[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
19(3) 209-215 (1993)

ニフェジピン持効性細粒の溶出特性と光安定性

坂爪重明, 山下恒弘, 小野真理子, 佐藤 博, 丹野慶紀*

新潟大学医学部附属病院薬剤部†

Dissolution Properties and Photostabilities of a Sustained Release Nifedipine Fine Granules

SHIGEAKI SAKAZUME, TUNEHIRO YAMASHITA, MARIKO ONO,

HIROSHI SATOH, KEIKI TANNO*

Division of Pharmacy, Niigata University Medical Hospital†

(Received November 24, 1992)
(Accepted January 12, 1993)

A sustained release nifedipine fine granules, Sepamit R Granules® (SP-RG), is a product prepared by using the technique of solid dispersion. Dissolution behavior of nifedipine from SP-RG was tested based on the results of incompatibility. The photostability of SP-RG was also tested. Dissolution rate of nifedipine from SP-RG was 12.5% in JP XII 1st disintegration test fluid (pH 1.2) and 100.9% in JP XII 2nd disintegration test fluid (pH 6.8). Dissolution of nifedipine in JP XII 2nd fluid was delayed by moisture absorption during storage (relative humidity of 75% at 20° for 30 days). Dissolution of nifedipine from SP-RG in JP XII 1st fluid was increased by mixing of SP-RG with sodium bicarbonate or heavy magnesium oxide during storage (relative humidity of 75% at 20° for 30 days).

Nifedipine in SP-RG packaged with polyethylene cellophan laminate paper completely decomposed after 72 hours, under exposure to light (500 lux), while it was stable even after 30 days with aluminium polyethylene laminate paper.

Keywords—nifedipine fine granules; sustained release granules; dissolution rate; incompatibility; photostability

従来、ニフェジピン持効性製剤として、錠剤やカプセル剤などが市販されている。用量の微調節あるいは錠剤およびカプセル剤を服用できない経管投与患者などにおいては散剤の製剤が有用である。しかし、腸溶性コーティングを施した細粒は、製剤粒子の表面積が著しく大きくなり、また無定形の薬剤に剤皮を完全に施すことが困難であるため製造が難しかった。

近年、固体分散体手法により難溶性薬物の溶解度および溶解速度を向上させて、薬物の腸管からの吸収率を上げる研究がなされている^{1~3)}。その中で、腸溶性固体分散体の技術を用い製剤化したセパミットR細粒(SP-RG)が最近市販された。

前報⁴⁾では、臨床上本製剤と配合が予想される医薬品のうち、30品目を対象として配合後の経時的外観変化、重量増加率を報告した。今回はSP-RGならびにSP-RGと配合して経時的外観変化(流動性低下、固化、湿潤、色調変化など)⁴⁾で

† 新潟市旭町通1-754; 1-754, Asahimachidori,
Niigata-shi, 951 Japan

変化が認められたもの2種類と、変化が認められないもの2種類、および制酸剤2種類について、ニフェジピンの溶出挙動を *in vitro* で調べた。さらに SP-RG を粉碎して微末化した時、固体分散体にどのような影響を与えるかを溶出挙動より検討した。また、本製剤のニフェジピンの光に対する安定性^{5,6)}についても検討した。

実 験 の 部

1. 溶出試験

1) 試験薬

被験薬としてニフェジピンを2%含有する SP-RG (鐘紡株式会社, Lot. 11-3) を用いた。SP-RG を含む配合薬は、前報で経時的な外観変化の認められたラック B 微粒 (日研化学株式会社) とフスタギン (三共株式会社) を用いた。また変化が認められないものとして、乳酸カルシウム (丸石製薬株式会社) とミヤ BM (ミヤリサン株式会社), ならびに制酸剤として炭酸水素ナトリウム (吉田株式会社) と重質酸化マグネシウム (丸石製薬株式会社) をそれぞれ用いた⁴⁾。

2) 試料の調製

SP-RG の 0.75g を精密に量り、Table 1 に示した配合薬のそれぞれの量を精密に量って乳鉢で混和し、分包機でポリエチレンセロファンラミネート紙により包装した。非分包品は分包品と同様に量り、それぞれ秤量瓶にとり、層の厚さが約 5mm となるように設定した。なお配合量は添付文書からそれぞれの1日服用量の1回分に相当する量を基準に決定した。

また、粉碎して微末化した試料は、SP-RG を

Table 1. The Amount of Compatible Agents to SP-RG (0.75g)

compatible agent	lot. no.	the amount of compatible agent (g)
LAC B	680111	1.50
hustagine	L 186 Y	0.75
calcium lactate	1222	1.17
MIYA BM	19 S 031	0.75
sodium bicarbonate	291011	1.33
heavy magnesium oxide	1201	0.25

小西医療器株式会社製調剤用粉碎器を用いて粉碎し微末化した後、200メッシュのふるい (75 μ) で全通させて用いた。

3) 保存条件

SP-RG 製剤並びに SP-RG を含む配合薬について、それぞれの分包品と非分包品を日本薬剤師会調剤技術委員会の報告⁷⁾に従い、中間条件 20°C, RH75%並びに最悪条件 30°C, RH92% に保ち、遮光下で30日間保存した。なお対照として開封直後の SP-RG を用いた。恒温恒湿器は、ナガノ科学製の LI-30-02 を完全に遮光して用いた。

4) 溶出試験方法

溶出試験方法は、第12改正日本薬局方溶出試験第2法により、富山産業の溶出試験器(NTR-5S3型)を用いて行った。回転数は 150rpm とした。試験液は日局の崩壊試験法第1液 (日局第1液) および第2液 (日局第2液) を用いそれぞれ 900 ml とした。日局第1液については、SP-RG ならびに SP-RG を含む配合薬について、ニフェジピンとして約 10mg に対応する量、日局第2液はニフェジピンとして約 5mg に対応する量を溶出試験の試料とした。次に経時的に試験液から 10ml を採取して測定試料とした。また試験液は減少分をそのつど補充した。

5) 定量法

ニフェジピンの定量は秋本らの方法⁸⁾に準じて行った。溶出液を 0.45 μ m のミリポアフィルターでろ過し、ろ液 1.0ml に内部標準物質として安息香酸イソプロピル (0.04mg/ml) を加えて混合後、10 μ l を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) に注入した。ニフェジピン量は内部標準法でピーク面積比を算出し、あらかじめ作成した検量線からニフェジピン濃度を求めた。また溶出試験および試料測定は暗室中赤色灯下で行い、光の影響を極力避けた。

6) HPLC 装置および測定条件

ポンプ: LC-3A (島津製作所), 検出器: SPD-3A (島津製作所), カラム: Unisil-pack (島津製作所) 5c18-150A (4.6 $\times$ 150mm), カラム温度: 室温, 移動相: メタノール・水 (64:36), 流速: 1.0ml/min, 検出波長: 254nm.

2. 光安定性試験

1) 試料の調製

SP-RG の 0.75g ずつをポリエチレンセロファンラミネート紙と赤色グラシン紙で包装した。またポリエチレンセロファン紙で包装したものをアルミニウムポリエチレンラミネート紙で再包装し対照品とした。

2) 光照射条件

室内白色蛍光灯 (FS2014E, 20W; 日立製作所) を用い、平均照度 500 lux, 平均湿度 35% の室温条件で行った。ポリエチレンセロファンラミネート紙ならびに赤色グラシン紙に包装した試料は、72時間光照射を行い、アルミニウムポリエチレンラミネート紙で再包装した試料については、720時間光照射を行った。また試験期間中は振とう機 (KS-2, サクラ精機) を用いて試料にまんべんなく光照射を行った。

3) 定量法

試料から 0.5g を精密に量り、メタノール約 80 ml を加え、10分間超音波処理した後、メタノールを加えて正確に 100ml とした。これを遠心分離 (3000rpm×10min) した後、上澄液 1.0ml に内部標準物質として安息香酸イソプロピル (0.2 mg/ml) を加えて混合後、10 μ l を HPLC に注入し、前記の HPLC 法により検量線からニフェジピン濃度を求めた。また試料測定は暗室中赤色灯下で行い、光の影響を極力避けた。

結 果

1. 無包装の SP-RG 製剤におけるニフェジピンの溶出挙動

日局第1液による SP-RG の溶出試験では、Fig. 1 に示すように、いずれの保存条件下においても、試験開始60分後におけるニフェジピンの溶出率は、溶出試験に用いた本製剤のニフェジピン含量に対して約10%であった。日局第2液の溶出試験では、試験開始10分後における開封直後ならびに 20°C, RH75% で30日間保存後の SP-RG からのニフェジピンの溶出率は約100%であった。また 30°C, RH92%で30日間保存後の SP-RG からのニフェジピンの溶出率は試験開始10分後に約

Fig. 1. Effect of Storage on Dissolution Profiles of Nifedipine from SP-RG in Nonpackage Stored at Various R. H. and Temperature under Dark Condition

Storage conditions: (○) initial, (△) 75% R.H., 20°C, 30days, (□) 93% R.H., 30°C., 30days.

(—) JP XII 2nd disintegration test fluid

(---) JP XII 1st disintegration test fluid

Each point represents the mean value (n=3)

75%, 30分後で約100%であった。

2. 配合直後におけるニフェジピンの溶出挙動

SP-RG と配合薬との配合直後におけるニフェジピンの溶出挙動は、SP-RG 製剤からのニフェジピンの溶出挙動と比較してほとんど変化はなかった。また配合薬による日局第1液、第2液の pH の変動はなかった。

3. ポリエチレンセロファンラミネート紙包装下での配合薬からのニフェジピンの溶出挙動

SP-RG を含む配合薬をポリエチレンセロファンラミネート紙で包装し、20°C, RH75%ならびに 30°C, RH92%での30日後における溶出挙動を Fig. 2 に示した。

これらの条件下でのニフェジピンの溶出挙動は、開封直後の SP-RG 製剤ならびに SP-RG を含む配合薬に比べて、日局第2液での10分後における溶出率が有意に低下した。また日局第1液では炭酸水素ナトリウム配合薬からのニフェジピ

Fig. 2. Dissolution Profiles of Nifedipine from Admixture in Packaged Form under Dark Condition

(○) heavy magnesium oxide, (●) LAC B, (△) hustagine, (▲) calcium lactate, (□) sodium bicarbonate, (■) MIYA BM
 (—) JP XII 2nd disintegration test fluid
 (---) JP XII 1st disintegration test fluid
 Each point represents the mean value (n=3).

ンの溶出率は、試験開始60分後で約50%を示し、無包装の 30°C, RH92% での SP-RG 製剤の結果に比べて有意に増加した。同様に酸化マグネシウム配合薬からの溶出率も有意に増加した。

4. 無包装状態での配合薬からのニフェジピンの溶出挙動

20°C, RH75% ならびに 30°C, RH92% で30日間保存した SP-RG を含む配合薬の無包装品では、日局第1液において炭酸水素ナトリウム配合薬ならびに酸化マグネシウム配合薬からのニフェジピンの溶出率は、SP-RG を含む配合薬の包装品と同様の結果を示した。また、日局第2液では30°C, RH92% の保存条件において、試験開始10分後、30分後ならびに60分後でのニフェジピンの溶出率は、SP-RG を含む配合薬の包装品に比べて有意に低下した (t 検定, $p < 0.05$)。

5. SP-RG 製剤を粉碎して微末化した時のニフェジピンの溶出挙動

SP-RG 製剤を粉碎して微末化した時の日局第2液でのニフェジピンの溶出率は、粉碎前と比較してまったく変わらなかった。また、日局第1液では試験開始10分後、30分後、60分後のニフェジピンの溶出率がそれぞれ約3%増加した (Fig. 3)。

Fig. 3. Effect of Crushing on Dissolution Profiles of Nifedipine from SP-RG
 (○) SP-RG, (△) Crushing SP-RG
 (—) JP XII 2nd disintegration test fluid
 (---) JP XII 1st disintegration test fluid
 Each point represents the mean value (n=3)

6. 包装の条件によるニフェジピンの光に対する安定性

SP-RG 製剤をポリエチレンセロファン紙で包

Fig. 4. Effect of Different Packages on Photostability of Nifedipine in SP-RG

(○) polyethylene cellophane laminate packaged form

(△) red glassine packaged form

(□) aluminium polyethylene laminate packaged form

Each point represents the mean value (n=3)

装した場合は72時間の光照射でニフェジピンの残存率は2%以下で、非遮光包装下では光照射によりニフェジピンの安定性が極めて低いことが示された。また赤色グラシン紙でも48時間の光照射でニフェジピンの残存率は約50%であった。さらにアルミニウムポリエチレンラミネート紙で再包装した場合の残存率は約100%を示した (Fig. 4)。

考 察

SP-RG 製剤の溶出試験の結果から、SP-RG の溶出挙動は pH 依存性であることが示された。すなわち、SP-RG は胃内でニフェジピンの一部を溶出し、次いで腸内でその残りを速やかに溶出させる^{9,10)}ことが推測される。

日局第2液において、20°C, RH75%, 30°C RH92%の条件下で長期(30日)保存した SP-RG 製剤ならびに SP-RG を含む配合薬からのニフェジピンの溶出率は、開封直後の SP-RG に比べて有意に低下した。このことは、長時間の吸湿により SP-RG ならびに SP-RG を含む配合薬がケーキングや固化⁴⁾を起こし分散が悪くなったことと固体分散体が吸湿によりごく一部のニフェジピンが結晶化¹¹⁾したことにより SP-RG の溶出挙動に影響がでたものと思われる。また、吸湿による

ニフェジピンの結晶化についてはX線回析法で検討したが、SP-RG のニフェジピンの含有量が2%と微量なため確認できなかった。これらのことから、SP-RG ならびに SP-RG を含む配合薬は、夏期の高湿多湿期には防湿剤を入れた遮光気密容器に保管する措置を講ずる必要がある。

日局第1液において、20°C, RH75% ならびに 30°C, RH92%で30日間保存した SP-RG と炭酸ナトリウムとの配合薬ならびに SP-RG と酸化マグネシウムとの配合薬からのニフェジピンの溶出率は、包装・無包装のいずれの状態でも開封直後の SP-RG に比べて有意に増加した。これは吸湿により塩基性薬剤(炭酸水素ナトリウム, 酸化マグネシウム)の表面が局部的に溶解し、アルカリ性の溶液を形成して、さらにこのアルカリ溶液により固体分散体の腸溶性部分が溶解することで、ニフェジピンの溶出が促進されたものと推測される。

一方、ミヤ BM およびラック B は、Table 2 で示すように炭酸水素ナトリウムあるいは酸化マグネシウムと同様に水溶液中で高い pH を示しているが、30°C, RH92%で30日間保存した無包装の SP-RG とミヤ BM との配合薬ならびに SP-RG とラック B との配合薬のニフェジピンの溶出

Table 2. pH of Compatible Agents in Water (1g/20ml)

compatible agent	pH
LAC B	8.6
hustagine	6.5
calcium lactate	7.1
MIYA BM	8.6
sodium bicarbonate	8.1
heavy magnesium oxide	10.7

率は開封直後に比べてわずかな増加を示した (t 検定, $p < 0.05$). ミヤ BM およびラック B が炭酸水素ナトリウムあるいは酸化マグネシウムと同様に水溶液中で高い pH を示す原因は、ミヤ BM 中に 5% の沈降炭酸カルシウム、ラック B 中に 8.9% のメタケイ酸アルミン酸マグネシウムが配合されていることである。しかし、沈降炭酸カルシウムおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムのニフェジピンの接触面積は、SP-RG 中のニフェジピンの含有率が低いことから非常に小さいことが予想される。それゆえ炭酸水素ナトリウムあるいは酸化マグネシウムとの配合品と同様の結果が得られなかったものと思われる。以上の結果から、炭酸水素ナトリウムならびに酸化マグネシウムとの配合は注意が必要である。

粉碎前の SP-RG と粉碎して微末化した SP-RG の顕微鏡写真を Fig. 5 に示した。粉碎して微末化した SP-RG の粒子径は粉碎前の SP-RG に比べて約 1/4 以下に微末化された。微末化による固体分散体への影響を溶出試験により検討したところ、日局第 1 液でのニフェジピンの溶出率が約 3% 増加した (Fig. 3)。このことにより、腸溶

性固体分散体の一部が物理的に破壊された可能性が否定できない。しかし、この微末化による影響は臨床上問題ないと思われる。

SP-RG 製剤を赤色グラシン紙で包装した場合の 48 時間の光照射後におけるニフェジピンの含量は約 50% であったが、小川らの報告¹²⁾ではニフェジピンの原末を用いた赤色グラシン紙での光分解は光照射 48 時間後 (平均照度 750 lux) において約 9% とされている。しかし、SP-RG の場合は無晶形のニフェジピンを含む固体分散体であり、結晶状のニフェジピンの原末に比べ粒子形がきわめて小さいために、光に対する安定性が大きく低下したものと推測される。

本製剤の市販品には、遮光フィルムにて 0.5g ずつ即分包された SP 製品と、300g がプラスチック容器に充填された 2 型式がある。30 分間の光照射 (500 lux) によるポリエチレンセロファラミネート紙で包装した SP-RG 中のニフェジピンの含量は、91.7% と低下したので、300g 包装品からの調剤は速やかに行わなければならない。また薬局での保管は完全遮光とし、患者に投薬する際は遮光ができるアルミニウムポリエチレンラミネート製の薬袋に保存するように指導しなければならない。また長期にわたる服薬の際に遮光薬袋からのポリエチレンセロファンラミネート分包品の出し入れによる曝光も無視できない。今後分包品の遮光化などについて、検討を進める予定である。

謝辞 ニフェジピンの原末および SP-RG を提供していただいた鐘紡株式会社に深謝いたします。

Fig. 5. Microphotograph ($\times 20$) of SP-RG (a) and Crushing SP-RG (b)

引用文献

- 1) A. Hasegawa, H. Nakagawa, I. Sugimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1615-1619 (1985).
- 2) 長谷川明彦, 田口雅弘, 川村理恵, 中川 寛, 杉本 功, *薬剤学*, **48**, 139-145 (1985).
- 3) 長谷川明彦, 川村理恵, 中川 寛, 杉本 功, *薬学雑誌*, **105**, 586-592 (1985).
- 4) 坂爪重明, 山下恒弘, 小野真理子, 佐藤 博, 丹野慶紀, *相互作用研究会雑誌*, **17**, 19-24 (1993).
- 5) 杉本 功, 東郷和紀, 佐々木広三, 中川 寛, 松田芳久, 昌原麗子, *薬学雑誌*, **101**, 1149-1153 (1981).
- 6) 井上和秀, 鷲山厚司, 木村浩三, 黒田 健, *病院薬学*, **11**, 267-275 (1985).
- 7) 久保文苗, 上野高正, 堀岡正義, 幸保文治, 仲井由宣, 石原 利, *薬剤学*, **19**, 276-279 (1959).
- 8) K. Aimoto, K. Kurosaka, H. Nakagawa, I. Sugimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1483-1490 (1988).
- 9) 杉本 功, 長谷川明彦, *製薬工場*, **5**, 207-211 (1985).
- 10) 長谷川明彦, 杉本 功, *化学工業*, (4), 309-317 (1986).
- 11) 宮崎真理, 伊東孝子, 有森和彦, 岩奥玲子, 中野真汎, *医学と薬学*, **16**, 305-318 (1986).
- 12) 小川 聡, 板垣祐一, 早勢伸正, 竹本 功, 笠原直邦, 阿久津茂隆, 稲垣俊一, *病院薬学*, **16**, 189-197 (1990).