[Jpn. J. Hosp. Pharm.
— 投 論 文 —
19(3) 178—183 (1993)]

デキストラン誘導体のテオフィリン徐放錠への応用

宮崎靖則*†¹, 小幡かおり†², 谷古宇 秀†¹, 大淵満寿美†², 福室憲治†²

東京女子医科大学附属第二病院薬剤部†¹

東京理科大学薬学部†²

The Application of Dextran Derivatives to Sustained Release Tablet of Theophylline

YASUNORI MIYAZAKI†¹, KAORI OBATA†², SIGERU YAKOU†¹,

MASUMI OHBUCHI†², KENJI FUKUMURO†²

Pharmaceutical Department, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital†¹

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Science University of Tokyo†²

(Received July 30, 1992
(Accepted December 16, 1992))

An application to controlled drug delivery was investigated for dextran derivatives, a natural α -1,6 glucan, in reference to the polyelectrolyte complex (PEC) formation between [2-(diethylamino) ethyl] dextran hydrochloride (EA) and sodium carboxymethyldextran (CMD). Compressed tablets containing theophylline (TH) as a model drug and dextran derivatives as fillers were examined.

PEC formation was examined by turbidity measurement and Fourier-transform infrared spectroscopy. A rapid dissolution of TH was observed when the tablet was prepared with lactose excipient. A controlled release of TH was observed in 1st and 2nd disintegration test fluid when the tablet was prepared with either physical mixture of EA and CMD or PEC consisting of EA and CMD as excipients. By applying the release date to Higuchi's equation, mode of drug release appeared to be not diffusion-controlled.

Keywords—theophylline; carboxymethyldextran; [2-(diethylamino) ethyl] dextran; polyelectrolyte complex; swelling-controlled release

多糖の一種であるデキストランはショ糖の発酵によって産生される天然高分子で、医薬品、食品および化粧品等の分野で広く利用されている。また、デキストランは部分分解によって低分子化され、さらに硫酸エステル化した低分子デキストラ

ン誘導体は医薬品として用いられている。一方、高分子デキストラン誘導体は水の浸透によってゲルを形成する性質を持つことから、薬物徐放化のための担体としての応用が期待される。ゲル形成能をもつ高分子を賦形剤として単独で用いた報告¹⁾は知られているが、荷電の異なる天然高分子のイオン結合による不溶性高分子電解質複合体の薬物徐放化への応用についてはあまり報告がない²⁾。

そこで今回、テオフィリンをモデル薬物とし

†¹ 東京都荒川区西尾久 2-1-10; 2-1-10, Nishiogu, Arakawa-ku, Tokyo, 116 Japan

†² 東京都新宿区市谷船河原町12; 12, Funagawara-cho, Ichigaya, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 Japan

て、カチオン化デキストランとアニオン化デキストランの高分子電解質複合体および物理混合物を用いた薬物の徐放化について検討を行った。

実験の部

1. 試薬

モデル薬物としてテオフィリン (TH, 関東化学㈱) を、賦形剤としてジエチルアミノエチルデキストラン塩酸塩 (EA, 粘度平均分子量 50 万, 窒素含量 3.1%, 名糖産業㈱), カルボキシメチルデキストランナトリウム (CMD, 分子量 100 万~数千万, ナトリウム含量 7.4%, 名糖産業㈱) を用いた。また乳糖は日局品, その他の試薬は特級品を使用した。

2. 高分子電解質複合体の調製

0.5% (w/v) CMD 水溶液 (pH 4.0) 500ml に 0.5% (w/v) EA 水溶液 (pH 4.0) 500ml を攪拌しながら滴下し沈殿を得た。得られた沈殿物はメタノールで洗浄後, 室温で 48 時間乾燥した後粉碎し, 100 メッシュのふるいで篩過した後賦形剤に用いた。PEC の回収率は 90% 以上であった。

3. 錠剤の調製

EA と CMD の物理混合物または複合体を賦形剤とし, TH 167mg を含有する重さ 500mg, 直径 13mm の平型錠剤を, IR 用 KBr 錠圧縮

成形器を用い, $600\text{kg}/\text{cm}^2$, 3 分間圧縮することにより作製した。物理混合物は EA と CMD を 1 : 1 で混合したものを用いた。なお, 対照には乳糖を賦形剤として用い, 同様の方法で錠剤とした。形状変化観察用には TH を含有しない, 重さ 500mg の, EA と CMD の物理混合物または複合体の錠剤を作製した。

4. 濁度の測定

所定の水素イオン濃度に調整した 0.05% (w/v) CMD 水溶液と 0.05% (w/v) EA 水溶液の比率を変え, かきまぜながら混合し, 30°C で 30 分振とう後, 500nm における吸光度を測定し濁度とした。なお pH の調整は 1NHCl または 1NNaOH を用いて行った。

5. IR の測定

Perkin-Elmer FT-IR 1640 を用い, KBr 法で行った。

6. 形状変化観察

日局 XI 崩壊試験液第 1 液または第 2 液を満たしたシャーレに錠剤を浸し, 0, 1, 8 および 24 時間後の錠剤の形態を観察した。

7. 放出試験

日局 XI 溶出試験法第 1 法 (回転バスケット法) に準じて, 第 1 液または第 2 液 900ml を用いて, 液温 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 回転数は 100rpm で行った。試

Fig. 1. Turbidity of the EA-CMD System as a Function of Polymer Mixing Ratio in Media of Various pH Values at 30°C
pH values: ○, 2.0; △, 4.0; □, 7.0; ●, 11.0.

験開始後一定時間毎に放出液 5 ml 採取し, 0.45 μm ミリポアフィルターでろ過して試験溶液とした。なお, 採取後直ちに同温同量の放出試験液を補充し, 試験中の溶出液の容量を一定に保った。試験溶液中の TH 濃度は, 274nm における吸光度を測定し, あらかじめ作成した検量線から求めた。また試験は 3 回繰り返して行った。

結果と考察

1. 高分子電解質複合体の形成

Fig. 1 は pH の異なる条件で, EA, CMD 水溶液の混合によって得られた高分子電解質複合体の濁度と pH および混合比の関係を示した。

pH の異なる各々の濁度曲線で pH 4.0, 混合比 6 : 4 のとき最も大きい濁度を示した。この理由は, EA の解離基は pH 5.7 および 8.9 に当量点もち³⁾, 一方 CMD は pH 2.0 以下では解離度が低下することから, pH 4.0 のとき対イオン間の反応性が最も高くなり, 濁度が大きくなったと思われる。EA, CMD が完全解離条件下では, ジエチルアミノエチル基とカルボキシメチル基が等モルで反応すると考えられるので, 重量比 65 : 35 のとき最大の濁度を示すと考えられるが, 今回の条件下で得られた高分子電解質複合体では官能基のすべてが結合に関与したのではない可能性が示唆された。これはポリイオンの主鎖であるデキストランの分子量の相違やコンフォメーションが影響していると考えられる。

2. FT-IR スペクトル

Fig. 2 は EA, CMD およびその物理混合物と複合体の IR スペクトルを示した。

物理混合物は, EA のジエチルアミノエチル基に由来した 2500, 2675 cm^{-1} 付近のピークがショルダー型になった。また CMD のカルボキシメチル基に基づく吸収が, 1327, 1421 および 1603 cm^{-1} に認められた。一方, 複合体ではこれらのピークが小さくなり, さらに 1736 cm^{-1} 付近に新たな吸収ピークが認められ, 複合体の形成が示唆された。また複合体の形成にも拘わらず CMD のカルボキシメチル基由来の吸収が認められたことから, 複合体の中に結合に関与していないカルボキ

Fig. 2. FT-IR Spectra of EA Alone(a), CMD Alone(b), EA-CMD Physical Mixture(c) and EA-CMD Complex(d) (KBr Disk Method)

シメチル基が存在していることが示唆された。これは複合体中にジエチルアミノエチル基に比してカルボキシメチル基の数が多いためと思われる。

3. 膨潤による形状変化

Fig. 3 は EA, CMD の物理混合物および複合体で製した錠剤の日局XI第1液または第2液中での形状変化を示した。

物理混合物は第1液中で膨潤し, 24時間後に外周に透明なゲル層を形成した。この透明なゲル層は錠剤に含まれる CMD が酸性側では解離し難いこと, および分子量が数百万～数千万と大きいため, EA とのイオン結合による架橋形成と異なり, 2種のデキストラン誘導体分子の絡み合いに

Fig. 3. Photograph of Progress of Disintegration of Compressed Tablets Prepared with EA-CMD Physical Mixture and EA-CMD Complex in JP XI 1st and 2nd Disintegration Test Fluid at Room Temperature

よるゲルを形成をしたものと考えられる。また、複合体の錠剤も時間の経過に伴って膨潤したが、崩壊せずに形状を保持した。一方、第2液中物理混合物は24時間後、白色不透明なゲル化した錠剤を形成し、第1液中の形状との相違を示した。この相違は、第2液中でCMDのカルボキシメチル基が解離しEAのジエチルアミノエチル基とイオン結合し、複合体を形成したためと考えられる。また、第2液中の複合体は時間とともに膨潤し、

24時間後の形状は物理混合物に類似した状態で形状を保った。

4. 放出挙動

日局XI溶出試験法を用い、EA-CMDの物理混合物および複合体を賦形剤として調製したテオフィリン錠剤ならびに対照に乳糖を賦形剤とした錠剤の第1液および第2液中でのテオフィリンの放出挙動をFig. 4に示した。

各溶媒中で、EA-CMDの物理混合物および複

Fig. 4. Dissolution Profiles of TH from Compressed Tablets Prepared with EA-CMD Physical Mixture (○, ●), EA-CMD Complex (△, ▲) and Lactose (□, ■) in JP XI 1st and 2nd Disintegration Test Fluid at 37°C and 100rpm Rotating Speed
Media: 1st fluid, ○, △, □; 2nd fluid, ●, ▲, ■.

合体を用いた錠剤は乳糖を用いた錠剤に比べて著しい薬物の放出抑制が見られた。これは Fig.3 で示したように EA-CMD 物理混合物および複合体を用いた錠剤はゲルを形成し、薬物の放出が遅延したものと考えられる。ここで働くゲル形成機構としては、物理的な高分子鎖の絡み合いとイオン結合による架橋構造の形成が考えられる。また EA-CMD 物理混合物および複合体を用いた錠剤の放出率は第2液中の方が第1液中と比較し、低い放出を示した。これは物理的な分子鎖の絡み合いに加えて、第2液中では CMD の解離度が増大しイオン結合による架橋構造の形成が進んだためと考えられる。さらに第1液中の物理混合物および複合体で調製した錠剤の放出を比べると複合体の方が高い放出率を示した。この相違は分子鎖の絡み合いによるゲル化が物理混合物の方が複合体よりも緻密であるためと考えられる。一方、第2液中において物理混合物と複合体で差が見られないのは、イオン結合による架橋構造の形成がゲル化の支配的な因子となっているためと考えられる。

Table 1 は Fig. 4 の放出率の値を以下の式⁴⁾

を用いて錠剤からの薬物の拡散機構の解析をした結果を示した。

$$M_t/M_\infty = kt^n$$

M_t は時間 t までの放出量、 M_∞ は時間 $t=\infty$ までの放出量、 M_t/M_∞ は時間 t までの放出率、 n は拡散様式の特徴を表す指数の値、 k は見かけの放出速度定数である。 $n=0.5$ の場合は Fick の拡散式に準ずる拡散、 $0.5 < n < 1$ の場合は Fick の拡散式にあてはまらない拡散、 $n=1$ のとき0次放出と考えられる。Table 1 に示すように、第1液および第2液中で物理混合物および複体の n は 0.67-0.78 で、Fick の拡散式にあてはまらない放出挙動が示唆された。これは放出試験中に錠剤が膨潤ゲル化し、放出が律速になるためと考えられる。管家ら¹⁾ は、カードラン錠からのテオフィリンの溶出は $n=0.52$ ($r=0.9967$) で錠剤中の薬物の見かけの拡散機構は Fick の拡散式に準ずると報告している。この拡散機構の違いは両者の高分子の分子量、架橋構造の相違によるゲルの状態が異なることなどが考えられる。また見かけの放出速度定数は物理混合物および複合体で第1液

Table 1. Dissolution Parameter of TH from Compressed Tablets Prepared with EA-CMD Physical Mixture and EA-CMD Complex

	Physical mixture		Complex	
	1.2	6.8	1.2	6.8
pH value of dissolution medium				
Apparent release rate (h^{-n})	10.51	8.46	14.65	9.97
Release order	0.75	0.73	0.78	0.67

Table 2. Influence of Rotatig Speed on Apparent Release Rate, k , and Release Order, n , of TH from Compressed Tablets Prepared with Physical Mixture

	1.2			6.8		
pH value of dissolution medium						
Rotatig speed (rpm)	50	100	200	50	100	200
Apparent release rate (h^{-n})	8.58	10.51	12.66	8.26	8.46	9.38
Release order	0.75	0.75	0.67	0.75	0.73	0.74

中より第2液中の方が低い値を示した。

Table 2は放出試験の回転数の相違による n および k への影響について、物理混合物を第1液および第2液中で検討した結果を示した。

n は両液中で回転数の相違による変化が見られなかった。また k は回転数の増大とともに第1液中で増大の傾向を示したが第2液中ではほぼ一定の値を示した。この理由はpH 6.8でCMDのカルボキシメチル基が解離するためイオン結合によるゲル形成が促進され、そのため第1液と比較し、強固な三次元網目構造になったためと考えられる。

以上、これらの結果からポリカチオンとポリアニオンのデキストラン誘導体を混合して用いるこ

とにより、テオフィリンの放出性を制御できることが分かった。

引用文献

- 1) a) 管家甫子, 耕田圭子, 香田葉子, 片山博和, 中山明久, *Drug Delivery System*, **7**, 135-140 (1992). b) N. M. Welz, C. M. Ofner, *J. Pharm. Sci.*, **81**, 85-90 (1992).
- 2) K. Takayama, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 4921-4927 (1987).
- 3) 菊池康男, 久保田直治, 中野恵介, 日化, **1984**, 1986-1991 (1984).
- 4) 中園直子, 岩奥玲子, 中野真帆, 大西功悦, 栢野正則, 薬誌, **105**, 760-769 (1985).