Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.
ノート 28(6) 594—598 (2002)

ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルの溶出特性

栄田敏之*†[1]，中村　任†[1]，奥村勝彦†[1]，栃尾信治†[2]，長田俊治†[2]
神戸大学医学部附属病院薬剤部†[1]
シオノギクオリカプス株式会社†[2]

Dissolution Properties of Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) Capsules

Toshiyuki Sakaeda*†[1], Tsutomu Nakamura†[1], Katsuhiko Okumura†[1],
Shinji Tochio†[2] and Shunji Nagata†[2]
Department of Hospital Pharmacy, School of Medicine, Kobe University†[1]
Shionogi Qualicaps Co., Ltd†[2]

Received February 18, 2002
Accepted August 17, 2002

Dissolution tests of acetaminophen filled into the gelatin capsules (SHIONOGI QUALICAPS, Japan) and hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) capsules (SHIONOGI QUALICAPS, Japan) were performed after the capsules were stored under conditions of 30℃/60%RH for one year, 40℃/75%RH for 6 months, or 60℃ for one week. The Japanese Pharmacopoeia 1st fluid, acetic acid buffer (pH4.0), Japanese Pharmacopoeia 2nd fluid and purified water were used as dissolution media. The dissolution profiles of the gelatin capsules changed significantly in comparison to those of the initial profiles after the capsules were stored at 40℃/75%RH for 6 months or 60℃ for one week. On the other hand, no delay in dissolution was observed for the HPMC capsules.

Dissolution tests were additionally conduced using three commercially available HPMC capsules (SHIONOGI QUALICAPS, Japan ; CAPSUGEL, USA ; SHOGHUN, Korea), and the dissolution profiles of the HPMC capsules of SHIONOGI QUALICAPS were thus found to be independent of the dissolution medium, while the others showed different dissolution profiles depending on the dissolution medium.

Keywords —— hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), capsule, acetaminophen, dissolution,

緒　　言

平成13年10月2日，厚生労働省より，医薬発1069号『ウシ等由来物を原料として製造される医薬品，医療用具の品質および安全性確保の強化について』が通知された．ウシおよびその他の類縁反芻動物由来物を原料として製造される医薬品，医療用具，医薬部外品および化粧品については，欧州におけるウシ伝達性海綿状脳症(BSE)の発生動向を踏まえ，すでに，各種の通知（平成12年12月12日付医薬発1226号，平成13年4月24日付医薬発438号，平成13年9月19日付医薬発997号）をもって，品質および安全性確保対策を講じるよう通知したところであるが，今般，国内でのBSE感染牛の発生が確定したこと等を踏まえ，一層の安全対策を強化するための予防的措置として，これらの承認の取り扱いについて通知したということである．本通知を受け，各製薬会社等は，『BSEに関するリスクのクラス分類表』にしたがって該当品目の報告を行い，回収等に着手している．平成13年10月26日時点において，報告があった3,935品目のうち回収等に着手している品目は1,406品目であ

†[1] 神戸市中央区楠町7－5－2；7－5－2, Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo, 650-0017 Japan
†[2] 奈良県大和郡山市池沢町321－5；321－5, Ikesawa-cho, Yamato-Koriyama-shi, Nara, 639-1032 Japan

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

り，全体の35.7%を占める．区分（イ）（高暴露：発生国等＋危険部位，もしくは発生国等以外＋危険部位）に分類される品目44品目に関しては，回収が完了している．

ウシ等由来物と医薬品の関係を調査した結果，唾液腺ホルモン，トロンビンなどの有効成分そのものがウシ等由来物である医薬品も少なからず存在するものの，多くの場合，ゼラチン，ゼラチン加水分解物，牛脂等のウシ等由来物が添加剤もしくはカプセル原料として医薬品に使用されていることが明らかとなっている．例えば，T社のカプセル剤については，一部のロットのものが，カプセル原料としてフランス産ウシ由来の酸処理ゼラチンを使用していることが明らかとなり，速やかな製品回収が行われたばかりである．このような状況下，患者に安心して医薬品を使用してもらうには，ゼラチンなどのウシ等由来物を使用していないカプセルの普及が望まれる．これに該当するものとして，ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）を原材料とするHPMCカプセルが挙げられるものの，ゼラチン硬カプセルと比較して，品質に関する情報が十分とはいいがたい．そこで本研究では，モデル薬物としてアセトアミノフェンを選択し，4種類のHPMCカプセルおよびゼラチン硬カプセルに充填し，カプセルを加速または過酷条件下に保存した場合のアセトアミノフェンの溶出性を比較した．

方　　法

1. 硬カプセル

硬カプセルとして，以下に示すゼラチンカプセルとHPMCカプセルを使用した．

ゼラチンカプセル：シオノギクオリカプス社(日本)，
1号，Lot No. A606F2

HPMCカプセル：シオノギクオリカプス社(日本)，
1号，Lot No. SA1031
シオノギクオリカプス社(日本)，
0号，Lot No. SA3031
カプスゲル社，0号(米国)，
Lot No. 140685
ソーフン社，0号(韓国)，
Lot No. VOA51A51-00805

2. ゼラチンカプセルとHPMCカプセルの溶出特性に対する保存条件の影響

アセトアミノフェン（関東化学），乳糖（関東化学）およびクロスカルメロース（MINGTAI CHEMICAL）をそれぞれ20，70，10部を混合した混合末を，ゼラチンカプセル（シオノギクオリカプス社，1号，Lot No. A606F2）もしくはHPMCカプセル（シオノギクオリカプス社，1号，Lot No. SA1031）に250mgずつ充填し，以下に示す条件下で保存し，4.に示した方法により溶出試験を実施した．実験はN＝3で実施した．

a）30℃/60%RH，1年間
b）40℃/75%RH，6カ月
c）60℃，1週間

3. 3種類のHPMCカプセルの溶出特性の比較

2.と同じアセトアミノフェン混合末を，3種類のHPMCカプセル，すなわち，シオノギクオリカプス社（0号，Lot No. SA3031），カプスゲル社（0号，Lot No. 140685），ソーフン社（0号，Lot No. VOA51A51-00805）に300mgずつ充填し，充填後ただちに，4.に示した方法により溶出試験を実施した．実験はN＝6で実施した．

4. 溶出試験

日本薬局方第14改正の溶出試験方法に従って，局方の第1液，第2液，精製水中の溶出試験を実施した．また，酢酸緩衝液（pH4.0）中の溶出性も実施した．試験液量は900mL，温度は37±0.5℃，回転数50 rpm，シンカー付きで実施した．

5. 定量法

溶出試験液から1mLをサンプリングし，同じ試験液を4または5mL（カプセルの大きさが1または0号によってそれぞれ変えた）加え，紫外部吸収光度計（UV-160A，島津製作所）で243および279nmの吸光度差を測定し，各試験液で調製した標準試験と比較してアセトアミノフェンを定量した．

結　　果

1. ゼラチンカプセルとHPMCカプセルの溶出特性に対する保存条件の影響

アセトアミノフェンを20%含有する粉末250mgを，ゼラチンカプセル（シオノギクオリカプス社，1号，Lot No. A606F2）またはHPMCカプセル（シオノギクオリカプス社，1号，Lot No. SA1031）に充填し，a）30℃/60%RH，1年間，b）40℃/75%RH，6カ月，c）60℃，1週間，の条件で保存した後のアセトアミノフェンの溶出性を製造直後と比較した（各々**Fig. 1**，**Fig. 2**）．ゼラチンカプセルの場合，30℃/60%RH，1年間以外の条件では，製造直後と比して大きく溶出速度が低下した．一方，HPMCカプセルの場合，いずれの保存条件下でも製造直後とまったく変わらなかった．

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

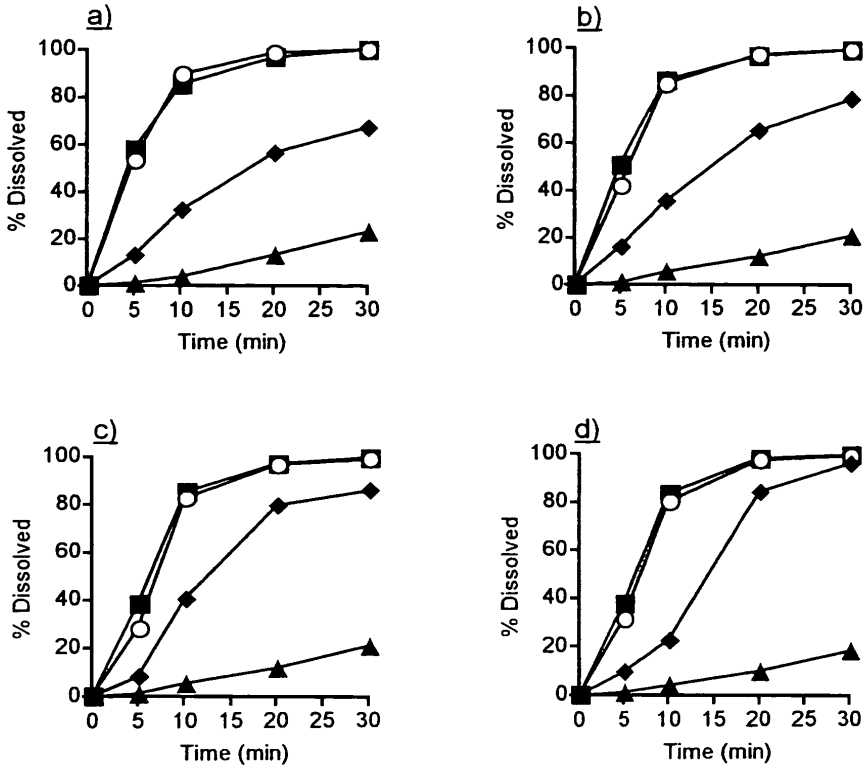

Fig. 1. ゼラチンカプセルの溶出特性に対する保存条件の影響
アセトアミノフェンを20%含有する粉末250mg を，ゼラチンカプセル（シオノギクオリカプス社，1号, Lot No. A606F2）に充填し，30℃/60%RH，1年間（○），40℃/75%RH，6カ月（▲），60℃，1週間（◆）の条件で保存した後のアセトアミノフェンの溶出性を製造直後（■）と比較した．溶出液は，a）局方第1液（pH1.2），b）酢酸緩衝液（pH4.0），c）局方第2液（pH6.8），d）精製水を用いた．実験はN＝3で実施した．

2. 3種類のHPMCカプセルの溶出特性の比較

3種類のHPMCカプセルからのアセトアミノフェンの溶出特性を比較した（**Fig.** 3）．シオノギクオリカプス社のHPMCカプセル（0号，Lot No. SA3031）が試験液の影響を受けにくかったのに対して，カプスゲル社のHPMCカプセル（0号，Lot No. 140685）もしくはソーフン社のHPMCカプセル（0号，Lot No. VOA51A51-00805)では試験液の影響を強く受けた．特に，第1液中での溶出性は他に比して遅かった．

考　　察

ゼラチン硬カプセルは医薬品用の剤形として，国内では約50年の歴史があり，多くの薬剤に使用されている．ゼラチン硬カプセルには，粉末，顆粒，錠剤，液体などを充填することが可能であり，飲みにくい剤形を飲みやすくできるという利点を有する．また，液体や半固形物などそのままでは製剤化が困難な剤形の製剤化にも適している．さらには，硬カプセルのキャップおよびボディ部の色を変えたり，結合部に着色したシールをしたり，またはカプセルの円周方向の印刷するなどにより，非常に多様な識別性を製剤に付与することが可能であり，医療過誤防止の観点からも有用である．しかしながら，ゼラチン硬カプセルの主原料であるゼラチンは蛋白質であり，変性しやすい，また，変性した場合にはカプセルの溶解性が変化する[1]などの点が指摘されている．最近，ゼラチン，ゼラチン加水分解物，牛脂等のウシ等由来物が添加剤もしくはカプセル原料として医薬品に使用されていることが問題となっており，このような観点からも，ゼラチンを使用していないカプセルの普及が望まれている．

ゼラチン以外の硬カプセル原材料として，セルロース類，スターチ，キトサン，プルランなどの多糖類の使用が検討されている[2]．なかでも，HPMCを原材料とするHPMCカプセルについては，すでにいくつかの製品が開発されている．一般的には，ゼラチン硬カプセルの溶出性は，メーカー間の差はほとんどないと考えられているが，HPMCカプセルに関しては，メーカー間での品質特性，特に製剤にとって重要な溶出特性に関しては詳

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

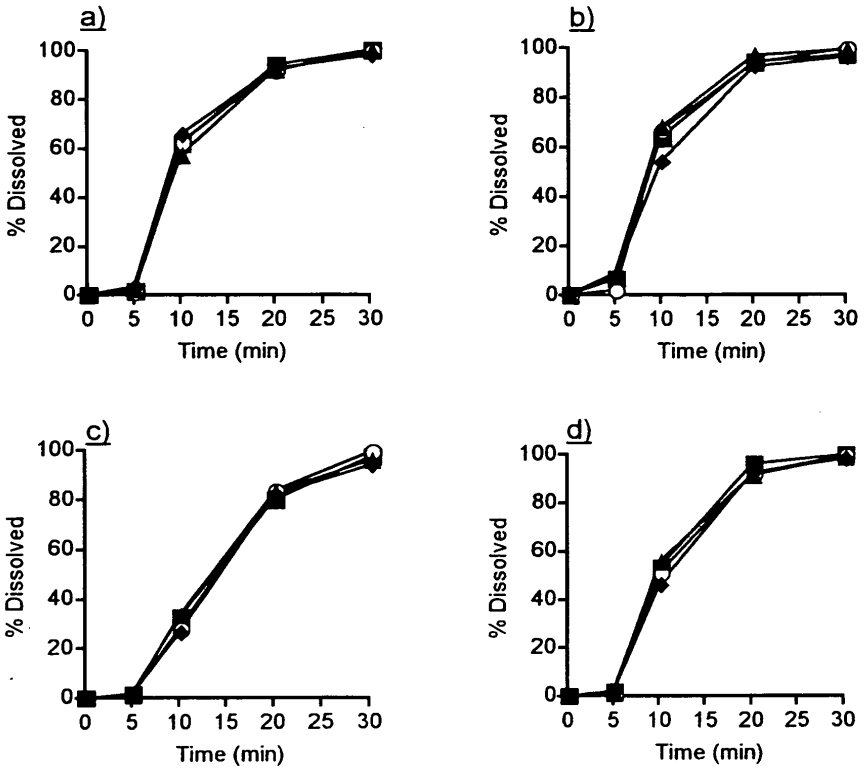

Fig. 2. HPMC カプセルの溶出特性に対する保存条件の影響
アセトアミノフェンを20%含有する粉末250mg を，HPMC カプセル（シオノギクオリカプス社，1号, Lot No. A606F2）に充填し，30℃/60%RH，1年間（○），40℃/75%RH，6カ月（▲），60℃，1週間（◆）の条件で保存した後のアセトアミノフェンの溶出性を製造直後（■）と比較した．溶出液は，a）局方第1液（pH1.2），b）酢酸緩衝液（pH4.0），c）局方第2液（pH6.8），d）精製水を用いた．実験は N＝3 で実施した．

細な報告はない．本研究の結果，1）HPMC カプセルがゼラチン硬カプセルと比較して保存安定性に優れていること，2）HPMC カプセルからの溶出性は製品間で大きな差異があること，3）ゼラチン硬カプセルからの溶出性は製品によっては保存環境の影響を大きく受けること，が明らかとなり，HPMC カプセルの普及にとって有益な情報であると思われる．

ところで，空のゼラチンカプセルを60℃で1週間保存し，その後に内容物を充填して溶出試験を行った場合には，製造直後とまったく変わらない溶出性を示すという結果も長田らにより得られている（私信）．したがって，Fig. 1 の結果は，内容物がゼラチンのリジン残基と化学反応を起こして，ゼラチンが溶けにくくなったためと考えられた．原因物質としては乳糖が考えられた．以上の事実は，ゼラチン硬カプセルが内容物と化学反応が起こる可能性を示唆するものである．一方，HPMC カプセルではいずれの保存条件に関係なく，アセトアミノフェンの溶出性は製造直後と変わらなかった．ところで，通常，経口固形製剤の加速試験は40℃/75%RH の条件で実施されるが，ゼラチン硬カプセルなどのゼラチンを多く含む製剤では溶出性が遅延することが多く，代わって30℃/60%RH の条件で加速試験が実施されることが多い．ただし，40℃/75%RH では6カ月の期間で済むのに対して，30℃/60%RH では倍の1年が必要であり，試験期間が長くなる．HPMC カプセルでは，他の製剤と同様に40℃/75%RH の6カ月で加速試験を実施可能なことが示唆された．

今回入手できた3種類の HPMC カプセルは溶出特性が異なっていた．その原因は HPMC カプセル製造に使用されるゲル化剤のためと考えられる．通常，硬カプセルはディッピング法[3]で作製される．ディッピング法は，カプセルの主原料の高濃度溶液または分散液を40～60℃に加温し，この液中に室温の金属製のピンを浸漬した後，取り出して室温に冷却したとき，カプセルの主原料がゲル化することを利用している．すなわち，50℃以上に加温されたゼラチンが30～40℃付近でゲル化することを利用した製法である．ところで，HPMC は50℃以上では溶解せず，室温付近で溶解する特性を有してい

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

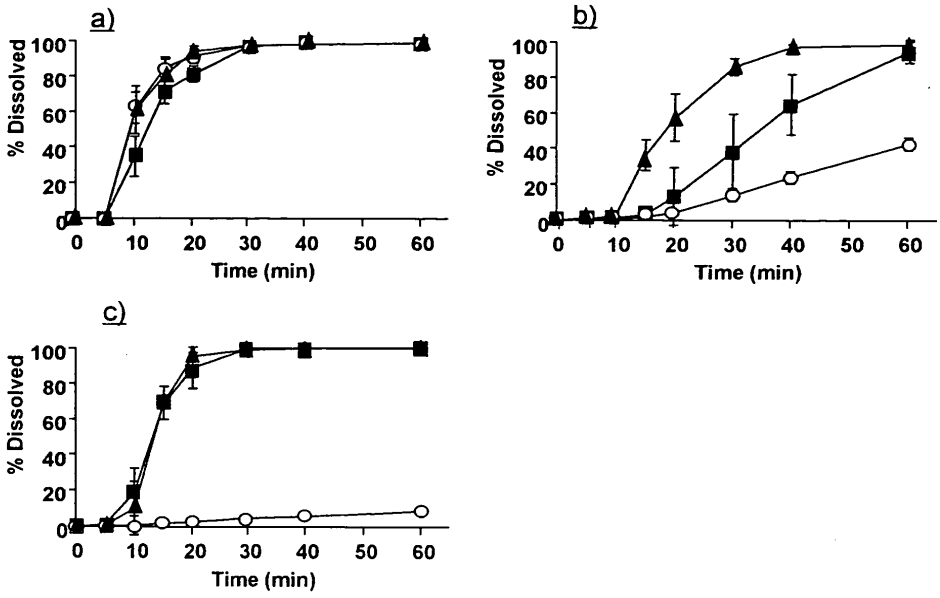

Fig. 3. 3種類のHPMCカプセルの溶出特性の比較
a) シオノギクオリカプス社のHPMCカプセル（0号，Lot No. SA3031），b) カプスゲル社のHPMCカプセル（0号，Lot No. 140685），c) ソーフン社のHPMCカプセル（0号，Lot No. VOA51A51-00805）の比較を行った．溶出液は，局方第1液（pH1.2)(○)，第2液（pH6.8)(■)，精製水（▲）を用いた．実験はN＝6で実施した．

る．したがって，HPMCのみではディッピング法で硬カプセルは作製できない．種々のゲル化剤を添加して，温度の低下を利用してカプセルの主原料をゲル化させる必要がある[4,5]．ゲル化剤としては，多糖類としては，カラギーナン，ジェラン，キサンタン，ペクチン，デンプン，カードランなどが知られている．他に，蛋白質のゲル化剤として，ゼラチン，コラーゲン，カゼイン，フィブリン，ケラチンなどがある．ここで，ゲル化剤によって，一度形成されたゲルの再溶解に影響する因子は異なる点に注意したい．例えば，カラギーナンの場合，カリウムやカルシウムイオンはゲル化補助剤として作用するため，これらのイオンが豊富な溶液中では，溶出性が遅れやすくなる．また，ジェランの場合，ナトリウムの影響を受けやすいことが知られている．今回使用した3種類のHPMCカプセルの中では，シオノギクオリカプス社のもののみゲル化剤が明らかにされているが[5-7]，その他のものではそれと異なっていると推察できた．

引用文献

1) G.A. Digenis, T.B. Gold, V.P. Shah, Cross-Linking of Gelatin Capsules and Its Relevance to Their in Vitro-in Vivo Performance, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 915-921 (1994).
2) 松田芳久，望まれるこれからのカプセル剤，*Pharm. Tech. Japan*, **15**, 981-991(1999).
3) B.E. Jones, Capsules, Hard, In J. Swarbrick and J.C. Boylan, eds., "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 1990, pp. 251-267.
4) S. Nagata, Cellulose Capsules-An Alternative To Gelatin, In：E. Chiellini, J. Sunamoto, C. Migliaresi, R.M. Ottenbrite, and D. Cohn, eds., "Biomedical Polymers and Polymer Therapeutics", Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2001, pp. 53-62.
5) 長田俊治，医薬品②HPMCカプセル，"水溶性・水分散型高分子材料の最新技術動向と工業応用"，加藤忠哉監修，日本科学情報，名古屋，2001，pp. 655-663.
6) T. Ogura, Y. Furuya, S. Matsuura, HPMC Capsules：An Alternative to Gelatin. *Pharm. Tech. Europe*, **10**, **32**, **34**, **36**, **40**, **42**(1998).
7) 長田俊治，西邦夫，栃尾信治，新規硬カプセルの基礎特性，製剤機械技術研究会誌，**8**，5-11 (1999).

NII-Electronic Library Service