[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
一 般 論 文
21(5) 396-403 (1995)

各種テオフィリン徐放性製剤の異なった保存環境下における安定性^{†1}

岩田政則, 中村泰子, 一澤正之, 城武昇一
横浜市立大学医学部附属病院薬剤部^{†2}

Stability of Sustained-Release Theophylline Preparations under Different Storage Conditions^{†1}

MASANORI IWATA, YASUKO NAKAMURA, MASAYUKI ICHISAWA,
and SHOICHI SHIROTAKE

Department of Pharmacy, Yokohama City University Hospital^{†2}

(Received March 13, 1995)
(Accepted June 8, 1995)

The pharmaceutical characteristics of Theodur(TD), Theolong (TL) and Slo-bid(SB) as commercial theophylline sustained-release preparations were investigated. According to the experimental design under the conditions consisted of temperature (20-80°C) and relative humidity (40-80%), these preparations were kept under five kinds of storage conditions for 14 days. The contents of theophylline in each of the preparations were stable. When preparations were kept at 80%-70%, the hardness of TD reduced rapidly with the passage of time. After keeping the preparation in 80° for 14 days, the release of theophylline from TD was accelerated. On the other hand, release of theophylline from TL was delayed with increasing temperature. SB was not suffered from temperature and relative humidity on the release of theophylline.

In the cases of TD and TL, the effect of the structural change on the release profiles was suggested by surface condition observation using a scanning electron microscope. Response variables were predicted by multiple regression analysis and simulation technique. The results revealed that each sustained release preparation designed by our pharmaceutical technique have different characteristics and produced a different effect on the drug release profiles according to the storage conditions.

Keywords—stability, theophylline, sustained-release preparation, drug release property, storage condition, temperature, relative humidity

緒 言

キサンチン誘導体は、19世紀半ばに喘息の症状軽減作用が発見されて以来、喘息の薬物療法の中

核的役割をはたし、治療薬としての有効性が確立された¹⁾。テオフィリンは血中濃度でのいわゆる有効治療域が狭く、中毒域が近接しており²⁾、その副作用には不整脈、けいれん等があげられ、重篤な場合も少なくない。このような状況のもとで、テオフィリンの経口投与製剤としては、血中濃度を一定に維持することを目的とした徐放性製剤がひろく用いられている。テオフィリン徐放性

^{†1} 本報の一部は、第3回日本病院薬学会(東京, 1993年7月)で発表。

^{†2} 神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9; 3-9, Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, 236, Japan

製剤は、それぞれ種々の製剤技術が導入された製剤であり、それゆえに各特性に差が存在することが推測される。したがって、薬剤師による各製剤の有効性や安全性の確保には、その特性を認識し、種々の保存条件がもたらす製剤特性への影響を捉えることが重要である。

そこで、3種のテオフィリン徐放性製剤について、その製剤特性を比較し、複合実験計画³⁾を適用して、温度、湿度を同時に変化させた保存条件での製剤特性に与える影響および製剤の形態変化について薬剤学的検討を行った。

実験の部

1. 試料

テオフィリン徐放性製剤として、テオドール錠 100mg (TD, Lot. DH2, DH4, 日研化学社)、テオロング錠 100mg (TL, Lot. 2404, 2409, エーザイ社) およびスロービッド 100mg カプセル (SB, Lot. CL074, SU065, 日本アップジョン社) を用いた。テオフィリンは試薬特級品(シグマ社)を使用した。メタノールは高速液体クロマトグラフ用を、その他の試薬類は市販試薬(和光純薬)特級品を用いた。

2. 製剤の特性値

製剤の特性値として重量、硬度、成分含量を選択した。各特性値は、2種のロットについて測定した。

(1) 重量 各製剤について20個を無作為に選択し、その重量を測定した。

(2) 硬度 錠剤である TD および TL 各々10個について木屋式硬度計を用いてその硬度を測定した。

(3) 成分含量 各製剤をめのう乳鉢を用いて粉砕後、遠沈管に入れメタノール 50ml を加えた後、Handy Sonic UR-20P (トミー精工) を用いて5分間超音波処理した。さらに精製水で50倍希釈した後、孔径 0.22 μ m のメンブランフィルター(ミリポア社)でろ過したものを試料とした。試料中のテオフィリン量は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC法)により測定し、あらかじめ作成した検量線より製剤中の含有量を求めた。

HPLC法の測定条件は、装置として Waters LC Module I, 検出器; Waters 484 (271nm), カラム; μ Bondapak C18 (3.9 $\times$ 300mm), カラム温度; 40 $^{\circ}$ C, 移動相; メタノール/水 (2/3), 流速; 1ml/min, 注入量; 10 μ l とした。また、内部標準物質としてカフェインを用いた。

3. 放出特性

各製剤の放出試験は、2種類のロットについて日局12溶出試験法(回転バスケット法)に準じて液温37.0 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C, 回転数 100rpm で行った。試験液は試験開始後2時間までは日局12崩壊試験法第1液、以後24時間までは第2液として経時的に5mlを採取し、同量を補充した。試験液中のテオフィリン含有量は前述の方法にしたがい HPLC 法により測定した。

4. 保存安定性試験

Fig. 1に示すように、保存条件として温度を20 $\sim$ 80 $^{\circ}$ C, 相対湿度を40 $\sim$ 70%の範囲で同時に変化させた実験計画を作成した。製剤をナガノ社製恒温恒湿器に14日間放置し、経日的に前述の特性値を測定した。保存14日後における製剤の放出性を前述の方法にしたがい観察した。各試験の実施にあたり、試料数は3個とし、その平均値を求めた。

5. 製剤の電子顕微鏡による観察

製剤の保存後における構造的変化の有無を走査型電子顕微鏡を用いて観察した。

結果および考察

製剤の特性値である重量、硬度、成分含量、お

Fig. 1. Experimental Design of Two Factors and Physical Units

X1 : temperature ($^{\circ}$), X2 : relative humidity (%)

よび溶出性についてロット間の差は認められず、ばらつきは小さかった (Table 1)。

また、製剤の放出曲線と放出速度の時間的推移をみると、TL と SB は剤形が異なるが、Fig. 2 のように放出挙動は極めて類似し、約7時間で80%が放出された。一方、TD は80%が放出されるのに約16時間を要した。TD の放出速度は、初期において速く、2時間以降は一定の値を示した。これは、TD の構造が徐放性顆粒と速放性顆粒からなる錠剤^{4,5)}であることから、初期における放出挙動は速放性顆粒によるものであり、その後徐放性顆粒からテオフィリンを0次放出したものと考ええる。

一方、TL と SB においては、放出速度は時間の経過とともに低下する傾向を示し、1次放出を

示すことが観察された。TL が徐放性顆粒と賦形剤で構成されている^{4,6)}ことから、試験開始後錠剤が速やかに崩壊した後に主薬が徐放性顆粒から放出されたものとする。SB は、透過性膜を用いて主薬の放出を制御した徐放性顆粒を充填したカプセル剤⁷⁾であり、この顆粒から薬物が1次放出したものとする。モーメント解析⁸⁾を実施し、TD, TL および SB の平均放出時間を算出したところ、それぞれ7.9, 4.3, 4.3時間となり、TD は TL および SB の約2倍の値を示した。また、放出挙動を対数確率分布関数にあてはめて得られた TD, TL および SB の16%放出時間値は、それぞれ0.9, 0.7, 0.7時間であったが、50%放出時間値はそれぞれ4.5, 2.3, 2.7時間であった。一方、84%放出時間値は、それぞれ22.1,

Table 1. Characteristics of Commercial Theophylline Preparations

Sample No.		Weight (g)	Hardness (kg)	Theophylline (mg)
		20	10	5
TD	lot A	0.2991±0.0081	3.42±0.50	100.3±1.2
	lot B	0.2980±0.0081	3.32±0.55	103.8±2.9
TL	lot A	0.2357±0.0020	4.24±0.60	99.1±3.0
	lot B	0.2327±0.0014	4.42±0.50	102.4±0.9
SB	lot A	0.2598±0.0028	—	97.5±2.2
	lot B	0.2589±0.0037	—	98.1±2.5

TD: Theodur, TL: Theolong, SB: Slo-bid

Each data represents the mean±S.D.

Fig. 2. Time Course of Theophylline Release (a) and Release Rate (b) of Commercial Preparations

□ : Theodur, ○ : Theolong, △ : Slo-bid

Each point represents the mean±S.D. (n=3).

7.7, 9.9時間とTDがTLおよびSBの2倍以上であり、放出が遅いことが示された。

各製剤の保存安定性については、保存14日後の重量が、80°C-70%において約10%増加したが他の保存条件ではほとんど変化はみられなかった。各保存条件におけるTDおよびTLの硬度の時間的变化をFig. 3に示すが、TDは80°C-70%で急激に低下し、測定不能となった。さらに

80°C-40%, 50°C-55%の条件下においてもTDの硬度は低下した。TLの硬度については、80°C-70%の条件下で徐々に低下し、14日後に測定不可能となった。14日後における硬度の予測のため重回帰分析を実施し、得られた予測式を3次元図にあらわした(Fig. 4)。TDの硬度は温度と湿度の両条件の影響を受け、高温多湿になるほど低下する傾向が示された。

Fig. 3. Effect of Storage Conditions on Hardness of Preparations

TD : Theodur, TL : Theolong

□ : 20°-40%, ○ : 20°-70%, △ : 50°-55%, ■ : 80°-40%,
● : 80°70%

Each point represents the mean $\pm$ S.D. (n=3).

Fig. 4. Three Dimensional Plots of Hardness of Theophylline Tablets against Temperature and Relative Humidity for Storage (14 days)

TD : Theodur, TL : Theolong

製剤の主薬含有量については、保存条件によらず安定であった。保存14日後における各製剤について放出試験を施行した。TDの放出挙動 (Fig. 5) を保存前と比較すると、 $20^{\circ}\text{C}-40\%$ 、 $20^{\circ}\text{C}-70\%$ および $50^{\circ}\text{C}-55\%$ の条件においては大きな変化は認められなかった。しかし、 $80^{\circ}\text{C}-40\%$ および $80^{\circ}\text{C}-70\%$ では放出は速くなる傾向が観察され、約8時間で80%以上が放出され、MDT 値もまた約2分の1に短縮された。その放出速度

は、保存前では1時間以降約 5mg/h でほぼ一定であったのにたいして、過酷な条件である $80^{\circ}\text{C}-40\%$ および $80^{\circ}\text{C}-70\%$ では約 10mg/h へと増加した。保存前と 80°C の高温保存 (14日) における顆粒表面の状態を走査型電子顕微鏡によって観察したところ表面構造に熱の影響を示唆する変化がみられた (Fig. 6)。以上の結果より、製剤の高温保存により、顆粒の構造変化がおり、主薬の放出が早まったものと推定している。

Fig. 5. Release Profiles of Theophylline from Theodur Stored under Different Conditions (14 days)

a : % released, b : release rate

□ : $20^{\circ}\text{C}-40\%$, ○ : $20^{\circ}\text{C}-70\%$, △ : $50^{\circ}\text{C}-55\%$, ■ : $80^{\circ}\text{C}-40\%$, ● : $80^{\circ}\text{C}-70\%$

Each point represents the mean $\pm$ S.D. (n=3).

Fig. 6 Scanning Electron Micrographs of Theodur before (a) and after Storage in 80°C for 14 days (b)

TL の放出挙動 (Fig. 7) については 80°C の保存条件において、他の保存条件と異なる放出挙動を示し、初期における放出速度は遅くなった。MDT 値を比較すると、 $80^{\circ}\text{C}-40\%$ および $80^{\circ}\text{C}-70\%$ 保存条件では他の保存条件に比べて約 1.5 倍になった。TL の徐放性顆粒についても走査電子顕微鏡によって表面構造を観察したところ Fig. 8 のように保存14日後の顆粒の表面構造に変化が

観察された。ワックスマトリクス製剤においては、高温保存により多形現象がみられ、放出挙動の変化が報告されており⁹⁾、その際同時に表面形態も変化するとされている。したがって、TL の場合もまたワックスの融解とともに多形現象が生じたことも予想され、今後さらに検討すべき課題であると考ええる。

SB の放出挙動には、保存前に比べていずれも

Fig. 7. Release Profiles of Theophylline from Theolong Stored under Different Conditions (14 days)

a : % released, b : release rate

□ : $20^{\circ}-40\%$, ○ : $20^{\circ}-70\%$, △ : $50^{\circ}-55\%$, ■ : $80^{\circ}-40\%$, ● : $80^{\circ}-70\%$

Each point represents the mean $\pm$ S.D. ($n=3$).

(a)

(b)

Fig. 8. Scanning Electron Micrographs of Theolong before (a) and after Storage in 80°C for 14 days (b)

Fig. 9. Release Profiles of Theophylline from Slo-bid Stored under Different Conditions (14 days)

a : % released, b : release rate

□ : 20°-40%, ○ : 20°-70%, △ : 50°-55%, ■ : 80°-40%, ● : 80°-70%

Each point represents the mean $\pm$ S.D. (n=3).

Fig. 10. Three Dimensional Plots of MDT of Theophylline Preparations against Storage Temperature (Temp.) and Relative Humidity (R.H.)

TD : Theodur, TL : Theolong, SB : Slo-bid

大きな変化は観察されなかった (Fig. 9). また, SB 中の顆粒のみについて $80^{\circ}\text{C}-70\%$ で14日間保存してその放出性を観察したところ, 大きな変化は観察されなかった. したがって, SB の顆粒自体が保存温度, 保存湿度の環境変化にたいして安定な製剤であることが確認された.

保存14日後の溶出試験の結果より得られたMDT値について, 重回帰分析を実施して得られた, 温度および湿度よりMDT値を予測するための式を3次元図であらわした (Fig. 10). TD およびTL では, 湿度の影響は少なく, 温度の影響をより大きく受けることが示された. TD では, 温度の上昇にともない溶出が早まり, TL では遅くなる傾向がみられた. 一方, SB では温度, 湿度の影響はみられなかった.

薬物治療において, 製剤の市販後の保存環境と製剤特性の変化との関係を捉えることは重要であり, 特に徐放性製剤の溶出過程は薬効の確保において重要な要因となる.

本研究によっても, 同じテオフィリン製剤であっても, それらの製剤技術の違いによって薬剤特性に差が生じるだけでなく, その保存環境下における薬剤の安定性においても大きな相違が存在することが判明した. したがって, 薬剤の選択にあ

たっては, 薬剤師としての薬学的観点からのデータ提供が, 薬物の適正使用の推進にとって重要であると考えられる.

謝辞 本研究にあたり, ご指導ご協力いただきました星薬科大学薬剤学教室, 永井恒司教授, ならびに同教室諸氏に深謝いたします.

引用文献

- 1) 高木健三, カレントセラピー, **13**, 117-123(1995).
- 2) 石崎高志, “TDMの基礎 Pharmacokinetics 理論をもとにして, 喘息の薬物治療法予防的治療法”, 長野準他編, メディカルトリビューン, 1989, pp. 18-39.
- 3) K. Takayama and T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 160-167 (1989).
- 4) 堀 了平, “図解 夢の DDS”, 薬業時報社, 東京, 1991, pp.15.
- 5) テオドールインタビュフォーム, 日研化学(株)
- 6) テオロングインタビュフォーム, エーザイ(株)
- 7) スロービッドインタビュフォーム, 日本アップジョン(株)
- 8) 山岡 清, “マイコンによる薬物体内動態解析法”, 南江堂, 東京, 1984, pp.145-184.
- 9) Y. Akiyama, M. Yoshioka, H. Horibe, S. Hirai, N. Kitamori and H. Toguchi, *J. Cont. Release*, **26**, 1-10 (1993).