

(Jpn. J. Hosp. Pharm.,
23(5) 414 — 419 (1997))

テオフィリン徐放性ドライシロップ剤の懸濁時における 放出性および溶出性に及ぼす影響

高橋 明*†¹, 宮城宣明†¹, 斎藤邦人†¹, 尾形雅君†², 村田 亮†², 引地 登†²

東北労災病院薬剤部†¹

東北薬科大学第一薬剤学教室†²

Effect of Liquid Suspension on Release and Dissolution of a Theophylline Sustained-Release Dry Syrup

AKIRA TAKAHASHI *†¹, NORIAKI MIYAGI†¹, KUNITO SAITO†¹, MASAKI OGATA†²,

RYO MURATA†² and NOBORU HIKICHI†²

Department of Pharmacy, Tohoku Rosai Hospital†¹

Department of Pharmaceutics, Tohoku College of Pharmacy†²

(Received November 11, 1996)
(Accepted February 24, 1997)

Theophylline sustained-release dry syrup (TDR·DS) is reported to be effective for treating children with bronchial asthma. In the present study, we studied the release and dissolution of TDR·DS in water using THEODUR® as well as the effects of the volume and temperature of the water, and the suspension time of TDR·DS. The suspension of TDR·DS in water accelerated the release and dissolution time of theophylline. The release and dissolution times of TDR·DS at 37°C were shorter than those at 20°C. In conclusion, it is better to administer TDR·DS without suspending it in water.

Key words — theophylline, sustained-release, dry syrup, dissolution time

緒 言

気管支喘息の初発はその大部分の年齢が1～4歳であり、患者数が増加する傾向にある¹⁾。その治療薬としてテオフィリンが繁用されており、その中でも特に1日2回投与で、良好なコンプライアンスが期待できるテオフィリン徐放性製剤（錠

剤²⁾、顆粒剤³⁾、シロップ剤⁴⁾）が開発されて臨床に用いられている。これらの徐放性製剤の開発によって、臨床において経口投与後のテオフィリン血中濃度を24時間にわたって有効治療域に保ち、喘息の発作を予防する「Round The Clock (RTC) 療法」を可能にした⁵⁾。しかし、幼小児において錠剤は服用しにくい製剤であり、顆粒剤では服用時のかみ砕きによる苦味の影響、またシロップ剤では、徐放性マトリックスの均一化と服用時の計量誤差などの問題⁴⁾が指摘されている。そこで、これらの欠点を補った新しい剤形として、テ

†¹ 仙台市青葉区台原4-3-21; 4-3-21, Dainohara, Aoba-ku, Sendai, 981 Japan

†² 仙台市青葉区小松島4-4-1; 4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai, 981 Japan

オフィリン徐放性ドライシロップ剤（以下、TDR・DS）が、苦味をマスキングして服用しやすく、幼小児においてもテオフィリンのRTC療法を容易にするために開発された。TDR・DS服用時には、そのまま服用するか、または用時水に懸濁して服用することができる製剤としての特徴を有している。しかし、徐放性製剤としてのドライシロップは、水に懸濁する場合速やかに服用しないと、マトリックスからテオフィリンが放出し、その安定性にも影響することが考えられる。そこで今回、TDR・DSを懸濁して静置した後と懸濁直後の経時的な徐放性の低下、および懸濁する水の温度の影響について検討した。また、TDR・DSを水で懸濁して静置した後の溶出試験を行い、製剤としての有用性を検討した。

実験方法

1. TDR・DSの徐放性の検討

TDR・DS 1g中にテオフィリン200mgを含有する市販のテオドールドライシロップ（三菱化学株）2ロット（Lot JF2, Lot JSG）を用意し、試験医薬品とした。なお、2ロット間にはテオフィリン含量その他放出性や溶出性に有意差がみられないことから、以下の実験に際しては、2ロットの平均値を算出して検討を行った。また、テオフィリンは試験特級品（ナカライテスク株）を用いた。

懸濁液量による溶出実験：試料0.5gに水2,3および5mlを加え試験管ミキサー（Vortex Genie-2）で懸濁後、1～360minまで静置させ遠心分離（10,000rpm）を3min行った。その後さらに、試料1mlを孔径0.45 μ mのメンブランフィルター（日本ミリポア株）を用いてろ過した。次にろ液0.5mlを、水で全量50mlとして希釈後、分光光度計（Ultrospec III）を用いて波長271nmで紫外部吸光度を測定し、あらかじめ作成した検量線よりテオフィリン溶出量を測定した。なお、実験は各々ロット毎に3回ずつ行いテオフィリン量の平均値を算出した。

水および微温湯による溶出実験：試料0.5gを幼小児が服用しやすい液量として5mlを選び、水（20℃）および37℃の微温湯で上記と同様な方法により測定した。

水および微温湯によるTDR・DS懸濁直後の溶出実験：試料0.5gを用い懸濁して静置後、1,2および3min後の溶液を上記と同様な方法により測定した。

2. TDR・DSの溶出性の検討

TDR・DSの懸濁後におけるテオフィリンの溶出性に及ぼす影響は、TDR・DSおよびそれを懸濁後1～10min静置した試料について行った。方法は、日局13溶出試験法（パドル法）に準じ、溶出試験器（富山産業株）を用いて液温37.0 $\pm$ 0.5℃、回転数100rpmで検討を行った。試験液は日局13崩壊試験法第2液を用い、経時的に5mlを採取し、またその際には同量の試験液を試験器内に補充した。なお、試験液中のテオフィリン含有量は前述の方法に従い測定した。

3. TDR・DSの走査電子顕微鏡による観察

TDR・DSの懸濁前後におけるマトリックスの構造を、走査型電子顕微鏡JSM T-330（日本電子株）にて観察した。試料はTDR・DSおよびそれを懸濁させた12時間後の沈殿物を水で再懸濁したものを乾燥後、白金－パラジウム合金でコーティングを行い観察した。

結果

懸濁液量の違いによる徐放性の低下する減少は、10min後では2mlにおいて2.33 $\pm$ 0.07（平均 $\pm$ SD）%、3mlでは6.59 $\pm$ 0.29%、また5mlでは9.72 $\pm$ 0.68%と液量に依存してテオフィリンの溶出量が増大した（Fig. 1）。

TDR・DSにおけるテオフィリンの徐放性の低下は、水5mlを選び検討すると、10min 6.23 $\pm$ 0.79%、30min 8.49 $\pm$ 0.06%、60min 10.67 $\pm$ 1.55%、180min 17.93 $\pm$ 1.35%さらに360min 18.90 $\pm$ 0.12%という結果が得られ、マトリックスからのテオフィリンの放出速度が時間経過とともに

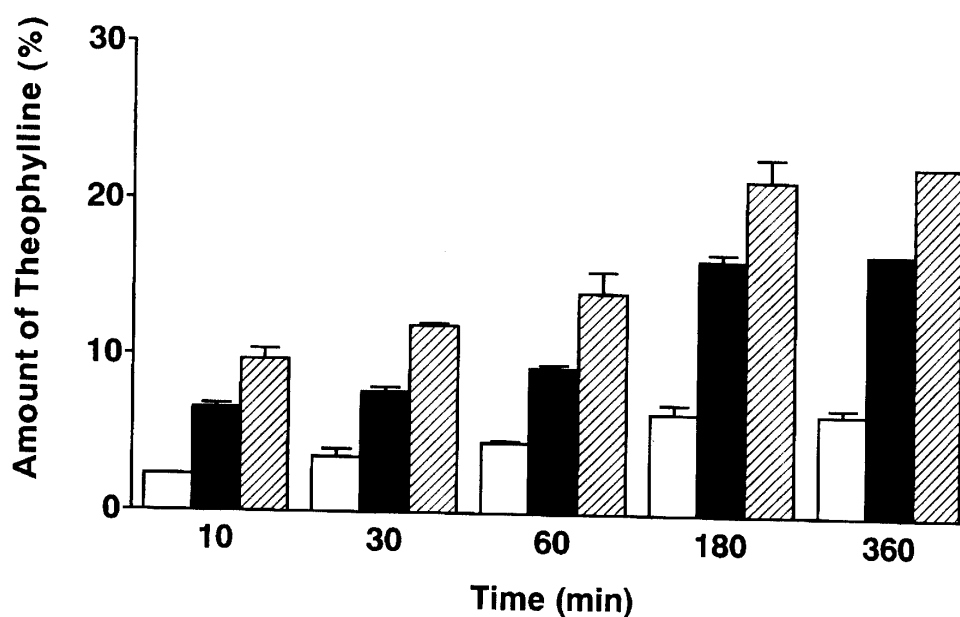


Fig. 1. Effect of Volume of Liquid Suspension on Release of Theophylline in TDR·DS

□: 2 ml, ■: 3 ml, ▨: 5 ml

Each value represents the mean $\pm$ S.D. of 3 samples.

そくなる傾向を示した (Fig. 2). なお、懸濁直後 (0 min) のテオフィリンの徐放性の低下を考慮して、各々の数値は 0 min のテオフィリン量を差し引いて算出した。さらに、水と微温湯を比較すると 10 min では水 $6.23 \pm 0.79\%$ 、微温湯においては $11.46 \pm 1.50\%$ という結果が得られ、微温湯の方が徐放性の低下が大きいことが示唆された (Fig. 2)。

また、懸濁直後 (1, 2 および 3 min) において、水 1 min では $1.16 \pm 0.18\%$ 、2 min $2.68 \pm 0.22\%$ さらに 3 min $4.26 \pm 0.11\%$ であった。微温湯では、1 min $2.12 \pm 0.18\%$ 、2 min $4.52 \pm 0.13\%$ 、3 min $5.69 \pm 0.21\%$ という結果が得られた。以上のことから、水および微温湯ともにわずかずつではあるが、テオフィリンの徐放性が低下していることが示唆された (Fig. 3)。

さらに、懸濁後一定時間静置した TDR·DS からの経時的なテオフィリンの溶出性は、初期では TDR·DS に比べ溶出性に違いがあるが、時間の経過とともに溶出性には影響を与えなかった (Fig. 4)。

また、走査電子顕微鏡を用いて TDR·DS の形態を観察した (Fig. 5 a)。水で懸濁後の TDR·DS は、球状の徐放性マトリックス⁶⁾の形態が観察された (Fig. 5 b, 5 c)。

考 察

徐放性製剤の特徴としては、血中薬物濃度の急激な上昇による副作用の防止、作用時間の持続化による症状の改善などがあげられ⁷⁾、治療効果とコンプライアンスの向上が利点とされている。今回の実験結果から、TDR·DS を水および微温湯で懸濁すると徐放性の一部が低下する結果が得られた。このように、生体投与前に TDR·DS の徐放性が低下することは、生体内でのテオフィリンの体内動態および薬効にも影響を及ぼすことが考えられる。また、TDR·DS の製剤を調製する際に、マトリックスの周囲にもテオフィリンが付着していると考えられるので、溶出性にも影響することが推察される。さらに、懸濁後静置した製剤を服用すると、TDR·DS からのテオフィリンの徐放性が低下し、テオフィリンの血中動態にも影

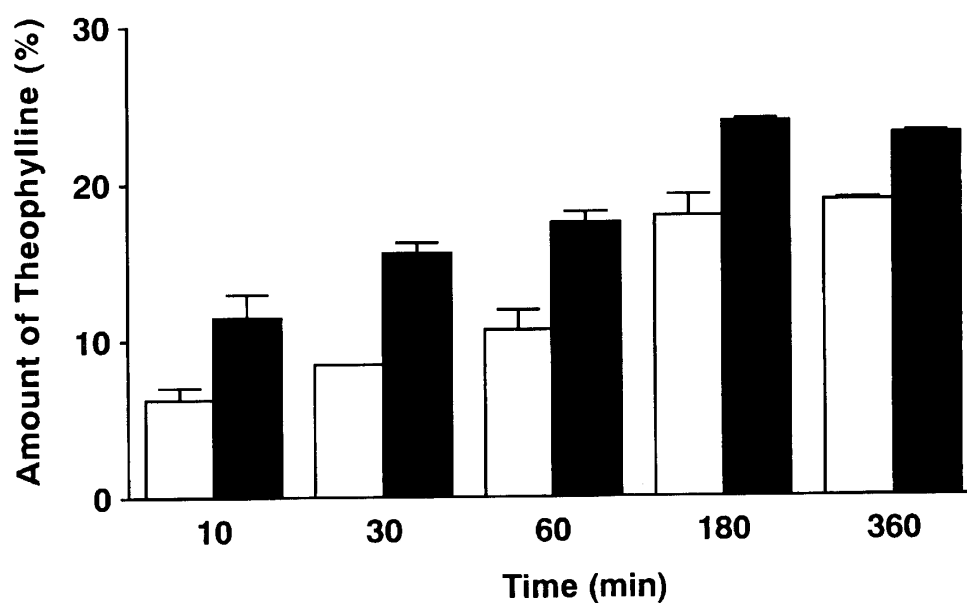


Fig. 2. Effect of Temperature of Liquid Suspension on Release of Theophylline in TDR·DS

□ : 20°C, ■ : 37°C

Each value represents the mean $\pm$ S.D. of 3 samples.

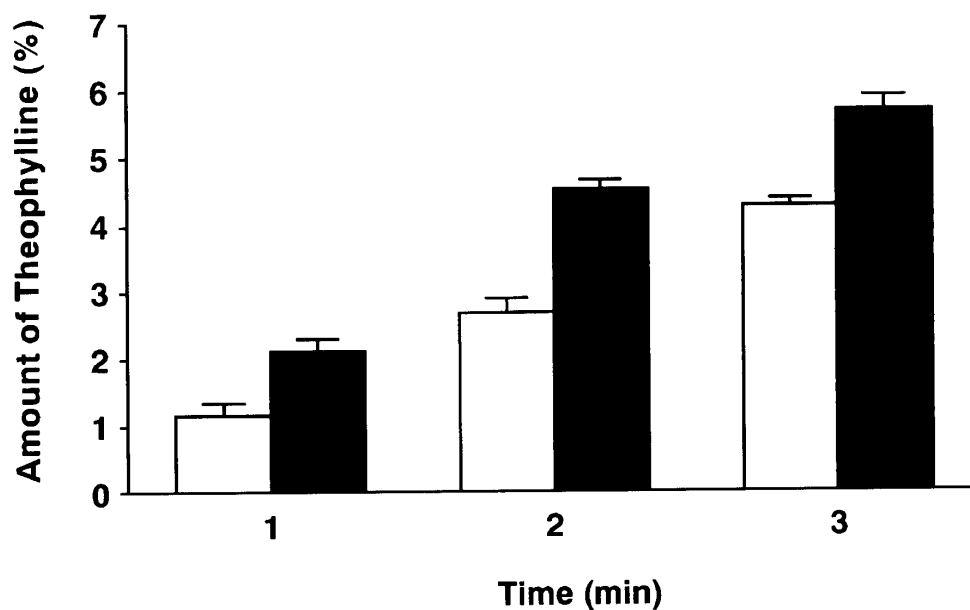


Fig. 3. Effect of Temperature of Liquid Suspension Just after Suspension on Release of Theophylline in TDR·DS

□ : 20°C, ■ : 37°C

Each value represents the mean $\pm$ S.D. of 3 samples.

響を与える可能性なども考えられる。そこで、TDR·DSを小児が服用する場合には、粒状のまま服用することが適しているものと思われる。

溶出試験は生物学的利用能を予測する手段として重要視されており、溶出試験から徐放性製剤の有効性のある程度予測できることが知られている⁸⁾。今回のTDR·DS懸濁後における溶出試験

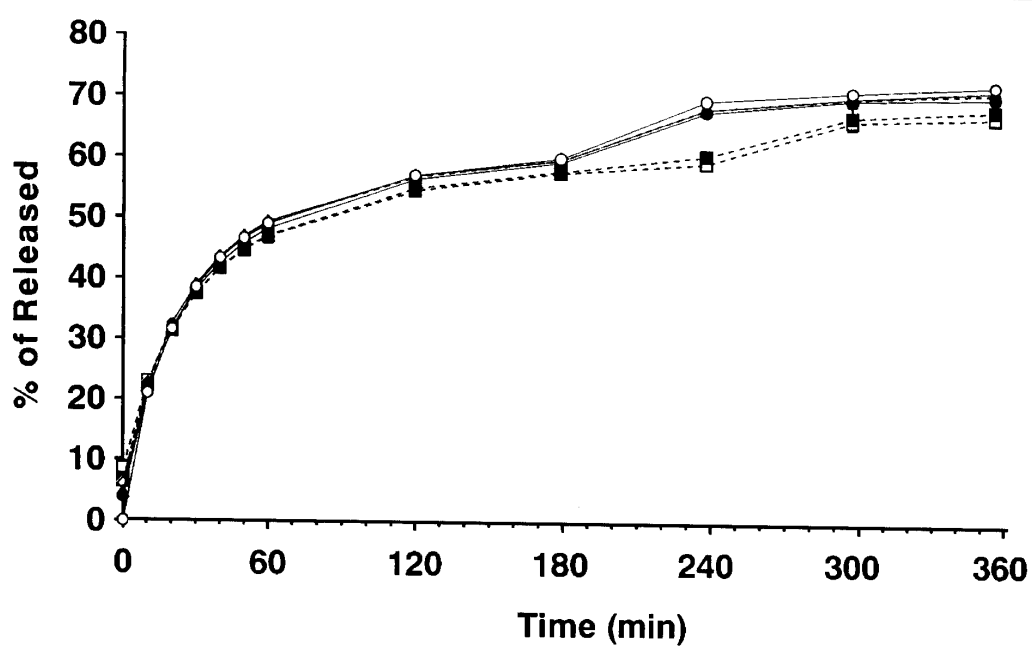


Fig. 4. Effect of Suspension Time on Dissolution Profiles in TDR·DS

—○— : TDR·DS, —●— : 1 min, —▲— : 3 min,
◇..... : 5 min,■..... : 7 min,□..... : 10 min

Each value represents the mean $\pm$ S.D. of 3 samples.

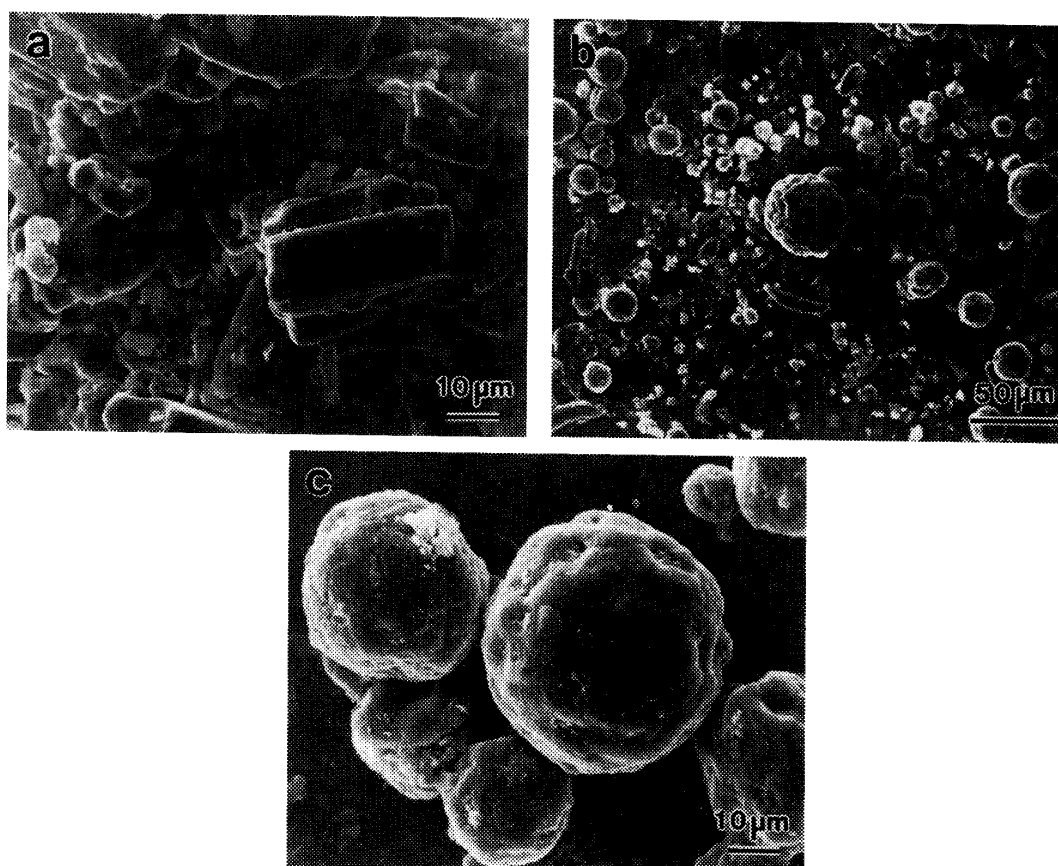


Fig. 5. Scanning Electron Micrographs of TDR·DS

a : TDR·DS ($\times 1000$) b : suspension of TDR·DS ($\times 200$) c : suspension of TDR·DS ($\times 1000$)

の結果から、水で懸濁して静置したものは TDR・DS と比較して、初期の段階で溶出性が高いことが判明した。TDR・DS は、苦味をマスキングした服用しやすい製剤ではあるが、服用時に水で懸濁すると徐放性の一部が低下することが示唆された。以上の結果より、患者またはその看護にあたっているものに TDR・DS の服薬指導を行う場合には、そのまま服用するか、または水で懸濁直後に服用するように指導すべきであると思われる。

引用文献

- 1) 田引勢郎、唐渡孝子、上屋孝俊、竹内義人、野口佳男、西村千尋、内藤春子、田中昭吉、田中丈夫、和田育男、中館尚也、厚生省小児医療共同研究、“小児に対する効果的な薬物療法の指針策定に関する研究”, 1989, p 77-86.
- 2) 西間三馨、根本紀夫、和田博泰、山口淑子、鈴木昌子、杉本日出雄、西牟田敏之、関根邦夫、勝呂宏、池部敏市、上田雅乃、井口淑子、内田幸憲、平尾敬男、木広豊、堀内康生、真田幸昭、西川清、梅野英輔、久田直樹、辻本善樹、熊本俊則、中村茂行、小児科臨床, 40, 685-697 (1987).
- 3) 西間三馨、根本紀夫、山口淑子、杉本日出夫、西牟田敏之、渡辺博子、武藤一彦、上田雅乃、井口淑子、内田幸憲、平尾敬男、堀内康生、真田幸昭、西川清、小泉俊次郎、古賀龍夫、梅野英輔、久田直樹、辻本善樹、下村正彦、鬼塚黎子、熊本俊則、小児科臨床, 38, 2653-2663 (1985).
- 4) 一澤正之、佐々木郁子、岩田政則、瀧澤武雄、城武昇一、病院薬学, 21, 109-114 (1995).
- 5) M. Weinberger and E. A. Bronsky, *J. Pediatr.*, 84, 421-427 (1974).
- 6) 井堀松男、第21回製剤セミナー要旨集, 1996, p.74-79.
- 7) 山田安彦、清水孝子、澤田康文、伊賀立二、薬の知識, 45, 17-22 (1994).
- 8) 鮫島政義、“医薬品の開発, 第14巻 医薬品品質管理及び試験法”, 鈴木郁夫、廣川書店、東京, 1990, pp.75-76.