テオフィリン徐放製剤の溶出試験法^{*1}

龍原 徹, 田淵二三枝, 網崎孝志, 森 真稚子

鳥取大学医学部附属病院薬剤部^{*2}Dissolution Test of Theophylline Sustained-release Preparations^{*1}TOHORU TATSUHARA, FUMIE TABUCHI, TAKASHI AMISAKI
and MACHIKO MORIDepartment of Hospital Pharmacy, School of Medicine, Tottori University^{*2}

(Received August 13, 1986)

The dissolution rates of theophylline from four products (three sustained-release formulations and a conventional tablet) were determined by the rotating basket method and the paddle method in JP 10 dissolution apparatus. From the data obtained under the condition of the rotating basket method at a stirring rate of 200rpm, there was no significant difference between two sustained-release formulations, Theo-dur® tablet and E-0686 granule, as shown in the previous bioavailability studies. This condition was employed for the dissolution tests for sustained-release product of theophylline.

Dissolution studies of halved and crushed sustained-released tablets, which are commonly dosed to children, revealed that the drug release rates from these tablets were significantly higher than those from the whole tablets.

Keywords—theophylline; sustained-release preparation; moment analysis; disintegration test; dissolution test

テオフィリンは気管支喘息に繁用されている薬剤であるが、有効血中濃度は10~20 μ g/mlと比較的狭い。喘息発作を防ぐには血中濃度を一定に保ち、変動を少なくすることが望ましいが、半減期が3~12.8時間と比較的短く、小児ではさらに短い。そのため、1日3回投与では血中濃度の変動が大きく、徐放性製剤の投与が望ましい。

日本ではテオフィリン含有の徐放性製剤として、錠剤が2種類あるのみで、錠剤が服用しにくい幼児に投与できる製剤がない。そのため、やむを得ず錠剤を砕いて投与することがある。

著者らはテオフィリンの徐放性の顆粒剤および錠剤を小児喘息患者に投与したときの体内動態についてすでに報告したが²⁾、今回は溶出挙動などについて検討したので報告する。

実験の部

1. 試料

テオフィリン徐放性顆粒としてE-0686顆粒(1g中テオフィリン500mg含有, エーザイ, Lot., H581003, 以下E顆粒と略す), 徐放性錠剤としてE-0686錠(1錠中テオフィリン100mg含有, エーザイ, Lot., H571007, 以下E錠と略す), テオドール錠(1錠中テオフィリン100mg含有, Key Pharmaceuticals-三菱化成, Lot., A48, 以下T錠と略す)を用いた。テオドール錠については、“つぶし”は錠剤中の顆粒部分をこわさないように乳鉢で軽く砕いたもの(以下T-crushと略す)と、半分に割ったもの(以下T-Hと略す)を、またE錠をつぶしたもの(以下E-crushと略す)も用いた。徐放性でない錠剤としてネオフィリン錠(1錠中テオフィリン80mg含有, エーザイ, Lot., 3403, 以下N錠と略す)を用いた。試薬類は市販の特級品を用いた。

2. 溶出試験

第10回改正日本薬局方³⁾の溶出試験法に準じ、回転バ

^{*1} 日本薬学会第105年会(金沢, 1985年)にて発表。

^{*2} 米子市西町36-1; 36-1, Nishi-machi, Yonago-shi, 683 Japan

スケット法およびパドル法について、それぞれ100rpm, 200rpmで行った。回転バスケット法は日本薬局方崩壊試験の第1液 (pH1.2) 1000mlで60分行ったのち、第2液 (pH6.8) にいれかえて引き続き行った。パドル法は第2液で行った。一定時間ごとに5ml採取し、テオフィリン濃度をUV法で測定し、同量の試験液を補充した。

3. 崩壊試験

第10改正日本薬局方⁹⁾ 崩壊試験法の腸溶性製剤の試験法に準じた。補助盤を使用する場合と使用しない場合の両方について行った。

4. モーメント法による解析

溶出時間から、モーメント法による平均溶出時間 (Mean Dissolution Time: MDT) を次式により求めた。

$$MDT = \frac{\int_0^{\infty} t(dm/dt)dt}{\int_0^{\infty} (dm/dt)dt}$$

dm/dt は時間 t での溶出速度である。

結果および考察

1. 崩壊試験

E錠とT錠の崩壊時間を表1に示した。E錠は補助盤なしの場合でも速やかに崩壊し、1分でほとんど顆粒状になった。T錠は補助盤のある場合1.7時間で崩壊し、補助盤のない場合は120分後も錠剤の原型をとどめており、完全に崩壊するには200分を要した。E錠は徐放製剤であるが、N錠よりも崩壊時間が短かった。

2. 溶出試験

溶出試験法として、回転バスケット法およびパドル法

表1. 崩壊時間

	崩壊時間	
	補助盤あり	補助盤無し
N錠	7.9 ± 0.7 分	7.8 ± 0.4 分
E錠	0.8 ± 0.2 分	2.4 ± 1.2 分
T錠	1.7 ± 0.2 時間	3.9 ± 0.3 時間

Mean ± S.D. n=6

の100rpm, 200rpmで行った場合の溶出挙動を図1, 図2に示す。

E錠はいずれの条件でも試験開始後ただちに崩壊しはじめ顆粒状になった。T錠は錠剤の表面から顆粒状となり剝離しながら小さくなり、さらに2~3個に割れ、回転バスケット法の場合、100rpmでは13.5~15.3時間、200rpmでは7.2~8.9時間で顆粒となった。溶出は、N錠はいずれの場合も15分以内に完全に溶出した。

各種条件で行った溶出試験成績から80%溶出時間を表2に示し、またモーメント法による平均溶出時間を表3に示した。

E顆粒では溶出条件による影響はほとんどみられなかった。その他の製剤では、パドル法に比し回転バスケット法の方が溶出がやや早かった。また、100rpmに比し200rpmの方が溶出時間が短かった。これはE顆粒のコーティング膜の溶出が時間依存性のため、メデニアなど物理的環境による影響が少ないためと思われる。

E顆粒を錠剤としたE錠で溶出時間が短かったのは、打錠の際にE顆粒のコーティング膜が一部損傷をうけたためと考えられる⁵⁾。T錠の徐放性は、錠剤の崩壊

図1. 回転バスケット法による溶出曲線

E顆粒: ▲——▲ E錠: ○——○ T錠: ●.....●

図 2. バドル法による溶出曲線

E顆粒：▲——▲ E錠：○——○ T錠：●……●

表 2. 80%溶出時間

	回転バスケット法		パドル法	
	100rpm	200rpm	100rpm	200rpm
E錠	5 時間	4 時間	5 時間	2.5 時間
E顆粒	6.5	7	7.5	6
T錠	12.5	7	11	6.5

性と顆粒・コーティング膜の溶解性の両方が関与していると思われ、崩壊過程が試験条件により影響をうけるため溶出時間に差がみられたと思われる。

テオフィリンについては有効血中濃度が確立しているため、投与量は血中濃度データを参考とし増減することが多い。徐放性製剤の場合、放出が一定で、かつ血中濃度に再現性のある製剤が望ましい。これらのことを推測するには、血中濃度とは直接比例しないが、ある程度の

関係がある *in vitro* での溶出挙動の変動も少ない方が望ましい。E錠、E顆粒では試験方法および回転数による影響はそれほどみられなかった。E錠、E顆粒とT錠を比較すると、回転バスケット 100rpm 以外ではT錠の方がCVが大きかった。溶出試験成績の変動は、コーティング膜の溶解を主とするE顆粒では変動が小さく、T錠では崩壊も主要な要因となるため変動が大きかった。E顆粒およびT錠の体内での徐放性については大差がないことを、小児喘息患者に投与したときの血中濃度データからすでに報告している²⁾。E顆粒およびT錠の体内での徐放性が同程度と仮定すれば、溶出挙動に差のない試験条件があれば、両者の溶出試験法として利用できる。溶出試験のCVはT錠では大きかったが、血中濃度についても同様の傾向があった⁶⁾。

以上のことから、E顆粒とT錠のそれぞれのMDTに有異差のみられなかった回転バスケット法の200rpmで溶出試験をすれば、両者を比較することができると思わ

表 3. 平均 溶 出 時 間

	回転バスケット法		パドル法	
	100rpm	200rpm	100rpm	200rpm
E錠	2.6 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.8 ± 0.2	1.5 ± 0.1
E顆粒	4.1 ± 0.2	4.0 ± 0.2	4.3 ± 0.3	4.0 ± 0.2
T錠	7.5 ± 0.7	4.1 ± 1.2	6.4 ± 1.2	3.6 ± 0.9
E-crush	2.2 ± 0.2	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.2	1.4 ± 0.1
T-crush	0.8 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.3 ± 0.04	0.1 ± 0.02
T-H	5.1 ± 0.4	3.1 ± 0.3	4.0 ± 0.5	1.9 ± 0.2

Mean ± S.D.(時間)

れた。

つぎに、T錠を半分または軽く砕いた場合について、同様の溶出条件で試験したところ、T-H および T-crush の MDT はそれぞれ 3.1, 0.6 時間となった。T錠の MDT との差が崩壊過程に相当する MDT とすれば、かなり大きいことから、徐放性には崩壊が重要な因子と思われる。T-crush の MDT の CV は小さいので、顆粒部分からの溶出の CV は小さいと思われる。E錠では崩壊に相当する MDT は短かった。これらは前回報告した体内での動態とも矛盾しなかった。

引用文献

- 1) M. Weinberger, L. Hendeles and L. Wong : J. Pediatr., 99, 145 (1981).
- 2) 龍原 徹, 田淵二三枝, 森真稚子, 里見公義 : 薬剤学, 45, 273 (1985).
- 3) 日本公定書協会編 : “第十改正日本薬局方解説書”, 1981.
- 4) 山岡 清, 谷川原裕介 : “マイコンによる薬物速度論入門”, 南江堂, 東京, 1983, p.135.
- 5) 中園直子, 岩奥玲子, 中野真汎, 大西功悦, 栢野正則 : 薬誌, 105, 760 (1985).
- 6) 里見公義, 田淵二三枝, 森真稚子, 龍原 徹 : 医学のあゆみ, 135, 423 (1985).