ニフェジピン製剤の品質試験

曾根 賢, 下山律子, 照井聖比古, 藤田 昂
弘前大学医学部附属病院薬剤部*

Quality Test of Commercial Nifedipine Preparations

KEN SONE, RITSUKO SHIMOYAMA, KIYOHICO
TERUI, and KO FUJITA

Hospital Pharmacy, Hirosaki University School of Medicine*

(Received February 21, 1983)

The quality of 3 kinds of tablets and capsules of commercial nifedipine preparations was evaluated in 5 tests: content uniformity, weight variation, disintegration, hardness and dissolution.

Following results were obtained; 1) In the weight variation test and the disintegration test, all the preparations tested met the criteria of J.P. X. 2) There was no correlation between hardness and disintegration time. 3) In the content uniformity test, the mean contents of all preparations tested were almost equal to the indicated content; however, in one preparation *p*-hydroxybenzoic acid derivatives added to the capsule were dissolved in the contents and interfered with the determination of nifedipine under the analytical condition applied to the others. Consequently, it was necessary to find another analytical condition for this preparation. 4) The dissolution ratios of 5 kinds of preparations were good, but that of one tablet showed low tendency compared with those of the others at every measurement.

Keywords—nifedipine; quality test; Sartorius Solubility Simulator; high performance liquid chromatography; *p*-hydroxybenzoic acid derivatives

はじめに

バイオアベイラビリティは薬剤を経口投与する場合、薬剤による合理的で科学的な治療を実現するのに最も大切な問題であり、そのために適切な薬剤の品質管理が必要とされている。ところで、バイオアベイラビリティに影響をおよぼす因子としては、薬剤の崩壊、分散、溶出、吸収などがあげられているが、近年薬剤の品質管理が適切になされているかどうかを検討するために、特に薬剤の溶出試験や血中濃度の測定が盛んに行われるようになった。

今回著者は、わが国において発売されている約20銘柄のニフェジピン（以下、Nif. と略す。）製剤のうち、当院で使用されているものを含めてそれぞれ3銘柄ずつの錠剤とカプセル剤を選び、それらの品質を溶出試験を中

心に検討したのでその成績を報告する。

実験方法

1. 試料

Table 1 に示したとおり、6 銘柄の錠剤、カプセル剤を試料とした。

2. Nif. の定量

Nif. の定量は Piergiorgio Pietta³⁾らの方法に準じて行った。すなわち、まず内部標準物質（以下、I.S. と略す。）として *p*-ジメチルアミノベンズアルデヒド（特級）を用い、その約1 g を精密に秤量して褐色メスフラスコに入れ、メタノール（液体クロマトグラフ用）に溶解して正確に全量を100ml として（原液）、冷蔵庫内に保存した。

次に Nif. の純品約10mg を精密に秤量して褐色メスフラスコに入れ、これを少量のメタノールに溶解し、これに I.S. 溶液 1 ml を加えメタノールで全量を正確に 100

* 弘前市本町 53; 53, Honcho, Hirosaki-shi, 036 Japan

Table 1. Nifedipine Preparations Used in the Tests

Preparation	Lot No.	dosage form	properties of contents (capsule)	color of packing
A	FX42X20	film coated T.	—	orange
B	AG2700	"	—	"
C	NO61001	uncoated T.	—	"
D	B196	soft C.	liquid	transparent
E	N188210	"	"	red
F	014BKF	hard C.	powder	transparent

T : tablet C : capsule Indicated content : 10mg

ml とした (標準溶液)。

Nif. の定量には高速液体クロマトグラフ装置 (LCP 350, 日本分光) を用いた。測定は Finepak SIL C₁₈-10 (日本分光) を充てんした内径 4.6mm, 長さ 250mm のカラムを用い, 50%リン酸溶液で pH を 6.1 に調整した 0.01 M リン酸二ナトリウム緩衝液とメタノールの混合溶液 (45 : 55) を移動相溶媒とし, 流速を 2 ml/min とし室温で行い, 254nm で検出した。なお, 移動相溶媒は 5 分間脱気して用いた。

Nif. 量の計算には DP-L220, Data Processor LC を用い, ファイル作成にあたりあらかじめ保持時間 (I.S. 5.89分, Nif. 10.35分) を求めておき, 1 点検量線による修正内部標準法のファイルを作成し, マイクロシリンジで Nif. 標準溶液または試料溶液をそれぞれ 10 μ l 注入した。また, 10 μ g/ml および 20 μ g/ml の Nif. 標準溶液を注入した得られた検量線は, 原点を通る直線となることを確認した。なお, 定量は赤外線ランプ照射下で行った。

3. 含量試験

1) 製剤 E 以外の場合

試料溶液の調製は次のように行った。すなわち, 錠剤は乳鉢でよくすりつぶして褐色メスフラスコに入れ, 約 20ml のメタノールを加えて溶解した。次に, 同じメスフラスコに乳鉢および乳棒の付着物を少量のメタノールで数回洗浄しながら移し, I. S. 溶液 1ml を加えてからメタノールで全量を正確に 100ml とした。

軟カプセル剤は注意しながらハサミで切断して, また, 硬カプセル剤はカプセルを開いてそれぞれの内容物

を 50ml のビーカーに入れ, 約 20ml のメタノールを加えて溶解し, 溶液を褐色メスフラスコに移した。次に同じメスフラスコにハサミ, カプセル, ビーカー等の付着物を少量のメタノールで数回洗浄しながら移し, I. S. 溶液 1ml を加えてから, 全量を正確に 100ml とした。次にメスフラスコをときどき振とうしながら 1 時間室温に放置した後, 不溶分をろ過 (東洋ろ紙 No. 7 直径 7cm) し, ろ液を用いて検量線作製の場合と同様に Nif. を定量した。なお, 定量には最初の一部分をすてた後のろ液を用いた。

各試料 10 個について試験を行い, その平均値を表示量に対する百分率で表わした。なお, 実験はすべて赤外線ランプ照射下で行った。

2) 製剤 E の場合

1) と同じ条件では Nif. の定量が不可能であるため, I. S. をフェナセチン (0.1mg/ml) に, 移動相溶媒を 0.01M リン酸二ナトリウム緩衝液とメタノールの混合溶液 (50 : 50) に, 流速を 2.8ml/min に変えて行った。

4. 重量偏差試験

「日局 10」錠剤重量偏差試験法に従い, 試料をそれぞれ 20 個ずつ用いて行った。

5. 崩壊試験

崩壊試験器を用い「日局 10」崩壊試験法に従い, それぞれ 6 個ずつの試料を用いて 2 回ずつ試験を行い, その平均値で示した。なお試験液は, 崩壊試験液第 1 液 (以下, 第 1 液と略す。) を用いた。

6. 硬度試験

モンサント型錠剤用硬度計を用い破壊強度に圧縮し,

それぞれ20個ずつの試料について測定し、その平均値で示した。

7. 溶出試験に用いる溶出液の検討

Nif. はきわめて水に溶けにくいので、溶解補助剤としてメタノールを用い、これと第1液を9:1, 8:2および7:3 (体積比) の割合に混合した3種類の溶液を溶出液とし、試料Dを用いて溶出曲線を作成して検討を加えた。

8. 溶出試験

ザウトリウス溶出試験器 (以下, S. S. S. と略す.) を用いて行った。すなわち、内径100mlの solution chamber 中に内径8mmのガラス球170gと第1液70mlを入れ37°±1°Cに保温する。次いで錠剤またはカプセル剤1個を入れ、ゆっくり5分間回転—反転の往復回転運動を行った。5分後すみやかに30mlのメタノールを追加し、回転運動を続行した。溶出液はフラクションコレクターによりメンブランフィルター (Type 1132 pore size 3μ, ザウトリウス) を通して2.5mlずつ5, 10, 15, 20, 25分および30分に自動的にサンプリングを行った。また、実験中 solution chamber 内の液量を一定にするために採取量と同量の試験液を storage chamber より補充した。溶出液中の Nif. 量は高速液体クロマトグラフ装置を用いて測定し、S. S. S. 法に定められた公式に従って溶出%を算出し、表示量に対する溶出率(%)として表わした。

次にその算出法を示す。

(a) 測定した値から1ml中のmg数を算出し、これをCiとする。

(b) T時間までに集められた薬物の総mg数をMFとする。

$$\sum_{i=0}^{c=n-1} C_i, 2.5 \text{ (採取量)} \cdots \cdots \text{MF (mg)}$$

(c) T時間までに溶解槽に溶解した薬物の総mg数をMGとする。

$$100 C_i + \text{MF (T)} \cdots \cdots \text{MG (T) (mg)}$$

(d) T時間までの溶出パーセント

$$\text{MG (T)} / \text{主薬含量 (mg)} \times 100$$

試験はそれぞれの試料について6回行い、その平均値を求めた。なお、実験はすべて赤外線ランプ照射下で行った。

実験結果および考察

1. 重量偏差試験

製剤AとBはフィルムコーティング錠のため日局に規定はないが、錠剤で標準偏差は2.2~3.4mg, カプセル剤で標準偏差は2.9~15.0mgであり、軟カプセル剤のバラツキが比較的大きかった (Table 2)。

2. 崩壊試験と硬度試験

崩壊試験では各試料とも局方の規定に適合していた。また、硬度と崩壊時間の間には相関はみられなかった。(Table 3)

3. 含量試験

Nif. を実験方法 3, 1) の条件で定量した結果、定量値は製剤A, B, C, D, Fではほぼ表示量値に近似していたが、製剤Eでは表示量値よりも約20%低かった

Table 2. Results of Weight Variation Test

Preparation	Mean (mg)	Max. (mg)	Min. (mg)	C.V. (%)
A	158.6 (3.4)	163.9	152.8	2.1
B	120.1 (2.2)	127.5	118.1	1.8
C	399.6 (3.3)	404.9	392.5	0.8
D	402.4 (12.7)	426.8	372.5	3.2
E	415.4 (15.0)	449.4	384.6	3.6
F	227.4 (2.9)	234.2	222.7	1.3

the number in the parenthesis : (± S.D.)

Table 3. Results of Disintegration Test and Hardness Test

Preparation	Disintegration (Min.)	Hardness of tablets (Kg/cm ²)
A	7.0	5.7 (0.9)
B	22.0	6.3 (0.8)
C	3.0	10.5 (0.7)
D	3.0	-
E	4.0	-
F	3.0	-

the number in the parenthesis : ($\pm$ S.D.)

(Table 4).

ところで、この条件でNif.を定量すると、製剤Eの場合に他の製剤ではあらわれないピークが認められたので、このピークの分離をよくするために、実験方法3, 2)のように測定条件をかえたところ、さらにもう1つの他の製剤ではあらわれないピークが認められた。検討の結果、これらのピークはカプセルの成分であるp-ヒドロキシ安息香酸エチルとp-ヒドロキシ安息香酸プロピルであり、これらは保存期間中にカプセルから溶出していることがわかった。そして実験方法3, 1)の測定条件では

p-ヒドロキシ安息香酸エチルと I. S.として用いたp-ジメチルアミノベンズアルデヒドの保持時間が全く同じであるためにI. S.のピーク面積が過大に測定され、そのため製剤Eでは実際よりも低いNif.の定量値が得られたものと推定された (Table 4, Fig. 1).

そこで著者らは実験方法3, 2)の条件でNif.を定量したところ、Fig. 2に示すように製剤Eについても表示量値に近い定量値が得られた (Table 5, Fig. 2).

したがってカプセルからの溶出物とNif.の間には相互作用がおこっていないものと考えられ、Nif.の薬効

Table 4. Results of Content Variation Test

Preparation	Mean (%)	Max. (%)	Min. (%)	C.V. (%)
A	102 (6.0)	109	93	5.9
B	98 (5.0)	106	89	5.1
C	106 (3.0)	110	102	2.7
D	101 (5.0)	109	96	5.0
E	84 (4.0)	95	81	4.8
F	102 (7.0)	111	90	6.9

the number in the parenthesis : $\pm$ S.D.

Table 5. Results of Content Variation Test

Preparation	Mean (%)	Max. (%)	Min. (%)	C.V. (%)
A	102 (6.0)	109	93	5.9
B	98 (5.0)	106	89	5.1
C	106 (3.0)	110	102	2.7
D	101 (5.0)	109	96	5.0
E	101. (5.5)	109	95	4.9
F	102 (7.0)	111	90	6.9

the number in the parenthesis : $\pm$ S.D.

Fig. 1. High-Performance Liquid Chromatogram of Preparation E

Fig. 2. High-Performance Liquid Chromatogram of Preparation E

は変化しないものと推定されたが、Nif.製剤の含量試験にあたっては注意しなければならない問題である。

4. 溶出試験に用いるメタノール濃度の検討 (Fig. 3 参照)

5. 溶出試験

溶出試験で行った第1液 70ml 中における5分間の前操作は、各試料とも第1液による平均崩壊時間が約5分

であったことを考慮した。

ところでメタノール注入後5分における平均溶出率は最低6.0%、最高47.3%で各試料間に大きな差がみられた。また10分後における溶出率は製剤A、C、D、EおよびFは良好であったが、Bはやや低かった。Bの溶出の遅れについては、崩壊時間が他の製剤に比較して長いことも原因の一つではないかと考えられた (Fig. 4)。

Fig. 3. Investigation of Eluate for Dissolution Test

Fig. 4. Dissolution Profiles of Six Kinds of Nifedipine Preparations

まとめ

著者らは6銘柄の Nif. 製剤の品質試験を行ったが、重量偏差試験および崩壊試験ではいずれも日局の規定に適合していた。なお、硬度と崩壊時間の間には相関がみられなかった。また、含量試験では、Nif. の含量はいずれも表示量に近い値を示したが、1銘柄だけカプセルに含まれている物質がカプセルの内容物に溶出してきて

おり、このような場合には溶出した物質が定量に影響をおよぼしていないかどうか検討する必要がある。

また、溶出試験は第1液とメタノールの7:3(体積比)の混合溶液を溶出液として行った。その結果、Nif. の溶出率は5銘柄では良好であったが、他の1銘柄はすべての測定時間において他のものより明らかに低かった。

文 献

- 1) 佐藤亮, 小林章吾, 伊藤善平, 飯島尚志, 野口実, 関水康彰, 船橋栄一: 薬事新報, No. 1148, 33~36 (1981).
- 2) 工藤章, 堺純一, 幸野久, 末繁文英, 上山加代子: 基礎と臨床, 6, 259~276 (1972).
- 3) Piergiorgio Pietta, Angelo Rava, and Pierantonio Biondi: Journal of Chromatography, 210, 516~521 (1981).

動脈硬化

血中脂質 & 動脈壁代謝

パントシンはHDLを増加させ、血中脂質異常を改善し、さらに動脈壁の代謝を促進します。

● 静的なアテロームと動的な血流を立体的にコンピュータで作画

ATHEROSCLEROSIS
SERUM LIPIDS
METABOLISM OF ARTERIAL WALL

適応症

- 下記疾患のうち、パントテン酸の欠乏または代謝障害が関与すると推定される場合
 - 脂質代謝障害
 - 高コレステロール血症
 - 弛緩性便秘
 - ストレプトマイシンおよびカナマイシンによる副作用の予防および治療
 - 急・慢性湿疹
 - 血液疾患の血小板数ならびに出血傾向の改善
 - パントテン酸の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給(消耗性疾患、甲状腺機能亢進症、妊産婦、授乳婦など)
 - パントテン酸欠乏症の予防および治療
- ※注射剤は上記のほか、術後腸管麻痺に使用できます。(弛緩性便秘は経口投与のみ)

パントシン錠100
Pantosin® 健保適用

1日・6錠

★用法・用量、使用上の注意は、製品添付文書をご参照ください。

第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋三丁目14番10号