

塩酸グアニジンの吸湿特性に及ぼす添加剤と包装材料の影響

寺岡麗子*†¹, 松田芳久†¹, 杉本 功†²神戸薬科大学製剤学研究室†¹(財)田附興風会 北野病院薬剤部†²Effects of Diluents and Packing Materials on
the Hygroscopic Properties of Guanidine HydrochlorideReiko Teraoka*†¹, Yoshihisa Matsuda†¹ and Isao Sugimoto†²Department of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University†¹Department of Pharmacy, Kitano Hospital, the Tazuke Kofukai Medical Research Institute†²〔Received April 13, 2002〕
〔Accepted August 3, 2002〕

Guanidine hydrochloride, which is known to be effective in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome, is very hygroscopic. Therefore, the mixture of the drug and lactose dispensed at hospital pharmacies tends to easily liquefy even under ordinary storage conditions because of poor compatibility. In this study the physicochemical and chemical stabilities of commercially available guanidine salts, namely hydrochloride, nitrate, carbonate, and sulfate, were investigated at various relative humidity levels. The critical relative humidity of the hydrochloride salt was significantly lower than the others and it was also more hygroscopic than the other three salts, however, nitrate was found to be sufficiently stable regarding humidity. The powder maintained a good flowability after long storage periods. The optimal diluent was selected to use in powders consisting of guanidine hydrochloride in order to stabilize the physicochemical and chemical properties. No solidification or change in appearance were observed in the mixture of the drug and magnesium aluminometasilicate (Neusilin® US₂) as diluent and moisture adsorbent. The flow property (angle of repose) of this mixture was also investigated.

Keywords — guanidine hydrochloride, hygroscopic properties, angle of repose, magnesium aluminometasilicate, diluent, packing material

緒 言

Lambert-Eaton 症候群は筋無力症状を主徴とする慢性疾患で、小細胞肺癌などの悪性腫瘍も合併することがある。治療薬として、塩酸グアニジンの有効性が報告されている¹⁻⁴⁾が、日本では治療薬として許可されていない。このように、既存の医薬品では対処できない疾患に対して薬効を示す化合物類を、患者に適用しやすい投与形態

に調製する必要があるが、この際に有効性、安全性、安定性等に十分に留意して調製しなければならない。山下⁴⁾は、投与剤形として内用水剤を選択し、この水剤が室温、冷所保存下で3週間安定であったことを報告している。しかし、内用液剤は細菌汚染の観点から長期保存は避けるべきであり、特に水剤の保存は1週間を限度とすべきである⁵⁾。

ところで、薬効を示す新規化合物の溶解性を改善する

†¹ 兵庫県神戸市東灘区本山北町4-19-1; 4-19-1, Motoyama-Kitamachi, Higashi-Nada-ku, Kobe-shi, Hyogo, 658-8558 Japan†² 大阪市北区扇町2-4-20; 2-4-20, Ohgimachi, Kita-ku, Osaka-shi, 530-8480 Japan

ために、その塩が用いられているが、選択された塩は融点、吸湿性、化学的安定性、溶出速度、溶解度、結晶形等の特性に広く影響を及ぼすことが知られている。一般に、塩基性の難水溶性医薬品を易溶性とするために鉍酸類（塩酸、硫酸、硝酸など）の塩または有機酸の塩が選択されている。しかし、塩酸塩とした場合、遊離した塩酸が打錠機の杵の腐食や、薬物の安定性の低下をもたらすことや吸湿性が高くなることが知られている。塩酸グアニジンは一般的な塩酸塩と同様に強い吸湿性を有するが、このような吸湿性が著しい特殊薬剤を散剤として調製する場合には湿度に対する保存安定性が問題となる。そこで本報ではまず、4種類のグアニジン鉍酸塩の吸湿性に関する基礎的なデータを得るために、これらを種々の相対湿度下で保存し、吸湿特性を比較検討した。さらに調製する散剤の吸湿安定性を改善するために、種々の添加剤を配合し、これらの混合粉体の吸湿特性と外観変化についても検討した。

また、混合散剤の自動分包機による包装中での吸湿変化についても検討した。

実験の部

1. 試薬

グアニジン塩酸塩、グアニジン硝酸塩、グアニジン炭酸塩、グアニジン硫酸塩は和光純薬工業株式会社から購入した。粉末乳糖（Pharmatose® 200M）はDMV International、結晶セルロース（PH-101）は旭化成株式会社、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（ノイシリンNFL₂N, US₂, UFL₂）は富士化学工業株式会社から提供を受けた。これらの試料粉末はノイシリンUS₂以外はすべて篩過し、125~250 μmの粒度範囲のものを使用した。ノイシリンUS₂はこの粒度範囲以下の微粒子であったので、そのまま使用した。添加剤と薬物は1:1の重量比でV型混合機を用いて混合し、いずれの試料も実験前に室温で一夜減圧乾燥して使用した。その他の試薬は特級市販品を使用した。

2. 分包

グラシン紙（パルプにポリエチレン加工を施した紙）による包装は試料150mgを全自動散薬分包機 DOUBLE SAUCER REVERSE CONSTRUCTION yuyama YS-48 WR-SV（株式会社湯山製作所）を用いて行った。セロポリ（中圧法ポリエチレン樹脂）による包装は、試料150mgを卓上型分包機スミレ・パイルパッカー707型（すみれ分包機株式会社）を用いて行った。

3. 吸湿試験

いずれの試料も約200mgを秤量ビンに入れ、種々の

塩類飽和溶液により25℃で51%相対湿度（RH）（硝酸カルシウム4水和物）、62%RH（硝酸アンモニウム）、75%RH（塩化ナトリウム）、84%RH（塩化カリウム）、90%RH（塩化バリウム2水和物）、97%RH（硫酸カリウム）に保ったスチロール容器中に保存した。各試料の重量増加を経時的に測定して吸湿等温線を作成し、臨界相対湿度（CRH）を求めた。

4. 安息角の測定

吸湿前の試料と25℃、75%RHで5時間保存した試料を、スパチュラを用いて漏斗から円錐上の堆積体の高さが一定になるまで、テーブル（直径6cm）の上に静かに供給した。その円錐上の堆積体の高さ（h）とテーブルの半径（r）から安息角（Φ）を（1）式によって求めた。各試料とも5回ずつ測定し、その平均値を求めた。

$$\Phi = \tan^{-1} \left(\frac{h}{r} \right) \quad (1)$$

5. 外観変化

吸湿試験開始64時間後の試料の外観変化について肉眼的に観察した。その場合の判定基準は次に示すものに従った。

外観変化の判定

－：変化がほとんど認められなかった

±：少し固化した

＋：固化または少し湿潤した

++：湿潤した

+++：液化した

また、これらの変化をデジタルカメラで撮影した。

6. 塩酸グアニジンの定量

既報⁹⁾に従い、塩酸グアニジンとノイシリンUS₂等量混合物10mgを精秤し、精製水2mLを加えて塩酸グアニジンを溶解後、2N水酸化ナトリウム試液1mL、VP試薬（5w/v% α-ナフトール、0.025v/v% ジアセチルのn-プロパノール溶液）1mLを混和し、30分後に535nmにおける吸光度を測定した。別に混合散剤を加えないブランク溶液についても同様に吸光度を測定した。

結果および考察

1. 種々のグアニジン塩の吸湿性

実際に患者に投与されている塩酸グアニジンとその他のグアニジン塩類の吸湿性を調べた。Fig. 1に25℃で種々の相対湿度下に保存したグアニジン塩の経時的な重量増加率を示す。Fig. 1に示すように塩の種類によって増加率には著しい相違が認められた。すなわち、塩酸塩

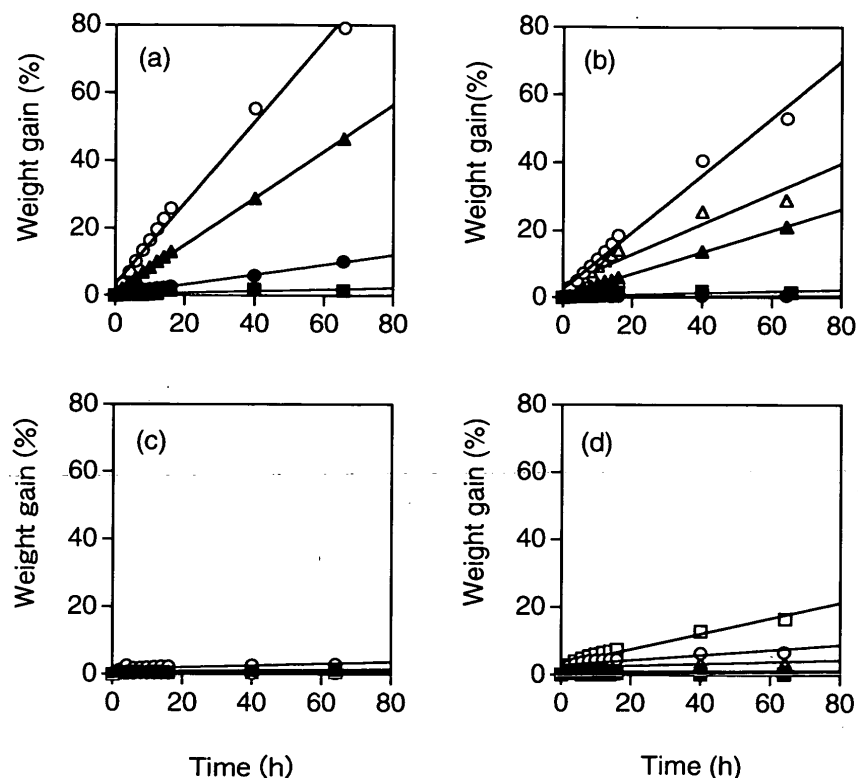


Fig. 1. Changes of Weight Gain of Guanidine Salt Powders under Various Humidity Conditions at 25°C.

(a) Hydrochloride ; (b) Sulfate ; (c) Carbonate ; (d) Nitrate
 ■, 51%RH ; ●, 62%RH ; ▲, 75%RH ;
 △, 84%RH ; ○, 90%RH ; □, 97%RH

と硫酸塩は強い吸湿性を示し、25°C、75%RHでの64時間後の重量増加率は、それぞれ46%と21%に達したが、逆に炭酸塩と硝酸塩ではほとんど重量増加を示さなかった。また、いずれのグアニジン塩においても各相対湿度下で時間と重量増加率の間に良好な直線性が得られたので、これらの回帰直線の傾きから吸湿速度定数を求めた。そして、これらの吸湿速度定数の値を各相対湿度に対してプロットした (Fig. 2)。いずれのグアニジン塩においても両者の間には良好な直線関係が得られたので、これらの直線の回帰式から、直線を吸湿速度 = 0 (すなわち x 軸) に外挿して臨界相対湿度 (CRH) を計算した (Table 1)。グアニジン塩の CRH は硝酸塩 > 炭酸塩 > 硫酸塩 > 塩酸塩の順に小さくなり、塩酸塩がもっとも吸湿性が高いことが確認された。一般に25°Cで CRH が50%RH 以下の物質が吸湿性物質とみなされているが、塩酸塩の CRH は57.3%RHであったことから、塩酸塩はかなり吸湿性が高いことがわかった。Table 1 および Fig. 3 にグアニジン塩を種々の相対湿度下で64時間保存した後の外観変化を示した。硝酸塩は75%RH より低い保存湿度下で変化が認められず、極めて安定であ

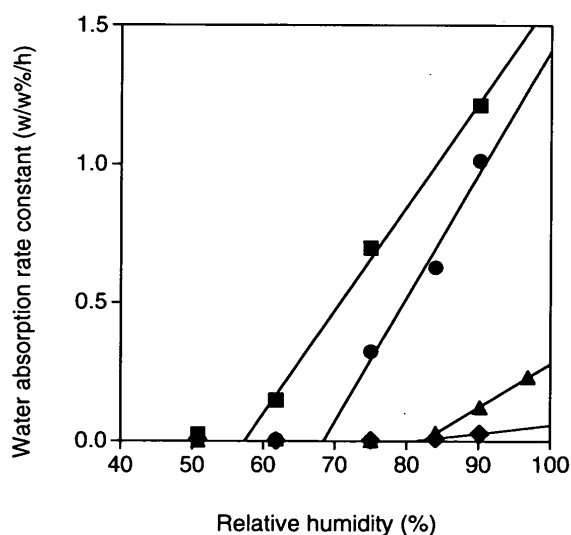


Fig. 2. Effect of Relative Humidity on the Water Absorption Rate Constant of Various Guanidine Salts.

■, Hydrochloride ; ●, Sulfate ; ▲, Nitrate ;
 ◆, Carbonate

Table 1. Changes in Liquidity and Critical Relative Humidity of Four Guanidine Salts Stored at 25°C and Various Relative Humidities.

Guanidine salt	Relative humidity(%)				Critical relative humidity(%)
	51	62	75	90	
Hydrochloride	+	++	+++	+++	57.3
Sulfate	-	+	+++	+++	68.5
Nitrate	-	-	-	+	82.2
Carbonate	+	+	+	+	81.1

Symbols used are as follows:

-: no appearance change was observed; +: solidification or a slight wetting were observed; ++: appreciable wetting was observed; +++: liquefaction was observed and the sample lost characteristics of powder

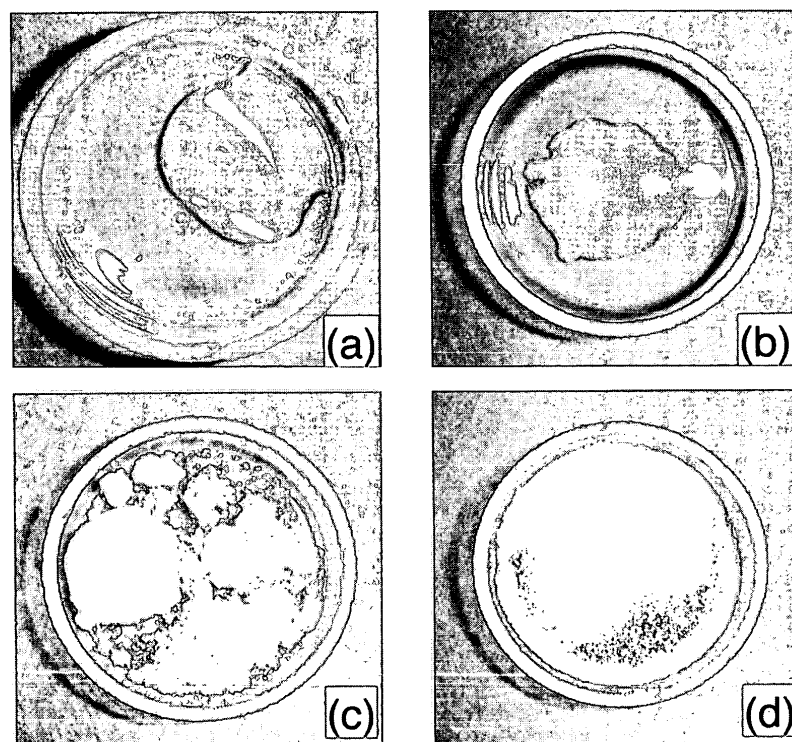


Fig. 3. Appearance Changes of Four Guanidine Salts after Storage at 75% RH for 64h.

(a) Hydrochloride ; (b) Sulfate ; (c) Carbonate ; (d) Nitrate

ることが明らかとなった。また、Fig. 3からも75%RH下でも湿潤や固化は起こっていないことを確認した。一方、その他の塩ではほとんどの湿度条件下で湿潤、固化、液化現象が認められた。特に塩酸塩では51%RHの低い湿度条件から湿潤がみられ、75%RH以上では完全に液化した。これはFig. 3からも明らかで、他に硫酸塩においてもかなりの潮解現象が観察されたが、炭酸塩

において潮解ではなく、一部湿潤固化する現象が認められ、塩の種類によって吸湿による外観変化が異なることが明らかとなった。

ところで、粉体の流動性は一般的には休止角（安息角）で評価され、測定条件を一定にすれば再現性のある数値が得られる。そこで、保存前後の試料の安息角を残留円錐法によって測定し Table 2 に示した。保存前のグ

アニジン塩類の安息角はいずれの試料も45°前後ではほぼ同じ値を示し、流動性の良い粉体であったが、75%RHで5時間保存すると、いずれの塩においても安息角が増加した。保存による変化の度合いを比較するために保存前後の安息角比を求めたところ、硫酸塩はほぼ1.1となり、保存後も流動性は変化しなかったが、塩酸塩では1.3と4種類の塩の中ではもっとも大きな値を示し、保存によって流動性が最も低下することが明らかとなった。難溶性の塩基性薬物の溶解度を改善するためには塩酸塩とされる場合が多いが⁷⁾、塩によって物理化学的特性が異なるので、塩の選択の際には多方面から十分に検討する必要があると考えられる。

2. 塩酸グアニジンと添加剤の等量混合物の吸湿特性

現在、Lambert-Eaton 症候群に用いられている塩酸グアニジンは、容易に吸湿し、潮解するので、分包散剤として交付することができない。そこで、保存後も散剤としての性質を維持することを目的として、吸水能が高い賦形剤と混合した。メタケイ酸アルミン酸マグネシウム(ノイシリン)は優れた制酸剤として胃腸薬製剤原料としてよく使用されており、また、比表面積が非常に大きく、高い吸油、吸着能を有し、分散性にも優れているので、賦形剤、結合剤、崩壊剤や吸着粉末化剤として錠剤、散剤、顆粒剤などの品質を改善する目的で用いられている。ノイシリンは、用途に合わせて種々のタイプの製品が市販されているが、吸水量ができるだけ大きい中性の3種類のタイプを選択した。これらの中で、NFL₂は軽質低水分粉末、UFL₂は特軽質低水分粉末、US₂はスプレードライ品で、微粒の低水分粉末である。Fig. 4はこれら3種類のノイシリンと、賦形剤として汎用されている乳糖および結晶セルロースの種々の相対湿度下での吸湿による重量増加の経時変化を示している。乳糖および結晶セルロースはいずれも75%RH以下では重量増加がほとんど認められなかったが、最も高湿度の90%RHでは結晶セルロースでわずかな重量増加が認められた。

一方、ノイシリンはいずれのタイプにおいても低湿度条件下でも重量が増加し、90%RHで62時間保存した場合、ノイシリン重量の30%程度の水分を吸着した。

Fig. 5は種々の相対湿度下での塩酸グアニジンと添加剤の等量混合物の重量増加の経時変化を示している。いずれの添加剤との混合物でも保存時間が長くなるに従って吸湿量の増加が認められ、90%RHで62時間保存すると試料重量は約60%増加したが、吸湿後の試料の性状変化は添加剤によって相違が認められた。75%RHで5時間保存した塩酸グアニジンと添加剤の等量混合物の安息角の変化をTable 3に、また同じ湿度で64時間保存した試料の外観変化をFig. 6およびTable 4に示した。Fig. 6およびTable 4より吸湿性をほとんど示さなかった乳糖や結晶セルロースでは外観が大きく変化し、乳糖では液化し、結晶セルロースでは吸湿による固化現象がみられ、散剤としての形態が認められなくなった。しかし、ノイシリンを混合した試料では、重量が増加し吸湿しているにもかかわらず、外観がほとんど変化せず、保存前の散剤の状態を維持していた。原体の保存前後の安息角比は1.3と大きかったが、3種類のノイシリンの等量混合物はいずれもほぼ1であった。これらのことから、原体は吸湿によって流動性が低下するが、ノイシリンとの等量混合物では吸湿しても流動性がまったく変化せず、散剤としての機能を失わないことが明らかとなった。特にノイシリンUS₂等量混合物は逆に原体の安息角よりも小さくなり、原薬の流動性も改善できた。そこで、主薬の均一性を確認するために、ノイシリンUS₂の混合粉体層の10カ所からランダムに一定量の試料を採取し、含有する塩酸グアニジン量を測定し、その変動係数を求めた。混合性の評価として求めた変動係数は6.12%であったが、混合良好と判定される⁸⁾6.08%に近似した値であったことから、この散剤中で主薬の均一性がほぼ確保されていることが明らかとなった。

以上の結果から、吸湿しやすい散剤の調剤をノイシリンの添加によって容易にすることができ、また流動性も

Table 2. Changes in Angle of Repose of Various Guanidine Salts Stored at 25°C and 75%RH for 5h.

Guanidine salt	Angle of repose*1 (°)		Ratio (B/A)
	Before storage (A)	After storage (B)	
Hydrochloride	43.5	56.6	1.30
Sulfate	44.5	47.6	1.07
Nitrate	45.1	50.9	1.13
Carbonate	49.8	56.7	1.14

*1 Samples were stored at 25°C and 75% RH for 5h.

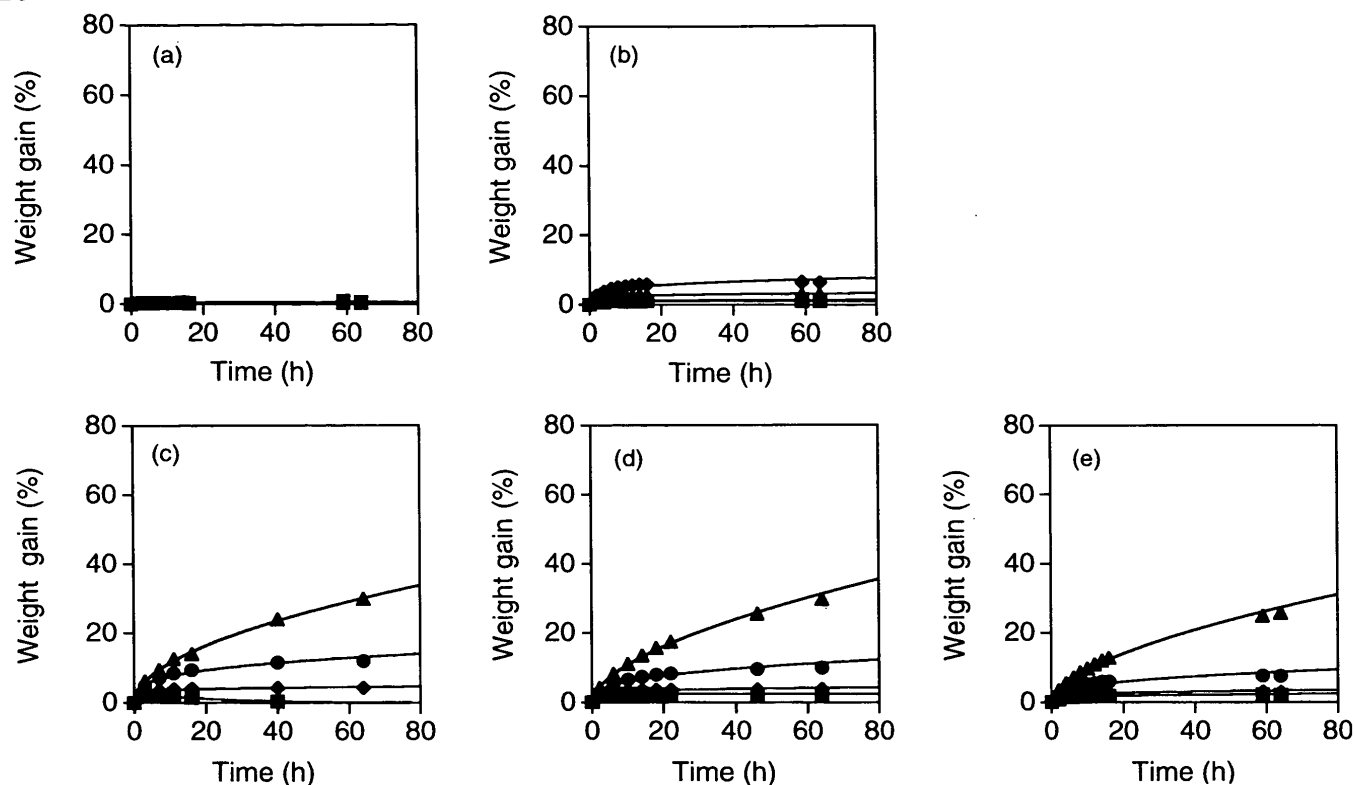


Fig. 4. Changes of Weight Gain of Various Diluents under Various Humidity Conditions at 25°C.

(a) Lactose; (b) Crystalline Cellulose; (c) Neusilin[®] NFL₂N; (d) Neusilin[®] US₂; (e) Neusilin[®] UFL₂; ■, 51%RH; ●, 62%RH; ▲, 75%RH; ◆, 90%RH

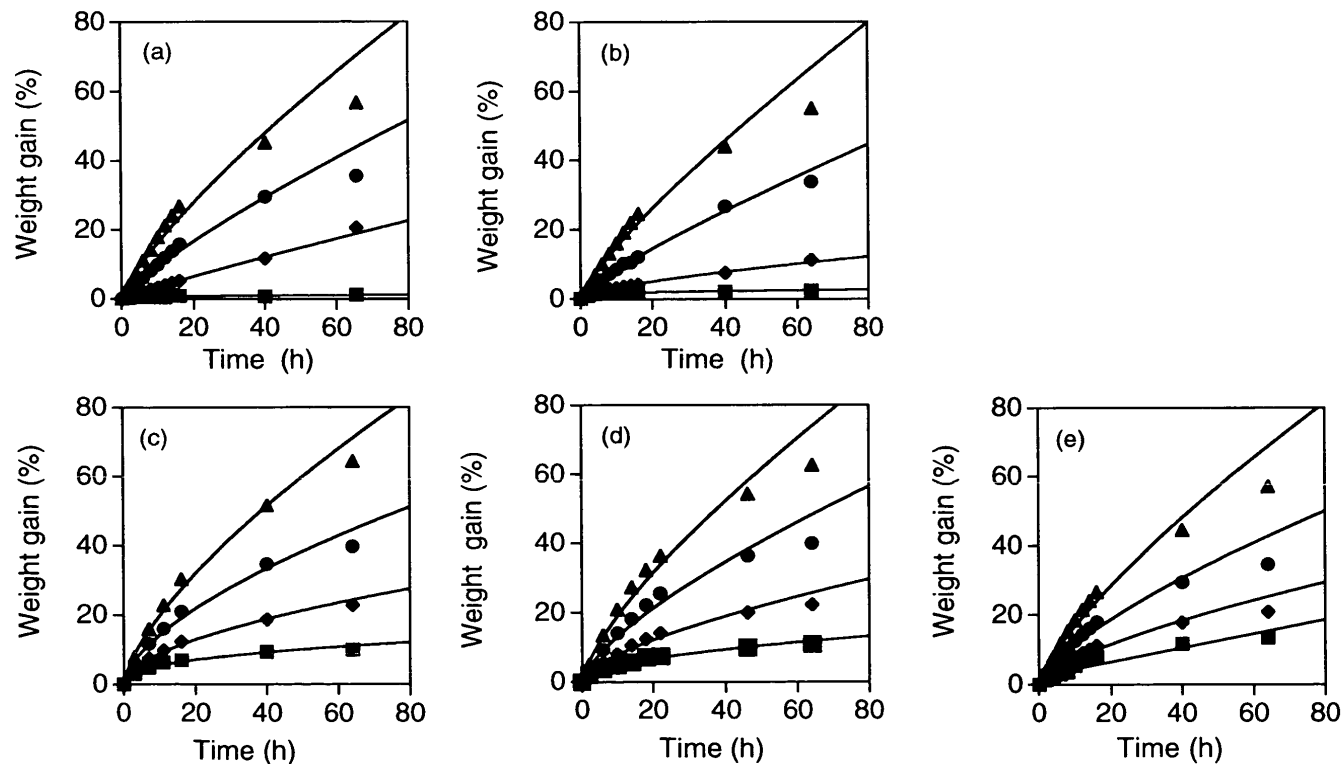


Fig. 5. Changes of Weight Gain of the Mixture of Guanidine Hydrochloride and Diluents under Various Humidity Conditions at 25°C.

(a) Lactose; (b) Crystalline Cellulose; (c) Neusilin[®] NFL₂N; (d) Neusilin[®] US₂; (e) Neusilin[®] UFL₂; ■, 51%RH; ●, 62%RH; ▲, 75%RH; ◆, 90%RH

Table 3. Changes in Angle of Repose of Mixtures of Guanidine Hydrochloride and Various Types of Neusilin® Stored at 25°C and 75% RH for 5 h.

Excipient	Angle of repose ^{*1} (°)		Ratio (B/A)
	Before storage (A)	After storage (B)	
No addition	43.5	56.6	1.30
Neusilin NFL ₂ N	48.1	50.0	1.04
Neusilin UFL ₂	43.5	46.3	1.06
Neusilin US ₂	33.2	33.6	1.01

*1 Samples were stored at 25°C and 75%RH for 5h.

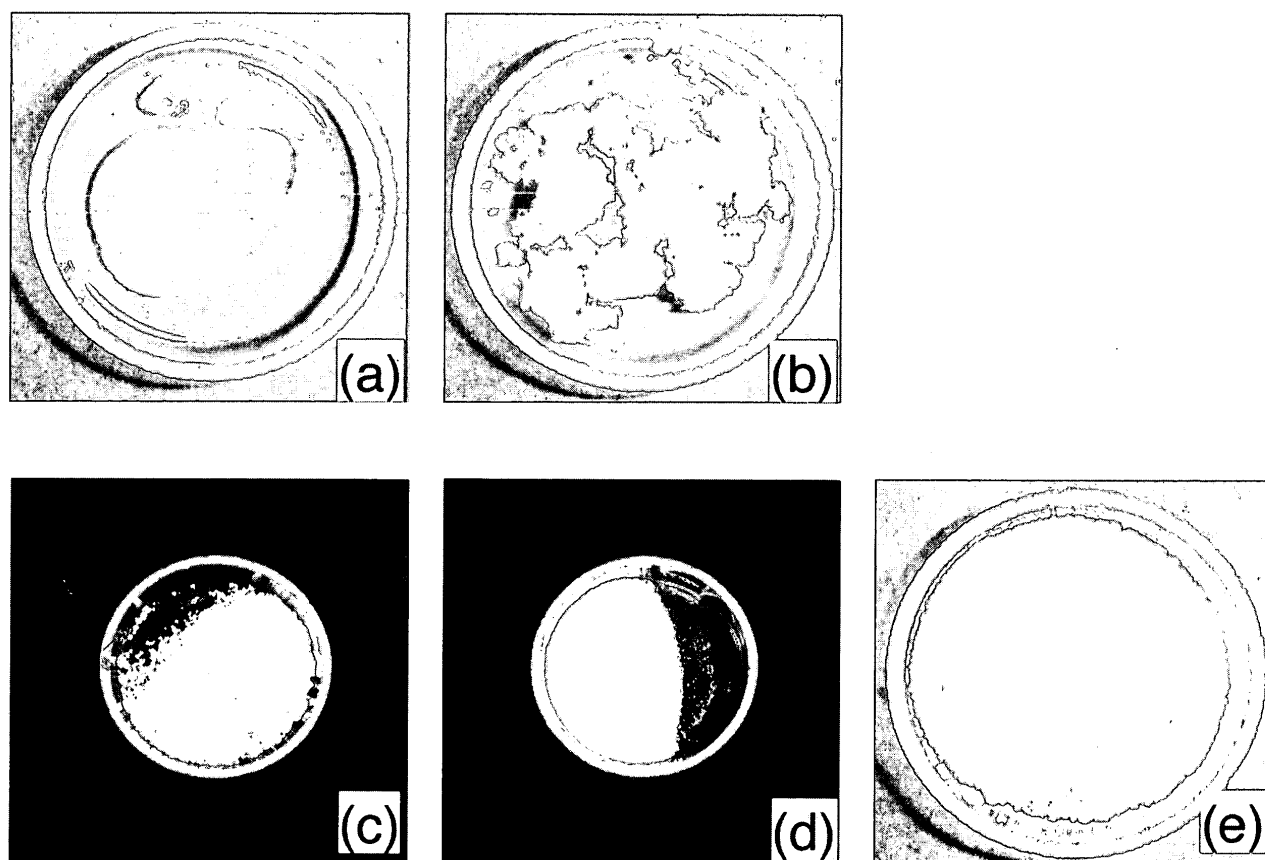


Fig. 6. Appearance Changes of the Mixture of Guanidine Hydrochloride and Diluents after Storage at 75% RH for 64h.

(a) Lactose ; (b) Crystalline Cellulose ; (c) Neusilin® NFL₂N ; (d) Neusilin® US₂ ; (e) Neusilin® UFL₂

変化しないことから、分包操作にも支障をきたさず、含量が均一な製剤を調製できると考えられる。

3. 塩酸グアニジンと添加剤の等量混合物の吸湿特性に及ぼす包装材料の影響

病院薬剤部では処方薬剤数が多い患者の服薬漏れを防

ぐために、散剤や錠剤などの1回量包装調剤が自動分包機を用いて行われている。この分包機で使用されている包装材料（グラシン紙、中圧法ポリエチレン樹脂）に塩酸グアニジンと添加剤の等量混合物を分包し、25°C、75%RHで保存した時の重量増加率をFig. 7に示した。高山ら⁹⁾は種々の包装材料の透湿度について検討

Table 4. Changes in Liquidity of Various Mixtures of Guanidine Hydrochloride and Diluent Stored at 25°C and Various Relative Humidities.

Excipient	Relative humidity (%)			
	51	62	75	90
No addition	+	++	+++	+++
Lactose	+	+++	+++	+++
Crystalline cellulose	-	++	++	++
Neusilin NFL ₂ N	±	±	±	±
Neusilin UFL ₂	±	±	±	±
Neusilin US ₂	-	-	-	-

Symbols used are as follows:

-: no appearance change was observed; ±: a little solidification ; +: solidification or a slight wetting were observed; ++: appreciable wetting was observed; +++: liquefaction was observed and the sample lost characteristics of powder

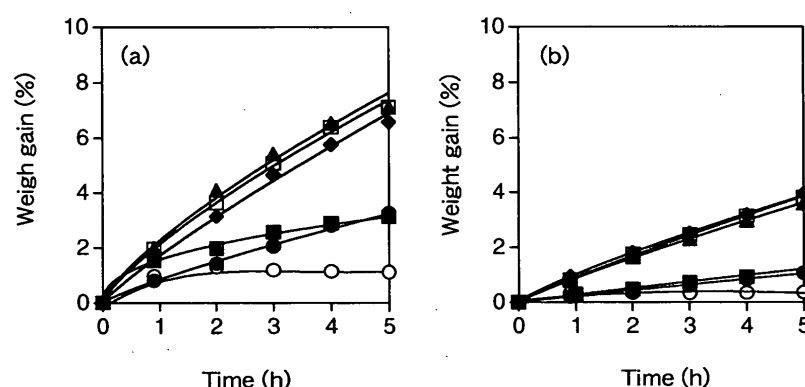


Fig. 7. Effect of Packing Materials on the Hygroscopicity of Guanidine Hydrochloride-Diluents Mixtures.

(a) Glassine paper ; (b) Polyethylene Sheet : ○, Guanidine Hydrochloride alone ; ■, Lactose ; ●, Crystalline Cellulose ; ▲, Neusilin[®] NFL₂N ; ◆, Neusilin[®] US₂ ; □, Neusilin[®] UFL₂

しているが、彼らの結果によればグラシン紙よりポリセロの方が透湿度が低い。この実験で使用した包装材に混合粉末を入れずに空のまま同じ条件下で5日間保存した場合のグラシン紙の重量増加は1.11%で、セロポリの場合は0.35%となり、わずかにグラシン紙の方が重量増加率が高くなったが、いずれの場合も包装紙のみでは吸湿はきわめて少ないと考えられる。しかし、添加剤と混合した塩酸グアニジンではFig. 7からも明らかなように、包装材料によって吸湿量に顕著な差異が認められ、いずれの混合物においてもグラシン紙の場合に重量増加が大きくなった。すなわち、ノイシリンとの等量混合物の場合

合、グラシン紙中で保存した場合、5日後には重量が約7%増加したが、セロポリでは約4%で、これは、高山らが報告しているようにセロポリの透湿度が低いことに起因していると考えられる。これらに対してセルロースとの混合物では5日間保存後にグラシン紙中で一部液化が観察されたが、セロポリでは試料が少し湿った程度に留まっていた。乳糖との混合物ではいずれの包装材中でも一部固化し、凝集体が認められた。また、ノイシリンNFL₂NとUFL₂との混合物の場合、包装紙との付着性が強いと、服用するのが難しく、服用量のばらつきが生じることが予想された。これらに対してノイシリンUS₂

を添加した塩酸グアニジンは、保存後もさらさらした状態で流動性も良く、服用しやすいことが示唆された。

本研究では特殊な処方に基づいて吸湿性医薬品を調製する場合に、添加する賦形剤を選択することにより、散剤の流動性を維持することができることを明らかにした。また塩基性薬物の溶解性を改善するために一般に塩とされるが、用いる鉱酸の種類によって吸湿性が著しく変化するため、塩の選択は物理化学的安定性の面からも検討する必要性が示唆された。

謝辞 本研究にご協力いただいた鈴木悠子氏に感謝いたします。

引用文献

- 1) S.J. Oh, D.S. Kim, T.C. Head, G.C. Claussen, Low-dose Guanidine and Pyridostigmine: Relatively Safe and Effective Long-term Symptomatic Therapy in Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome, *MUSCLE AND NERVE*, **20**(9), 1146-1152(1997).
- 2) P. Rondepierre, A. Furby, O. Godefroy, J. F. Hurte-

- vent, A. Destee, F. Fourrier, D. Leys, Mixed Pre- and Postsynaptic Neuromuscular Block, *REVUE NEUROLOGIQUE*, **148**(3), 193-199(1992).
- 3) B. Donald, M.D. Sanders, Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: Clinical Diagnosis, Immune-mediated Mechanisms, and Update on Therapies, *Ann. Neurol.*, **37**, 563-572(1995).
- 4) 山下文子, 安生紗枝子, 近藤由利子, 処方から得た治療情報-Eaton-Lambert 症候群における塩酸グアニジンの処方例-, 薬局, **41**, 555-557(1990).
- 5) 日本薬剤師会編, “第11改訂 調剤指針”, 薬事日報社, 東京, 2001, pp.105-118.
- 6) J.M. Michael and I.M. Stein, The colorimetric Determination of Mono and Disubstituted Guanidines, *Anal. Biochem.*, **54**, 545-553(1973).
- 7) P. L. Gould, Salt Selection for Basic Drugs, *Int. J. Pharm.*, **33**(1-3), 201-217(1986).
- 8) 丹野慶紀, 池田實, 佐々木吉幸, 流動性造粒乳糖の混合性の評価, 病院薬学, **5**(2), 73-79(1979).
- 9) 高山明, 越川富雄, 斉藤一文字, 奥村勝彦, 堀了平, 上能伊公雄, 北澤式文, 散剤の吸湿とその防止に関する研究-保存条件, 包装材料の影響-, 病院薬学, **11**(5), 414-418(1985).