

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
266 625 - 631 (2000)

ニフェジピン徐放性細粒と種々医薬品との配合変化 (2)

八木直美^{†1}, 関川 彬^{†1}, 石川葉子^{†1}, 西城 一翼^{‡2}, 西花正樹^{‡2},
片倉道啓^{‡2}, 渡辺俊文^{‡2}, 板谷幸一^{‡2}
北海道医療大学薬学部製剤学教室^{†1}
札幌医科大学医学部附属病院薬剤部^{‡2}

Compatibility between Sustained Release Fine Granules of Nifedipine and Drugs (2)

NAOMI YAGI^{†1}, HITOSHI SEKIKAWA^{†1}, YOKO ISHIKAWA^{†1}, KAZUYOKU SAJIO^{‡2},
MASAKI NISHIHANA^{‡2}, MICHIIRO KATAKURA^{‡2},
TOSHIFUMI WATANABE^{‡2} and KOICHI ITAYA^{‡2}
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido^{†1}
Department of Hospital Pharmacy, Sapporo Medical University^{‡2}

(Received October 27, 1999)
(Accepted August 7, 2000)

The compatibility of combining sustained release fine granules of nifedipine (SRN) with 32 kinds of drugs was studied. The mixtures of SRN and drugs in heat-sealed packages (polyethylene-laminated glassine paper) were kept at either 20°C and 75% relative humidity (R. H.) or 30°C and 92% R. H. for 30 days, respectively. Any changes in the color or weight of the samples were recovered. Dissolution tests of nifedipine from the mixtures of SRN and drugs were studied in J.P. disintegration media No.1 and No.2. The dissolution of nifedipine was slightly enhanced in mixtures containing sodium bicarbonate in the disintegration medium No.1. However, no significant incompatibility was observed in the weight change, and no significant change was seen in the dissolution of nifedipine.

Key words — nifedipine, compatibility, dissolution, sustained release

緒 言

われわれは先に市販のニフェジピン徐放性細粒

^{†1} 北海道石狩郡当別町金沢1757-1757, Kanazawa, Tobetsu-cho, Ishikari-gun, Hokkaido, 061-0293 Japan

^{‡2} 札幌市中央区南1条西16丁目16, Minami 1-jo, Nishi, Chuo-ku, Sapporo-shi, Hokkaido, 060-8543 Japan

(SRN) と種々医薬品の配合変化および光安定性について報告した¹⁾。そこにおいて、SRN と他剤との配合で相互作用による吸湿量の増加は認められなかった。また、配合薬のみが吸湿したと考えられる混合物からのニフェジピンの溶出性への影響は認められなかった。しかし、溶出試験の結果から、炭酸水素ナトリウムを配合した場合、ニフェジピンの溶出性は第1液 (pH 1.2) において顕著

に増加し、SRN 本来の腸溶性による徐放化の効果が失われることが予測された。そこで、今回は、さらに炭酸水素ナトリウムを含む医薬品あるいは水に懸濁させた際に pH の高い医薬品など配合薬を変え、SRN と他剤との配合変化およびその際のニフェジピンの溶出性への影響を検討した。

方 法

1. 試料

配合試料に使用した薬剤は以下のとおりである。ニフェジピン lot No. NF10102 およびニフェジピン徐放性細粒 (セパミットーR 細粒, SRN) lot No. 11-3 (1g 中にニフェジピン20mg 含有) はいずれもカネボウ薬品(株)、塩酸ピロキシシン (アデロキシシン末:10%, lot No. E903, 鳥居薬品(株)), アルジオキサ (アランタ:10%, lot No. KD001LF, キッセイ薬品工業(株)), スクラルファート (アルサルミン細粒:90%, lot No. F4D13, 中外製薬(株)), スルファメチゾール (ウロサイダル, lot No. 3452, エーザイ(株)), 乾燥酵母(エビオス, lot No. 310211, 田辺製薬(株)), エカベトナトリウム (ガストローム顆粒, lot No. 3X321, 田辺製薬(株)), ビタミン B₁₂ 配合胃粘膜抽出製剤 (ガストロピロール, lot No. 9603 XX, 日研化学(株)), 可溶性デンプン (lot No. G47114F, キシダ化学), メチルメチオニンスルホニウムクロリド (キャベジン U コーワ散:10%, lot No. XC3T, 興和(株)), 同 (キャベジン U コーワ顆粒:25%, lot No. FY3M, 興和(株)), ゲファルナート (ゲファニール細粒:10%, lot No. FL448, 住友製薬(株)), 消化性潰瘍治療配合剤 (コランチル顆粒, lot No. 4010, 塩野義製薬(株)), 同 (ネオ・ユモール末, lot No. CH074, ベーリンガーインゲルハイム製薬(株)), 同 (ファイナリン G, lot No. WEWO19Y, 山之内製薬(株)), 同 (ペクシー顆粒, lot No. 03Z080, 杏林製薬(株)), 同 (マーズレン S 顆粒, lot No. G22 X, 寿製薬(株))—ゼリア新薬工業(株)), 同 (メサフィリン末, lot No. 3607, 三共(株))—エーザイ

(株)), 健胃薬 (重散, lot No. 02F4, (株)三恵薬品), テプレノン (セルベックス細粒:10%, lot No. 4704, エーザイ(株)), 沈降炭酸カルシウム (沈降炭酸カルシウム, lot No. P694, ヤクハン製薬(株)), 塩酸セトラキサート (ノイエル S:40%, lot No. FR981, 第一製薬(株)), オクトチアミン (ノイビタ細粒:10%, lot No. 2760, 藤沢薬品工業(株)), 合成ケイ酸アルミニウム (ノルモザン, lot No. 3Z17, ビオフェルミン—武田薬品工業(株)), ポラプレジック (プロマック顆粒, lot No. 1444, ゼリア新薬工業(株)), 総合ビタミン薬 (ポポン S, lot No. 8025, 塩野義製薬(株)), メフェナム酸 (ポンタール散, lot No. PO38L, 三共(株)), 塩酸カルテオロール (ミケラン細粒:0.2%, 小児用, lot No. 4B76JI, 大塚製薬(株)), トリメタジオン (ミノアレピアチン散, lot No. 3411, 大日本製薬(株)), 消化酵素薬 (モルマーゲン, lot No. 1868, 東亜薬品工業(株))—鳥居薬品(株)), タンニン酸ジフェンヒドラミン (レスタミン A コーワ散:10%, lot No. RN4A, 興和(株)), 塩化リゾチーム (ノイチーム細粒:20%, lot No. 8YB66K, エーザイ(株)), ビオチン (ビオチン散:0.2%, lot No. 7H013B, 扶桑薬品工業(株))—メルク・ホエイ(株)) は、いずれも市販品を使用した。以下、医薬品は商品名で記載する。

定量の際、内部標準物質として使用した安息香酸イソプロピルは、関東化学より購入した。アセトニトリルは HPLC 級、その他の試薬はすべて市販品特級を使用した。

2. 配合試料の調製

SRN1.0g と 1 日使用量の中央値の 2 分の 1 に相当する配合薬を秤量し、分包機で分包した (ラミネート加工グラシン紙使用)。重量は次のとおりである。レスタミン A コーワ散は 0.03g, セルベックス細粒, ノイビタ細粒は 0.05g, ミケラン細粒は 0.1g, ビオチン散, 可溶性デンプンは 0.25g, ノイチーム細粒, アデロキシシン末は 0.3g, プロマック顆粒, ポンタール散, ミノアレピアチン

散は0.5g, ノイエルSは0.75g, アランタ, アルサルミン細粒は0.5g, ウロサイダル, エピオス, ガストローム顆粒, ガストロピロール, キャベジンUコーワ散, ゲファニール細粒, コランチル顆粒, 重散, 沈降炭酸カルシウム, ネオ・ユモール末, ノルモザン, ファイナリンG, ペクシー顆粒, マーズレンS顆粒, モルマーゲンは1.0g, キャベジンUコーワ顆粒, ポボンS, メサフィリンは1.5gとした。

対照としてSRNおよび配合薬単味を同様に分包した。各々試料は調製後、重量を測定し性状を観察した後、速やかに以下の吸湿重量増加試験のデシケーター中に保存した。

3. 吸湿重量増加試験

デシケーターに試料を入れ、遮光保存した。保存条件はデシケーターの底に以下の溶液を入れて行った。デシケーターは20℃の低温恒温槽、30℃の恒温槽中で温度を一定に保った。吸湿重量増加試験はそれぞれ2例ずつ行った。

中間条件 (20℃, 75%R.H.)・・・飽和塩化ナトリウム水溶液

過酷条件 (30℃, 92%R.H.)・・・飽和硝酸カリウム水溶液

試料は1, 2, 4, 14および30日後に重量を測定するとともに外観変化も観察した。

判定基準は以下のようにした。

- ：変化のまったく認められなかったもの (重量増5%未満)
- ±：変化の有無の疑わしいもの (重量増5%以上, 10%未満)
- ＋：明らかに変化は認められるが (重量増10%以上), 実際の秤量に差し支えない程度のもの
- ++：明らかな外観変化が認められ, さらに秤量に差し支えるもの

4. 溶出試験

3の試験において, 30日を経過して上述の判定に従い, 各々判定基準の中から2~3種類を選び, 溶出試験を行った。試験は日本薬局方溶出試

験法の第2法に準拠し, パドル回転数150rpmで, 試験液には日本薬局方崩壊試験法の第1液 (pH1.2) および第2液 (pH6.8) をそれぞれ900mL使用し, ニフェジピンの溶出挙動を観察した。試料は第1液への溶出にはニフェジピンとして約10mgに対応する量, また第2液への溶出にはニフェジピンとして約5mgに対応する量を用い, 液温は $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ とした。試料投入後, 10, 30, 60, 120分後の溶液中のニフェジピン濃度をHPLC法により求めた。溶出試験はそれぞれ2例ずつ行った。

5. ニフェジピンの定量

SRN中のニフェジピンは, メンブランフィルター (HPLC Sample Prep LCR 4-LH, pore size 0.5 μm , 日本ミリポア工業) でろ過した試料1mLに安息香酸イソプロピル (0.2mg/mL) メタノール溶液を内部標準物質として1mLを加えてHPLCにより測定した。HPLCの条件は次のとおりである。装置はすべて島津製作所製を用いた。カラム: Shim-pack CLC-ODS, 150×4.6mm i.d., particle size 5 μm , カラム温度: $40\pm 0.1^{\circ}\text{C}$, CTO-10A Column Oven, ポンプ: LC-10AD Liquid Chromatograph, 移動相: メタノール-水 (64:36), 0.07%リン酸, pH3.5~4.0, 流速: 1 mL/min, 検出器: SPD-10A UV Spectrometric Detector (254 nm), 試料はSLC-10A System ControllerおよびSIL-10A Autoinjectorにより自動的にHPLCに注入した。C-R 6 A Chromatopacにより, 内部標準法でピークの面積からニフェジピンの濃度を求めた。ニフェジピンおよび内部標準物質のリテンションタイムはそれぞれ7.7, 15.5分であった。

6. 実験の条件

すべての実験の過程はニフェジピンの光分解¹³⁾を防止するため遮光下で行った。

結果および考察

1. 吸湿重量増加実験

中間条件および過酷条件における各試料の30日間の重量増加率 (% , 2例の平均値) をそれぞれ

Table 1, 2に示す。

SRN自身は前報と同様に中間条件、過酷条件のいずれにおいても30日後で-と判定された¹⁾。

医薬品単独の場合、+と判定されたものは中間条件では、アルサルミン細粒、エビオス、ミケラン細粒、ビオチン散であった。過酷条件になるとき

Table 1. 中間条件 (20°C, 相対湿度75%) における医薬品の重量増加率

薬品名	(%)	薬品名	(%)	薬品名	(%)
1. SRN	3.5	22. ゲファニール細粒	6.5	44. ファイナリンG	6.7
2. アデロキシシ末	4.8	23. ゲファニール細粒+SRN	4.2	45. ファイナリンG+SRN	4.3
3. アデロキシシ末+SRN	3.4	24. コランチル顆粒	6.9	46. プロマック顆粒	7.4
4. アラント	5.5	25. コランチル顆粒+SRN	5.2	47. プロマック顆粒+SRN	5.0
5. アラント+SRN	4.0	26. 重散	3.0	48. ベクシー顆粒	6.2
6. アルサルミン細粒	13.6	27. 重散+SRN	3.5	49. ベクシー顆粒+SRN	4.2
7. アルサルミン細粒+SRN	7.6	28. セルベックス細粒	1.3	50. ボボンS	4.7
8. ウロサイダル	1.1	29. セルベックス細粒+SRN	2.0	51. ボボンS+SRN	3.6
9. ウロサイダル+SRN	2.0	30. 沈降炭酸カルシウム	0	52. ボンタール散	3.0
10. エビオス	15.3	31. 沈降炭酸カルシウム+SRN	1.7	53. ボンタール散+SRN	3.3
11. エビオス+SRN	7.8	32. ネオ・ユモール末	3.9	54. マーズレンS顆粒	1.5
12. ガストローム顆粒	4.0	33. ネオ・ユモール末+SRN	2.7	55. マーズレンS顆粒+SRN	2.5
13. ガストローム顆粒+SRN	3.3	34. ノイエルS	5.3	56. ミケラン細粒	12.9
14. ガストロピロール	5.4	35. ノイエルS+SRN	3.7	57. ミケラン細粒+SRN	5.3
15. ガストロピロール+SRN	3.4	36. ノイチーム	7.9	58. ミノアレピアチン散	2.9
16. 可溶性デンプン	8.5	37. ノイチーム+SRN	4.2	59. ミノアレピアチン散+SRN	3.3
17. 可溶性デンプン+SRN	4.0	38. ノイビタ細粒	2.0	60. メサフィリン末	7.5
18. キャベジンUコーワ散	9.6	39. ノイビタ細粒+SRN	2.6	61. メサフィリン末+SRN	4.8
19. キャベジンUコーワ散+SRN	5.8	40. ノルモザン	7.2	62. モルマーゲン	9.3
20. キャベジンUコーワ顆粒	8.2	41. ノルモザン+SRN	5.0	63. モルマーゲン+SRN	5.0
21. キャベジンUコーワ顆粒+SRN	5.2	42. ビオチン散	13.2	64. レスタミンAコーワ散	3.0
		43. ビオチン散+SRN	5.3	65. レスタミンAコーワ散+SRN	5.4

Table 2. 過酷条件 (30°C, 相対湿度92%) における医薬品の重量増加率

薬品名	(%)	薬品名	(%)	薬品名	(%)
1. SRN	5.6	22. ゲファニール細粒	10.5	44. ファイナリンG	9.8
2. アデロキシシ末	4.9	23. ゲファニール細粒+SRN	7.4	45. ファイナリンG+SRN	7.0
3. アデロキシシ末+SRN	4.6	24. コランチル顆粒	16.8	46. プロマック顆粒	12.5
4. アラント	12.4	25. コランチル顆粒+SRN	10.6	47. プロマック顆粒+SRN	7.2
5. アラント+SRN	8.6	26. 重散	14.9	48. ベクシー顆粒	9.7
6. アルサルミン細粒	18.2	27. 重散+SRN	9.4	49. ベクシー顆粒+SRN	7.0
7. アルサルミン細粒+SRN	11.3	28. セルベックス細粒	2.0	50. ボボンS	19.5
8. ウロサイダル	1.0	29. セルベックス細粒+SRN	3.4	51. ボボンS+SRN	14.0
9. ウロサイダル+SRN	2.9	30. 沈降炭酸カルシウム	1.0	52. ボンタール散	3.0
10. エビオス	26.0	31. 沈降炭酸カルシウム+SRN	2.5	53. ボンタール散+SRN	3.7
11. エビオス+SRN	14.6	32. ネオ・ユモール末	9.3	54. マーズレンS顆粒	1.5
12. ガストローム顆粒	5.9	33. ネオ・ユモール末+SRN	6.7	55. マーズレンS顆粒+SRN	3.2
13. ガストローム顆粒+SRN	5.3	34. ノイエルS	14.0	56. ミケラン細粒	52.3
14. ガストロピロール	10.7	35. ノイエルS+SRN	8.2	57. ミケラン細粒+SRN	9.5
15. ガストロピロール+SRN	6.4	36. ノイチーム細粒	6.3	58. ミノアレピアチン散	4.0
16. 可溶性デンプン	14.3	37. ノイチーム細粒+SRN	6.9	59. ミノアレピアチン散+SRN	2.3
17. 可溶性デンプン+SRN	6.4	38. ノイビタ細粒	3.9	60. メサフィリン末	9.1
18. キャベジンUコーワ散	13.7	39. ノイビタ細粒+SRN	4.0	61. メサフィリン末+SRN	7.5
19. キャベジンUコーワ散+SRN	10.1	40. ノルモザン	14.5	62. モルマーゲン	22.1
20. キャベジンUコーワ顆粒	12.8	41. ノルモザン+SRN	8.6	63. モルマーゲン+SRN	14.3
21. キャベジンUコーワ顆粒+SRN	8.7	42. ビオチン散	14.6	64. レスタミンAコーワ散	6.9
		43. ビオチン散+SRN	7.2	65. レスタミンAコーワ散+SRN	6.1

らにアランタ、ガストロピロール、キャベジンUコーワ散、キャベジンUコーワ顆粒、ゲファニール細粒、コランチル顆粒、重散、ノイエルS、ノルモザン、プロマック顆粒、ポボンS、モルマーゲンが加わった。SRNとこれら医薬品を配合した場合、重量増加が認められた。この場合の重量増加が相互作用によるものか、あるいは配合医薬品自身の水分吸収により重量増加を示したのかを明らかにするために、前報で評価したように、SRNおよび配合医薬品が独自に吸湿すると仮定すれば、開始時のSRNの重量をA、配合医薬品の重量をB、30日後のSRN自身の重量をC、配合医薬品の重量をDとおくと、混合物の吸湿増量(%)は

$$[(C+D)/(A+B) - 1] \times 100$$

で示される¹⁾。Table 1, 2から、混合物の吸収増量が配合医薬品独自の吸湿増量値よりも顕著に大きくなったものはなかった。このことは試験した配合医薬品とSRNの間には、相互作用による配合変化はなく、重量増加のあったものは配合医薬品自身の吸湿増加によると考えられる。また、ニフェジピン自身は水に難溶性の薬物であるため、SRNの重量増加はSRNの製剤添加物の吸湿によるものと考えられる。

過酷条件において++と判定されたポボンSおよびミケラン細粒は、単独の条件下でいずれも液状化していた。SRNにこれら医薬品を配合した場合、過酷条件では同様に一部液状化していた。これらの結果は、分包時には異常を認められなくても、患者が服用するまでの期間の保存条件により湿潤液化する可能性がある。このような場合、服用に差し支えらるるが、上述の現象は、配合医薬品自身の性質によるもので、SRNとの相互作用によるものではないことが示された。

2. 溶出性

SRNはニフェジピンに持効性を持たせるために、一部が小腸内で溶解するように製剤設計された徐放性製剤である¹⁶⁾。配合医薬品が徐放性に

影響を与えることは、薬効発現時間を変動させることも予想され、大きな物性の変化は好ましいことではない。そこで、過酷条件で吸湿量が+と判定された配合薬品(アデロキシ末、ウロサイダル、ポントール散)、±と判定された配合薬品(重散、メサフィリン末)、+と判定された配合薬品(アルサルミン細粒、エビオス、キャベジンUコーワ散)、++と判定された配合薬物(ポボンS、ミケラン細粒)について配合粉末(30日経過のもの)からのニフェジピンの溶出性を調べた。

第1液での結果をFig. 1に、第2液での結果をFig. 2に示す。それぞれ2例の平均値をプロットした。

Fig. 1に示されるように、重散は±と判定されたにもかかわらず、第1液において最もニフェジピンの溶出性を高めた。これは、重散に含まれる炭酸水素ナトリウムが影響していると考えられる。ただし、前報において炭酸水素ナトリウムのみをニフェジピンに配合した場合、ニフェジピンは顕著な溶出性の増加を示したが¹⁾、重散配合時のニフェジピンの溶出性は、炭酸水素ナトリウム配合時の3分の1程度であった。++と判定されたポボンS配合時も、ニフェジピンの溶出を若干高めた。他の配合薬においては、吸湿量に差があったもの、およびなかったものいずれもSRNからのニフェジピンの溶出には大きな差は認められなかった。

実験に使用した配合薬を水に溶解または懸濁した状態で測定したpHは、アデロキシ末: 3.8、アルサルミン細粒: 4.3、ウロサイダル: 4.3、エビオス: 6.4、重散: 8.1、ポボンS: 3.9、ポントール散: 5.4、ミケラン細粒: 5.3、メサフィリン末: 9.6であった。アルカリ性を示した重散およびメサフィリン末のうち、重散は前述のとおりニフェジピンの溶出性を高めたが、より高いアルカリ性を示したメサフィリン末配合時のSRNからのニフェジピンの溶出性に変化は認められなかった。これは、炭酸水素ナトリウム配合の重散は第1液中でニフェジピンの溶出性に影

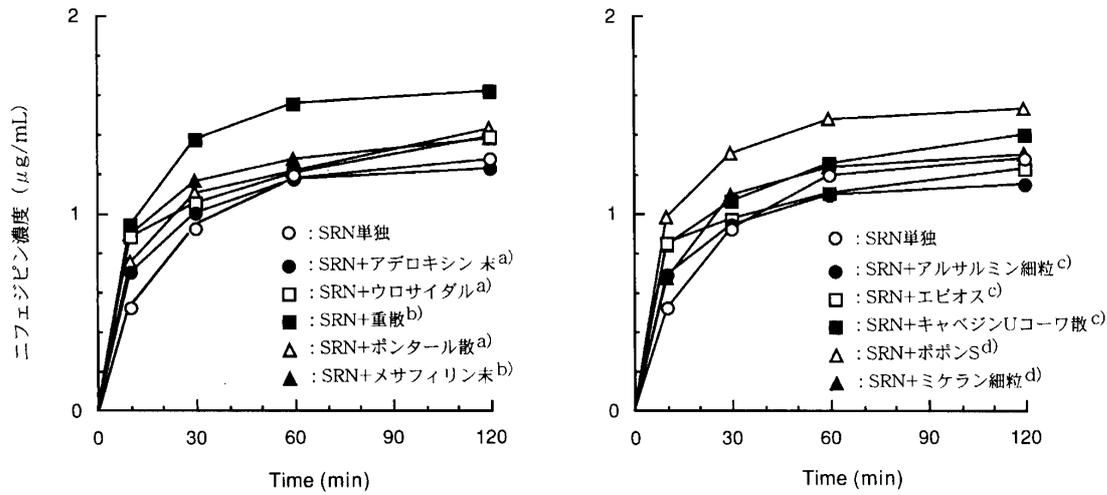


Fig. 1. 37°Cにおける第1液中への配合医薬品混合物からのニフェジピンの溶出挙動
a) 吸湿性一, b) 吸湿性土, c) 吸湿性+, d) 吸湿性++

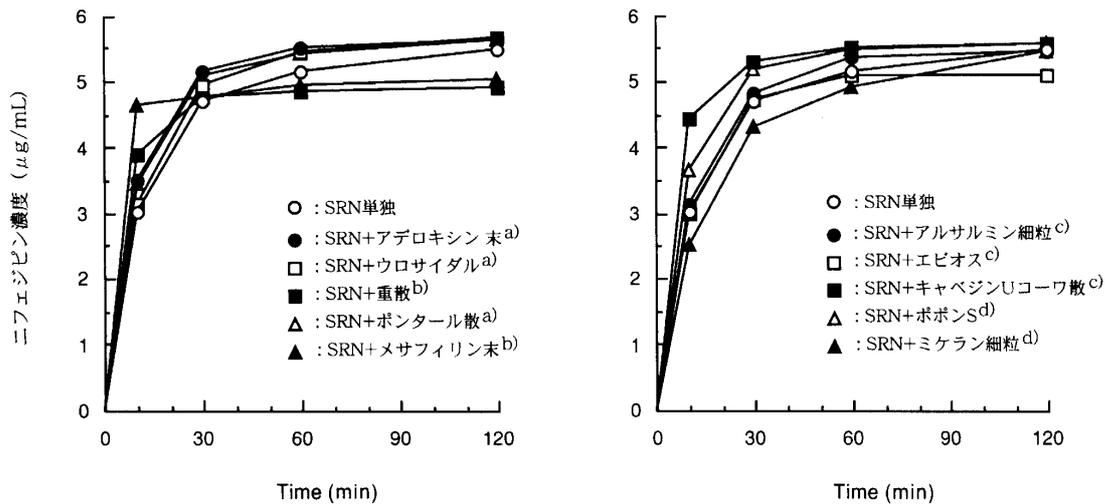


Fig. 2. 37°Cにおける第2液中への配合医薬品混合物からのニフェジピンの溶出挙動
a) 吸湿性一, b) 吸湿性土, c) 吸湿性+, d) 吸湿性++

響を与えるが、メサフィリン末配合時においては、配合薬自身の第1液への溶出性が低いために、ニフェジピンの溶出性にはほとんど影響をおよぼさなかったと考えられる。

Fig. 2に示すように、第2液中においては配合薬によるSRNからのニフェジピンの溶出性には、ほとんど影響がなかった。

以上のことより、炭酸水素ナトリウムを含有する重散とニフェジピンとの配合薬は、吸湿性に問題はないが、両者を同時に服用した場合、炭酸水

素ナトリウムの溶解によりSRN粒子近傍のpHを高めるために、ニフェジピンの溶出性が高くなると考えられ、本来の徐放化が失われることが予測された。しかしながら、他の配合薬に関しては、吸湿増量した場合も混合物によるニフェジピンの溶出性に大きな変化は認められず、徐放性製剤としての効果が失われることはないものと考えられる。

引用文献

- 1) 八木直美, 剣持晴美, 関川彬, 西城一翼, 西花正樹, 片倉道啓, 板谷幸一, 病院薬学, **19**, 427-434 (1993).
- 2) K. Akimoto, K. Kurosawa, H. Nakagawa, and I. Sugimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1483-1490 (1988).
- 3) P. Tompe, F. V. Hoffmann, and E. Barczay, *Acta. Pharm. Hung.*, **60**, 15-19 (1996).
- 4) 石川忠興, 近藤英雄, 家串稔, 福田保, 臨床と研究, **60**, 2958-2966 (1992).
- 5) I. Sugimoto, K. Sasaki, A. Kuchiki, T. Ishihara, and H. Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 4479-4488 (1982).
- 6) N. Kohri, K. Miyazaki, and T. Arita, *J. Pharm. Sci.*, **75**, 57-61 (1986).