

[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
— 一般論文 —
20 (3) 213-218 (1994)

徐放性ニフェジピン細粒製剤 (KB-1712P) の 溶出挙動に制酸剤の同時投与が与える影響^{†1}

片山志郎, 平野公晟
日本医科大学付属病院薬剤部^{†2}

Effects of Common Antacids on the Sustained Release Action of Sustained-release Nifedipine Granules (KB-1712P)^{†1}

SHIRO KATAYAMA and MASAOKI HIRANO
Hospital Pharmacy, Nippon Medical College^{†2}

(Received January 21, 1994)
(Accepted March 11, 1994)

When sustained release preparations, featuring a pH-dependent dissolution, are used concomitantly with medication containing antacids, the possibility exists of adverse effects being generated on the sustained release action.

We thus studied the dissolution of nifedipine when sustained-release nifedipine granules (KB-1712P) were administered concomitantly with widely used antacids, using a modified Fuchs method which simulated the mechanism in the body.

The results showed that the dissolution rate of nifedipine tended to increase when it was administered concomitantly with sodium bicarbonate or Maalox® with a neutralization endpoint in a 0.1N-HCl at a pH of at least 6. However, no effects on the dissolution rate were seen when SM-Powder® with a low content of sodium bicarbonate or Kolantyl Granules® exhibiting with a neutralization endpoint at pH 4 was administered. These results suggest that it is necessary to administer sodium bicarbonate or Maalox® at different times when they are used concomitantly with sustained-release nifedipine granules.

Keywords—sustained-release nifedipine granule, antacid, sustained-release, modified Fuchs method

緒 言

製剤技術の進歩が既存の薬剤の有用性を向上させることで、治療効果やコンプライアンスの向上に大きく貢献している¹⁻³⁾。しかし、医療の現

場では単剤で投与されることはほとんどなく、多剤併用時における有効性と安全性について検討することは重要である^{4,5)}。今回、我々は徐放性ニフェジピン細粒製剤 (KB-1712P) が、同一細粒中に速放相当部分 (日局溶出試験法第2法の第1液に対しニフェジピンの溶出が約10%)⁶⁾と、遅延放出相当部分を共有していることから、同時投与が予測される制酸剤がニフェジピンの溶出挙動に与える影響^{7,8)}および、その影響を回避するため

^{†1} 本報の一部は、第2回日本病院薬学会年会 (東京, 1992年7月) で発表。

^{†2} 東京都文京区千駄木 1-1-5; 1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

の時間差投与の効果について検討した。

繁用される制酸剤が持つ胃酸の中和作用が各々異なることから、まず各制酸剤が持つ0.1N 塩酸に対する制酸パターンについてフックスの変法を用いて調査し、次に特徴的な制酸パターンを示した制酸剤を加えたニフェジピン溶出試験を、フックスの変法を導入した方法で行った。

フックスの変法は、胃酸分泌の状態を考慮したフックスの方法を一部改良したものであり、より生体の機序に近い実験方法と考えられることから、今回この試験方法を用いた⁹⁻¹⁴⁾。

実験方法

1. 試料

徐放性ニフェジピン細粒製剤として、KB-1712 P (セパミット-R 細粒, ニフェジピン 20mg/g 含有, 鐘紡株) を使用した。また、繁用される制酸剤を表1にまとめた。

2. 制酸力試験 (フックスの変法により以下の試験を実施した。)

200ml ビーカーに $37.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に加温した0.1 N塩酸 50ml を入れ、マグネット(20mm) にて回転数を 370/min に保ち、そこに制酸剤の1回服用量を加えた。制酸剤を投入後、5分毎に反応液のpHを測定し、測定後ただちに0.1N 塩酸10ml

を加えた。

3. ニフェジピン溶出試験 (フックスの変法を導入し以下の試験を実施した。)

試験液に0.1N 塩酸 500ml を用い「日局」溶出試験法第2法により、毎分100回転で試験を行った。KB-1712 P 0.25g(ニフェジピンとして5mg) を加え、2分後制酸剤を1回服用量の10倍量を追加し、制酸剤投入後5分毎に1N 塩酸 10ml を加えた。試験液量および制酸剤の投入量を10倍量とした理由は、ニフェジピン 5mg が飽和するのに500mlの水が必要であることから、投入する制酸剤の量もそれに合わせたためである。

試験開始10分, 30分, 60分, 120分後、試験液 10ml をとり、直ちにメンブランフィルター (ミリポア: マイレックスHV, 孔径 $0.45\mu\text{m}$) でろ過する。最初のろ液 5ml を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に、ニフェジピン標準品約 50mg を精確に量り、メタノールを加えて溶かし正確に 100ml とする。この液 2ml を正確にとり、0.1N 塩酸を加えて正確に 200ml とし標準液とした。試料溶液、標準溶液について、HPLC でニフェジピンのピーク面積を測定した¹⁵⁾。

すなわち、HPLC は、Unisil Pack 5C18-150A カラムを用いて、カラム温度 40°C MeOH-H₂O (64/36) を 1.0ml/min の条件で流し、254mmに

表 1. 使用制酸剤

制酸の主成分	商品名	(メーカー名)	1回分用量
A: 炭酸水素ナトリウム	炭酸水素ナトリウム末	(吉田)	1.0g
	つくしAM散	(富山化学)	1.3g
	KM散	(メクト)	1.3g
	SM散	(三共)	1.0g
B: マグネシウム塩 またはアルミニウム塩	メサフィリン散	(エーザイ)	1.0g
	アランタ散	(キッセイ)	1.0g
	ネオユモール散	(三亜)	1.0g
	アルミゲル細粒	(中外)	1.0g
	アルミワイス末	(フジサワ・アストラ)	1.0g
C: マグネシウム塩 およびアルミニウム塩	コランチル顆粒	(シオノギ)	1.0g
	ファイナリンG細粒	(山之内)	1.0g
	ペクシー顆粒	(杏林)	1.0g
	マーロックス懸濁液	(山之内)	5~20ml

て紫外線吸収を検出した。

実験に用いた試薬は、市販品である。

結 果

1. 制酸力試験

フックスの変法を用いた結果、制酸剤の中和作用をいくつかのパターンに分類することができた。

炭酸水素ナトリウムを主成分とする制酸剤では、中和反応終了点が主に炭酸水素ナトリウムの含有量により影響を受けていると思われた。これらの制酸剤の1回分用量による中和反応持続時間は短く、1時間後にはすべて pH 3 以下まで低下していた(図1)。

マグネシウム塩または、アルミニウム塩を制酸の主成分とする制酸剤の1回分用量は、今回試験した制酸剤では中和反応終了点が低く、また中和反応持続時間についても、アルミゲルとアラントを除き短時間に低下している傾向がみられた(図2, 図3)。

マグネシウム塩およびアルミニウム塩を制酸の主成分とする制酸剤は、中和反応終了点に、製剤による差がみられた。マーロックスは、中和反応終了点が pH 6 と高く、コランチル顆粒は、中和反応終了点が pH 4 と低かったが、両者とも約1時間にわたり中和反応持続効果を示していた(図4)。

マーロックスについては臨床で用いられる用量

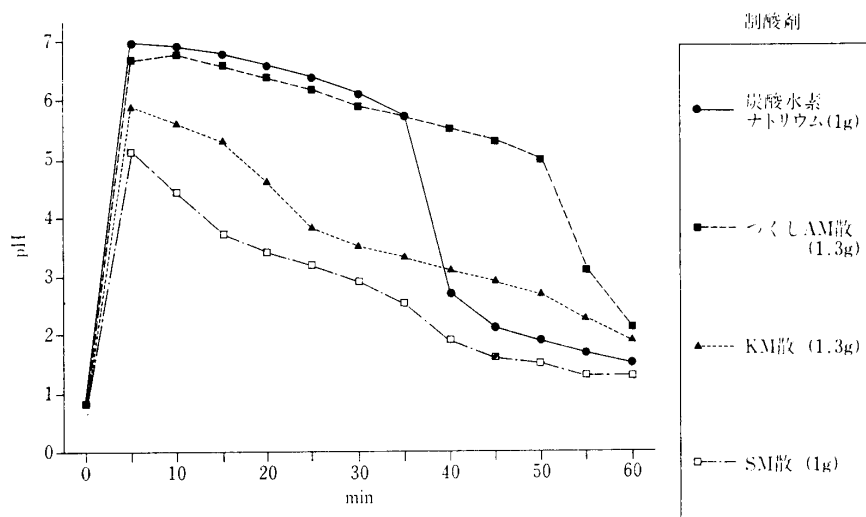


図1. 制酸力試験(1): 炭酸水素ナトリウムを主成分とする制酸剤

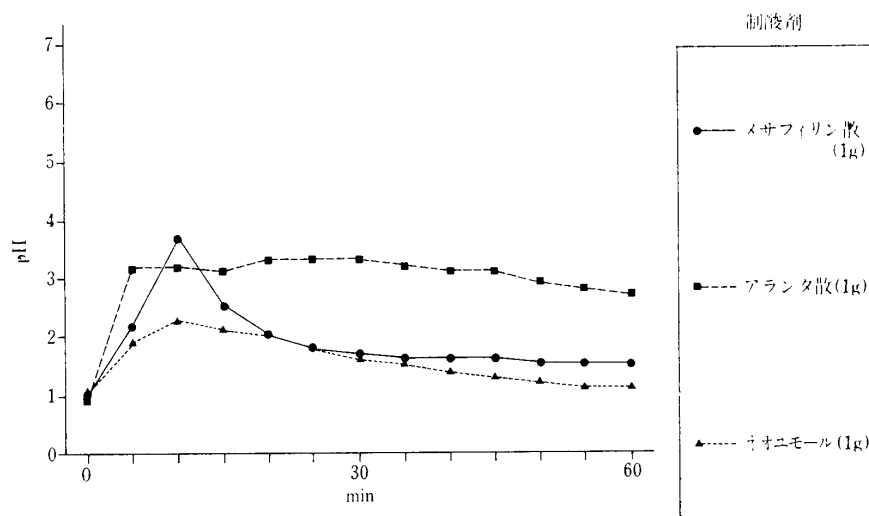


図2. 制酸力試験(2): マグネシウム塩を主成分とする制酸剤

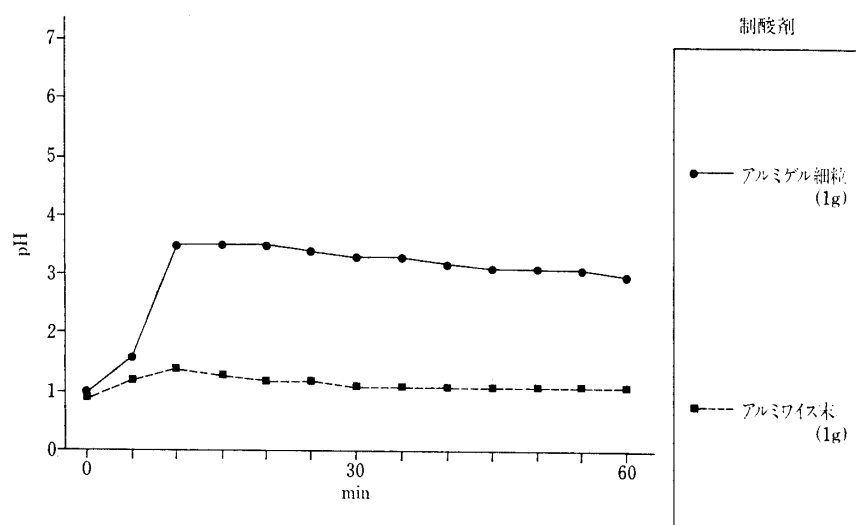


図 3. 制酸力試験(3): アルミニウム塩を主成分とする制酸剤

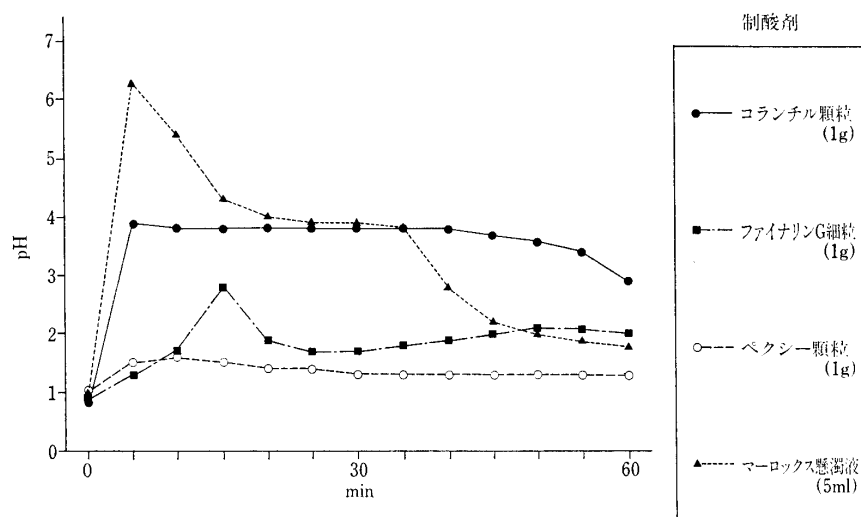


図 4. 制酸力試験(4): マグネシウム塩およびアルミニウム塩を主成分とする制酸剤

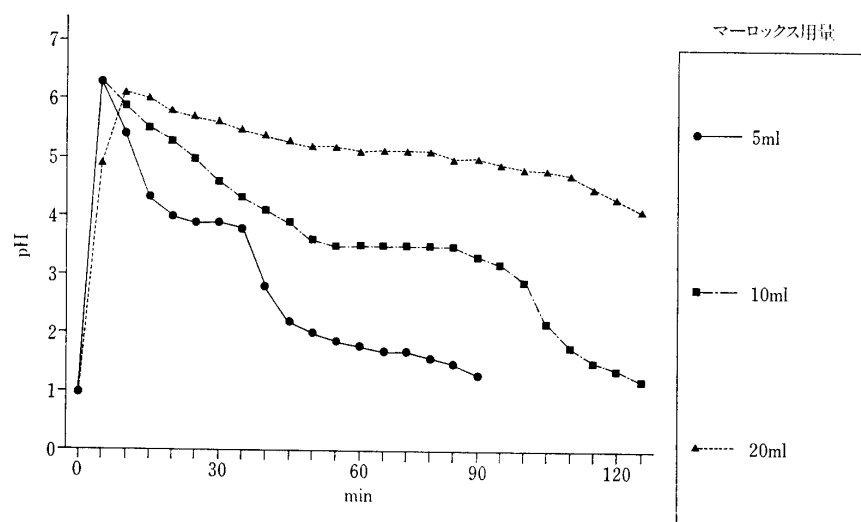


図 5. 制酸力試験(5): マーロックス懸濁液用量別

の差が大きいため、1回量を5ml, 10ml, 20mlの3用量として、それぞれ制酸力試験を行った。用量の変化では、中和反応終了点には大きな差はみられなかったが、中和反応時間は一回分用量が増えるにつれ延長した(図5)。

2. ニフェジピン溶出試験

前述の制酸力試験で得られた結果を基に、特徴的な中和反応終了点と持続時間を示す製剤について、KB-1712Pにおけるニフェジピンの放出特性に及ぼす影響を調べるため、フックスの変法を用いて溶出試験を行った。

炭酸水素ナトリウム1g、マーロックス、10ml, 20mlの同時投与では、短時間にニフェジピンの高い溶出がみられた。また、SM散1g、コラン

チル顆粒1gの同時投与では、ニフェジピンの溶出は約30%であった。その他の制酸剤の同時投与については、ニフェジピンの溶出に影響はみられなかった(図6)。

同時投与において高い溶出率を示した炭酸水素ナトリウムとマーロックスについては、その溶出率を抑えるためには時間差投与が必要と思われる。炭酸水素ナトリウムについては、制酸力試験での中和反応持続時間が短く、1時間後にはほぼ投与前の水準にまで低下していることから、約1時間の投与間隔をおくことで溶出率への影響を回避できるものと推測された。しかし、マーロックスは用量依存的に中和反応持続時間が延長し、20ml投与では120分後においてもpH4を保ってい

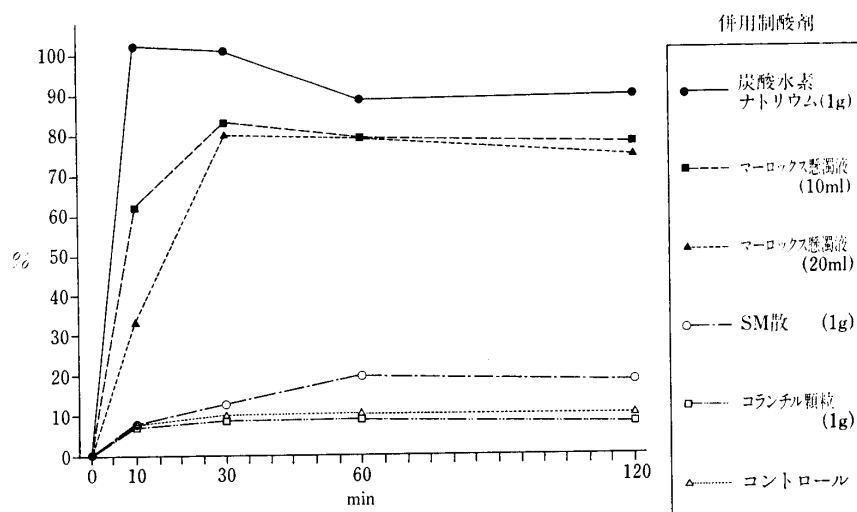


図6. 制酸剤併用時におけるニフェジピン溶出率：同時投与法

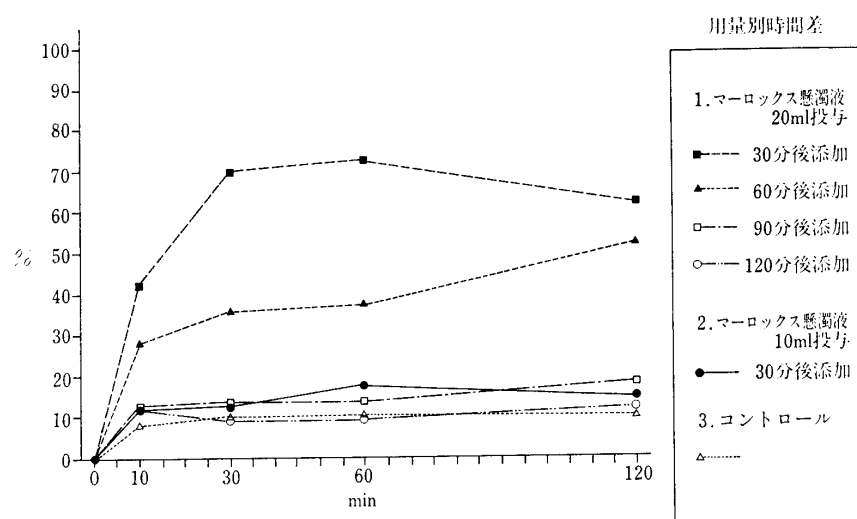


図7. マーロックス懸濁液併用時におけるニフェジピン溶出率：時間差投与法

たことから、マーロックスが KB-1712 P からのニフェジピン徐放性に影響を及ぼさない投与方法についてさらに検討を行った。

マーロックスを 10ml 投与し、30分後に KB-1712 P を添加した場合では、溶出率に影響を与えなかった。しかし、マーロックス 20ml を投与した場合では、30 分後に KB-1712 P を添加しても、70%のニフェジピン溶出率を示した。60分後に KB-1712 P を添加した場合は、溶出率が約30%に抑えられた。90分後、120 分後に添加した場合では溶出率に影響はみられなかった (図7)。

考 察

フックスの変法を用いた制酸力試験とニフェジピン溶出試験の結果、中和反応終了点が pH 6 以上を示す炭酸水素ナトリウムとマーロックスについては、徐放性ニフェジピン細粒製剤を同時投与した場合にニフェジピンの溶出率が急速に上昇する傾向がみられた。この理由として、同時投与の際、制酸剤によってもたらされた高い pH が、徐放性製剤の溶出機構に強く影響を与えたためと推定される。SM 散、コランチル顆粒については溶出挙動に影響は与えたものの規格から大幅に外れることはなかった^{16,17)}。

これらの試験結果から、KB-1712P に対しその徐放機構に影響を与えると考えられる制酸剤の特徴は、中和反応終了点が高い製剤で、特に長時間中和反応を維持するタイプの製剤については、その影響が顕著に現れることがわかった。このため炭酸水素ナトリウムを主成分とする制酸剤および、マーロックスを併用する際には KB-1712P の投与は1時間以上遅らせて行う必要があると思われる¹⁸⁾。

また、上記以外の制酸剤の中で、中和反応終了点が pH 6 に達しない制酸剤については、同時投与においても溶出挙動には影響を与えず、中和反応終了点が pH 6 以上を示す制酸剤についても、

pH 5 を下回るあたりから KB-1712P の投与を行うことで徐放機構に与える影響を抑制できることが示唆された。

引 用 文 献

- 1) 瀬崎仁編“ドラッグデリバリーシステム”，南江堂，1986.
- 2) 最新医学，“特集 Drug Delivery system:薬物投与の進歩”，40 (9) (1985).
- 3) 治療，“DDS の進歩と臨床の実際”，73 (1) (1991).
- 4) 医薬ジャーナル，“特集・DDS”，27 (7)，1365-1407 (1991).
- 5) 臨床と薬物治療，“特集・特効性薬剤の使い方”，46 (8)，4 (1989).
- 6) 医薬品インタビューフォーム“セパミット R 細粒”鐘紡株式会社 (1991).
- 7) 川上純一，澤田康文，木原英子，中村幸一，山田安彦，櫻井和子，清野敏一，内野克喜，伊賀立二，病院薬学，18 (6)，1-21 (1992).
- 8) 吉田廣英，庄司達雄，JJSHP，27 (7,8)，71-74 (1991).
- 9) C. Fuchs，“Drug and Cosmetic Industry”，*Antacid*，64，692-773 (1949).
- 10) II - 製剤の pH 試験法，“胃腸薬の制酸力および pH の試験法並びに消化酵素の消化力を測定する試験方法について” (昭55.4.22 薬審523号)
- 11) 岡崎寛蔵，“消化酵素剤の効果の検討”，薬剤学，16 (4)，21 (1957).
- 12) 宇佐見英治，端山 智，水野政義，藤本康嗣，JJSHP，27(12)，63-68 (1991).
- 13) R. D. Smyth, *J. H. Pharm. Sci.*, 65 (7), 1045 (1976).
- 14) 浅田 洸，薬剤学，40 (4)，208 (1980).
- 15) K. Miyazaki, N. Kohri and T. Arita, *J. Chromatogr.*, 310, 219-222 (1984).
- 16) 前川秀幸，高岸 靖，土居義男，大隅京子，乙宗照子，薬剤学，31(4)，226-272 (1971).
- 17) 幸保文治，宮田茂男，久村照夫，島田豊実，薬剤学，29 (3)，55-59 (1969).
- 18) 月刊薬事“特集・特効性製剤をめぐる 諸問題”，32(7)，1379-1406 (1990).