ウラピジル徐放性カプセルの簡易懸濁法実施による溶出変化

櫻田 渉, 下山哲哉, 伊藤邦彦, 小林道也*
北海道医療大学薬学部薬剤学講座 (臨床薬剤学)

Changes in Elution of Urapidil Sustained Release Capsules Prepared by Simple Suspension Method

Wataru Sakurada, Tetsuya Shimoyama, Kunihiro Itoh and Michiya Kobayashi*
Division of Pharmaceutics (Clinical Pharmaceutics), School of Pharmaceutical Sciences,
Health Sciences University of Hokkaido

〔 Received December 25, 2015 〕
〔 Accepted February 12, 2016 〕

EBRANTIL® Capsules are a drug product of urapidil, an alpha-1 adrenergic receptor antagonist, in the form of enteric/sustained-release granule filled capsules. This product can be administered as a solution prepared by the simple suspension method (SSM) to patients with gastrostomy through tubes; however, there is no information on the elution behavior of the drug administered by SSM.

In this study, one EBRANTIL® Capsules 15 mg was put in 20 mL of purified water or Japanese Pharmacopoeia (JP) 1st fluid for the dissolution test (pH 1.2) of 55 and 37°C. The test container was left for 10 minutes, then the content was suspended. The dissolution test was carried out in JP 1st fluid.

The elution of urapidil from EBRANTIL® Capsules untreated by SSM was 30% or less in 60 minutes. Ninety percent or greater of urapidil eluted in 30 minutes treated with water of 55°C. The elution rate of urapidil treated with water of 37°C was relatively slower than that; however, 60% or greater urapidil eluted in 60 minutes. The elution behavior of urapidil from the capsule treated with JP 1st fluid was almost the same as that of the untreated EBRANTIL® Capsules. These data suggest that the granules in the capsules were slightly dissolved in JP 1st fluid, but they dissolved immediately in water of 55 and 37°C.

In conclusion, EBRANTIL® Capsules should not be administered by SSM to avoid lowering blood pressure when treating patients.

Key words — simple suspension method, sustained-release granules, enteric-coated granule, urapidil, dissolution test

緒 言

近年、嚥下困難な患者に対して、胃ろうを造設して栄養剤や医薬品をチューブを介して投与するケースが増えている。胃ろう造設患者に対する医薬品の投与方法としては、特殊な器具や手技を必要としない簡易懸濁法¹⁾が開発され、多くの医療機関や患者居宅において実施されている。²⁻⁵⁾ 簡易懸濁法とは、通常、錠剤やカプセル剤等の固形製剤を 55°C の温湯に添加し、10 分間放置した後に混

和して懸濁状態としてシリンジ等に充てんし、胃ろうチューブを介して患者に投与する方法である。医薬品ごとの簡易懸濁法実施の可否については、倉田らによりデータベースが作成されており、¹⁾ 臨床において活用されている。しかしながら、その判断基準の多くはチューブの通過性などの物理的な特徴であり、簡易懸濁後の医薬品からの薬物溶出性についてはほとんど言及されていない。

我々はこれまでに、オレンジブックや医療用医薬品インタビューフォーム等に公表されている医

*〒061-0293 北海道石狩郡当別町金沢1757

薬品の溶出試験結果より、簡易懸濁法を実施した際の薬物の溶出性への影響をある程度予測できることを報告した。⁶⁾ すなわち、溶出試験において10分までの溶出率は50%以下であるが、60分以降ではほぼ完全に溶出するような「穏やかに溶出する医薬品」は、簡易懸濁法実施により初期の薬物溶出が著しく上昇することを見出した。また、10分においてほとんど溶出が完了する「速やかに溶出する医薬品」や、特殊な製剤学的工夫を施していないにもかかわらず非常に溶出の遅い医薬品については、簡易懸濁法実施により溶出率は有意に増加するものの、その程度は小さいことを明らかにした。

一方、簡易懸濁法実施の可否についてのデータベース¹⁾では、即放性製剤のみならず、徐放性製剤や腸溶性製剤の簡易懸濁法実施の可否についてもまとめられている。多くの徐放性・腸溶性製剤に関しては、簡易懸濁法の実施により製剤学的特性が失われ、薬物の体内動態や胃内での安定性が変化する可能性があるため簡易懸濁法不可とされているが、一部の医薬品については可能とされているものもある。本態性高血圧や前立腺肥大に伴う排尿障害治療薬であるエブランチル® カプセルは、 α_1 受容体遮断薬であるウラピジルを徐放性顆粒として充てんしたカプセル剤 (http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/200022_2149020N1031_2_04.pdf, 2015年12月22日) であるが、55℃の温湯で10分間懸濁することで簡易懸濁法の適用可とされている。¹⁾ しかしながら、エブランチル® カプセルの簡易懸濁法実施の可否の判断に、実際の溶出試験を行って考察されていない。

そこで本研究では、エブランチル® カプセルの簡易懸濁法実施による薬物溶出性への影響を明らかにするとともに、顆粒表面の変化を電子顕微鏡にて測定することで、本剤の簡易懸濁法実施の適切性について考察したので報告する。

方 法

1. 試薬

エブランチル® カプセル 15 mg は科研製薬(株)(東京)から購入した(Lot H45680)。ウラピジル

は LKT Laboratories, Inc (St Paul, MN, USA) から購入した。精製水は、NANOpure® Diamond™ (Thermo Fisher Scientific Inc, Waltham, MA, USA) により処理した超純水(比抵抗: 18.2 M Ω ·cm 以上)を用いた。その他の試薬類はすべて特級若しくは HPLC 用を用いた。

2. 簡易懸濁法

簡易懸濁法は、倉田らの方法^{1,6)}に準拠して行った。すなわち、55℃に温めた20 mLの精製水の入ったディスポーザブルシリンジ(テルモ(株), 東京)に薬剤を入れた。これを10分間室温で放置し、15回転倒混和した。また同様の手法により、55℃の第16改正日本薬局方溶出試験第1液(pH 1.2. 以下, 第1液), 37℃の精製水並びに第1液を用いて10分間の室温放置並びに転倒混和を行った。

3. 溶出試験

薬物の溶出試験は、第16改正日本薬局方に従ってパドル法(DT600, Erweka GmbH, Heusenstamm, Germany)で行った。⁶⁾ すなわち、溶出試験装置のベッセル内に37 ± 0.5℃に温めた溶出試験第1液900 mLを入れ、転倒混和操作を施した懸濁液20 mLをベッセル内に添加し、パドル回転速度は50 rpmで実験を行った。なお、精製水あるいは第1液を用いた条件で、ベッセル内のpHはほとんど変化しないことを確認した。試験を開始後、5, 10, 15, 30, 45, 60分において1 mLの溶出試験液をメンブランフィルター(Millex®-LH 0.45 μ m, Merck Millipore Co, Darmstadt, Germany)を通して採取し、同じ量の第1液をベッセル内に戻した。ろ液は溶出試験第2液(pH 6.8)で10倍に希釈した後、HPLCで測定した。簡易懸濁法非実施群は、懸濁操作を行わずにエブランチル® カプセルをそのまま溶出試験容器に添加し、同時に55℃の精製水20 mLを室温で10分放置したものをベッセル内に加えて実験を行った。

4. HPLC 条件

島津 HPLC システム (LC-20AD ポンプ, SPD-20A UV 検出器, SIL-20A オートサンプラー, CTO-20A カラムオーブン, DGU-20A3 デガッサー,

C-R8A インテグレーター, (株)島津製作所, 京都) を使用した. カラムは Inertsil® ODS (4.6 mm × 150 mm, 5 μm, ジーエルサイエンス(株), 東京) を用いた. 流速は 1.0 mL/min, カラム温度 55°C で行った. ウラピジルの検出波長は 269 nm, 移動相は CH₃CN : 50 mM KH₂PO₄ = 80 : 20 とした. 検量線には, 通常, 0.5~2.0 μg/mL の標準液を用いた.

5. 走査型電子顕微鏡法

エブランチル® カプセルを 55°C の精製水ないし第 1 液 (20 mL) に添加して 10 分間放置した後, 転倒混和操作した懸濁液を液体窒素で瞬間凍結し, 粉碎して顆粒残渣を取り出し, 真空ポンプ (RV8, エドワーズ(株), 千葉) を用いて 24 時間凍結乾燥した. その後, イオンコーター (IB-3, (株)エイコー, 東京) を用いて 6 mA で 3.5 分間, 金イオンコーティングしたものを走査型電子顕微鏡 (S-3500N, (株)日立ハイテクノロジーズ, 東京) で観察した.

6. データ解析

すべてのデータは, 平均 ± 標準偏差で示した. 各条件における各時間の溶出率の違いについては Tukey-Kramer 検定を行い, $P < 0.05$ をもって有意な差とした. 統計ソフトには, エクセル統計 2008 ((株)社会情報サービス, 東京) を用いた.

結 果

1. 簡易懸濁法実施によるウラピジルの溶出

図 1 に, エブランチル® カプセルを用いて簡易懸濁法を実施後のウラピジルの溶出挙動を示した. 簡易懸濁法を実施しなかった場合, すなわちエブランチル® カプセルをそのまま溶出試験装置のベッセル内に入れた場合のウラピジルの溶出は遅く, 溶出率は 10 分で $4.4 \pm 1.0\%$, 30 分で $15.2 \pm 2.7\%$, 60 分で $28.3 \pm 1.1\%$ であった (図 1A). 一方, 55°C の精製水を用いて簡易懸濁法を実施した際の溶出率は, 10 分で 52.0 ± 4.5 , 30 分で $90.4 \pm 6.4\%$ と著しい溶出促進が認められ, 45 分以降はほぼ 100% が溶出した.

この溶出促進の原因が, 温度に起因するものか, もしくは懸濁液の pH に起因するものかを明らかにするために, 37°C の精製水を用いて簡易懸濁法と同じ操作を行ったもの (37°C 精製水懸濁群) と, 精製水ではなく第 1 液を用いた場合 (55°C 第 1 液懸濁群, 37°C 第 1 液懸濁群) との比較を行った. 37°C 精製水懸濁群では, 10 分で $20.5 \pm 4.9\%$, 30 分で $45.1 \pm 7.9\%$, 60 分では $66.1 \pm 7.6\%$ と, 55°C の条件に比べ溶出率は低下したものの, 簡易懸濁法非実施時に比べて溶出率は有意に増大した. また, 55°C の精製水を用いた場合の簡易懸濁法完了時の懸濁液の pH は 5.92 ± 0.16 , 37°C 条件

図 1 エブランチル® カプセルからのウラピジルの溶出における簡易懸濁法実施の影響

(A) 55°C の精製水を用いた簡易懸濁法実施群 (□) および 37°C 精製水懸濁群 (■), あるいは簡易懸濁法非実施群 (△) における溶出挙動を示す. (B) 55°C 第 1 液懸濁群 (○), 37°C 第 1 液懸濁群 (●) あるいは簡易懸濁法非実施群 (△) における溶出挙動を示す. 結果はすべて平均 ± 標準偏差 (n=4) で表した. * 簡易懸濁法非実施群に対して $P < 0.05$. † 簡易懸濁法非実施群に対して, 55°C と 37°C の条件いずれの値も $P < 0.05$.

では 5.97 ± 0.02 と、ほとんど違いは認められなかった。

次に、55℃あるいは37℃第1液懸濁群におけるウラピジルの溶出挙動を測定した。その結果、図1Bに示すように溶出試験開始5～15分における溶出率は55℃並びに37℃条件ともに非実施時に比べて有意な溶出率の上昇が認められたが、その程度は非常に小さいものであった。また、30分以降の溶出率は3群間で有意な差は認められなかった。

2. 電子顕微鏡による顆粒表面の観察

次に、簡易懸濁法実施群あるいは55℃第1液懸濁群の顆粒表面の状態を電子顕微鏡で観察した。図2Aに示すように、簡易懸濁法を実施していない乾燥した顆粒の表面は、比較的滑らかな状態であった。一方、簡易懸濁法を実施した場合には、表面の一部に腸溶性高分子の溶解によって形成したと考えられる細孔が観察された(図2B)。これに対し、55℃第1液懸濁群の顆粒表面は滑らかであることが観察された(図2C)。

考 察

簡易懸濁法は、固形製剤を粉碎して経管的に投与することに比べて、粉碎後の安定性や配合変化の問題を回避できること⁷⁾並びに粉碎調剤時の医薬品のロスを防ぐことができる⁸⁾などのメリットがある。一方、通常は主に胃内で進む医薬品の崩壊過程を省略してしまうため、薬物の溶出性に影響を与えるおそれがある。我々はこれまでに、水に難溶解性の医薬品について簡易懸濁法を実施した場合の薬物の溶解性について検討し、フェニトインやプラニルカストは簡易懸濁液中では飽和溶解度まで溶解していることを報告した。⁹⁾また、10種類の医薬品を用いて簡易懸濁法実施による溶出試験結果に与える影響について検討したところ、比較的穏やかに溶出する医薬品ほど簡易懸濁法実施により溶出が速まることを明らかにした。⁶⁾これらの結果は、簡易懸濁法を実施することで、一部の医薬品は胃内での溶解性や溶出性が高まり、薬物の吸収が速まるおそれのあることを示唆するものであった。一方、腸溶性製剤や徐放性製

図2 無処理 (A), あるいは55℃の精製水 (B) または第1液 (C) で10分間処理したエプランテル® カプセル内の顆粒の電子顕微鏡写真 (200倍)

剤のように、製剤学的工夫により薬物の放出が制御されている医薬品については、その多くが簡易懸濁法の実施が不可とされている。¹⁾ 例えば、ロントブ型のニフェジピン徐放錠（アダラート®CR錠）は体内動態の変動の観点から簡易懸濁法の実施は不可とされている。一方、テオフィリンの徐放錠であるテオロング®錠は、50 mg 錠は適用可とされているが、100 mg や 200 mg 錠は不適とされ、また同じテオフィリン徐放性製剤であるテオドル®やユニフィル®は不適とされている。タムスロシンの腸溶性顆粒を口腔内崩壊錠として製したハルナール®D は、簡易懸濁時間を 5 分間とすることで適用可とされている。このような適用が可能とされている放出制御型製剤に関して、その根拠は胃ろうを介して投与するチューブの通過性によるものであり、簡易懸濁法実施による薬物の体内動態変化や溶出試験結果の変動に関する報告はない。そこで今回、簡易懸濁法の実施が可能とされているエブランチル®カプセルに着目し、その溶出性に対する影響について検討した。

エブランチル®カプセルは、 α_1 受容体遮断薬であるウラピジルを水不溶性ポリマーとアルカリ溶解性ポリマー（腸溶性ポリマー）によりコーティングした徐放性顆粒を、カプセルに充てんした製剤である（<http://ebrantil.jp/FAQ.html>, 2015 年 12 月 22 日）。エブランチル®カプセルの添付文書に記載されている添加物は、精製白糖、トウモロコシデンプン、ポビドン、ステアリン酸、ヒプロメロースフタル酸エステル、エチルセルロース、乳糖水和物、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であり（http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/200022_2149020N1031_2_04.pdf, 2015 年 12 月 22 日）、水不溶性ポリマーとしてエチルセルロースが、腸溶性ポリマーとしてヒプロメロースフタル酸エステルが使用されていると考えられる。ヒプロメロースフタル酸エステルは製品によって異なるが、概ね pH 5.5 以上になると水に溶解するとされている（<http://www.metolose.jp/pharmaceutical/hpmcp.shtml>, 2015 年 12 月 22 日）。これらを配合することで、胃内の酸性条件下ではほとんど顆粒は溶けず、小腸へ移行して pH が 5.0~5.5 以上になると、ヒプロメロー

ースフタル酸エステルの溶解性が高まることで徐放性が維持されている。しかしながら、臨床において簡易懸濁法を実施する際には 55℃ の水道水を用いる場合がほとんどであり、このような条件においては腸溶性ポリマーが溶解することが予測される。

本研究ではまず初めに、55℃ の精製水を用いて簡易懸濁法を実施し、エブランチル®カプセルからのウラピジルの溶出を測定した。簡易懸濁法非実施、すなわちエブランチル®カプセルをそのまま溶出試験装置のベッセル内に入れた場合に比べ、簡易懸濁法を実施した場合にはウラピジルの製剤から溶出は著しく促進された（図 1A）。この時の懸濁液の pH はヒプロメロースフタル酸エステルが溶解できる pH 5.5 以上であった。また、55℃ 第 1 液懸濁群におけるウラピジルの溶出は、開始 15 分間までは有意な溶出促進が認められたものの、その程度は小さかった（図 1B）。我々はこれまでに、溶出の非常に遅いイブプロフェン錠やフロセミド錠は、簡易懸濁法を実施することで初期に溶出促進が認められるものの、その後の溶出速度は非実施の場合とほぼ等しいことを報告している。⁶⁾ 55℃ 第 1 液懸濁群におけるウラピジルの溶出挙動もこれらの医薬品の特徴とほぼ一致していることから、55℃ の第 1 液に 10 分間浸し、次いで行った転倒混和操作の間にウラピジルが一部溶出し、この溶出分が上乗せされる形となったと考えられる。さらに、電子顕微鏡による観察より、55℃ の精製水を用いて簡易懸濁法を実施した場合には顆粒表面が溶解しているのに対し（図 2B）、55℃ 第 1 液懸濁群では変化が認められなかった（図 2C）。従って、精製水を用いて簡易懸濁法を実施している 10 分の間に、顆粒の一部が溶解してウラピジルの放出が高まったものと考えられた。また、55℃ よりも温度の低い 37℃ 精製水懸濁群においても、55℃ の条件よりは溶出率が低いものの、簡易懸濁法非実施の場合と比べてウラピジルの溶出の有意な増大が認められた（図 1A）。

カプセル剤を服用するのが困難なため脱カプセルして服用することは臨床において散見される事例ではあるが、エブランチル®カプセルはカプセ

ル自体には腸溶性や徐放性の特性はないことから、脱カプセルによる服用は可能となっている。この場合、ウラピジル徐放性顆粒を水と共に服用するため、速やかに胃内の酸性状態にさらされ、カプセル剤として服用した場合とほぼ同じ溶出挙動を示すものと考えられる。しかしながら、55℃の水道水を用いて簡易懸濁法を行った場合には、簡易懸濁中に腸溶性ポリマーが溶解し、投与した後の胃内における溶出性が著しく上昇することが示唆された。また、簡易懸濁法を37℃の水道水を用いたとしても、程度の差はあれ溶出性が高まることが予想される。これを回避するためには、第1液のような酸性溶液を用いて簡易懸濁法を実施することが必要となるが、臨床においてそのような作業は現実的ではない。

本研究は、簡易懸濁法を実施することにより、腸溶性や徐放性高分子を用いた放出制御型製剤の薬物溶出性は大きく変動することを見出した初めての報告である。簡易懸濁法実施後のウラピジルの血中濃度推移は検討していないが、徐放性製剤の放出制御システムを崩壊させることは、薬物の吸収速度を促進させ、 α_1 受容体遮断薬の特性から予期せぬ血圧低下を引き起こすことが予想される。従って、エブランチル® カプセルの簡易懸濁法への適用は不適とすべきであると考ええる。

謝 辞

本論文を作成にあたり、実験に協力いただいた斎藤友里子氏に感謝します。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 藤島一郎, 倉田なおみ編, “内服薬経管投与ハンドブック”, 第3版, じほう, 東京, 2015, pp1-54.
- 2) 市東友和, 山浦真弓, 調剤業務効率化に向けた簡易懸濁法の導入, 医療薬学, 2006, **32**, 517-522.
- 3) 西園憲郎, 我妻 仁, 佐々木吉幸, 稲瀬 實, 賀勢泰子, 安藤哲信, 倉田なおみ, 日赤薬剤師会「簡易懸濁法に関するアンケート調査」集計結果 H18.1とH19.6との比較, 静脈経腸栄養, 2009, **24**, 595-598.
- 4) 武藤浩司, 宮川哲也, 古澤洋子, 岡村正夫, 宮本悦子, 増田修三, 経管栄養施行患者における薬剤投与方法の課題～新潟県内の実態調査から～, 日本静脈経腸栄養学会雑誌, 2015, **30**, 1174-1179.
- 5) 阿部かずみ, 在宅でのPEG管理上の問題点とその解決法, 静脈経腸栄養, 2008, **23**, 243-247.
- 6) Sakurada W, Shimoyama T, Itoh K, Kobayashi M, Solubility estimation for drugs treated with the simple suspension method using available dissolution test profiles, *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2015, **41**, 540-549.
- 7) 倉田なおみ, 小松千絵, 平藤 彰, 森 義明, 経管投与可能な固形製剤の検討と一覧表の作成, 医療薬学, 2001, **27**, 461-472.
- 8) 座間味義人, 小山敏広, 合葉哲也, 天野 学, 安藤哲信, 倉田なおみ, 名和秀起, 名倉弘哲, 北村佳久, 千堂年昭, 粉碎法による経管投与における薬剤量損失に対する簡易懸濁法の有用性についての検討, 静脈経腸栄養, 2014, **29**, 1027-1033.
- 9) 小林道也, 高倉みなみ, 野田久美子, 櫻田 渉, 唯野貢司, 難水溶性薬物の簡易懸濁法施行時における先発品と後発品の溶解性の比較, 薬剤学, 2014, **74**, 93-98.