

## ピロキシカムカプセル剤の剤形変更による物理化学的特性変化の評価

井上 裕\* 船渡 俊一 佐藤彩友里 村田 勇 金本 郁男

城西大学薬学部医薬品安全性学講座

(受付：2014年8月21日 受理：2014年11月26日)

**要 旨**：カプセル剤の剤形変更は製剤特性に影響を与える可能性がある。本研究では、ピロキシカム(製剤 A, B, C)のカプセル, 脱カプセル物および粉碎物を用いて, 安定性, 製剤特性およびチューブ通過性の検討を行った。製剤特性評価は水分含量測定, 色差測定, 粒度分布および走査型電子顕微鏡測定を行った。安定性試験・水分含量測定より, 4週間保存後の各製剤の主薬含量は, 97.5~100.6%となり, 各脱カプセル物および粉碎物は, 保存初期に比べ約1~2%水分含量が増加した。色差測定より, 40°C 相対湿度 82% 保存下の粉碎物は, 保存初期と比べ製剤 A の 2, 4週間および製剤 B の 4週間に色調変化を認めた。粒度分布・走査型電子顕微鏡測定より, 各製剤は粉碎により小径化を認め, 水分含量の増加および色調に寄与すると推察した。チューブ通過性試験より, 製剤 A および製剤 C の脱カプセル物の主薬通過率は約 80%, 他試料では 91%以上であった。この通過性の差は各試料の懸濁性に起因すると推察した。

**キーワード**：ピロキシカム, 色差, 溶出試験, 粒度分布

## 緒 言

日本政府は医療費削減の一環として後発医薬品(後発品)の使用を医療機関にて推奨している。医療従事者にとって, 患者へ安全かつ有効で, 服用性にも優れた後発品を選択することは, 重要な責任であると考えられる。後発品は先発医薬品(先発品)と同じ有効成分を含有しているが, 保存料, 着色料および賦形剤などが異なる場合があるため, その品質に疑問をもつ医師や薬剤師が多く存在する<sup>1)</sup>。先発品と比べ後発品は安価であり, その品質は先発品と同等とされている。しかし, 臨床効果および安全性についての臨床情報, 錠剤, カプセル剤の粉碎, 脱カプセルならびに簡易懸濁等の調剤に関する製剤特性の情報は十分でないとの意見も少なくない<sup>2)</sup>。したがって, 先発品または後発品を選択する場合, これらの臨床情報および製剤特性情報は脱カプセル, 粉碎および

簡易懸濁等の調剤において重要である。

臨床現場では, カプセル剤の脱カプセルおよび粉碎を行う際, 複数存在する同成分医薬品の製剤特性および添加剤に関する製剤情報を必要とすることが考えられる<sup>3-9)</sup>。しかし, 先発品および後発品において, 添加剤および各製造工程の差異により製剤特性が異なる場合が予想されるが, 後発品の製剤特性について報告は少ない<sup>10)</sup>。カプセル剤の脱カプセルおよび粉碎調剤は, 高齢または疾患等により固形物嚥下困難な場合, もしくはカプセル剤の薬用量変更の際に必要とされる<sup>11)</sup>。粉碎調剤は複数のカプセル剤を一度に粉碎することで, カプセル内容物をまとめて取り出すことが可能なため, 脱カプセルと比べ作業時間の短縮を図ることができる。そして, 嚥下困難者へ医薬品を提供する際, 同医薬品にて散剤, 液剤, 口腔内崩壊錠などの剤形が存在しない場合に, それが行われることが知られている。しかし, カプセル剤

\* 〒 350-0295 埼玉県坂戸市けやき台 1-1 Tel: 049-271-7317 E-mail: yinoue@josai.ac.jp

の脱カプセル物および粉碎物は、製剤の物理的安定性、物理化学的特性等に対して影響を与えることが考えられる。これら製剤の物理的安定性および物理化学的特性情報は、カプセル剤の脱カプセルおよび粉碎調剤において、不可欠である。

また、近年経口投与が不可能な患者に薬剤を投与する方法として簡易懸濁法を導入している医療機関が増加しており、簡易懸濁法の有用性が注目されている<sup>12, 13)</sup>。簡易懸濁法の適否は「簡易懸濁法可能医薬品一覧」に記載されているが<sup>14)</sup>、簡易懸濁法の一般的な試験法は確立されておらず、この一覧は製剤の懸濁およびチューブ通過の可否による実験データから得られた製剤情報しか元にしていない。そのため簡易懸濁法実施時、シリンジ内およびチューブ内への薬剤残存による主薬含量の低下を検討していない可能性がある。さらに簡易懸濁法を用いて経管投与する際、先発品と後発品における添加剤の差異により、温湯中での主薬の安定性、崩壊性、懸濁性および分散性などに差を生じる可能性がある<sup>13)</sup>。「簡易懸濁法可能医薬品一覧」は、これらの主薬含量低下等の情報が不足しているため、それに記載されている簡易懸濁法適否情報に疑問が残る。

疼痛緩和を目的に、一日一回の投与で長く消炎鎮痛効果を発揮し、広く臨床の場で使用されるピロキシカムは、オキシカム系の非ステロイド性抗炎症薬である<sup>15, 16)</sup>。ピロキシカムは、プロスタグランジン合成を抑制することで抗炎症作用、鎮痛作用および解熱作用を示す薬剤である<sup>17)</sup>。しかし、ピロキシカムの内服剤形はカプセル剤のみであり、高齢患者など嚥下困難者へ処方する場合、服用困難によるコンプライアンスの低下が考えられる。そのため、他剤形への変更が不可能な場合には、ピロキシカムカプセルの脱カプセルおよび粉碎調剤を行う場合がある。さらに、高齢患者は腎機能および肝機能低下によって薬物代謝能が低下していることから、カプセル剤の脱カプセルおよび粉碎調剤を行い適切な薬用量を用いて、治療する必要があることも考えられる。また、嚥下困難な患者には、胃瘻や経腸栄養等が行われる場合が予想される。このような患者へ薬剤を経管投与する際にも、カプセル剤の脱カプセルおよび粉碎調剤が行われる場合がある。ピロキシカムカプセルは、「簡易懸濁法可能医薬品一覧」に記載されており、簡易懸濁法の適用は先発品および後発品のカプセルならびに脱カプ

セル物において、可能と記載されている。しかし、薬剤を経管投与する際、シリンジ内およびチューブ内への薬剤残存を検討していないため、ピロキシカム投与量の減少が想定される。それによる薬効低下は患者の quality of life に影響を与えると懸念される。

本研究では、ピロキシカムカプセルを用いてカプセル、脱カプセル物および粉碎物における安定性、製剤特性およびチューブ通過性を検討した。安定性の評価として安定性試験を行った。製剤特性の評価として、水分含量測定、色差測定、溶出試験、粒度分布測定、走査型電子顕微鏡による粒子形態の観察を行った。また、簡易懸濁法の評価としてチューブ通過性試験およびシリンジ内の薬剤残存の観察を行った。これらの試験によってピロキシカムカプセルを評価検討したので報告する。

## 方 法

### 1. 試薬

ピロキシカムカプセルは先発品として Baxo<sup>®</sup> Capsule 20 (Lot NO. SJ7561, piroxicam content 20 mg, weight. about 425 mg 大正富山医薬品株式会社; Formulation A)、後発品として PALPASIN<sup>®</sup> CAPSULES 20 (Lot NO. C317, piroxicam content 20 mg, weight. about 423 mg 東和薬品株式会社; Formulation B) および Pioparu<sup>®</sup> Capsule 20 mg (Lot NO. 1013, 201, and 2012, piroxicam content 20 mg, weight. about 250 mg 鶴原製薬株式会社; Formulation C) を用いた。ピロキシカム標準物質(IP)は和光純薬工業株式会社を用いて検討した (Table 1)。その他の試薬は和光純薬工業株式会社の特級を用いた。

### 2. 脱カプセル物および粉碎物の調製

各 A, B および C 製剤を脱カプセルした内容粉末をそれぞれ De-capsule formulation A (DA), De-capsule formulation B (DB) および De-capsule formulation C (DC) とした。粉碎物の調製は岩谷産業株式会社の粉碎機ミルサー 720 G-W (20,000 rpm) を用いて、各製剤を 30 s/回にて 10~20 個複数粉碎し 1 カプセル剤に相当するカプセル剤皮を含む分量を量り取り粉碎物 Crushing capsule formulation A (SA), Crushing capsule formulation B (SB) および Crushing capsule formulation C (SC) とした。使用した粉碎機は、薬剤付着の少ない機器を用いた。

### 3. 含量均一性試験

日本薬局方第 16 改正 (日局 16 改正) に準じて実施し

Table 1 Additives of each formulation

Formulation	Product name	Additives	
		Contents of formulation	Capsule contents
Intact P	Proxicam		
Formulation A	Baxo <sup>®</sup> Capsule 20	lactose hydrate, corn starch, magnesium stearate, sodium lauryl sulfate	titanium (IV) oxide, gelatin, sunset yellow FCF
Formulation B	PALPASIN <sup>®</sup> CAPSULES 20	lactose hydrate, corn starch, magnesium stearate, sodium lauryl sulfate, carmellose calcium, hydroxypropyl cellulose	titanium (IV) oxide, gelatin, sodium lauryl sulfate, sunset yellow FCF, brilliant blue FCF
Formulation C	Pioparu <sup>®</sup> Capsules 20 mg	lactose hydrate, light anhydrous silicic acid, talc	titanium (IV) oxide, gelatin, sodium lauryl sulfate, sunset yellow FCF

た。各製剤のカプセル、脱カプセル物および1カプセル相当分に秤量した粉砕物に pH6.8 のリン酸二水素カリウム 10 mmol/L を用いて全量 100 mL とし、振とう機にて 2 時間 50°C の条件下で振とうした。その上清を孔径 0.45 μm のメンブランフィルターを用いて濾過し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって各製剤のピロキシカムを定量した。含量の判定として、日局 16 改正収載の判定値を求めた。この値が、判定基準である 15% を超えないときに適合とした。操作は各製剤について 10 回行った。

#### 4. 安定性試験

安定性試験は「安定性試験ガイドライン」の安定性試験の保存条件に準じて、無包装状態のカプセル、脱カプセル物および1カプセル相当分に秤量した粉砕物を 40°C Relative humidity (RH) 82% の条件下で保存し、0, 1, 2 および 4 週間後における試料中のピロキシカム含量を HPLC にて定量した。操作は各製剤について 3 回行った。

ピロキシカム含量の定量は HPLC 装置 (Shimadzu 株式会社, SPD-20A) および Inertsil<sup>®</sup> ODS-3 カラム (4.6 mm×150 mm, φ5 μm : Japan) を用いた。移動相はピロキシカムの保持時間が約 10 分になるように流速を調整した。カラム温度は 40°C に設定し、注入量は 100 μL とした。ピロキシカムの定量は pH3.0 の 0.05 mol/L リン酸二水素カリウム緩衝液 / アセトニトリル (60/40, v/v) の移動相を用いて、測定波長は 251 nm としてピロキシカムを検出した。

#### 5. 水分含量測定

無包装状態の薬物含量を一定 (20 mg) に調製した各製剤のカプセル、脱カプセル物および1カプセル相当分に秤量した粉砕物を 40°C RH 82% の条件下、0, 1, 2 および 4 週間保存した。保存後、各製剤のカプセルおよび粉砕

物のカプセル剤皮を取り除き、その2種類の内容粉末ならびに脱カプセル物を日局 16 改正カールフイッシャー法の水分含量測定装置 (VA-06, CA-06, Mitsubishi 株式会社) を用いて水分含量を評価した。各試料は陽極液 (アクアミクロン AX) を含む測定機器に添加し、攪拌後に電量法用陰極液 (アクアミクロン<sup>®</sup> CXC) にて滴定した。操作は各製剤について 3 回行った。

#### 6. 色差測定

各製剤のカプセル、脱カプセルおよび粉砕物ならびにピロキシカム原末は 4 種類の保存条件下にて (25°C RH 33%, 25°C RH 84%, 40°C RH 33%, 40°C RH 82%), 0, 1, 2 および 4 週間保存し、その各試料内容粉末の色調を約 500 ルクスの蛍光灯下、分光測色計 (カラーリーダー CR-10, KONICA MINOLTA 社製) により測定した。各試料の色差 (color difference ΔE) は保存 0 週間目を基準に以下の式にて算出した。操作は各製剤について 3 回行った。

$$\Delta E = [(\Delta L)^2 + (\Delta a)^2 + (\Delta b)^2]^{1/2} \quad (L: \text{明度}, a \text{ および } b: \text{色度})$$

#### 7. 溶出試験

薬物含量を一定 (20 mg) に調製した各製剤のカプセル、脱カプセル物および1カプセル相当分に秤量した粉砕物について、溶出挙動を日局 16 改正のパドル法により評価した。試験条件は精製水 900 mL, 試験液温度 37±0.5°C, パドル回転数 50 rpm とし、溶出規格はピロキシカムカプセル 20 mg の 90 分で 75% 以上を適合とした<sup>18)</sup>。試験液 10 mL を採取し孔径 0.45 μm のメンブランフィルターを用いて濾過後、HPLC によりピロキシカムの含量を定量した。操作は各製剤について 3 回行った。

#### 8. 粒度分布測定

各脱カプセル物および粉砕物について粒度分布をレーザー回折式粒度分布測定装置 (Malvern Mastersizer



Scirocco 2000)を用いて測定した。粒度分布はメジアン径(D50)を用いて評価した。

## 9. Scanning Electron Microscope (SEM) による粒子形態の観察

走査型電子顕微鏡(Hitachi 株式会社, model S3000N)を用いて各脱カプセル物および粉碎物の粒子形状を観察した。測定条件は、電圧を 15 kV とし、金コーティングを施して観察を行った。

## 10. チューブ通過性試験

「内服薬経管投与ハンドブック」に記載されている簡易懸濁法と同等の試験方法を用いて、薬物含量を一定(20 mg)に調製した各製剤のカプセル、脱カプセルおよび1カプセル相当分に秤量した粉碎物のチューブ通過性ならびにシリンジ内およびチューブ(8 Fr)内の主薬残存を検討した。ピロキシカムの観察部位は試料を注入後のシリンジ内、試料液通過後のチューブ内および試料液を注入したメスフラスコ内の3カ所とした。各試料を 50 mL のシリンジに入れ 55°C の温湯 20 mL を加えて 10 分間室温にて静置した。その試料懸濁液を 15 回転倒混和させ、2 mL/min の速度でゆっくりメスフラスコ(100 mL)に注入した。その後少量の温湯 20 mL を用いてフラッシュし、得られた試料懸濁液をメタノール/水(60/40, v/v)に調節した。その試料を孔径 0.45 μm のメンブランフィルターを用いて濾過した後、HPLC にて主薬含量を定量した。また、試料懸濁液を注入したシリンジおよびチューブについて、シリンジ内およびチューブ内をメタノールにて洗浄し、メスフラスコ(100 mL)に注入した。その後、得られた試料溶液をメタノール/水(60/40, v/v)100 mL に調製し、孔径 0.45 μm のメンブランフィルターを用いて濾過した後、HPLC にて主薬含量を定量した。操作は各製剤について3回行った。

## 11. シリンジ内の薬剤残存の観察

簡易懸濁法条件における各製剤のカプセル、脱カプセル物および粉碎物について、方法 10 と同様の試験法を用いて、試料懸濁液注入後のシリンジ内の薬剤残存の観察を行った。

## 12. 統計処理

結果は平均±標準偏差で表示し、統計学的有意差は Tukey Kramer Test を用いて処理した。

Table 2 Stability of Capsule, De-capsule and Crusing capsule each formulation

Sample	0 week	1 week	2 week	4 week
CA	101.5±1.5	98.7±0.1	99.7±4.5	100.5±0.2
DA	98.4±2.4	97.2±1.6	96.2±1.0	99.5±0.1
SA	100.9±5.4	99.6±2.6	99.9±0.9	97.5±2.8
CB	100.3±4.4	99.8±1.1	99.6±2.1	100.3±0.2
DB	98.9±1.4	98.8±1.1	98.4±0.9	99.6±0.2
SB	98.7±2.3	98.9±1.4	97.1±0.9	99.8±1.6
CC	99.9±2.4	98.9±1.4	101.4±4.8	100.3±0.6
DC	98.9±1.4	98.9±0.9	98.2±1.1	99.3±0.6
SC	101.1±3.5	100.2±2.4	98.3±0.7	100.6±2.7

Results are expressed as mean±S.D. (n=3).

## 結 果

### 1. 含量均一性試験

各ピロキシカムカプセル製剤のカプセル、脱カプセルおよび粉碎物の主薬含量および判定値は CA(98.9±2.8%, 6.7), CB(97.1±3.0%, 8.7), CC(97.7±2.6%, 7.0), DA(99.1±1.7%, 4.0), DB(100.3±1.7%, 4.1), DC(99.6±3.0%, 7.1), SA(96.1±2.0%, 7.2), SB(100.1±1.7%, 4.0), SC(98.9±3.0%, 7.1)であった。すべての製剤において、日局 16 改定収載の基準である判定値以下となり、適合とした。

### 2. 安定性試験

経時的に各試料の主薬含量を測定した結果を Table 2 に示す。40°C RH 82% 保存下の安定性試験の結果、4 週間保存後における各試料の主薬含量は 97.5~100.6% の範囲以内であった。

### 3. 水分含量測定

経時的に各試料の水分含量を測定した結果を Fig. 1 に示す。DC を除く各試料の脱カプセル物および粉碎物の水分含量は 40°C RH 82% 保存により、保存初期(0 週間)に比べ約 1~2% 経時的に増加し、その結果は DA(5.5±0.39% から 6.6±0.67%), DB(5.6±0.13% から 6.6±0.66%), SA(5.7±0.22% から 6.8±0.25%), SB(6.2±0.46% から 7.5±0.33%), SC(4.7±0.14% から 5.6±0.47%)であった。しかし、DC は 4 週間保存後においても水分含量の増加が僅かであった。また、各カプセルの場合では水分含量に経時的な変化はほとんどみられなかった。

### 4. 色差測定

経時的に各試料の色調変化を測定した結果、25°C RH

33%, 25°C RH 84%および40°C RH 33%保存下の各試料の $\Delta E$ 値は全ての期間で約1となり、経時的な $\Delta E$ 値の増加は確認されなかった(Table 3). ただし、25°C RH 84%のSBは、1週間保存後の $0.7 \pm 0.1$ から4週間保存後の $2.1 \pm 0.2$ へと $\Delta E$ 値の経時的な増加を示した. 40°C RH 82%の各試料の $\Delta E$ 値は1週間から4週間経時的に保存することにより、SC( $0.9 \pm 0.1$ から $2.7 \pm 0.1$ ), SA( $4.8 \pm 0.1$ から $5.3 \pm 0.3$ ), およびSB( $2.5 \pm 0.2$ から $5.1 \pm 0.3$ )と増加傾向を示した. しかし、その他の試料の $\Delta E$ は4週間保存後も3未満であった.

## 5. 溶出試験

溶出試験の結果を Fig. 2 に示す. 全ての試料において溶出率は溶出規格の90分75%以上であった. DBおよびDCの溶出率は、DAの5, 10, 15および30分と比べ、有意に上昇していることが認められた. 粉砕物の溶出率もまた、SB, SA間の5分および15分において、有意に上昇する結果となった. DAにおいて、他の脱カプセル物ではカプセルと比較して溶出率の立ち上がりが早くなったのに対し、立ち上がりが遅い結果となった. またB製剤間では、脱カプセル物および粉砕物における溶出初期の溶出率はカプセルと比較して高値を示し、その有意差は、5分のCBおよびDB間、CBおよびSB間( $p < 0.01$ ), 10分後のCBおよびDB間、CBおよびSB間( $p < 0.05$ ), 15分後のCBおよびDB間( $p < 0.05$ ), CBおよびSB間( $p < 0.01$ )であった.

## 6. 粒度分布測定

粒度分布の結果を Fig. 3 に示す. 各脱カプセル物のメジアン径(D50)はDA( $132.0 \mu\text{m}$ ), DB( $123.4 \mu\text{m}$ )およびDC( $115.6 \mu\text{m}$ )となり、各粉砕物ではSA( $82.1 \mu\text{m}$ ), SB( $89.9 \mu\text{m}$ )およびSC( $93.6 \mu\text{m}$ )となった. 各粉砕物の粒子径はミキサー粉砕によって脱カプセル物の粒子径より小径となった.

## 7. SEMによる粒子形態の観察

SEMを用いた各試料の粒子形態観察の結果を Fig. 4 に示す. 各粉砕物の粒子形態はミキサー粉砕により脱カプセル物と比べ、小径となることが観察された. また、DAおよびDCにおいて、DBに比べ粒子表面が粗雑であることが確認された.

## 8. チューブ通過性試験

簡易懸濁法におけるチューブ通過後のピロキシカム回収率、チューブ内およびシリンジ内の主薬残渣の結果を

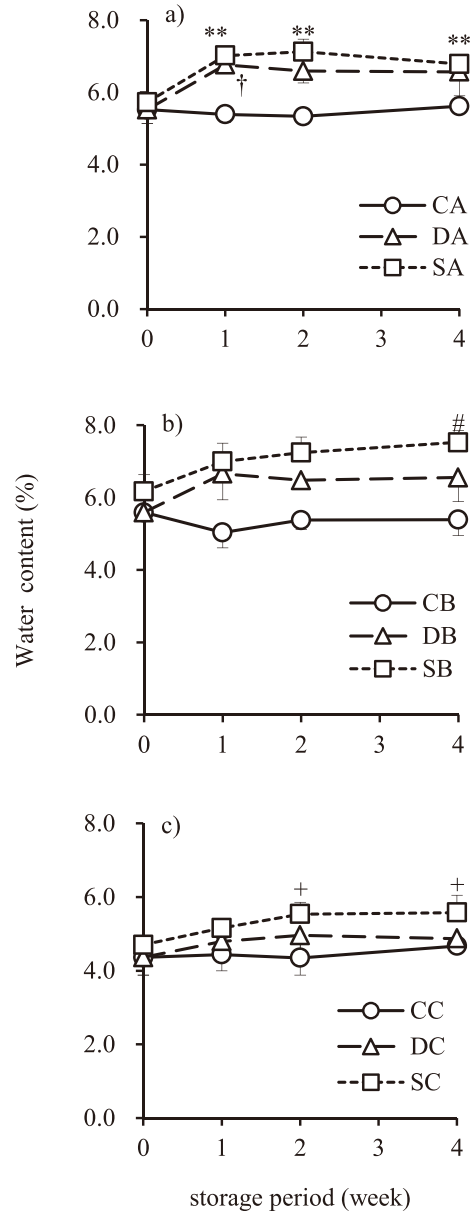


Fig. 1 Changes in water content of Capsule, De-capsule and Crushing each formulation.

a) formulation A, b) formulation B, c) formulation C.

†  $p < 0.05$  vs. DA (0 week), \*\* $p < 0.01$  vs. SA (0 week), # $p < 0.05$  vs. SB (0 week), + $p < 0.05$  vs. SC (0 week), (Tukey Kramer Test)

Results are expressed as mean $\pm$ S.D. (n=3)

Table 4 に示す. DA および DC を除く全ての試料においてチューブ通過後の主薬回収率は91%以上となった. DA および DC はそれぞれ  $81.3 \pm 5.40\%$ ,  $80.8 \pm 3.16\%$  となり他の試料と比較して主薬回収率は低値となった. 全てのカプセルはチューブ内およびシリンジ内の主薬残存が最も少なく、どちらも1%未満となった. 粉砕物では、全ての試料においてチューブ内の主薬残存は1%未満となった、しかしシリンジ内の主薬残存は5%以上で

Table 3 Changes in color of Capsule, De-capsule and Crusing capsule each formulation and Piroxicam intact

		ΔE							
		Sample	1 week	2 week	4 week	Sample	1 week	2 week	4 week
25°C RH 33%	40°C RH 33%	IP	0.5±0.1	0.6±0.1	0.4±0.1	IP	0.5±0.1	0.6±0.1	0.4±0.1
		CA	0.4±0.2	0.6±0.1	1.1±0.0	CA	0.7±0.1	1.2±0.0	1.2±0.2
		DA	0.9±0.1	0.9±0.1	1.1±0.1	DA	1.0±0.1	1.2±0.2	1.4±0.4
		SA	1.0±0.1	1.0±0.3	1.0±0.0	SA	0.7±0.2	0.8±0.2	1.1±0.0
		CB	0.3±0.1	0.3±0.1	0.7±0.1	CB	0.2±0.1	0.2±0.1	0.3±0.1
		DB	0.5±0.1	0.4±0.0	0.6±0.2	DB	0.2±0.1	0.4±0.1	1.1±0.1
		SB	0.6±0.1	0.6±0.1	0.7±0.1	SB	0.8±0.2	0.7±0.3	0.6±0.2
		CC	0.3±0.1	0.4±0.1	0.3±0.1	CC	0.6±0.1	0.4±0.0	0.7±0.1
		DC	0.3±0.1	0.3±0.0	0.5±0.2	DC	0.3±0.0	0.4±0.0	0.3±0.1
		SC	0.4±0.1	0.5±0.1	0.6±0.2	SC	0.4±0.1	0.7±0.1	0.6±0.2
25°C RH 84%	40°C RH 82%	IP	0.4±0.1	0.5±0.2	0.5±0.1	IP	2.0±0.3	2.3±0.0	2.3±0.1
		CA	1.2±0.1	1.1±0.3	1.0±0.1	CA	0.9±0.1	1.1±0.1	1.0±0.3
		DA	1.1±0.2	1.1±0.1	1.4±0.2	DA	1.0±0.6	2.3±0.1	3.1±0.1
		SA	0.5±0.1	1.3±0.2	1.4±0.1	SA	4.8±0.1	5.2±0.1	5.3±0.1
		CB	0.6±0.1	0.6±0.1	1.0±0.2	CB	0.5±0.1	0.7±0.0	0.6±0.2
		DB	0.6±0.1	0.7±0.1	1.0±0.2	DB	0.7±0.2	1.3±0.2	1.6±0.6
		SB	0.7±0.1	1.5±0.1	2.1±0.2	SB	2.5±0.2	3.4±0.1	5.1±0.3
		CC	0.3±0.1	0.4±0.1	0.4±0.1	CC	0.5±0.1	0.4±0.2	0.5±0.1
		DC	0.7±0.1	0.7±0.1	0.8±0.1	DC	0.6±0.1	1.2±0.2	1.3±0.1
		SC	0.6±0.1	0.5±0.1	1.3±0.1	SC	0.9±0.1	2.3±0.5	2.7±0.1

ΔE is color difference.

Results are expressed as mean±S.D. (n=3).

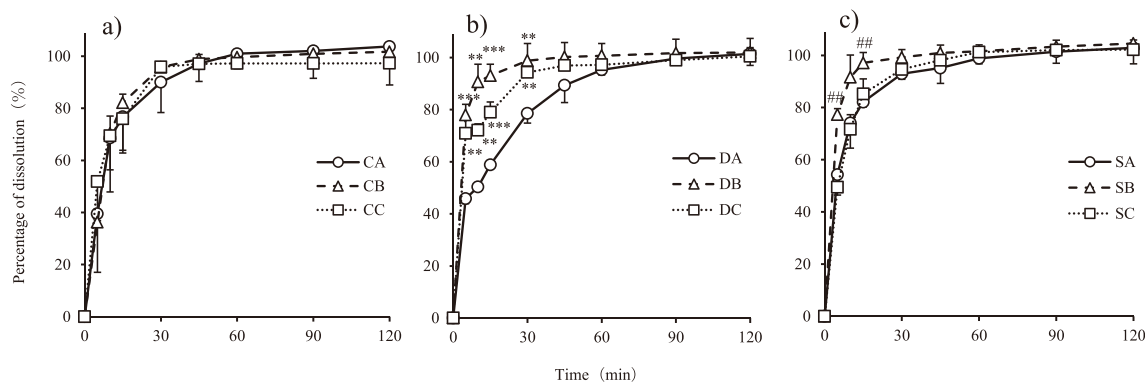


Fig. 2 Dissolution of Capsule, De-capsule and Crusing capsule each formulation. a) Capsule, b) De-capsule, c) Crusing capsule.

\*\**p*<0.01, \*\*\**p*<0.001 vs. DA, ##*p*<0.01, vs. SA (Tukey Kramer Test). Results are expressed as mean±S.D. (n=3).

あった。ただし、SBのシリンジ内主薬残存は他の粉砕物と異なり低値であった。

### 9. シリンジ内の薬剤残存の観察

簡易懸濁条件における各製剤のシリンジ内薬剤残存の観察結果をFig. 5に示す。DAおよびDCを除く全ての試料において、試験懸濁液注入後、シリンジ内の薬剤残存は認められず、15回転倒混和後のシリンジ内では良

好な分散性および懸濁性を認めた。しかし、DAおよびDCは、試料懸濁液注入後、シリンジ内に多くの薬剤残存を認めた。また、15回転倒混和後のDAおよびDCは、カプセル内容粉末が塊となってシリンジ内に多く浮遊しており、分散性および懸濁性が低いことが認められた。

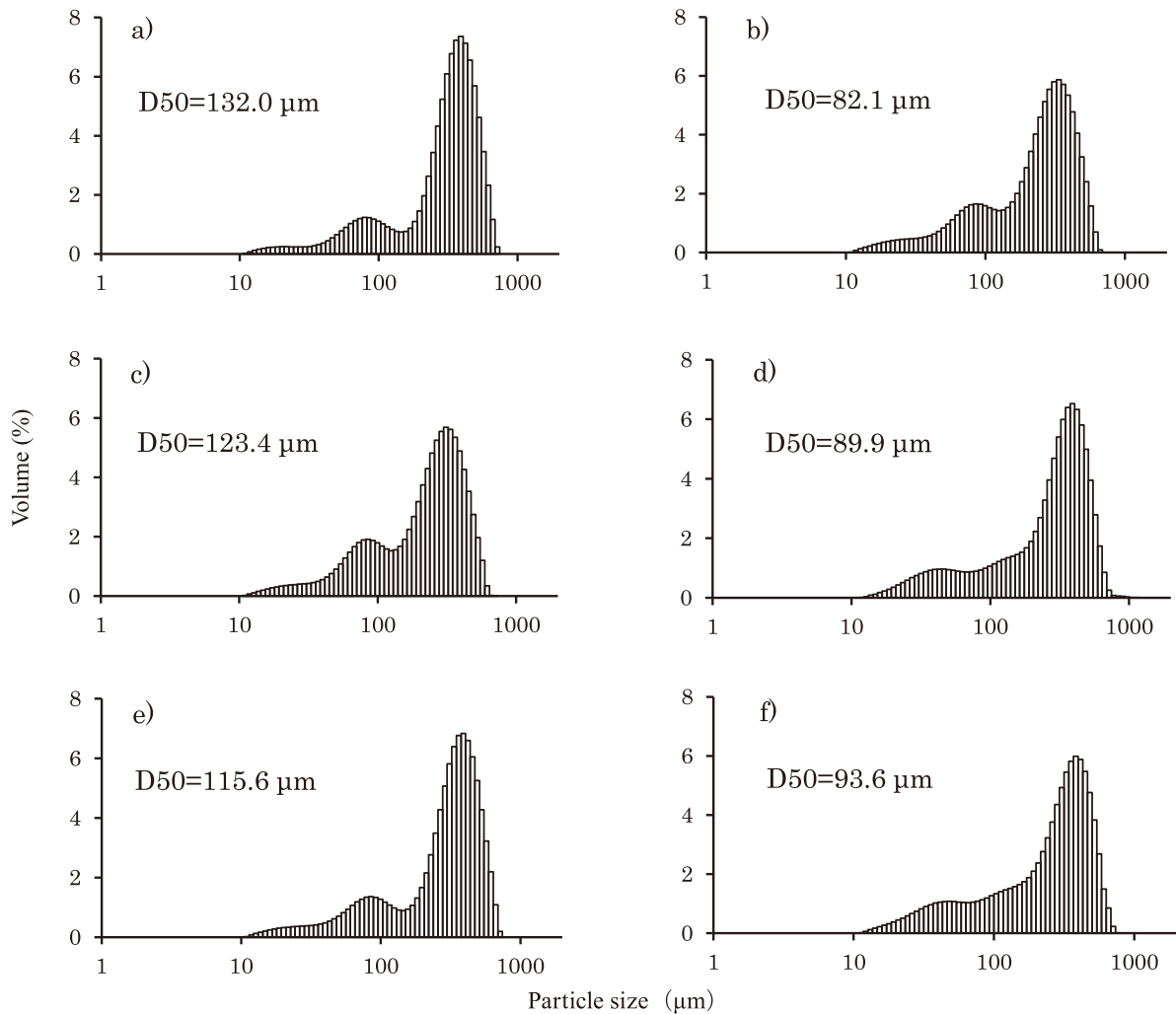


Fig. 3 Particle size distribution for De-capsule and Crushing capsule each formulation.

a) De-capsule formulation A, b) Crushing capsule formulation A, c) De-capsule formulation B, d) Crushing capsule formulation B, e) De-capsule formulation C, f) Crushing capsule formulation C.

## 考 察

### 1. カプセル剤皮および粒子径が与える製剤への影響

安定性試験 (Table 2) より, 1, 2, 4 週間保存後の各試料について, 主薬含量の低下は認められず, 全てのカプセル, 脱カプセル物および粉碎物において, ピロキシカムは  $40^{\circ}\text{C}$  RH 82% 条件下でも安定であると推察された。

水分含量測定, 色差測定および溶出試験より, 脱カプセル物および粉碎物は水分含量の増加, 色調変化ならびに溶出性の向上を示した。溶解速度は, 臨床現場において重要な性質であり<sup>19)</sup>, いくつかの製剤では先発品および後発品間で溶解速度に差を生じる報告がされている<sup>19, 20)</sup>。一般的に試料と溶媒の接触面積が大きいと, よ

り良好な溶解速度を得られると考えられていることから<sup>21, 22)</sup>, 粉碎によるカプセル内容物の粒子径変化を調査することを目的として粒度分布 (Fig. 3) および SEM (Fig. 4) による粒子状態の観察を行った。その結果, 粉碎により各粉碎物の粒子径は両測定においても小径になると確認された。また, DA および DC においては, DB に比べ粒子表面が粗雑であることが確認されたことから, 固体状態における粒子表面は水への濡れ性および分散性, 懸濁性に関係していると考えられる。

水分含量測定より, カプセルではカプセル剤皮がカプセル内容物の賦形剤 (乳糖水和物, トウモロコシデンプン) およびラウリル硫酸ナトリウムへの水分付着を抑制するため, 各カプセル試料における水分含量の増加はわずかであったと考えられる (Fig. 1)。DC を除く各試料



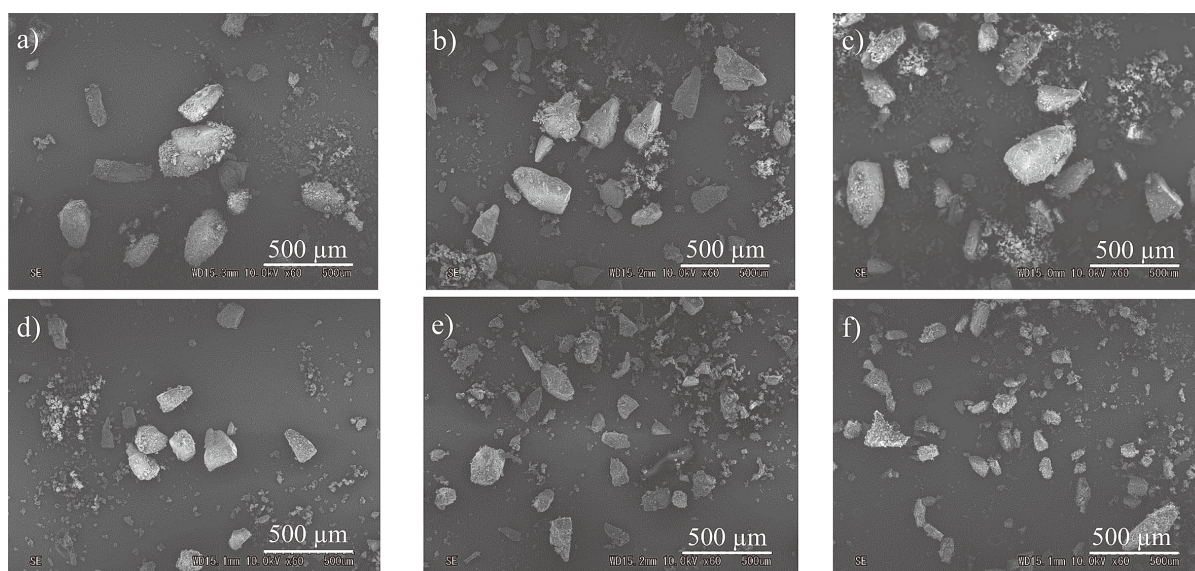


Fig. 4 Scanning electron microscopy photograph of De-capsule and Crusing capsule each formulation (×60).

a) DA, b) DB, c) DC, d) SA, e) SB, f) SC.

Table 4 Proxicam content and adhesion in simple suspension method for Capsule, De-capsule and Crusing capsule each formulation

Sample	Pass tube (%)	In tube (%)	In syringe (%)	Total (%)
CA	101.3±5.0	0.5±0.5	0.0	101.8±4.4
CB	102.7±2.8	0.0±0.4	0.0	102.7±2.6
CC	99.7±3.3	0.4±0.4	0.0	100.2±2.9
DA	81.3±5.4	5.8±3.9	8.9±3.2	99.4±6.5
DB	97.5±2.7	1.1±0.2	2.6±1.0	101.2±3.6
DC	80.8±3.2	2.5±0.6	14.8±5.2	98.0±7.4
SA	92.1±1.8	0.5±0.1	5.1±1.5	97.7±1.3
SB	96.9±3.7	0.2±0.2	0.9±0.8	98.0±4.5
SC	91.7±6.6	0.9±0.2	6.1±0.6	98.7±5.8

Results are expressed as mean±S.D. (n=3).

の脱カプセル物および粉砕物では、経時的に水分含量が増加した。DCはラウリル硫酸ナトリウムを含有しないため、他の脱カプセル物と比べて水分含量の増加がわずかであったと考えられる。脱カプセル物および粉砕物はカプセルと異なりカプセル剤皮を取り除く、または粉砕処理している。その結果、脱カプセル物および粉砕物ではカプセル内容物の賦形剤およびラウリル硫酸ナトリウムに水分が容易に付着したため、水分含量が増加したと推測される。さらに粉砕物に関しては、カプセル内容物の小径化によって比表面積が増加しており、粒子と水分の接触が増加するため、粉砕物の水分含量が脱カプセル物と比較してより増加したと考えられる<sup>23)</sup>。また、ゼラチン質のカプセル剤皮粉末を含有しており、このカプセ

ル剤皮粉末もまた水分を引き寄せ、カプセル内容粉末の水分含量増加に寄与したと考えられる。

色差測定におけるΔEと色調変化の関係は、ΔEが3.2未満では一般的に目視で同色と認識できる程度、3.2～6.5ではわずかに差を認識できる程度とされている。40°C RH 82%保存下の各試料について、ΔEは1、2および4週間保存でも3.2未満であり色調の安定性は保たれたと考えられる。ただし、40°C RH 82%保存下のSAおよびSBの色差測定において、ΔE値はSAの2週間、SBの2週間および4週間にて5.0以上となり、色調に変化があると判断された。この色調変化は、ピロキシカム含量(Table 2)に変化がなく、40°C RH 82%保存下の粉砕物にのみ確認された。粉砕物のカプセル剤皮粉末は



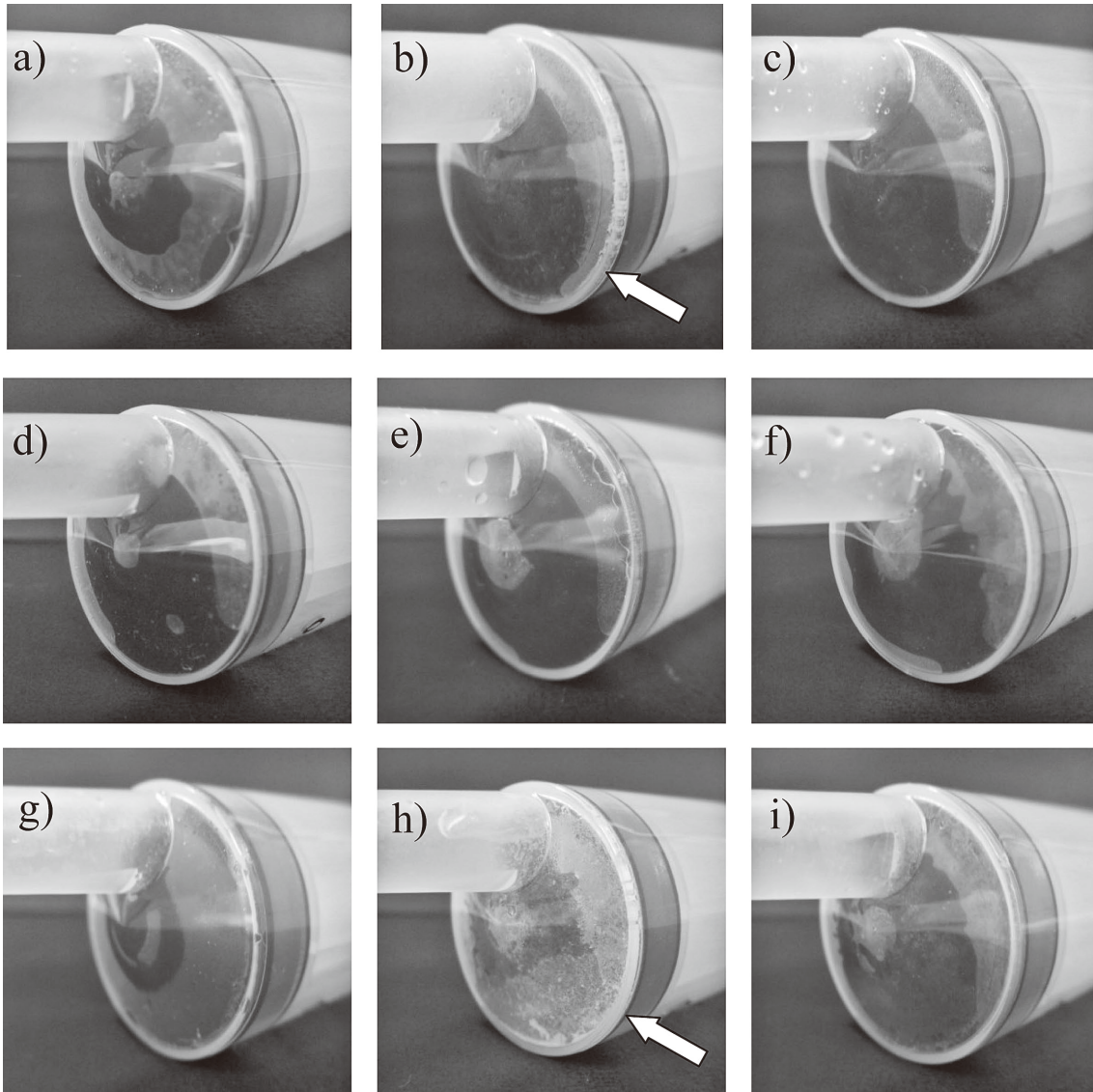


Fig. 5 Capsule, De-capsule and Crusing capsule each formulation remain in syringe.  
a) CA, b) DA, c) SA, d) CB, e) DB, f) SB, g) CC, h) DC, i) SC.

水分を引き寄せカプセル内容粉末の水分含量を増加させると考えられることから、カプセル剤皮粉末の水分含量も増加したと推察した。したがって、高温多湿条件下の粉碎物において、カプセル剤皮粉末が温度および水分の両影響を受けわずかに溶出し、カプセル内容粉末に色素(黄色5号)が付着したことによって、色調変化が現れたと推察した。

溶出試験において、脱カプセル物および粉碎物はカプセル剤皮の崩壊を必要としないため、カプセルと比較して溶出率の立ち上がりが増大したと考えられる。さらに、粉碎による比表面積の増加によって、溶媒と粒子の接触面積が大きくなることから、粉碎が溶出性の向上に

寄与していると推察した。しかし、DA(Fig. 2b)は脱カプセル物にもかかわらず溶解初期の溶出率がカプセルと比較して低下した。DAは溶出試験中パドル水面に浮遊しているのが認められ、水に濡れ難い性質を有していると推察した。そのため、良好な分散性を得られず溶解性が低下したと考えられる。一方SAは粒子の比表面積増加によって粒子への濡れが増大したため、溶解性が向上されたと考えられる。またDAと共通の添加剤含有の多いDBは崩壊剤であるカルメロースカルシウムを含有している。したがって、溶出初期に良好な崩壊性・分散性を示すことで水への濡れが増大し、高い溶出性を示したと考えられる。DCはカプセル剤の重量が他の2製剤よ

り少なく(Aは425 mg, Bは423 mg, Cは250 mg)少量であるため, パドル条件下では良好な溶解性を示したと考えられる。

## 2. チューブ通過性試験および残存の確認

簡易懸濁法時, 全てのカプセルはカプセル基剤の緩やかな崩壊により, 内容物が水と十分に接触することで良好な溶解性・分散性を示したと考えられる。DAおよびDCはチューブ内およびシリンジ内への薬剤残存が多くシリンジ内への残存は目視においても観察された(Fig. 5b, 5h)。これは, DAおよびDCは分散性・懸濁性が低いためにシリンジ内およびチューブ内に内容物が残存したと考えられる<sup>24)</sup>。一方, DBはDAおよびDCと異なり, 良好なチューブ通過性を示した。崩壊剤を含むDBは溶出試験と同様に良好な分散性・懸濁性を有することにより高い主薬回収率を示したと考えられる一方, 粉砕物に関して, 粉砕物は脱カプセル物と比較してチューブ内およびシリンジ内の薬剤残存を低下させ, 薬剤の分散性・懸濁性を向上することが認められた(Table 4)。これは粉砕による粒子の比表面積の増加によって溶媒への分散性・懸濁性が向上したため<sup>25, 26)</sup>, 脱カプセル物と比較してチューブ内およびシリンジ内への残存は減少し, より高い主薬回収率を示したと考えられる。

## 結 論

先発品および後発品のピロキシカムカプセル製剤において, カプセル, 脱カプセル物および粉砕物の安定性ならびに製剤特性評価を行った。その結果, ピロキシカムカプセルにおいて, カプセル剤の脱カプセルおよび粉砕はカプセル剤よりも製剤の溶出性の向上, 水分含量の増加および色調変化といった製剤特性に影響を与えることが示唆された。また, 簡易懸濁法において, 製剤の粉砕調剤は, 製剤の分散性および懸濁性を向上し, チューブ内およびシリンジ内への薬剤残存を低下させる可能性が示唆された。製剤AおよびCの脱カプセルは, シリンジ内での分散性および懸濁性が悪く, チューブ内およびシリンジ内への薬剤残存が多いため, 簡易懸濁法による薬剤投与に適さない恐れがある。しかし, カプセル剤の粉砕によって, 製剤AおよびCはシリンジ内での分散性および懸濁性が向上し, チューブ内およびシリンジ内の薬剤残存を減少させるため, 簡易懸濁法に適する可能性があることが示唆された。以上より, 薬剤用量の変更など

カプセル剤を脱カプセルして簡易懸濁する場合, 薬剤がシリンジ内およびチューブ内に残存する恐れがある。したがって, 簡易懸濁は, 脱カプセル物より粉砕物を用いる方が薬剤残存を減少させることが可能であるといえる。脱カプセルおよび粉砕調剤などの剤形変更は, 光や温度, 湿度に対する安定性の変化, また着色や配合変化等の物理化学的变化の影響を受けやすい。そのため, カプセル剤の剤形変更による製剤特性変化を明らかにすることは, 患者の服薬コンプライアンスの向上や医療従事者への有用な情報提供資料となり, それぞれの需要に合わせた臨床現場での広域な治療に貢献できると考えられる。薬剤師は医薬品の適正使用のために, 主薬のみならず添加剤や製剤の特徴に十分注意し, 調剤を行う必要があると考えられる。

## 利益相反

本研究は, 倫理面に配慮し公平に行った。投稿される研究内容と関係がある会社, または営利を目的とする組織と研究実施に関係はない。

## 文 献

- 1) Versantvoort C, Maliepaard M, Lekkerkerker F: Generics: what is the role of registration authorities. *Neth J Med* 2008; **66**: 62–66.
- 2) Iijima H, Kamei M, Koshimizu T, Shiragami M: Objective evaluation of generic drug information. *Yakugaku Zasshi* 2004; **124**: 341–347.
- 3) Konishi H, Kanemoto K, Ikuno Y, Minouchi T, Inoue T, Hodohara K, Fujiyama Y, Yamaji A: Fluctuation in therapeutic control associated with interchange of prednisolone tablet formulations: assesment of bioequivalence by dissolution test. *Yakugaku Zasshi* 2002; **122**: 813–817.
- 4) Tange M, Yoshida M, Nakai Y, Uchida T: Comperison between original and generic versions of ceftriaxone sodium preparation for injection: compatibility with calcium-containing product. *Chem Pharm Bull* 2012; **60**: 429–434.
- 5) Yoshihara S, Fukuda H, Abe T, Arisaka O: Comparative study of skin permeation profiles between brand and generic tulobuterol patches. *Biol Pharm Bull* 2010; **33**: 1763–1765.
- 6) Fujimura S, Fuse K, Takane H, Nakano Y, Gomi K, Kikuchi T, Watanabe A: Antibacterial effects of brand-name teicoplanin and generic products against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Chemother* 2011; **17**: 30–33.
- 7) Terashita M, Iguchi K, Usui S, Hirano K: A novel comprative evaluation for the quality of generic drugs. *Jpn J Pharm Health Care Sci* 2013; **39**: 156–165.
- 8) Tokuyama E, Matsunaga C, Yoshida K, Mifsud JC, Irie T, Yoshida M, Uchida T: Famotidine orally disintegrating tablets: bitterness comparison of original and generic products. *Chem Pharm Bull* 2009; **57**: 382–387.
- 9) Ishizaka T, Okada S, Tokuyama E, Mukai J, Uchida T: Quality of

- twelve clarithromycin dry syrup formulations-bitterness, grittiness and uniformity of drug loading. *Chem Pharm Bull* 2008; **56**: 1389–1394.
- 10) Jeong YH, Koh JS, Kang MK, Ahn YJ, Kim IS, Park Y, Hwang SJ, Kwak CH, Hwang JY: The impact of generic clopidogrel bisulfate on platelet inhibition in patients with coronary artery stents: results of the ACCEL-GENERIC study. *Korean J Intern Med* 2010; **25**: 154–161.
  - 11) Inaba R, Kondo T, Hioki A: Health problems related to drug compounding of pharmacists in dispensing pharmacies. *JJOMT* 2012; **60**: 23–31.
  - 12) Nakamoto M, Ishigouoka H, Sato K, Yamauchi T, Tonogo M, Yamane G, Tanaka Y, Ichiba H, Fukushima T, Inouye Y: Feasibility of Bioavailability Testing by Simultaneous Determination of Serum Concentrations of Tegafur and 5-fluorouracil after ts-1 Oral or tube Administration for Chemotherapy in Oral Cancer Patients. *J Health Sci* 2010; **56**: 684–689.
  - 13) Suryani N, Sugiyama E, Kurata N, Sato H: Stability of ester prodrugs with magnesium oxide using the simple suspension method. *Jpn J Pharm Health Care Sci* 2013; **39**: 375–380.
  - 14) Kurata N: Simple suspension method – handbook for tube administration of oral medicines, 4th edition, by Fujishima I, Jiho, Inc., Tokyo, 2006, 1–47.
  - 15) Dix P, Prosser DP, Streete P: A pharmacokinetic study of piroxicam in children. *Anaesthesia* 2004; **59**: 984–987.
  - 16) Barroso AB, Lima V, Guzzo GC, Moraes RA, Vasconcellos MC, Bezerra MM, Viana FA, Bezerra RC, Santana GS, Frota-Bezerra FA, Moraes MO, Moraes ME: Efficacy and safety of combined piroxicam, dexamethasone, orphenadrine, and cyanocobalamin treatment in mandibular molar surgery. *Braz J Med Biol Res* 2006; **39**: 1241–1247.
  - 17) Moribe K, Shibata M, Furuishi T, Higashi K, Tomono K, Yamamoto K: Effect of particle size on skin permeation and retention of piroxicam in aqueous suspension. *Chem Pharm Bull* 2010; **58**: 1096–1099.
  - 18) Ministry of Health, Labour and Welfare: [http://www2.jp-orangebook.gr.jp/data/04/04\\_06/04\\_06\\_Piroxicam.pdf](http://www2.jp-orangebook.gr.jp/data/04/04_06/04_06_Piroxicam.pdf)
  - 19) Tange M, Hattori Y, Otsuka M, Yoshida M, Haginaka J, Uchida T: Comparison of the dissolution rate of ceftriaxone sodium preparations for injection. *Chem Pharm Bull* 2013; **61**: 1121–1129.
  - 20) Henwood SQ, de Villiers MM, Liebenberg W, Lotter AP: Solubility and dissolution properties of generic rifampicin raw materials. *Drug Dev Ind Pharm* 2000; **26**: 403–408.
  - 21) Ito Y, Kusawake T, Prasad YV, Sugioka N, Shibata N, Takada K: Preparation and evaluation of oral solid heparin using emulsifier and adsorbent for in vitro and in vivo studies. *Int J Pharm* 2006; **317**: 114–119.
  - 22) El-badry M, Fetih G, Fathy M: Improvement of solubility and dissolution rate of indomethacin by solid dispersions in Gelucire 50/13 and PEG4000. *Saudi Pharm J* 2009; **17**: 217–225.
  - 23) Sheshala R, Khan N, Darwis Y: Formulation and optimization of orally disintegrating tablets of sumatriptan succinate. *Chem Pharm Bull* 2011; **59**: 920–928.
  - 24) Chung HY, Yonemochi E, Saitoh T, Terada K, Tozuka Y, Oguchi T, Yamamoto K, Chung HY, Choi WS: Factors affecting the apparent solubility of ursodeoxycholic acid in the grinding process. *Int J Pharm* 2003; **255**: 49–56.
  - 25) Terada K, Yonemochi E: Physicochemical properties and surface free energy of ground talc. *Solid State Ionics* 2004; **172**: 459–462.
  - 26) Galet L, Goalard C, Dodds JA: The importance of surface energy in the dispersion behavior of talc particles in aqueous media. *Powder Technol* 2009; **190**: 242–246.

## Evaluation of Physicochemical Property by Changing Dosage Form of a Piroxicam Capsule

Yutaka Inoue, Shunichi Funato, Sayuri Sato, Isamu Murata, Ikuo Kanamoto

Laboratory of Drug Safety Management, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University

**Key words:** Piroxicam, color difference, dissolution test, particle size distribution

Dosage form change of capsules influence the formulation property. The purpose of the present study was to evaluate the formulation stability, property and tube passing test using piroxicam capsule (formulation A, B, C) in its capsule, de-capsule and crushing capsule. Formulation property was evaluated the measurement of water content, color difference, particle size distribution and scanning electron microscope. In stability, piroxicam content of each formulation was 97.5–100.6% after storage for 4 weeks. Measurement of water content revealed that each formulation in de-capsule and crushing capsule after storage for 4 weeks were increased about 1–2% compared to their formulation after storage for 0 week. Measurement of color difference revealed that formulation A of 2, 4 weeks and formulation B of 4 weeks were changed color in crushing capsule stored under 40°C, relative humidity 82%. Measurement of particle size distribution and scanning electron microscope revealed that each formulation reduce the particle size by crushing capsules. Therefore, crushed capsules were assumed to affect the color and increasing water content. Results of the tube passing test, formulation A and formulation C were tube passing rate about 80%, the other sample was 91% or more. This difference in permeability was presumed to be derived from the suspension of each formulation.

(J Community Pharm Pharm Sci 2015; **7**: 15–25)