

ニルバジピン固体分散体錠の無包装状態での安定性

平沢憲幸,* 石瀬早世子, 宮田ひとみ

Stability of Nilvadipine Solid Dispersion Tablet with Non-Packaging Condition

Noriyuki HIRASAWA,* Sayoko ISHISE, and Hitomi MIYATA
Research and Development Center, Nichi-iko Pharmaceutical Co., Ltd.,
205-1 Shimoumezawa, Namerikawa 936-0857, Japan

(Received September 22, 2003; Accepted October 29, 2003)

Nilvadipine (NIL) solid-dispersion tablets were stored counter to packaging instructions by exposing them to 40°C, 25°C, 75% relative humidity, and light. The dissolution, stability assay, and tablet properties (weight, thickness and hardness) were then examined. NIL dissolved more than 85% after all storage periods with exposure to high temperature and humidity. Powder X-ray diffraction analysis indicated that NIL was present in an amorphous state as in the initial state. The stability assay of NIL showed that it was more than 99% stable during all storage periods when exposed to temperature, humidity, and light, indicating good stability. Tablet properties were influenced by humidity more than by temperature, and the hardness of tablets decreased with time to 42.9 N after storage of 3 months.

Key words—nilvadipine; stability; solid dispersion; tablet; conditions counter to packaging instructions

緒 言

固体分散体は難水溶性薬物の溶解性・バイオアベイラビリティを改善する方法として盛んに研究されているが、本技術を利用して市販されている製品は少なく、その理由は以下の2つが原因と考えられる。¹⁾第1に、固体分散体中で薬物は多くの場合、非晶質として存在するが、保存中に結晶化することにより溶解性が著しく低下する場合が多く、その結果、低吸収性となり期待された薬効が得られなくなる。非晶質が結晶化する外的要因は温度と湿度であり、特に湿度は非晶質の結晶化に対して大きな影響を与える。^{2,3)}第2に、粘着性を有する固体分散体粉末を錠剤に適用した場合、即溶出型の製剤を得ることが難しいことが挙げられる。

医薬品の承認申請を目的に実施される安定性試験は、流通段階での品質管理を目的としてPTPやピローを施した最終包装で実施されるが、近年、製剤の最終包装を取り除き一包装調剤を実施するに当たり、無包装状態での安定性情報の提供が切望されている。⁴⁾固体分散体技術を適用した製剤の場合、無

包装状態で保存されることにより溶解性の低下が最も懸念される。

筆者らは温度・湿度に対し物理的に安定な固体分散体制剤を設計することを目標に、難水溶性薬物であるニルバジピン (NIL) をクロスポビドン (cl-PVP) とメチルセルロース (MC) を担体として使用した3成分系固体分散体粉末とすることで、NILの高溶解度を加温・加湿条件下で経時的に維持することが可能となることを見出した。⁵⁾本研究では、この知見に基づき製剤設計されたNIL固体分散体錠を無包装状態で保存し、温度、湿度及び光に対する安定性 (溶出性、定量、錠剤物性) について調べた。なお、無包装状態での安定性試験条件としては、既に多くの医薬品が収載・評価されている条件を設定して実施した。⁶⁾

実 験 の 部

1. 試料 ニルバジピン固体分散体錠剤として、1錠中にニルバジピン4mgを含有する製剤 (ニバディップ錠4, Lot no. EI101, 日本医薬品工業) を使用した。NIL (ダイト), cl-PVP (Polyplasdone XL-10, ISP Japan), MC (メトロゾ SM-25, 信越化学), エタノール (製造用グレード), 乳糖 (ダ

イラクトーズ S, フロイント産業), 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH-11, 信越化学), ステアリン酸マグネシウム(日本油脂)を使用した。その他の試薬・試液は特級又は HPLC 用を使用した。

2. 固体分散体錠剤の製造 固体分散体の製造は溶媒法により調製し, 1ロットは4バッチにより構成した。NIL (0.6 kg) をエタノール (21.6 kg) に 40°C にて溶解させ, この溶液に cl-PVP (2.4 kg) 及び MC (2.4 kg) を分散させ造粒用溶媒とした。乳糖 (11.7 kg), 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (7.5 kg) 及び MC (1.8 kg) を高速攪拌造粒機 (FS-GS-50JE, 深江パウテック) に仕込み, 造粒溶媒の半分量を添加してアジテーター 300 rpm, チョッパー 3000 rpm の条件で 5 分間造粒を行った。得られた造粒物を流動乾燥機 (FLF-120, フロイント産業) で乾燥させ, 22 メッシュの篩で整粒した後, 高速攪拌造粒機に再投入し, 造粒溶媒の残量を添加し, 上述した操作条件にて造粒, 乾燥及び整粒し, 固体分散体造粒物を得た。固体分散体造粒物を 4 バッチ分とステアリン酸マグネシウム (1.2 kg) を V 型混合機 (1000 リットル, 岩黒製作所) で混合し, ロータリー式打錠機 (AQUARIUS 0839, 菊水製作所) を使用し, 1錠 178 mg にて打錠を行った。得られた錠剤をハイコーター (HCF130, フロイント産業) により, 1錠 10 mg のフィルムコーティングをした。

3. 物理混合物の調製 核錠の処方になるように, NIL, cl-PVP, MC, 乳糖, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びステアリン酸マグネシウムを量り, 乳鉢中で混合し物理混合物とした。なお, プラセボ物理混合物は, 核錠処方から NIL を除いた成分で構成した。

4. 保存条件 製剤の無包装状態での安定性⁶⁾を調べるため, 以下の保存条件で錠剤を保存した。
温度: 錠剤をスクリュウキャップ付の褐色ガラス瓶 (マルエム) に入れ密栓し, 恒温器 (インキュベーター IS-81, ヤマト科学) で 40°C にて保存した。
湿度: 錠剤をシャーレに並べ開放下にて, 恒温恒湿器 (LHL-112M, タバイエスベック) で 25°C, 75% 相対湿度 (R.H.) にて保存した。

光: 錠剤を透明プラスチック容器に入れ, 120 万 Lux・hr を照射した。なお, 照射光には色比較・検

査用 D65 蛍光ランプ (東芝) を使用した。

5. 溶出試験 溶出試験器 (NTR-VS6P, 富山産業) を使用し, 試験液に精製水 900 ml を使用し 37±0.5°C においてパドル回転速度 50 rpm にて実施した。溶出試験開始 30 分後にサンプリングし, 孔径 0.45 µm のメンブランフィルター (DISMIC-25HP, 東洋濾紙) でろ過し, NIL の溶出率を HPLC にて測定した。HPLC は送液ポンプ (L-7100, 日立), 検出器 (UV-8000, 東ソー), カラムオープン (CO-8000, 東ソー), オートインジェクター (AS-8020, 東ソー), データ処理装置 (C-R6A, 島津製作所) により構成した。移動相には pH 7.4 のリン酸塩緩衝液・メタノール・アセトニトリル混液 (7:7:6) を使用し, 流速はニルバジピンの保持時間が 5 分となるように調整し, 242 nm にて測定を行った。

6. 粉末 X 線回折測定 錠剤中における NIL の結晶性を確認するために, 粉末 X 線回折を測定した。なお, 錠剤はフィルムコーティング層をカッターナイフで取り除き, 核錠部分を乳鉢で粉碎し測定試料とした。粉末 X 線回折装置には RINT-2000 (理学電気) を使用し, 測定条件は, X 線源: CuKα, 電圧: 40 kV, 電流: 40 mA, 走査速度: 0.5°/min で行った。

7. 定量 20 錠の重量を精密に量り試料粉末とし, ニルバジピン 4 mg 相当の量を精密に量り内部標準溶液 (アセナフテンのアセトニトリル溶液 (1→313)) 10 ml を加えた後, 薄めたアセトニトリル (1→2) を加えて 100 ml とし, 超音波処理した後, 遠心分離し, 上澄液を試料溶液とした。HPLC は, 溶出試験に記載した機器により構成した。移動層はリン酸水素二アンモニウム 1.25 g を精製水 500 ml に溶かし, テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液 5 ml を加え, 薄めたリン酸 (1→10) で pH 7.0 に調整し, さらにアセトニトリル 600 ml を加えた。流速は 1.0 ml/min で, 254 nm にて測定を行った。

8. 錠剤物性 錠剤の重量, 厚み, 硬度は錠剤物性測定器 (TM3-3, 菊水製作所) を使用して測定した。なお, 錠剤硬度は直径方向から測定した。

結果・考察

1. 溶出性 NIL 固体分散体錠を無包装状態

で、温度及び湿度に暴露したときの溶出性の経時変化を Fig. 1 に示した。溶出性の評価基準としては、製剤の規格として設定した溶出試験開始 30 分後の溶出率（溶出率：85%以上適合）を採用した。保存 3 ヶ月の間、温度又は湿度に暴露した条件のすべての時点で 85%以上の溶出率を示し、製剤の溶出規格を十分に満たした。また、経時的に溶出率が低下する傾向も認められず、溶出性は無包装状態で安定であることが示され、これは 3 ヶ月間の保存期間中も、NIL の安定な非晶質が保持されていることを示唆するものである。製剤中での NIL の結晶性を確認するために、粉末 X 線回折を測定し結果を Fig. 2 に示した。結晶質の NIL は粉末 X 線回折

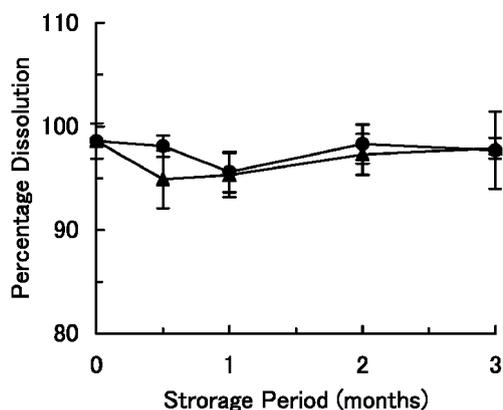


Fig. 1. Dissolution Percentage of NIL from Solid Dispersion Tablets during Storage
●: 40°C, ▲: 25°C, 75% R.H.

で多くの鋭い回折ピークを示すが、⁷⁾錠剤中には同様に回折ピークを有する添加剤が含まれている。そこで結晶質の NIL を含有している物理混合物 (a) と NIL を含有しないプラセボ物理混合物 (b) の粉末 X 線回折パターンを比較し、製剤中の NIL の結晶状態を評価するために、添加剤と分離・検出が可能な NIL 結晶由来の回折ピークを探した。その結果、図中に矢印で示した NIL 由来の $2\theta=9.8, 11.5, 13.7$ 及び 23.6° の回折ピークは物理混合物では観察されるが、NIL を含有しないプラセボ物理混合物では観察されなかった。したがって、これらの回折ピークを製剤中での NIL の結晶性を評価するために使用した。固体分散体錠剤の開始時 (c) 及び無包装状態で 25°C , $75\%\text{R.H.}$ に 3 ヶ月保存した試料 (d) はともに上述した NIL 由来の回折ピークは観察されず、NIL は非晶質状態で存在していることが示された。

したがって、これらの結果は NIL 固体分散体錠剤中には NIL, cl-PVP, MC の他に乳糖, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸マグネシウムを含有するが、無包装状態で温度及び湿度に暴露した場合でも NIL は開始時と同様に非晶質状態を安定に維持し、固体分散体技術により意図された溶出性が得られることを示した。

2. 化学的安定性 (定量) NIL 固体分散体錠剤を無包装状態で温度, 湿度及び光に暴露して保存したときの定量値の推移を Table 1 に示した。温度及

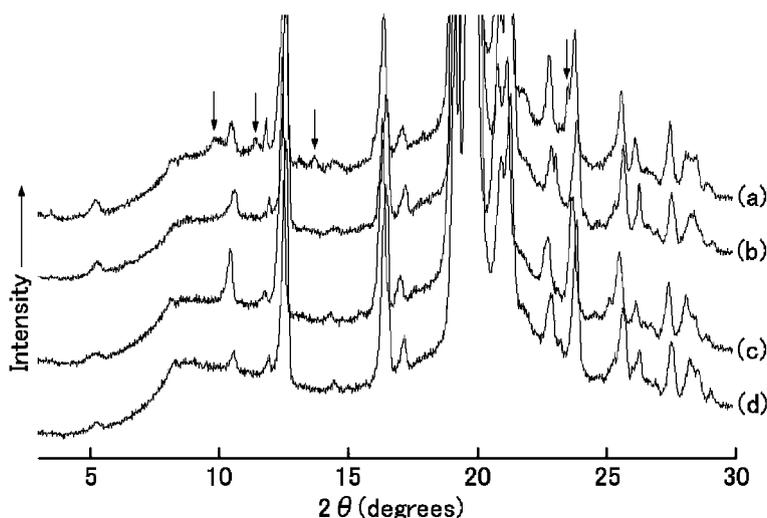


Fig. 2. Powder X-ray Diffraction Patterns

(a) Physical mixture, (b) Placebo physical mixture, (c) Solid dispersion tablet initial, (d) Solid dispersion tablet after storage of 3 months (25°C , $75\%\text{R.H.}$). Arrows indicating the presence of crystalline NIL.

Table 1. Assay of NIL Solid Dispersion Tablets with Non-Packaging Conditions

Storage condition	Storage period (months)				
	0	0.5	1	2	3
40°C	99.8%	99.4%	99.8%	99.7%	98.9%
25°C, 75%R.H.	99.8%	99.4%	99.4%	99.3%	99.0%
Light	99.8%	99.2% ^{a)}	99.5% ^{b)}	—	—

a) Overall illumination was 0.6 million Lux · hr, b) Overall illumination was 1.2 million Lux · hr.

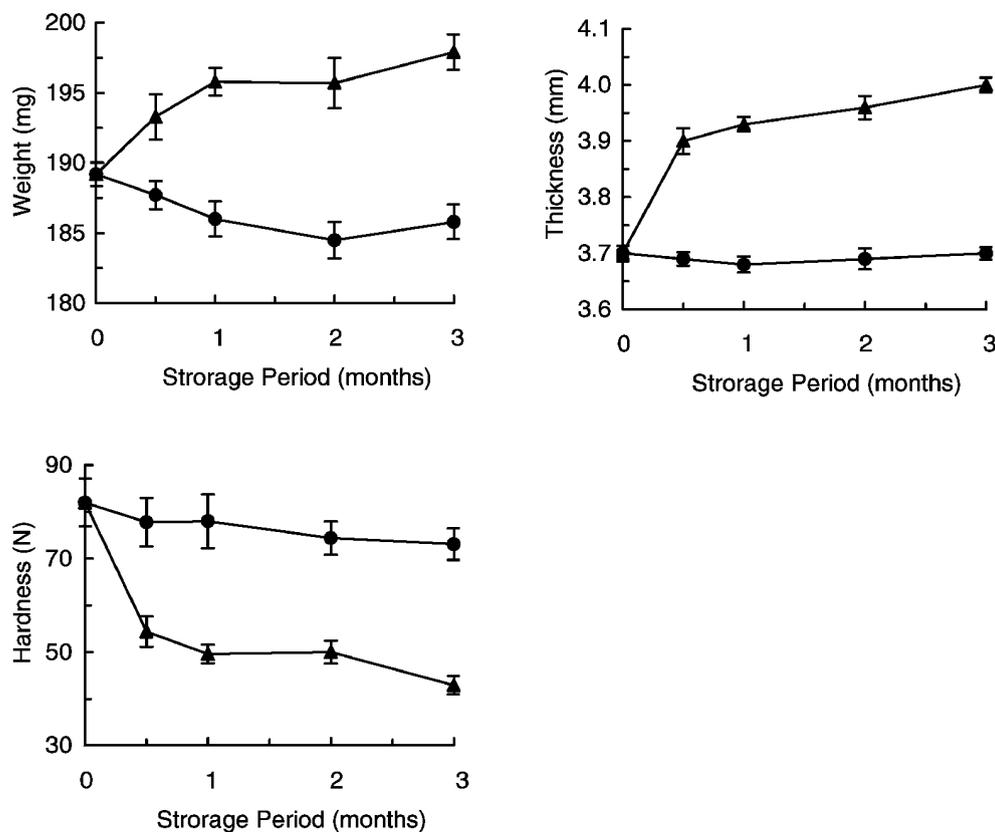


Fig. 3. Tablet Properties of NIL Solid Dispersion Tablets during Storage

●: 40°C, ▲: 25°C, 75% R.H.

び湿度に暴露した場合において、3ヵ月間定量値は低下することなくいずれの時点においても約99%以上の定量値を示した。また、光に暴露した場合には、保存0.5, 1ヵ月でそれぞれ総照射量が60万, 120万 lux · hr に達し、いずれも99%以上の定量値を示した。したがって、無包装状態で温度、湿度及び光に暴露した場合でも化学的に安定であることが示された。

3. 錠剤物性 (重量, 厚み, 硬度) NIL 固体分散体錠を無包装状態で温度及び湿度に暴露したときの錠剤物性 (重量, 厚み, 硬度) の経時変化を

Fig. 3 に示した。錠剤重量は加温下 (40°C) では開始時の 189.2 mg から徐々に減少し 3ヵ月後には 185.8 mg になり、加湿下 (25°C, 75% R.H.) では徐々に増加し、3ヵ月後には 197.9 mg であった。錠剤厚みは加温下 (40°C) ではほとんど変化せず一定の値を示したが、加湿下 (25°C, 75% R.H.) では開始時の 3.70 mm から 0.5ヵ月で 3.90 mm に上昇し、その後も徐々に上昇を続け、3ヵ月後には 4.00 mm に達した。錠剤硬度は加温下 (40°C) では経時的にわずかに低下する傾向を示し、加湿下 (25°C, 75% R.H.) では開始時の 82.0 N から 0.5ヵ月

で 54.4 N にまで低下し、その後徐々に低下を続け 3 ヶ月では 42.9 N になった。これらの結果から、錠剤物性は加温条件に比べ加湿条件の影響を大きく受けることが判明した。加湿条件下における錠剤硬度の経時変化と錠剤厚みの経時変化との関係は同様の傾向を示した。これは加湿条件下では錠剤中に含まれている崩壊剤が水分を吸収し膨潤することにより、錠剤内部の空隙が大きくなり、錠剤中の接触点数が減少すると考えられる。したがって、錠剤厚みの経時的上昇に相関し錠剤硬度が低下したものと推察された。しかし、加湿条件下 3 ヶ月目においても錠剤硬度は 42.9 N であり、取り扱い上十分な硬度も持つ錠剤であると考えられた。

結 論

NIL 固体分散体錠の温度、湿度及び光に対する無包装状態での安定性を調べた。固体分散体技術の利用により溶解性の改善が図られた NIL 固体分散体錠剤は、無包装状態で温度及び湿度に暴露した条件でも開始時と変わらない溶出性を示した。NIL は開始時と同様に保存期間中も非晶質として存在することが粉末 X 線回折により示された。錠剤中には NIL, cl-PVP, MC の他に乳糖、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウムが存在するが、NIL の非晶質状態はこれらの添加剤に対しても安定であることが認められた。ま

た、定量値は温度、湿度及び光に暴露し保存したすべての時点で約 99% 以上であり、化学的安定性も良好であった。錠剤物性は温度に比べて湿度の影響を受け、加湿下では錠剤重量の増加、厚みの増加、硬度の低下が観察された。錠剤硬度は錠剤中の崩壊剤が水分を吸収し膨潤するため厚みが増加し、その結果硬度が低下するものと考えられた。

REFERENCES

- 1) Serajuddin A. T. M., *J. Pharm. Sci.*, **88**, 1058-1066 (1999).
- 2) Imaizumi H., Nambu N., Nagai T., *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2510-2512 (1983).
- 3) Sugimoto I., Sakai K., Kuchiki A., Ishihara T., Nakagawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 4479-4488 (1982).
- 4) Nishioka Y., *Iyaku Journal*, **39**, 850-854 (2003).
- 5) Hirasawa N., Ishise S., Miyata H., Danjo K., *Drug Develop. Ind. Pharm.*, **29**, 997-1004 (2003).
- 6) “Zyouzai, Kapuseruzai no Muhousouzyoutaideno Anteiseizyouhou,” *Iyaku-Journal Sha*, Japan, 2001, pp. 9-14.
- 7) Hirasawa N., Ishise S., Miyata H., Danjo K., *Drug Develop. Ind. Pharm.*, **29**, 339-344 (2003).