市販フェニトイン製剤の溶解速度試験^{*1}

海野勝男, 須藤一郎, 福井了三, 加賀屋誠子, 中田尚恵

秋田大学医学部附属病院薬剤部^{*2}Dissolution of Commercial Phenytoin Products^{*1}

KATSUO UNNO, ICHIRO SUTO, RYOZO FUKUI

SEIKO KAGAYA, HISAE NAKATA

Department of Pharmacy, Akita University Hospital^{*2}

(Received May 25, 1984)

The *in vitro* dissolution rate of 3 commercial phenytoin (PHT) products with different particle sizes (PHT A-1, A-2 from manufacturer A, and PHT B from manufacturer B) was examined by USP rotating basket method. The difference of the dissolution rate was due to the difference in particle sizes. Particularly in the 1st fluid, 2nd fluid and borate buffer with 0.1% Polysorbate 80, the dissolution rate was significantly enhanced in the order of PHT A-1 < PHT A-2 < PHT B. The quantity of Polysorbate 80 was related to the dissolution rate of PHT B, but not of PHT A-1 and PHT A-2. These findings should have resulted from the difference in the pharmaceutical factors.

Keywords—phenytoin; particle size; dissolution rate test; Polysorbate 80

はじめに

近年, 抗てんかん薬 Phenytoin (以下 PHT と略す) の剤形の違い, ならびに同一剤形でも粒子径の違いによる血中濃度の差異に関する報告が数多くみられるようになった。¹⁻⁹⁾これは PHT 製剤の消化管内における溶解速度に差を生じ, それが吸収に影響し, bioavailability に差異があらわれたものと思われる。著者らは前報¹⁰⁾において, 市販の PHT 3 種製品間の血中濃度および臨床効果に差異のあることを報告し, その要因が粒子径の違いによるものと考察した。そこで今回, その 3 種製品, すなわち A 社のロットの異なる 2 製品と B 社製品について溶解速度試験を行い, 溶解性を検討するとともに, *in vivo* での結果と良好な相関性を持つ溶解速度試験法の条件を界面活性剤の添加などによって模索したところ興味ある結果を得たので報告する。

実験方法

1. 試料

対象とした市販 PHT 末は 2 社, 3 製品, A 社のロットの異なる 2 製品と B 社製品を使用した。

2. PHT の溶解速度試験

USP 収載の rotating basket method (富山化学トヤマ TR-5S3 使用) に準じて行い, 第 1 液 (pH 1.2), 第 2 液 (pH 7.5), ホウ酸緩衝液 (pH 9.2), および各々に 0.025%, 0.05%, 0.1% の Tween 80 を添加した溶液 11, 12 種の試験液を使用した。PHT 末は 50mg を用い, 100mesh の basket に入れ, $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 100rpm で行った。試験開始後, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 120, 180 分後に溶解液 5ml を採取し, $0.45\mu\text{m}$ のメンブランフィルターでろ過したろ液を P. J. Neuronen ら⁷⁾と同様に波長 232nm で吸光度を測定し, 各々の試験液で作成した検量線から溶解した PHT 量を定量した。

3. 粒子サイズの測定

PHT 末を顕微鏡下で 100 個の粒子についてグリーン径を測定した。

^{*1} 本報を「抗てんかん薬の血中濃度に関する研究」第 6 報とする。日本薬学会東北支部第 20 回大会 (仙台, 1981 年 10 月) で発表。

^{*2} 秋田市本道 1 丁目 1-1; 1-1, Hondo 1-chome, Akita-shi, 010 Japan

結果と考察

1. PHT の粒子形態

Fig. 1 は今回使用した PHT 3 製品の顕微鏡写真である。PHT A-1 は $100\mu\text{m}$ 以上の結晶粒子が多く、形も柱状、板状など多種である。また、小粒子の多くは柱状

結晶を呈している。PHT A-2 は $100\mu\text{m}$ 以上の粒子と、この製剤の特徴である結晶をすりつぶした微細な粒子が多くみられる。PHT-B は $50\mu\text{m}$ ぐらいの比較的規則正しい形状をなす柱状結晶が多くみられ、明らかに 3 製品間に粒子径、粒子形状に差異が認められた。

Fig. 1. Microscopic Photographs of Three PHT Products

2. PHT の粒度分布

Fig. 2 はグリーン径による 3 種 PHT 製品の粒度分布を示した。PHT A-1 は平均粒子径が $119.8\mu\text{m}$ で最大粒子径は $480\mu\text{m}$ であった。PHT A-2 は平均粒子径が $57.6\mu\text{m}$

μm で $80\mu\text{m}$ 以下の微細な粒子が 80% を占めているが、 $200\mu\text{m}$ 以上の粒子もみられた。PHT-B は $40\mu\text{m}$ 以下が 50% を占め、平均粒子径 $42.5\mu\text{m}$ 、標準偏差 22.0、変動係数 51.8 とともに 3 製品のうち最も小さい値を示した。

Fig. 2. Particle Size Distribution of Three PHT Products

3. PHT の溶解速度試験

Table 1 は第 1 液を用いた場合の結果で、いずれの製剤についても 9 例の平均値を示した。Fig. 3 はこれらの

値をプロットした溶解曲線である。Table 1, Fig. 3 より明らかなように、Tween 80 を添加しない時は 180 分で PHT A-1 が 17.7%, PHT A-2 が 9.2%, PHT B で

Table 1. Average Percent Dissolved for PHT in JP IX Disintegration Fluid No.1

T min	PHT A-1				PHT A-2				PHT B			
	Tween80 0 (%)	0.025	0.05	0.1	0 (%)	0.025	0.05	0.1	0 (%)	0.025	0.05	0.1
5	3.4	11.7	16.1	12.0	1.4	14.6	15.4	21.7	2.7	18.0	20.3	20.4
10	3.5	15.8	22.9	14.4	1.9	21.0	23.6	26.9	3.5	21.1	25.5	31.0
20	4.7	21.4	25.6	18.0	2.5	28.5	30.3	30.6	4.2	25.6	29.3	36.2
30	5.3	24.7	28.7	20.6	3.6	32.8	33.5	33.4	5.2	27.3	31.6	40.3
45	6.6	27.0	31.1	23.3	4.8	34.8	37.1	36.1	6.3	29.2	34.5	43.9
60	8.4	29.0	35.1	24.9	5.1	37.8	40.0	40.1	7.6	30.6	38.6	50.2
120	13.6	33.5	41.0	29.8	6.4	43.7	45.0	43.6	11.0	36.1	44.5	55.1
180	17.7	37.1	46.3	34.2	9.2	48.4	49.7	50.6	15.3	40.2	48.4	59.8

Fig. 3. Dissolution Profiles of PHT in JP IX Disintegration Fluid No.1

Table 2. Average Percent Dissolved for PHT in JP IX Disintegration Fluid No.2

T min	Tween80 0(%)	PHT A-1				PHT A-2				PHT B			
		0.025	0.05	0.1	0(%)	0.025	0.05	0.1	0(%)	0.025	0.05	0.1	0(%)
5	0.5	4.2	5.7	5.8	0.7	6.6	5.1	9.1	2.4	6.9	6.8	10.3	
10	0.9	6.1	8.3	7.9	1.1	9.0	6.9	11.3	2.9	9.3	9.6	12.2	
20	1.1	9.8	9.2	9.3	1.5	11.6	9.1	13.1	3.1	11.8	11.6	14.8	
30	1.6	10.9	9.9	10.0	2.0	13.2	10.1	14.0	4.0	13.2	12.7	17.0	
45	2.2	12.2	10.3	10.9	2.8	14.3	11.0	14.9	5.2	14.4	13.9	18.7	
60	3.3	13.3	10.8	12.0	3.4	14.9	11.4	15.4	6.8	15.4	15.0	19.6	
120	5.2	14.9	11.2	13.4	5.4	15.6	12.8	17.1	8.6	17.3	16.3	21.8	
180	6.5	16.6	13.6	14.8	7.0	17.2	14.6	19.0	10.5	18.5	17.2	23.7

Fig. 4. Dissolution Profiles of PHT in JP IX Disintegration Fluid No.2

は15.3%といずれも低い溶解率を示したのに対し、溶解性を高める目的で Tween 80 を添加したところ、Tween 80 を 0.025%, 0.05% と増量するにつれ 3 種とも溶解率は予測どおり高くなり、特に PHT A-2 では著しかった。これは、PHT A-2 の微細な粒子が Tween 80 を添加しない時には PHT 表面のぬれの悪さにより凝集状態となり溶解率を低下させているが、Tween 80 を添加するとぬれが改善され結晶粒子の有効表面積が増大し、小粒子間に水が浸透し、溶解率を高めていると考えられる。さらに Tween 80 を 0.1% に増加すると、PHT B の溶解率は 5 分から 180 分にわたり PHT A-1 の約 2 倍、PHT A-2 の約 1.2 倍を示し、3 種製品間に有意の差が認められた ($P < 0.005$)。

次に Table 2, Fig. 4 は第 2 液を用いた場合の結果である。Tween 80 を添加しない時は第 1 液と同様に溶解率は 3 種とも低値を示した。Tween 80 を 0.025% 添加すると、PHT B が PHT A-1 よりも 5 分から 120 分まで有意に高い溶解率を示し ($P < 0.005$)、さらに、0.05%, 0.1% と増量すると 20 分より 3 製品間、すなわち $PHT B > A-2 > A-1$ の順に有意に高い溶解率を示し

Table 3. Average Percent Dissolved for PHT in Borate Buffer (pH 9.2)

T (min)	PHT A-1		PHT A-2		PHT B	
	0.025 (%)	0.1	0.025 (%)	0.1	0.025 (%)	0.1
5	3.7	18.9	4.2	17.6	4.8	41.3
10	5.2	25.5	6.0	26.6	6.7	54.6
20	7.1	27.2	9.0	35.9	9.2	64.0
30	9.8	34.5	12.4	41.7	11.7	68.0
45	12.0	38.7	15.5	46.8	14.5	73.0
60	14.6	41.6	18.5	51.4	16.9	77.5
120	21.6	51.5	27.4	62.5	25.4	86.8
180	27.3	58.8	34.1	71.3	32.2	92.3

Fig. 5. Dissolution Profiles of PHT in Borate Buffer (pH 9.2)

た ($P < 0.005$)。

次に試験液に PHT の pKa 値(8.3)に近い pH を有するホウ酸緩衝液を用いて検討した。いずれの製品についても 6 例ずつ行い、結果は Table 3, Fig. 5 に示した。Tween 80 を添加しない時には 180 分で PHT A-1 で 27.3%, PHT A-2 で 34.1%, PHT B で 32.2% の溶解率を示したのに対し、Tween 80 を 0.1% 添加すると、

各々 58.8%, 71.3%, 92.3% と高くなり、特に PHT B は 5 分ですでに他の 2 倍の溶解率を示し、20 分から $PHT B > A-2 > A-1$ の順に有意に高い溶解率を示した。

次に Fig. 6, Fig. 7, Fig. 8 は各々第 1, 第 2 液において Tween 80 の量を変化させた時の PHT A-1, A-2, B 溶解率を比較したものである。第 1, 第 2, ホウ酸緩衝液において Tween 80 添加により各々の検量線へ

の影響は全くみられなかったことから Tween 80 の量による PHT の溶解率の比較が可能であると考えた。Fig. 8 において PHT B は第 2 液に Tween 80 を 0.025%, 0.05% 添加した際、同程度の溶解率を示した以外は第 1, 第 2 液において共に Tween 80 を増量するにつれ溶解率は高くなった。一方, Fig. 7 では, 第 1 液においては Tween 80 を添加すると溶解率は高くなるが, その量によっては有意な差はみられず増量による溶解率への影響はほとんどないように思われる。このことはさきの粒度分布にみられたように, PHT A-2 の粒子が, 大多数を

占める微細な粒子と結晶性の大きな粒子との混合物であるところから, Tween 80 は微細な粒子の有効表面にのみ効果を与えていることによると思われる。ところが, 第 2 液においては第 1 液のような結果は得られなかった。また, Fig. 6 では Tween 80 の量と PHT A-1 の溶解率との間には, 第 1 液, 第 2 液において共になんら相関は認められなかった。このことは, 製品間の製剤要因によるものか, 試験液の溶解特性によるものかは不明であるため, 今後の検討が必要であると考えられる。

Fig. 6. Dissolution Profiles of PHT A-1 in JP IX Disintegration Fluid No.1 and No.2 as a Function of the Tween 80 Concentration

Fig. 7. Dissolution Profiles of PHT A-2 in JP IX Disintegration Fluid No.1 and No.2 as a Function of the Tween 80 Concentration

Fig. 8. Dissolution Profiles of PHT B in JP IX Disintegration Fluid No.1 and No.2 as a Function of the Tween 80 Concentration

結 語

PHT は水に難溶性の薬物であり、同一剤形でも消化管内での溶解性の差異により血中濃度に差異を呈するという報告も多数みられ、その要因として粒子径の違いがあげられている。^{1-7,11,12)} 著者らも前報での *in vivo* の結果から、3 製品の粒子径の差異に着目し、今回は *in vitro* における検討を加えた。なお、消化管の胆汁排泄をも考慮し、界面活性剤の添加試験をも試みた。その結果、予測通り、*in vitro* においても粒子径の差異により溶解率差異のあることが判明した。すなわち、第1, 第2, ホウ酸緩衝液、いずれを用いても Tween 80 を 0.1% 添加した際、3 種製品間に顕著な差がみられ、PHT B > A-2 > A-1 の順に有意に高い溶解率を示し、これは *in vivo* の結果とよく一致した。また、粒子径の差異のみならず、粒度分布の差異、3 種製品間の製剤要因が溶解速度曲線に影響を与えていると思われる。なかでも Tween 80 を添加した場合、比較的粒子径のそろった柱状結晶である PHT B では Tween 80 を増量するにつれ溶解率は高くなる傾向があったが、PHT A-1, A-2 では予測した結果は得られなかった。

また、消化管内に生理的な界面活性剤が存在しているとの報告もあることから、^{13,14)} 今回の *in vitro* の結果より3 種製品間の粒子径、粒子形状、粒度分布などの製剤要因が、*in vivo* において消化管内の溶解性に影響を与えていると予測される。したがって調剤時における PHT

の剤形、製剤を変更する場合は、血中濃度の測定は不可欠であるが、投与前に bioavailability を予測する一つの方法として、今回報告した溶解速度試験法のうち、0.1% の Tween 80 を添加した第1, 第2, ホウ酸緩衝液を試験液として用いた方法は有益であると考えられる。しかしながら、今回は第1, 第2液, ホウ酸緩衝液, 各々の検量線から溶解速度曲線を得たものであり、3 試験液間での比較検討は行っていない面もあり、この点も含めてさらに検討したい。

文 献

- 1) 高木誠一郎, 黒川徹, 花井敏男, 合屋長英, 中尾泰史, 高橋浩二郎, 青山敏信, 堀岡正義: 臨床薬理, 10(1), 93 (1979).
- 2) 新熊伝治, 橋本肇, 山中要, 守田嘉男, 水野亘恭: 薬剤学, 39(3), 121 (1979).
- 3) 鶴岡道雄, 橋本強, 一政清一, 瀬尾量, 安河内一弘, 上野幸: 九州薬学会会報, 34, 37 (1980).
- 4) 北原久枝: 脳と発達, 11(5), 406 (1979).
- 5) 高木誠一郎, 黒川徹, 花井敏男, 中尾泰史, 青山敏信: 脳と発達, 11(6), 548 (1979).
- 6) 高橋系一, 本田利博, 高橋寛, 大塚親哉, 佐藤陽子: 脳と発達, 11(6), 510 (1979).
- 7) P. J. Neuvonen, P. J. Pentikäinen, S. M. Elfving: Int. J. Clin. Pharmacol., 15, 84 (1977).
- 8) 西原カズヨ, 斉藤侑也, 幸田幸直, 小森貞嘉, 田中茂, 高須俊明: 神経内科, 10, 452 (1979).
- 9) 上野幸: 宮崎県病薬会誌, 21, 22 (1981).
- 10) 海野勝男, 福井了三, 須藤一郎, 中田尚恵, 加賀屋

誠子, 矢幅義男, 小畑信彦, 肥田野文夫: JNHPA, 18(5), 11 (1982).

- 11) P. J. Pentikäinen, P. J. Neuvonen, S. M. Elfving: Europ. J. Clin. Pharmacol., 9, 213 (1975).
 12) P. Tammisto, K. Kauko, M. Viukari: The

Lancet, January 31 (1976).

- 13) P. Finholt, S. Solvang: J. Pharm. Sci., 57, 1322 (1968).
 14) S. Solvang, P. Finholt: J. Pharm. Sci., 59, 49 (1970).

続けたい。価値ある人生。

自社開発製品

血管拡張性高血圧治療剤

ブテラジン®

Buterazine®

- 特性 おだやかで持続的な降圧作用。
心拍数の増加が少ない。
脳・腎血流量を増加させる。
- 適応症 本態性高血圧症
- 用法・用量 ブドラジンとして、最初は1日90～120mgより投与をはじめ、血圧値をみながら増量します。維持量は各個人によって異なりますが、通常成人1日90～180mgを2～3回に分割し食後経口投与します。なお、年齢、症状により適宜増減してください。

健保適用

★ご使用に際しては製品に添付の説明書をお読み下さい。

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋三丁目14番10号