プラズマ照射を利用するポリ乳酸二重錠剤からの
テオフィリンの溶出制御葛谷昌之・伊藤英樹・野田菜穂子^{*1)}、山川一郎・渡辺純男^{*2)}

Release control of theophylline from plasma-irradiated double-compressed tablet composed of polylactic acid as a wall material

Oxygen plasma-irradiation (radio frequency discharges operating at 13.56 MHz with less than 10 W) on the compressed tablet of one of the bioerodible polymers, polylactic acid (PLA), was found to cause only low efficiency in its degradation to such an extent as has been observed with polystyrene. Thus, controlled-release tablets have been obtained by oxygen plasma irradiation on the outermost layer of the double-compressed tablet which were fabricated from theophylline tablet as a core materials and a mixture of plasma-degradable polyoxymethylene (POM) and bioerodible PLA as a wall material. Dissolution test clearly indicated that the theophylline has been released from the tablet through the resulting micropore, while the release from untreated tablets was negligible.

It was also found that dissolution profiles are capable of being varied so as to cause release of theophylline at different rates, depending on the set of conditions chosen for tablet fabrication as well as plasma operational conditions.

Masayuki Kuzuya・Hideki Ito・
Nahoko Noda^{*1)}, Ichiro Yamakawa・
Shumio Watanabe^{*2)}

*key words : plasma-processing,
double-compressed tablet, theophylline,
polylactic acid, controlled-release*

前報において0次放出速度を目的・機能とした医薬品の DDS 設計の一つとして、プラズマ分解型高分子であるポリオキシメチレン (POM) およびプラズマ架橋型高分子であるポリスチレン

(PST) 粉末が外層として配合されたテオフィリン含有二重錠剤を製造したのち、その外層表面に酸素プラズマを照射すると、POM 部が分解飛散するため、多孔性外層を有する二重錠剤が得られ、薬物に対する照射プラズマの直接被曝を回避し、かつ、プラズマ照射条件および二重錠剤成形条件の選択によりテオフィリンの放出パターンを容易にコントロール出来ることを報告した¹⁾。

本報告においては、プラズマ架橋型高分子の PST にかわって生分解性高分子の一つであるポリ乳酸 (PLA) と POM 粉末が外層に配合されたテオフィリン含有二重錠剤を製造し、低出力領域での酸素プラズマ照射条件および二重錠剤成形条件のテオフィリン溶出性に及ぼす影響について検討した。

その結果、低出力のプラズマ照射においても、POM は高分解性を示すものの、PLA は PST と同様にきわめて低分解性であることが示された。したがって、本二重錠剤におけるテオフィリンの溶出性も、その外層表面への酸素プラズマ照射条件および二重錠剤成形条件の選択により容易に制御可能であることが示された。

実験と実験方法

(1) 試料と材料

① ポリ乳酸 (PLA)

Mw 10,000 の市販 PLA (和光純薬工業(株)) を乳鉢中で粉碎し目的の篩を通して使用した。

② ポリオキシメチレン (POM)

前報と同様に文献記載の方法により合成し、目的の篩を通して使用した。

③ テオフィリン

市販品を 60° で一日減圧乾燥し、32 メッシュで篩下して使用した。

^{*1)} Laboratory of Pharmaceutical Physical Chemistry, Gifu Pharmaceutical University 岐阜薬科大学薬品物理化学教室

^{*2)} Tsukuba Research Laboratories, Eisai Co. Ltd. エーザイ、筑波研究所

④ 高分子直打錠剤

200 メッシュで篩下した POM, PST および PLA 粉末のそれぞれの 100 mg を 5 分間の減圧のあと、打錠圧 200 kg/cm² において 30 秒間圧縮打錠し高分子錠剤(直径 13 mm)を得た。

⑤ テオフィリン含有二重錠剤

芯物質としてテオフィリン 100 mg を打錠圧 40 kg/cm² で 10 秒間圧縮打錠しテオフィリン錠剤(直径 10 mm)とした。ついで外層高分子として POM および PLA の混合物を用いて 5 分間減圧したあと、打錠圧 200 kg/cm² で 30 秒間圧縮打錠しテオフィリン含有二重錠剤(直径 13 mm)を得た。

(2) 装置と操作方法

① プラズマ照射装置およびプラズマ照射法は前報に記載の方法¹⁾に準じて行った。

② プラズマ照射による高分子分解速度の測定

POM, PST および PLA の直打錠剤に所定の条件下酸素プラズマを照射し、経時的に重量変化を測定した。重量測定には、精度 1 mg の上皿電子天秤(メトラー社 PJ300 型)を用いて、プラズマ照射錠剤の重量損失を測定した。

③ 溶出試験

酸素プラズマを照射したテオフィリン含有二重錠剤からのテオフィリンの溶出試験は日本薬局方第 11 局に記載の回転バスケット法(富山産業(株) USP(NF)規格溶出試験器 TR-5S3, 溶出液: 煮沸により脱気した精製水, 溶出液温度: 37±5°, バスケット回転速度: 100 rpm)により評価した。

テオフィリン溶出量は、所定時間に試験器から取り出した 3 ml の溶出液を水で 20 ml に希釈し、紫外線吸光度法により 272 nm において定量した。

結果と考察

(1) 低出力下の酸素プラズマ照射による POM, PST および PLA 直打錠剤の分解性

PLA(Mw10000)の融点(軟化点)は低く(50~55°), 10 W 以上のプラズマ照射出力においてはプラズマ照射の熱的效果により溶融することが認められたので、プラズマ照射は出力 10 W 以下に設定した。

図 1 は POM, PST および PLA 錠剤の酸素プ

図 1 Effect of oxygen plasma-irradiation on polymer degradation

図 2 Effect of plasma-duration on dissolution property of theophylline
Outer layer: 80 mg(POM: PLA=1:3), POM(60~80 mesh), PLA(100~140 mesh).
Plasma conditions: 6W, 0.5 torr, O₂ 50 ml/min.

ラズマによる分解性を直打錠剤の重量損失により検討した結果である。図 1 から明らかなようにプラズマ分解型高分子である POM は 6 W という低出力においても出力 50 W 時(前報¹⁾)と同様に非常に大きな分解性を示している。一方、PLA はプラズマ架橋型高分子である PST と類似の低分解性を示すことが明らかとなった。

このような PLA の低分解性は架橋反応が進行しやすい PST と異なり、おそらく生成ラジカル

がカルボニル基との共役によって安定化し、POMのような連鎖的解重合による低分子量物への分解反応が進行しにくい結果と考えられる。事実、PLAへの長時間プラズマ照射によっても、PSTにおいて認められたような溶媒に不溶の架橋表面層の形成はほとんど観察されなかった。また、プラズマ照射 PLA の IR, NMR スペクトルはプラズマ未照射 PLA と識別可能な差異は認められなかった。

(2) テオフィリン溶出性に対するプラズマ照射条件の影響

図2, 3は、テオフィリンの溶出性に対するプラズマ照射時間とプラズマ照射出力の効果について示したものである。

図2から明らかなように、プラズマ未照射二重錠剤からのテオフィリンの溶出は20時間後においてもまったく認められないが、プラズマ照射二重錠剤からはテオフィリンの溶出が認められ、かつ、プラズマ照射時間の増加に従いテオフィリン溶出性が上昇している。すなわち、本条件下での1.0時間のプラズマ照射においては細孔の形成は不十分であり、また、テオフィリン溶出に対するプラズマ照射条件は2.5時間照射でほぼ飽和に達することなどがわかる。また、いずれのテオフィリンの溶出性もわずかなラグ時間を示すものの、ほぼ0次放出速度に従う溶出パターンが達成されている。

このような事実はプラズマ照射時間と POM の重量損失量との関係から明らかなように、プラズマ照射時間を増すことは POM の分解(図2中のカッコ内は重量損失 mg 数)に基づく細孔の形成を高めた結果と考えられる。

さらに、特筆すべきことは、3.0時間のプラズマ照射においても、溶出時間20時間においてほぼ100%の溶出が達成されていることである。このことは、低出力下では長時間プラズマ照射によってもテオフィリンの分解は完全に回避できることを示している。

一方、プラズマ照射出力の効果についても図3から明らかなように、プラズマ照射出力を増すことによってテオフィリンの溶出速度は上昇しており、いずれのプラズマ照射出力下においてもほぼ0次放出速度に従う良好なテオフィリンの溶出が

図3 Effect of plasma supplied power (W) on dissolution property of theophylline

Outer layer : 80 mg (POM : PLA = 1 : 3), POM (60~80 mesh), PLA (100~140 mesh).

Plasma conditions : 2h, 0.5 torr, O₂ 50 ml/min.

図4 Effect of blending ratio between two polymers in the outer layer (80 mg) on dissolution property of theophylline

Plasma conditions : 2h, 6W, 0.5 torr, O₂ 50 ml/min.

示された。

このように本二重錠剤からのテオフィリンの溶出速度はプラズマ照射条件の選択により制御可能であることが示された。

図5 Effect of thickness(weight) of the outer layer(POM:PLA=1:3) of double-compressed tablet on dissolution property of theophylline
Plasma conditions: 2h, 6W, 0.5 torr, O₂ 50 ml/min.

(3) 二重錠剤成形条件の選択によるテオフィリン溶出制御

二重錠剤成形条件にはいくつかの要素が考えられるが、ここでは、テオフィリンの溶出性に対する外層配合高分子の配合比、外層厚および高分子粉末の粒子径の効果について検討した。まず、外層配合高分子の配合比が及ぼす効果について図4に示す。

プラズマ分解型高分子である POM の配合比が増すとともに外層表面の POM 粒子数、すなわちプラズマ照射により生成する細孔数が増すために、テオフィリンの溶出速度が上昇している。また、いずれの条件においてもほぼ0次放出速度に従うテオフィリンの溶出性を示している。

一方、図5は二重錠剤の外層重量、すなわち外層厚の効果について示したものである。外層厚の増大とともにほぼ0次放出速度に従うテオフィリンの溶出が抑制されるが、これは錠剤の重量損失量がほぼ一定(14~16 mg)であることより、外層重量の増大により細孔の形成が不完全となるためであり、本プラズマ照射条件において 100 mg の外層重量ではテオフィリンの溶出を可能にする細孔の形成に至らなかったことがわかる。最後に、外層配合高分子の粒子径効果について図6に示す。

図6 The effect of particle of POM in the outer layer on dissolution property of theophylline. PLA: 100~140 mesh
Outer layer: 80 mg(POM:PLA=1:3).
Plasma conditions: 2.5h, 6W, 0.5 torr, O₂ 50 ml/min.

図6から明らかなように、プラズマ分解型高分子である POM 粒子径すなわち、細孔のサイズが大きくなるに伴ってテオフィリンの溶出速度が上昇すると同時に、その放出特性はリザーバー型徐放錠に特有のシグモイドタイプのパターンを示すようになる。このように外層配合高分子の粒子径の選択によってもテオフィリン溶出速度の制御が可能であることが示された。

結 論

PLA は低出力のプラズマ照射条件においてプラズマ架橋型高分子の PST と同様にきわめて低分解性を示し、PLA とプラズマ分解型高分子である POM 粉末を外層として製造したテオフィリン含有二重錠剤への酸素プラズマ照射は、POM 部の分解飛散を効果的に引き起こし、多孔性外層を有する二重錠剤を形成する。溶出試験結果はテオフィリンがプラズマ照射により生じた細孔を通して放出されることを示し、その溶出特性はプラズマ照射条件および二重錠剤成形条件の選択により容易に制御可能であり、0次放出速度に従う二重錠剤の構築も可能であることが示された。

本方法は、薬物が照射プラズマに曝されないことや完全ドライプロセスであるなどの利点のみな

らず、PLA 外層を持つ本二重錠剤は PST 外層を持つ二重錠剤(架橋反応が進行するため力学的強度が高まる)にくらべ、力学的に脆弱であるものの、生分解性高分子の一つである PLA に本方法の適用が可能であることは製剤上きわめて意義ぶかく、プラズマ化学反応特性を利用した各種の目

的・用途に適合するリザーバー型徐放錠の新しい DDS 構築法としての新たな展開が期待できる。

文 献

- 1) 葛谷昌之, 野口章公, 伊藤英樹, 石川正直: プラズマ照射医薬品添加物を利用する DDS の新展開, DDS 6 (2): 119-125, 1991.