

## 割線入りテオフィリン徐放性製剤の分割による薬物溶出挙動への影響

石塚和美,\* 大貫義則, 高山幸三

## Change in the Drug Release Behavior of Theophylline Sustained-release Tablets after Division into Two Halves

Kazumi Ishitsuka,\* Yoshinori Onuki, and Kozo Takayama

Department of Pharmaceutics, Hoshi University; 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan.

(Received June 30, 2011; Accepted November 17, 2011; Published online November 22, 2011)

Dividing a tablet into two halves and providing them to patients is a routine approach in clinical practice. Obviously, the drug release behavior of tablets should be constant, regardless of the dividing process. Here, we investigated the change in drug release behavior after dividing tablets into two halves. Five commercial theophylline sustained-release tablets designed to be taken once a day were used as test tablets (two original products and three generic products). A 24 h dissolution test was performed for each tablet, and changes in drug release behavior were evaluated using similarity factors,  $f_2$ , calculated from the drug release profiles. The drug release rates were substantially increased by dividing the tablets into two halves. Analysis of variance (ANOVA) revealed that the effect of the dividing process on drug release behavior was more significant than that of changing the products. We further observed the feature of cross sectioning of the surface of the tablets using a scanning electron microscope (SEM) and a laser-scanning microscope (LSM). The microscopic observations confirmed that the surface became rough and developed many cavities with the prolongation of the duration of the dissolution test. This study clarified that the division of tablets into two halves exerts significant effects on their drug release behavior, and may offer a profound insight into the proper use of pharmaceutical products.

**Key words**—dissolution test; sustained-release tablet; theophylline; drug release behavior; similarity factor

## 緒 言

錠剤は取り扱いが簡便であり、最も広く用いられる剤形である。平成 21 年薬事工業生産動態統計年報において医薬品剤型分類別生産金額における構成割合の 50% 以上を錠剤が占めている。<sup>1)</sup> 多くの錠剤には割線が刻まれており、調剤現場では、錠剤を分割して調剤することが多い。この理由としては、患者の代謝能の個体差が大きいことに加え、不良在庫の回避や、規格の取り違いによる調剤ミスをなくするためのセーフティマネジメントの観点から、薬局が複数から 1 種類の規格を採用する傾向にあることなどが挙げられる。

薬剤の中には、識別性のために割線が施されていて分割使用ができない錠剤も存在するが、<sup>2)</sup> 一般的に割線は、錠剤を分割することを想定して刻まれたものであり、分割の有無にかかわらず均一な溶出挙

動が保証されることが望ましい。特に、溶出挙動が厳格に制御されるべき徐放性製剤においては、分割による溶出挙動への影響を最小限に留めなければならない。しかしながら、分割に伴う錠剤からの溶出挙動を検討した例は少なく、<sup>3)</sup> 徐放性製剤を用いた報告例はほとんどない。

テオフィリン (1,3-ジメチルキサンチン) は、現在臨床で徐放性製剤として使用されている代表的な薬物である。非特異的ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害作用によって気管支拡張作用を示し、気管支喘息や喘息性気管支炎などの治療に利用されている。また、呼吸中枢の刺激作用、横隔膜の収縮力増強作用、粘液線毛細胞の輸送能の促進作用、抗炎症作用などがあり、これらに関連した副作用もよく知られている。テオフィリンの有効治療域は非常に狭く、毒性症状は通常、成人で血中濃度 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を超えると発現し、15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  程度でも軽度の毒性症状が発現することがある。軽度の毒性症状には食欲不振、悪心、嘔吐、頭痛や神経過敏症などが

あり、重篤な毒性症状としては心拍数の上昇、不整脈、呼吸停止又は心停止などがある。また、クリアランスは個人差が大きく、さらに、いくつかの要因によりテオフィリンの血中消失速度が変動することがある。例えば、血中消失速度は、肥満患者、肝疾患患者、及び高炭水化物・低タンパク食事療法施行者では遅くなり、喫煙者では速くなる<sup>4)</sup>ことが知られている。したがって、分割の有無にかかわらず、錠剤から一定の挙動でテオフィリンが溶出することを示すことは、治療上の観点から見ても非常に重要である。以上のことから、本研究では、1日1回投与型のテオフィリン徐放性製剤5品目（先発医薬品2品目、ジェネリック医薬品3品目）について、分割の有無による薬物溶出挙動の違いについて詳細な検討を実施した。

## 実験方法

**1. 材料** 先発医薬品2品目（製剤A及び製剤B）及びジェネリック医薬品3品目（製剤C、製剤D及び製剤E）の合計5品目のテオフィリン徐放性製剤を、試料とした。

**2. 溶出試験** それぞれのテオフィリン徐放性製剤1錠を、分割せずに、あるいは、分割して溶出試験を行った。なお、錠剤の分割は市販の錠剤カッター（EZY DOZE タブレットカッター, Apothecary Products, Inc.）を用いて、割線に従って分割した。溶出試験は、日本薬局方15溶出試験法第2法（パドル法）に準じ、試験液量900 mL、試験液温度 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 及びパドル回転数50 rpmの条件で実施した（TMB-81, 富山産業株式会社）。試験液には精製水を用いた。なお、本研究では、プラトーに達する前の薬物溶出挙動をより詳細に検討するため、パドル回転数を50 rpmに設定した。試験開始後、サンプリング時間毎に溶出液を採取し、直ちに同量の試験液を補充した。サンプリング時間は、実験開始後0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20及び24時間に設定した。採取した溶出液は、精製水で10倍希釈したのち、Ubest-30型分光光度計（日本分光株式会社）を使用して、波長271 nmにおける吸光度を測定した。これとは別に、錠剤を既知量の精製水で崩壊し、テオフィリンを溶解させ、その吸光度を100%として、各試料のサンプリング時間ごとの放出率を計算した。

続いて、溶出曲線の類似度を測定するため、次式から、similarity factor:  $f_2$ を算出した。

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ \left( 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{i=1}^n (F_i - S_i)^2 \right) \right]^{-1/2} \times 100 \right\}$$

なお、 $F_i$ 及び $S_i$ は、それぞれのサンプリング時間における試験製剤及び標準製剤の平均溶出率を表し、 $n$ はサンプリングの回数を表している。

また、分割した錠剤について、分割断面からの放出性を評価するために、シリコーン混和接着シール材TSE3941（モメンティブ・パフォーマンス・マテリアルズ・ジャパン合同会社）で分割断面以外の部分をコーティングして溶出試験を行った。なお、溶出試験中に、錠剤が動くことで溶出挙動に影響が出ることも考えられたため、コーティングした錠剤はガラス板に固定した条件で溶出試験を行った。

**3. 顕微鏡による断面観察** 走査型電子顕微鏡（Scanning Electron Microscope, SEM; JSM5600LV, 日本電子株式会社）及び走査型レーザー顕微鏡（Laser Scanning Microscope, LSM; 1LM21, レーザーテック株式会社）を用いて分割した断面の表面形状を観察した。試料を、割線に沿って分割し、溶出試験前と試験開始後4時間のものを試料とした。撮影した表面性状を評価するため、日本工業規格（JIS）で輪郭曲線パラメータの粗さパラメータとして定義されている中心線平均粗さ（Ra）、十点平均粗さ（Rz）を求めた。<sup>5)</sup>

## 結果及び考察

臨床の現場ではpersonalized medicationが行われており、半錠に分割して調剤することは少なくない。半錠にした際の溶出挙動を明らかにしておくことは、患者の薬効発現や薬物有害反応を把握する上で重要である。

本研究ではまず、テオフィリン徐放性製剤5品目について、分割の有無による薬物溶出性の変化を評価した。結果をFig. 1に示す。分割をしないで溶出試験を行った場合、24時間後のテオフィリンの溶出率は、製剤A、製剤B、製剤C、製剤D及び製剤Eで、それぞれ $76.5 \pm 1.3$ ,  $76.2 \pm 0.2$ ,  $57.7 \pm 0.2$ ,  $65.4 \pm 2.8$ 及び $68.6 \pm 0.4$ となった。各品目の性状について各添付文書より調べ比較した結果をTable 1に示す。表面積は、添付文書の直径と厚さから円柱として近似的に算出した。分割面積も添付

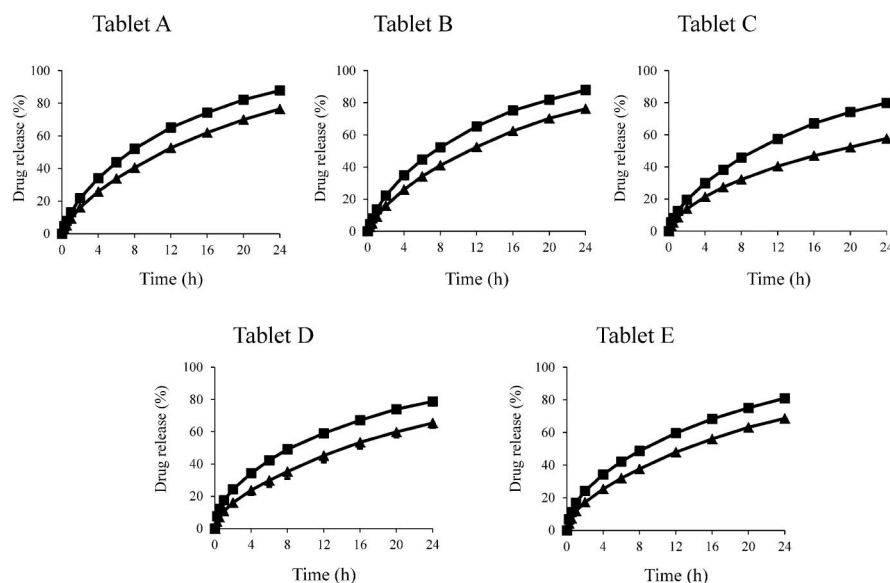


Fig. 1. Drug Release Profiles of Theophylline Sustained-release Tablets in Water

Each data point represents the mean  $\pm$  S.D. of three measurements. Whole tablet (▲) and two half tablets (■).

Table 1. Characteristics of Tested Theophylline Sustained-release Tablets

	Tablet A	Tablet B	Tablet C	Tablet D	Tablet E
Diameter (mm)	9.50	9.50	9.00	9.50	9.50
Thickness (mm)	2.80	2.80	3.10	2.70	2.70
Ingredient amount (mg)	200.00	200.00	200.00	200.00	200.00
Cross section (mm <sup>2</sup> )	26.60	26.60	27.90	25.65	25.65
Surface area (mm <sup>2</sup> )	225.22	225.22	214.78	222.23	222.23

Tablets A and B are original products, whereas Tablets C, D and E are generic drugs.

文書の直径と厚さから平面として算出した。分割なしで錠剤の表面積が最も大きいのは製剤 A 及び製剤 B であり、製剤 D 及び製剤 E、製剤 C と続く。この順序は分割をしない錠剤からの薬物溶出率と極めてよく一致していた。

続いて、それぞれの品目について分割前後で 24 時間後のテオフィリン溶出率を比較した。その結果、いずれの品目においても試験開始直後からテオフィリン溶出率は顕著に増大していた。24 時間後の溶出率を比較したところ、最も大きな変化がみられたのは、製剤 C で、分割前に比べ 38.4% 増加した。続いて、製剤 D (20.4%)、製剤 E (18.0%)、製剤 B (15.3%)、製剤 A (14.8%) の順で変化した。分割した断面は、元の錠剤の表面積の 11–13%

であり、増加した溶出率とほぼ一致している。このことから、錠剤を分割することで溶出性が増大したことにも、表面積の増大が深く係わっていると考えられる。また、このほかの理由としては、分割することで質量が減り溶出試験液中で攪拌により動き易くなり溶出が促進されたことなども考えられる。

製剤 C は分割した断面の面積が最も広く、分割することによってテオフィリンの溶出率が、著しく増大した。製剤 C からのテオフィリン溶出率は他の品目に比べて依然低かったものの、その差は、分割なしに比べて小さくなっていった (Fig. 1)。品目を区別せずに分割の有無による 24 時間後の溶出率を比較した結果では、分割した場合の値 ( $83.1 \pm 4.2\%$ ) の標準偏差が、分割なしのもの ( $68.9 \pm 7.4\%$ ) に比べて小さくなり、このため、今回の検討では、錠剤を分割することによって、品目間での薬物溶出挙動のばらつきが減少するとの結果が得られた。

続いて、溶出曲線の類似度を検討するため、 $f_2$  関数の値を算出し、Table 2 に各品目の溶出プロファイルの  $f_2$  関数の値をまとめた。今回、錠剤を分割することによる放出への影響を客観的に検討する指標として  $f_2$  関数を用いた。 $f_2$  関数は Moore らによって紹介され、2 つの溶出曲線の間の平均二乗差に反比例する。<sup>6-9)</sup> 試験製剤と標準製剤の溶出率の差の平均が 2%、5% 及び 10% であるとき、 $f_2$  関数の値はそれぞれ 82.5、65 及び 50 になる。U.S.

Food and Drug Administration (FDA) は、 $f_2$  関数の値が 50 から 100 にあるとき、2つの溶出プロファイルは同等であると定義している。<sup>10)</sup> それぞれの品目について、分割前後の溶出プロファイルを  $f_2$  関数の値によって評価した。その結果、製剤 C と製剤 D では、 $f_2$  関数の値が 50 以下となり、錠剤を分割することでその薬物溶出挙動が著しく変化することが明らかになった。

続いて、品目の違い及び分割の有無による薬物溶出挙動への影響の度合いをより明確にするため、4、12 及び 24 時間後における薬物溶出率について二元配置分散分析を行った (Table 3)。解析結果より、どちらの要因も溶出試験の初期から終了にかけて、

溶出率に高度に影響すること ( $p < 0.001$ ) が明らかになった。また、各要因の  $F$  値は時間の経過とともに増大し、さらに両者の交互作用にも有意差がみられるようになった。これらのことから、いずれの要因による影響も時間の経過とともに顕著にあらわれることが明らかになった。さらに、 $F$  値を比較して要因同士の溶出率への寄与を比較したところ、いずれの実験点においても、分割による効果の方が品目の違いによるものよりも著しく高い値を示した。このため、錠剤からの薬物溶出挙動には、分割による効果の方が品目の違いによるものよりも強いことが明らかになった。

以上のように、錠剤からの薬物溶出挙動に分割の有無が大きく影響することが明らかとなった。そこで、Table 2 において、分割前後の溶出曲線の類似性が最も高かった製剤 A ( $f_2 = 51.6$ ) と最も低かった製剤 C ( $f_2 = 42.9$ ) を用いて、分割断面からの放出プロファイルを評価した。なお、この検討では、錠剤を分割後、分割面以外の部分をシリコーン混和接着シール材でコーティングし、試料とした。錠剤はガラス板に固定して、動きを抑えることで、断面以外から薬物溶出が起こらず、断面からの溶出を評価できるものと仮定した。それらの薬物溶出挙

Table 2. Similarity Factor ( $f_2$ ) of Theophylline Sustained-release Tablets

Tablets	$f_2^a$
A	51.6
B	51.0
C	42.9
D	47.6
E	51.1

<sup>a</sup> Whole and divided tablets were employed as reference and test tablet, respectively.

Table 3. ANOVA Results: Tables for Accumulative Release Amount of Theophylline at Designated Intervals

4 h		Degrees of freedom	Mean square	Observed $F$ value	$p$ value
A	Effect of difference in test tablets	4	87.1	17.8	<0.001
B	Effect of dividing process	1	606.0	496.3	<0.001
A × B		4	5.1	1.0	0.407
12 h		Degrees of freedom	Mean square	Observed $F$ value	$p$ value
A	Effect of difference in test tablets	4	454.2	49.0	<0.001
B	Effect of dividing process	1	1379.2	594.8	<0.001
A × B		4	26.5	2.9	0.051
24 h		Degrees of freedom	Mean square	Observed $F$ value	$p$ value
A	Effect of difference in test tablets	4	856.3	161.5	<0.001
B	Effect of dividing process	1	1510.1	1138.9	<0.001
A × B		4	123.8	23.3	<0.001

動を Fig. 2 に示す。製剤 A 及び製剤 C の分割断面からの溶出挙動は極めてよく一致しており、24 時間後のテオフィリン溶出率はそれぞれ 23.4% 及び 22.8% であった。この結果を Fig. 1 と比較したところ、製剤 C では、分割の有無による 24 時間後のテオフィリン溶出率の差は 22.2% と、Fig. 2 で示された分割断面からの溶出率とほぼ一致した。これに対し、製剤 A の分割の有無に伴う 24 時間後の溶出率の差 (11.3%) は、Fig. 2 でみられた分割断面からのものよりも低い値であった。製剤 A の場合、分割していない錠剤でも 24 時間後の溶出率は、76.5% と既に高値を示しており、このため、分割により

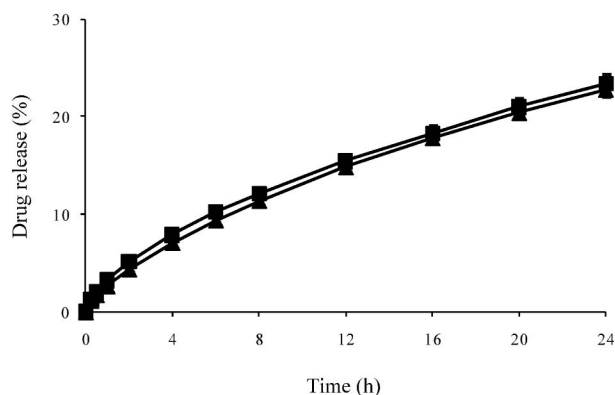


Fig. 2. Drug Release Profiles of Tablets A and C Coated with Silicon Seal Material

Each data point represents the mean  $\pm$  S.D. of six measurements. Tablet A (■) and Tablet C (▲).

増大した表面積の影響があらわれ難かったことが考えられる。

続いて、分割面のミクロな形状の違いについて検討した。溶出試験開始から 4 時間後の製剤 A と製剤 C の分割面を、SEM 及び LSM によって観察した。本研究ではさらに、表面粗さの指標である Ra 及び Rz を算出して比較を行った。SEM による画像を Fig. 3 に、LSM による画像を Fig. 4 に、表面粗さの値を Table 4 に示す。SEM 及び LSM 画像より、4 時間溶出試験を行った後では、製剤 A、製剤 C とともに断面に空洞が認められた。Ra 及び Rz の値の変化を見ると、溶出試験前では、いずれの値も製剤 A の方が製剤 C よりも大きく、断面がより粗いことが分かる。一方、溶出試験 4 時間後では、製剤 C の値が大きく増大し、製剤 A よりも粗い断面へと変化した。時間とともに表面が崩壊し、細孔が生じて、断面積の増加が起こったと考えられる。今

Table 4. Change in the Roughness of the Cross Sectioning of the Surface of the Tablets by 4 h Dissolution Test

	Tablet A		Tablet C	
	0 h	4 h	0 h	4 h
10-point average roughness, Rz ( $\mu\text{m}$ )	515.12	607.95	422.98	632.82
Calculated average roughness, Ra ( $\mu\text{m}$ )	42.63	50.55	26.94	86.67

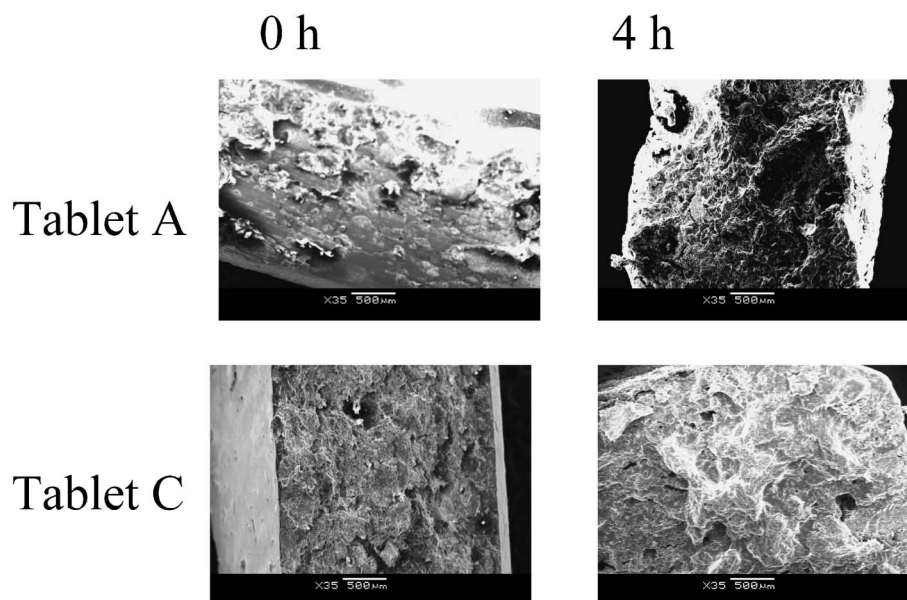


Fig. 3. SEM Images of Cross Sectioning of the Surface of Test Tablets after Dissolution Test

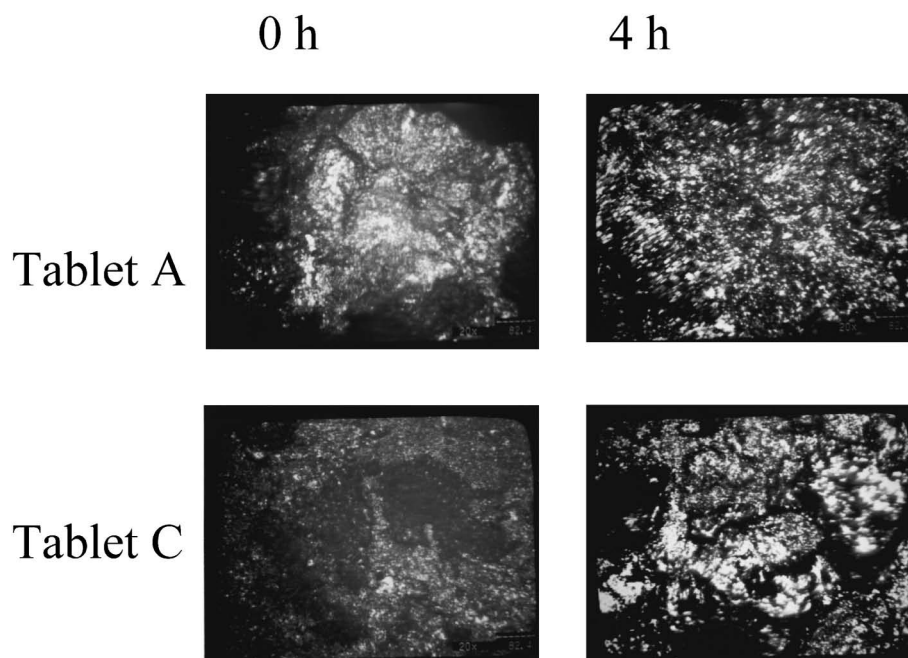


Fig. 4. LSM Images of Cross Sectioning of the Surface of Test Tablets after Dissolution Test

回の検討では、直接的な関与を示す結果は得られなかったものの、このような断面の形状変化も分割に伴う溶出挙動の変化の1つの要因になり得ると考えられる。

本研究により、錠剤を分割することで、その薬物溶出挙動が大きく変化することが明らかになった。テオフィリン徐放性製剤のように溶出挙動が厳格に制御されるべき製剤であっても、臨床では分割して処方することが頻繁に行われている。様々なテオフィリン徐放性製剤について、分割に伴う薬物溶出挙動を詳細に検討した本研究は、効果や副作用発現の予測、ジェネリック医薬品や同効薬への薬剤の切り替え時期を考慮する上で、有意義な知見になると考えられる。

#### REFERENCES

- 1) Ministry of Health, Labour and Welfare, Annual Report on the Survey of Pharmaceutical Industry Productions, 2009.
- 2) Ito A., Fukumuro K., Miura S., Hayakawa E., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **25**, 231–238 (1999).
- 3) Yoshii N., Matsumura H., Hayase N., Ohtaki K., Hara C., Awaya T., Matsuno Y., Fujisawa Y., Matsubara K., *Prog. Med.*, **29**, 3061–3066 (2009).
- 4) Hendeles L., Weinberger M. M., “Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring,” Vol. I, eds. by Taylor W. J., Finn A. L., Gross Townsend Frank Inc., New York, 1981, pp. 31–66.
- 5) JIS B 0601: 1994.
- 6) Moore J. W., Flanner H. H., *Pharm. Tech.*, **20**, 64–74 (1996).
- 7) Polli J. E., Rekhi G. S., Augsburger L. L., Shah V. P., *J. Pharm. Sci.*, **86**, 690–700 (1997).
- 8) Shah V. P., Tsong Y., Sathe P., Liu J. P., *Pharm. Res.*, **15**, 889–896 (1998).
- 9) Kikuchi S., Takayama K., *Int. J. Pharm.*, **386**, 149–155 (2010).
- 10) U. S. Food and Drug Administration (FDA), “Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms,” FDA, Rockville, 1997.