

溶出試験法によるテオフィリン徐放製剤間の放出特性の比較 —喘息患者のテオフィリン療法適正化への情報提供をめざして—

技術センター 医学部等部門

総合薬学科技術班 池田 佳代

IKEDA Kayo : Department of Clinical Pharmacotherapy, Division of Clinical Pharmacotherapeutics, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University

1. はじめに

錠剤・カプセル剤・散剤など内服用の固形製剤は、薬効を持つ主成分と錠剤等の形に形成するための賦形剤・コーティング剤等の構成成分に大別される。錠剤などの固形製剤を内服すると、まず胃に到達し、強酸性の胃液中で崩壊・溶解する。さらに徐々に主成分が放出されるよう工夫された徐放性製剤では、長時間薬効を持続させるために腸でも溶解する。製剤から溶出した主成分が腸より吸収され、循環血液中に入り、標的臓器に到達してはじめて、薬効を現わす。標的臓器中の薬物濃度は血中薬物濃度に

依存し、血中薬物濃度は吸収された薬物量に依存する。吸収薬物量は溶出された薬物量に依存するため、薬物の溶出過程が律速となる重要な過程である。

溶出試験法は内服用の固形製剤からの主成分の溶出動態を試験する方法である。溶出試験器を図1に示す。主として溶出試験法のパドル法と呼ばれる試験法に用いる装置である。試験方法としては、37℃に温めた水浴中にガラス容器を入れ、これに試験液（胃液・腸液に相当するもの）と錠剤を入れる。パドル（攪拌翼）で攪拌しながら経時的に試験液をサンプリングし、溶出した主成分を測定する。

今回紹介するテオフィリンは、慢性気管支喘息の治療薬として用いられ、治療有効血中濃度（10-20 $\mu\text{g/mL}$ ）と有害事象の起こり得る中毒域血中濃度（中毒域： $>20 \mu\text{g/mL}$ 、特に重篤な中毒域： $>30 \mu\text{g/mL}$ ）が近接している医薬品である。中毒症状としては、悪心、嘔吐、頭痛、不眠症状を呈し、重症になれば頻脈や心房細動、さらには昏睡に至ることもある。従って、血中濃度の急激な上昇に注意する必要がある、適切な服薬管理を行う必要性が高い医薬品である。

徐放性テオフィリン製剤は主成分のテオフィリンが徐々に溶出され、その効果が長時間持続するよう工夫された製剤であり、複数の製薬会社により市販されている。承認時には製造方法・品質規格の基準しか決められておらず、実際的な様々な状況を想定したデータはない。しかし主成分の放出システムは製剤ごとに異なり、服用



図1 溶出試験器
(Toyama TMB-81, Japan)

時の様々な状況においては、様々な溶出挙動をとると予想される。この製剤間の溶出特性が、治療結果に影響を与える可能性もある。従って、製剤からのテオフィリンの溶出を比較検討する事で、服用に際しての注意点などの情報を提供できると考えた。今回1日2回服用型の製剤2剤と1日1回服用型の製剤1剤について比較検討した結果の一部を紹介する。

2. 試験製剤

製剤A, Bおよび製剤Cの特徴を表1に示す。A, Bはともに1日2回・朝及び就寝前服用、Cは1日1回・就寝前服用と、用法が定められている。従って、製剤A, Bおよび製剤Cは1日テオフィリン投与量としては同じ200mgとなる。

表1. 試験製剤の特徴

	A	B	C
用法	1日2回・朝及び就寝前服用	1日2回・朝及び就寝前服用	1日1回・就寝前服用
テオフィリン含量	100mg	100mg	200mg
錠剤の大きさ	直径: 8.1 mm 厚さ: 4.2 mm 重量: 235 mg	直径: 9.6 mm 厚さ: 3.9 mm 重量: 300 mg	直径: 9.5 mm 厚さ: 2.8 mm
割線*1	なし	あり	あり
その他		飲みにくい場合には割線で2分して経口投与という記載あり。	
製剤の放出システム	徐放性顆粒を錠剤の形にまとめたもの	速放性部分と徐放性顆粒とを打錠した製剤。速放性部分が溶出した後、徐放性顆粒から溶出される。	均一な網目構造のマトリックスの中に主薬が入っている。外液が浸透することで錠剤が膨潤し、徐々に主薬が溶出される。

*1: 半錠に割りやすくするために錠剤に入っている切れ目

3. 試験方法

図1に示す溶出試験器を用い実験を行った。

ガラス容器中に試験液900mLを入れ、37°Cに加温した。試験液には、日本薬局方¹⁾規定の第1液(塩化ナトリウム2.0gに塩酸7.0mLおよび水を加えて溶かし1000mLとした、pH約1.2)を用いた。攪拌速度50rpmでパドルを攪拌し、経時的に試験液を1mLずつ4時間後まで採取した。固形食の平均胃排出時間が約90分であることより、テオフィリンの溶出挙動は4時間までを比較した。この溶液中のテオフィリン含量を高速液体クロマトグラフ法(HPLC)により求めた。HPLCの条件は、カラム: Waters Symmetry 5 μ 46 mm \times 150 mm, 移動相: 10 mM酢酸ナトリウム緩衝液(pH5.0): メタノール=3:1, カラム温度: 40°C, 流速: 1 mL/min, 検出波長: 273 nm 視外部吸収である(保持時間: 3.8 min)。

4. 結果及び考察

製剤間の放出特性の差異について

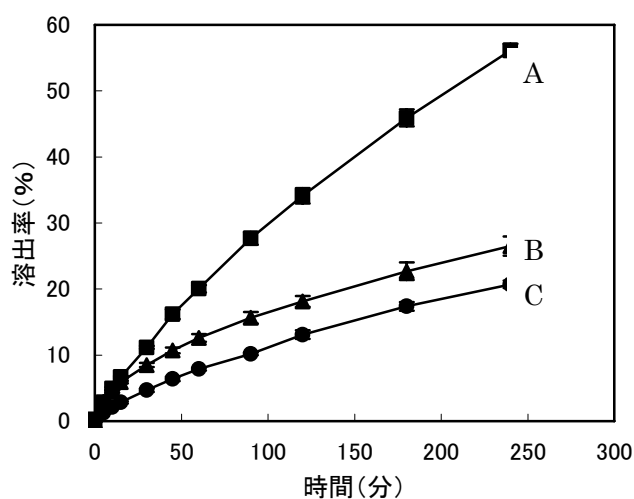


図2. 製剤A, B, Cの溶出試験

pH1.2, 50rpm

■: A, ▲: B, ●: C

mean \pm SE (n=3)

製剤A, BおよびCについて胃液に相当する第1液(試験方法参照)で溶出試験を行った結果を図2に示す。本試験結果より、製剤によって溶出率が大きく異なった。特定の製剤で長期間喘息をコントロールしていた患者を、何らか

の事情で他の製剤へ切り替える際には、溶出率の変化に注意する必要があると考えられた。例えば、製剤 B から A に切り替えた患者は血中濃度が高くなりすぎ中毒となる可能性があり、製剤 A から B に切り替えた患者は血中濃度が低くなり治療効果が落ちる可能性がある。C は 200mg 製剤であるので、濃度で比較するとこの図の 2 倍の高さにプロットしたものに相当し、製剤 A と B の中間に位置することとなった。

徐放性製剤を砕いても大丈夫か？

錠剤にはいろいろな製剤がある。例えば口腔崩壊錠は口腔内で砕いて飲んでよい。徐放性製剤は徐々に溶出されるよう何らかの工夫がなされた製剤であるため砕いて服用しない方がよいと思われるが、半錠に割るための割線の入っている製剤も多い。その中でも製剤 B は「飲みにくい場合には割線で 2 分して経口投与」との記載が添付文書の適用上の注意にある。そこで、錠剤を半錠、1/4 錠に割った場合の溶出試験を行った (図 3-1~図 3-3)。

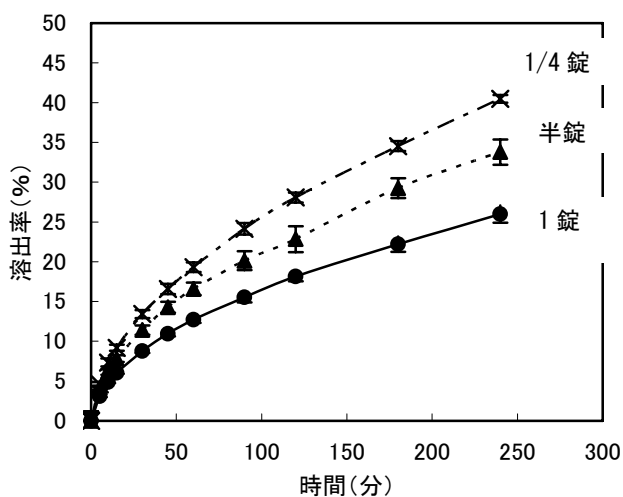


図 3-1. 製剤 B の溶出試験

pH1.2, 50rpm
 ×, 破線: 1/4 錠×4
 ▲, 点線: 半錠×2
 ●, 実線: 1 錠
 mean ± SE (n=3)

製剤 B では、錠剤を半錠さらに 1/4 錠にするに従って、溶出率が増加し (図 3-1) した。「割線で 2 分して経口投与」という記載があるにもかかわらず、そのまま服用した時と割線で 2 分して服用した時で溶出率が異なることが分かった。

一方、割線もなく錠剤も小さい製剤 A では半錠さらに 1/4 錠としても溶出率に大きな違いは見られなかった (図 3-2)。製剤 A は徐放性顆粒を錠剤の形にまとめたものであり、試験液中に入れると速やかに顆粒状になり、徐放性顆粒として溶出していると考えられた。従って、半錠さらに 1/4 錠としても影響が少なかったものと考えられた。

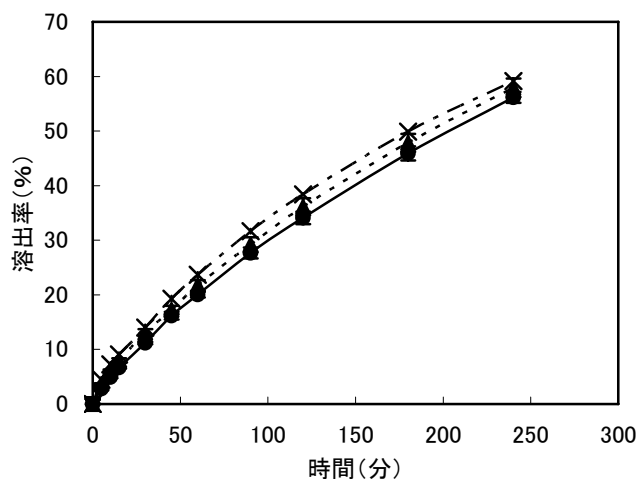


図 3-2. 製剤 A の溶出試験

pH1.2, 50rpm
 ×, 破線: 1/4 錠×4
 ▲, 点線: 半錠×2
 ●, 実線: 1 錠
 mean ± SE (n=3)

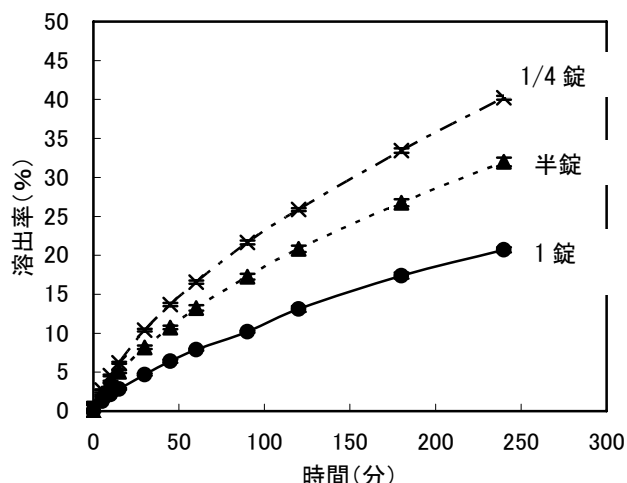


図 3-3. 製剤 C の溶出試験

pH1.2, 50rpm

×, 破線: 1/4錠×4

▲, 点線: 半錠×2

●, 実線: 1錠

mean±SE (n=3)

製剤 C は網目状のマトリックスから主成分が溶出される仕組みとなっており、半錠さらに 1/4 錠とすることで、マトリックスと溶出液の接する表面積が増加し、溶出率が増加したものと考えられた (図 3-3)。

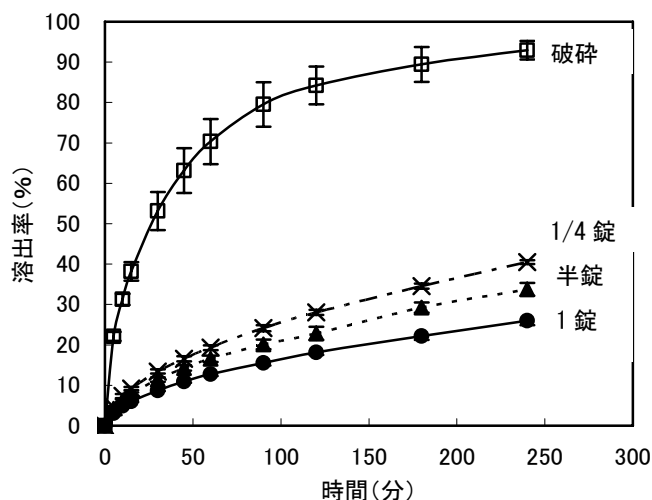


図 4. 製剤 B の溶出試験

pH1.2, 50rpm

□, 実線: 粉碎

×, 破線: 1/4錠×4

▲, 点線: 半錠×2

●, 実線: 1錠

mean±SE (n=3)

従って、製剤 B と製剤 C は半錠や 1/4 錠にして服用すると 1 錠投与時よりも血中濃度が高くなる可能性があることが示唆されたが、製剤 A ではその可能性はないと考えられた。

さらに小さく砕いた場合にテオフィリンの溶出動態がどのように変化するか、との疑問が生じた。そこで、製剤 B について顆粒状程度の大きさに砕いて溶出率を検討した (図 4)。砕き方の程度にも依存するが、溶出速度が大きく上昇した。従って、飲みにくい等の理由で粉碎することや、口中で噛み砕くことは避けるべきであるとの結論に達した。

5. まとめ

以上述べてきたように、溶出試験を用い製剤の溶出特性を明らかにすることで、医師が薬を処方する際や、薬剤師が服薬指導をする際に役立つ情報が提供できると考えている。現在、主成分は同一であるが、製剤特性の異なる多くの製剤が市販されている。それらの特性を明らかにすることで、より効果的で、より安全な薬物療法が可能となる。今後さらにデータを蓄積してゆき、医療に貢献したいと考えている。また、医療現場で働いている薬剤師にとって、どのようなデータが必要とされているのか議論を交わしていきたいとも考えている。

6. 謝辞

本実験は広島大学大学院医歯薬学総合研究科展開医科学専攻病態薬物治療学講座臨床薬物治療学研究室(森川研究室)で行ったものであり、ご指導を賜りました、森川則文教授、猪川和朗講師に深く感謝いたします。

参考文献

- 1) 厚生労働省 (2001) 溶出試験法 第十四改正 日本薬局方: 101-104