溶液法及び混練法により調製したTNG・ β -CD複合体の舌下錠(β -CD錠)と市販の日本薬局方舌下錠(JP錠)の安定性を比較し、さらに混練法調製の β -CD錠及びJP錠のヒト及びイスにおける生物学的同等性を比較した。

実 験 方 法

1. 試 料

TNGはNathan法⁴⁾で合成し、水洗精製したものをを用いた。 β -CDは日本食品加工機製Cerdex^{TM}を使用し、乳糖、コーンスターチ、ステアリン酸マグネシウムは日局XI品を用いた。

対照に用いたJP錠は日局XIに従って製造した。

2. 複合体及び吸着体の調製

1) 飽和溶液法

β -CDの飽和水溶液に30w/w%のTNGアセトン溶液を β -CD 1.0モルに対してTNGが0.5~1.5モルの割合になるように40°Cで徐々に滴加し、室温で3時間攪拌し、16時間放置した。析出した複合体をろ取し、30°Cで24時間乾燥し粉末とした。

2) 混練法

β -CDの粉末に5w/w%のTNGエタノール溶液を、 β -CDに対するTNGのモル比が1:1になるように加え、40°Cで乾燥し混合粉末とする。混合粉末に水20%を加え、30分間練合し、50°Cで乾燥して複合体の粉末とした。

3) TNG吸着体の調製

β -CD及び乳糖の各々の粉末に1:0.5の割合でTNGの10%アセトン溶液を混合し40°Cで乾燥した。

3. β -CD錠の調製

1) 飽和溶液法による β -CD錠

TNG含量16w/w%の飽和溶液法による複合体粉末2g、ステアリン酸マグネシウム0.25g、乳糖とトウモロコシでんぷんが6:1の重量比からなる顆粒50.75gを混合し、TNG含量0.31mg、重量50mg、径5mmの

錠剤を打錠した。硬度は2.5~3kg、日局XIによる崩壊時間は約35秒であった。

2) 混練法による β -CD錠

β -CD 2.7g、乳糖38.3g、トウモロコシでんぷん6.0g、微結晶セルロース(アビスル)5.0g、ポリビニルピロリドン(コリドンK-30)0.5gからなる混合粉末に5w/w%のTNGエタノール溶液6.6gを加え約40°Cでエタノールを留去後、水を全固形分に対して19w/w%添加して約30分間練合した。練合物を造粒し50°Cで乾燥後、ステアリン酸マグネシウム0.3gを加えてTNG含量0.31mg、重量50mg、径5mmの錠剤を打錠した。硬度は2.5~3kg、日局XIによる崩壊時間は約35秒であった。

4. 錠剤の包装

ポケット径18mmで以下に示す方法により2種類のストリップパッケージ(SP)を製した。

両面アルミSP(SP-A):厚さ18 μ mのセロファン、13 μ mのポリエチレン、9 μ mのアルミ箔及び20 μ mのポリエチレンの4種類のシートをラミネートしたフィルムを両面に用いてヒートシールした。

片面アルミ、片面セロSP(SP-B):上記のアルミフィルムを片面に用い、厚さ18 μ mのセロファン、10 μ mのサラン、及び30 μ mのポリエチレンの3種類のシートをラミネートしたフィルムを片面に用いてヒートシールした。

5. TNGの定量

高速液体クロマトグラフ法で測定した。条件は下記の通りである。カラム;500mm i.l./4mm i.d. Shodex-PH125(昭和電工機製)、移動層;アセトニトリル:水=7:3、流速;1ml/分、カラム温度;50°C、検出;UV200nm。

6. 複合体及び吸着体からのTNGの揮散

試料約100mgを径30mmのひょう量びんにとり、25°, 37°, 50°, 64.2°及び80°Cに一定時間保存し、残存するTNGを定量した。

7. 熱分析

島津DT30型を用いてTG及びDTAを測定した。

測定条件:昇温速度;10°C/分、測定範囲;25~250°C、試料重量;約7mg、窒素気流中。

8. X線回折

理学電気D-8C型、線源;Cu, Ni フィルターを用いた。

9. 錠剤の安定性

舌下錠のストリップパッケージ品を、a) 室温、b) 37°C, 75% RH, c) 50°C, 74% RH の条件下に一定時間

保存し、残存する TNG を定量した。

10. 錠剤の崩壊性

日局 XI 崩壊試験法により行った。

11. イヌによる脈圧測定

雄性ビーグル犬（体重 9.5～12kg）1 群10頭をベントバルビタール（30mg/kg, i.v.）で麻酔し、横臥位でポリエチレンカニューレを右総頸動脈に挿入した。次に混練法 β -CD 錠または JP 錠を各々 3 錠ずつ生理食塩液 2 ml と共に舌下投与して、圧ひずみ計（日本光電社製 RP-5 型）を用い脈圧（収縮期圧と拡張期圧の差圧）を測定した。

12. ヒトによる血漿中濃度及び血圧測定

健康成人男子（体重60～73kg, 年齢39～48才）10名を5名ずつ2群に分け、両群に混練法 β -CD 錠または JP 錠を4時間の休薬期間において、クロスオーバー方式で各1錠ずつ舌下投与した。

投与後、1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 及び30分にヘパリンナトリウムで処理した翼付き注射針で各 5 ml 採血した。血液は 0°C 以下 3000rpm で10分間遠心分離し血漿を分離し凍結保存した。TNG の血漿中濃度は、Gas Chromatography/Negative Ion Chemical Ionization Mass Spectrometry (GC/MICI-MS) 法^{5,6)}により、JMS-DX300GC/MS（日本電子製）を用いて測定した。

血圧は、投与後 1, 3, 5, 10, 15, 20 及び30分時点で収縮期血圧を Programmed-Electrosphygmomanometer (PE-300, NARCO 社)を用いて非観血的に測定し、リニアコーダー (WPR-281, 渡辺測器)上に記録し

た。

結果及び考察

1. 複合体中の TNG と β -CD のモル比

飽和溶液法による複合体中のTNGの含有量を Tabel 1 に示した。TNG が 1.5 モルと過剰に加えた場合、実験値は理論値よりも低く剰余の TNG は乾燥操作中に揮散したと考えられる。1:1 のモル混合比では、実験値と理論値が一致していることから、TNG と β -CD は 1:1 のモル比で複合体を形成していると考えられる。

2. 複合体及び吸着体からの TNG の揮散性

飽和溶液法及び混練法により調製したモル比が 1:1 の複合体は、いずれも 50°C 以下の保存温度条件下で TNG の含量低下は軽度であり、64.2°C と 79.6°C では経時的に顕著な含量低下が認められた。これに対して、 β -CD 及び乳糖への吸着体においては温度に依存して顕著な TNG の含量の低下が認められた (Fig. 1)。

次に、Fig.1 の結果について各系の初期直線部分の値を用い、0 次反応速度式を適用して TNG の含量低下の

Table 1. Contents of TNG $\cdot$ β -CD Complex

Molar Ratio of β -CD:TNG	TNG Content	
	Experimental	Theoretical
1:1.5	16.64w/w %	24.99w/w %
1:1	16.86	16.66
1:0.75	12.91	12.49
1:0.50	9.98	8.33

Fig. 1. Remained Contents (%) of TNG in TNG $\cdot$ β -CD Complexes and TNG Dispersed Powders Stored at 25°, 37°, 50°, 64.2°, and 79.6°C for 30 Days

○: 25°C, △: 37°C, □: 50°C, ◇: 64.2°C, ▽: 79.6°C

a): Complex (Saturated Soln. Method), b): Complex (Kneading Method), c): Adsorbed Powder (β -CD), d): Adsorbed Powder (Lactose).

Fig. 2. Arrhenius Prots of Vapourization of TNG in TNG· β -CD Complexes and TNG Dispersed Powders

□ : Complex (Saturated Solution Method), ■ : Complex (Kneading Method), △ : Dispersed Powder(β -CD), ○ : Dispersed Powder (Lactose)

反応速度定数 k ($\% \cdot \text{day}^{-1}$) を計算した。さらに、計算の精度が 0.88~0.99 の範囲で得られた各 k の値を用いて Arrhenius プロットを行った (Fig. 2)。

Fig. 2 より計算した TNG の含量低下、すなわち揮散の活性化エネルギー ΔE の値は吸着体が 19.7 (β -CD) 及び 16.9 (乳糖) kcal/mol と TNG 自体の蒸発エネルギー $\Delta H_v = 19.7$ kcal/mol²⁷⁾ に近い値であるのに対し、複合体は 30.8 (飽和溶液法) 及び 29.2 (混練法) kcal/mol であり、TNG の揮散は β -CD との複合体化により安定化されることが示唆された。

3. 熱分析

TNG· β -CD 複合体では 203°C での発熱に伴って重量が減少した。これは複合体からの TNG の揮散及び分解と考えられる。

β -CD 及び吸着体では 100 及び 140°C 付近での吸熱に伴って重量が減少した。100°C では水和水の蒸発、140°C では TNG の揮散と考えられる。

4. X線回折

β -CD 単独と TNG· β -CD 吸着体は同様のパターン

Fig. 3. Thermoanalysis (DSC and TG) Curves of β -CD(1), TNG· β -CD Complex : Saturated Solution Method(2), Kneading Method(3), TNG Dispersed β -CD Powder(4)

Fig. 4. X-Ray Diffraction Patterns for β -CD (1), TNG dispersed β -CD Powder(2), TNG· β -CD Complex : Saturated Solution Method(3), Kneading Method(4)

Fig. 5. Stability of TNG Sublingual Tablets at Various Conditions

a) Room Temperature, b) 37°C75%RH, c) 50°C74%RH

× : β -CD Tab (Saturated solution method), ● : β -CD Tab (Kneading method), ○ : JP Tab

— : SP-A (Aluminium leaf sheets were used for both side of package)

--- : SP-B (Aluminium leaf sheet and polymer films laminated sheet were used for each one side of package)

を示したが、飽和溶液法及び混練法により調製したTNG・ β -CD 複合体は、これらと異なるパターンを示した。

5. 錠剤の安定性

各種包装による TNG 錠の安定性については Edelman⁸⁾、堀岡⁹⁾ の報告がある。Edelman は両面メタル包装は他の包装形態に比して安定であるが、なお完全ではないと報告している。しかし、 β -CD 錠は JP 錠より TNG の揮散による含有量の減少が、室温、37°C 及び 50°C の各条件下においても著しく抑制されている。特に、SP-B と SP-A の比較において SP-A が優れて安定であり、これにより、両面アルミによる 1 錠ずつの包装の可能性が示唆された (Fig. 5)。

6. 錠剤の崩壊時間

混練法で調製した β -CD 錠または JP 錠の崩壊時間を日局 XI 崩壊試験法により測定した。その結果、崩壊時間は β -CD 錠が 35.5 ± 4.5 秒 ($n=54$)、JP 錠が 36.5 ± 4.0 秒 ($n=54$) で、共に速やかに崩壊し両群間に差がなかった。

7. 生物学的同等性

β -CD 錠と JP 錠をイヌ及びヒトに舌下投与し、両剤間の生物学的同等性を比較した。

(1) イヌにおける脈圧変化

TNG 0.3mg 含有舌下錠を各 3 錠ずつ舌下投与後のイヌの脈圧変化を Fig. 6 に示した。両製剤とも同一の傾向で低下し、両群間に有意差はなかった。

(2) ヒトにおける血圧及び血漿中濃度の変化

Fig. 6. Pulse Pressure Changes after Sublingual Administration of β -CD/Tab and JP/Tab (TNG 0.3mg, 3 Tab) in anesthetized Dogs

Each point shows the mean $\pm$ S.E. ($n=10$).

● : β -CD Tab, ○ : JP Tab

TNG 0.3mg 含有舌下錠を各 1 錠ずつ舌下投与後の収縮期血圧を Fig. 7 に示した。両製剤投与後の血圧は共にほぼ同様の傾向で低下し、両群間に有意差はなかった。

つぎに、舌下投与後の血漿中濃度を Fig. 8 に示した。両錠剤とも血漿中 TNG 濃度は投与後 4 分で最高値 t_{max} に到達し、以後二相性で消失した。薬動学的パラメーターはほぼ同値を示した。AUC, C_{max} 及び t_{max} について 2 剤 2 期ラテン方格法による分散分析を行った

Fig. 7. Systolic Blood Pressure Changes after Sublingual Administration of β -CD/Tab and JP Tab (TNG 0.3mg) in Healthy Volunteers

Each point shows the mean $\pm$ SE (n=10).

● : β -CD Tab, ○ : JP Tab

Fig. 8. Plasma TNG Concentrations in Healthy Volunteer after Sublingual Administration of β -CD Tab and JP Tab (TNG 0.3mg)

Each point shows the mean $\pm$ SE (n=10).

● : β -CD Tab, ○ : JP Tab

結果, これらのパラメーターの製剤間の分散比は各々 0.1606, 0.0003 及び 1.7000 であり, 危険率 5% で両製剤間に有意差は認められなかった。

結 論

TNG と β -CD は飽和溶液法と混練法のいずれでも複

合体を形成し, その物理化学的挙動は両者の粉末吸着体とは異なる結果を示した. 特に, 複合体化により TNG の揮発性は著しく低減した。

SP に包装して保存した複合体の舌下錠は, 同一包装を施した日局舌下錠より TNG の残存率が高く安定であった. 実験の結果, SP-A による 1 錠ずつの包装の可能

性が示唆された。

両製剤のイヌ及びヒトへの舌下投与後の血圧変化と血漿中濃度の測定結果は β -CD 錠と JP 錠の間に有意差がなく、複合体の舌下錠は従来の舌下錠と同等の薬効を有すると考えられる。

文 献

- 1) 鮑戸栄一郎, 中島義之, 堀岡正義, 特許公報, 昭57-38569, 昭和57年8月16日公告
- 2) 山岡桂子, 山岸義史, 高山幸三, 南部直樹, 永井恒司, 薬剂学, 41(4), 231-236 (1981).
- 3) 伴野和夫, 上田晴久, 斉藤太郎, 永井恒司, 薬剂学, 47(3), 133-140 (1987).
- 4) Urbanski, Chemistry and technology of explosives., Vol. 2, 91 (1965), Pergamon Press.
- 5) G. Idzu, M. Ishibashi, H. Miyazaki, K. Yamamoto, *J. Chromatogr.*, 229, 327-336 (1982).
- 6) H. Miyazaki, M. Ishibashi, Y. Hashimoto, G. Idzu, Y. Furuta, *J. Chromatogr.*, 239, 277-286 (1982).
- 7) J.D. Brander, *Ind. Eng. Chem.*, 30, 681-684 (1938).
- 8) B.A. Edelman, A.M. Contracton, R.H. Shargraw, *J. Am. Pharm. Assoc.*, NS11, 30-31 (1973).
- 9) 堀岡正義, 青山敏信, 鶴岡道雄, 市花 晃, 日本薬学会第89年会講演要旨集, p.148 (1969).