

◎原 著

薬物の溶出に及ぼす温泉水の影響 (第1報)

—アミノフィリン製剤およびテオフィリン徐放製剤について—

三牧 祐一, 藤井 義博, 古野 勝志¹⁾, 五味田 裕¹⁾,
荒木 泰典¹⁾, 谷崎 勝朗²⁾

岡山大学医学部附属病院三朝分院薬剤室

¹⁾岡山大学医学部附属病院薬剤部²⁾岡山大学医学部附属病院三朝分院内科

要旨: 薬物のbioavailabilityに影響する因子の一つとして, 製剤からの薬物の溶出速度が考えられる。今回, 温泉水による薬物溶出への影響を知る目的で, 気管支喘息治療薬のアミノフィリン製剤およびテオフィリン徐放製剤の溶出挙動について検討した。溶出試験は第12改正日本薬局方に従い, 第1法(回転バスケット法)および第2法(パドル法)で行い, 試験液を蒸留水および三朝温泉水として両者の溶出挙動を比較した。アミノフィリン製剤では, 10分後まで温泉水の方が有意に高い溶出率を示した。また, テオフィリン徐放製剤においても温泉水が8時間後まで蒸留水に比べて有意に高い溶出率を示した。以上の結果より, アミノフィリン製剤およびテオフィリン徐放製剤は温泉水により薬物の溶出が促進されることが示唆された。

索引用語: 溶出試験, 温泉水, 気管支喘息治療薬

Key words: Dissolution test, Spring water, Bronchial asthma therapeutic drug

はじめに

三朝温泉は含放射能—ナトリウム—塩化物・炭酸水素塩泉に属し, 気管支喘息, 慢性消化器疾患および慢性関節リウマチなどの温泉療法に應用されている¹⁻³⁾。岡山大学医学部附属病院三朝分院においては温泉浴, 温泉プール水泳訓練, 吸入療法, 鈣泥湿布療法, 治療浴, 熱気浴および呼吸体操等を組み合わせた複合温泉療法が行われている^{4, 5)}。さらに温泉療法の一環として, 温泉水含有成分の化学・薬理作用に基づき温泉水を飲用する飲泉療法がなされている^{3, 6)}。

薬物の吸収および生物学的利用率(bioavailability)は消化管内での薬物の溶出速度に大きく

依存し, その適正な溶出特性は製剤の有効性に重要な因子となっている。よって薬物の溶出は, bioavailabilityを予測する手段として重要視されている⁷⁾。一方, 温泉水で薬物を服用すると薬物の吸収が促進されることが報告されている⁸⁾。

そこで著者らは, 温泉水による薬物溶出へ及ぼす影響について, 気管支喘息治療薬として広く用いられているアミノフィリン製剤およびテオフィリン徐放製剤の溶出挙動を検討した。

実験方法

1. 試料

実験に使用した試料はアミノフィリン製剤のネオフィリン100mg錠(エーザイ, Lot. 2906), テオフィリン徐放製剤のテオドール100mg錠(三菱

化成一日研化学, Lot. DM3) およびスロービッド100mgカプセル (日本アップジョン, Lot. EH086) である。

2. 使用装置

溶出試験器は富山産業TMB-8型を用い, 試料濃度の測定は日立7010形分光光度計を使用した。

3. 溶出試験方法

溶出試験は第12改正日本薬局方の溶出試験法に準じて, アミノフィリン製剤については第2法(パドル法)で, テオフィリン徐放製剤については第1法(回転バスケット法)で行った。各々の試料を1個ずつ溶出試験器に入れ, 試験液として蒸留水および三朝温泉水(含放射能—ナトリウム—塩化物・炭酸水素塩)を用いた。試験液量を900ml, 回転数100rpmおよび恒温槽の温度を $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に設定し, アミノフィリン製剤については60分後まで, およびテオフィリン徐放製剤については8時間後まで溶出液を一定時間ごとに3mlを採取した。なお液量を一定に保つため直ちに同量の試験液を補充した。採取した溶出液は10 μm のフィルター(Fine Filter F)でろ過し, その後試料濃度を分光光度計にて吸光度を測定した。各試料ごとに6個ずつ試験を実施した。

結果

1. ネオフィリン錠の溶出に及ぼす温泉水の影響
アミノフィリン製剤であるネオフィリン錠の蒸留水および温泉水での溶出曲線を図1に示す。

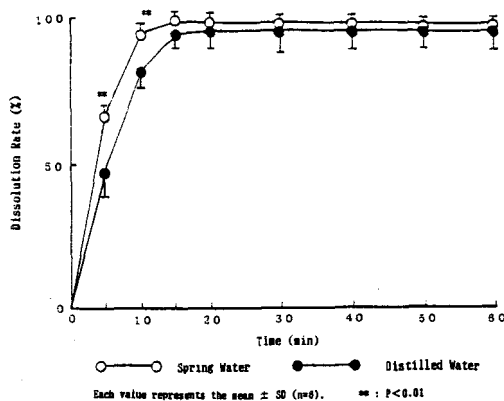


図1 ネオフィリン錠の溶出に及ぼす温泉水の影響

蒸留水での溶出率は試験開始5分後で46%, 10分後で81%であったが, 温泉水では5分後で66%, 10分後で94%溶出した。5および10分後の溶出率は, 温泉水の方が蒸留水より有意に高かった。(それぞれ $P < 0.01$)。

2. テオドール錠およびスロービッドカプセルの溶出に及ぼす温泉水の影響

テオフィリン徐放製剤であるテオドール錠およびスロービッドカプセルの蒸留水と温泉水での溶出曲線を図2および3に示す。

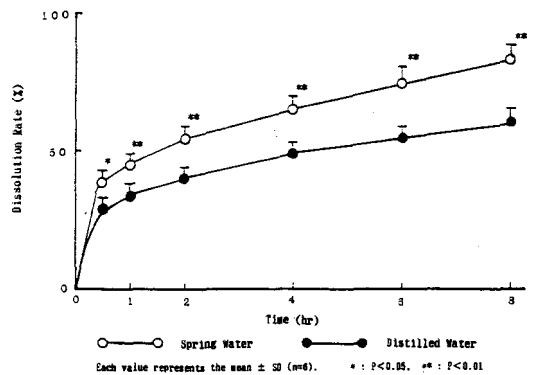


図2 テオドール錠の溶出に及ぼす温泉水の影響

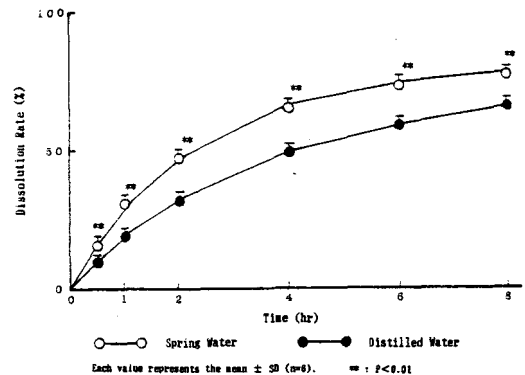


図3 スロービッドカプセルの溶出に及ぼす温泉水の影響

テオドール錠の蒸留水での溶出は, 試験開始30分で28%, 2時間で40%および8時間では61%であったが, 温泉水での溶出は30分で38%, 2時間で53%および8時間で80%と温泉水での溶出率の方が高かった。温泉水と蒸留水間の試験開始30分

から8時間後までの各溶出率において有意性が認められた(30分後, $P < 0.05$; 1~8時間後, それぞれ $P < 0.01$)。50%溶出時間は蒸留水で5時間, 温泉水1.5時間であった。

スロービッドカプセルの溶出率は, 8時間後では蒸留水66%に対し温泉水78%となり, 試験開始30分から8時間までの各溶出率は, 温泉水の方が有意に高い溶出率を示した(30分~8時間後までの各時間, $P < 0.01$)。50%溶出時間は蒸留水で4時間, 温泉水2.5時間であった。

3. テオドール錠およびスロービッドカプセルの溶出の比較

図4および5に, テオドール錠およびスロービッドカプセルの蒸留水と温泉水での溶出状態の比較を示す。

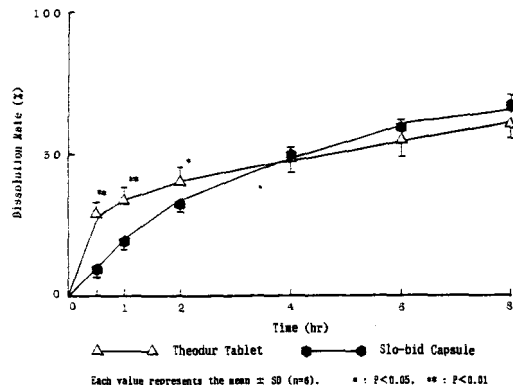


図4 蒸留水におけるテオドール錠とスロービッドカプセルの溶出比較

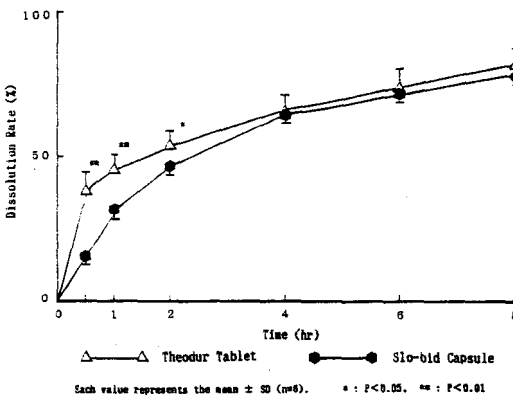


図5 温泉水におけるテオドール錠とスロービッドカプセルの溶出比較

1) 蒸留水

テオドール錠の溶出率が2時間後まではスロービッドカプセルに比べて有意(30分および1時間後, $P < 0.01$; 2時間後, $P < 0.05$)に高く, その後溶出率の大きな差異はなかった。蒸留水での8時間後のテオドール錠およびスロービッドカプセルの溶出率は61~66%であった(図4)。

2) 温泉水

蒸留水と同様に, 温泉水でもテオドール錠の溶出率が2時間後まではスロービッドカプセルに比べて有意(30分および1時間後, $P < 0.01$; 2時間後, $P < 0.05$)に高く, その後溶出率の大きな差異はなかった。温泉水での8時間後のテオドール錠およびスロービッドカプセルの溶出率は78~80%であった(図5)。

考 察

岡山大学医学部附属病院三朝分院の温泉水は, 表1に示す成分を主とする泉質を有し⁸⁾, 呼吸器系および消化器系疾患において飲泉療法が行われている。温泉水を飲泉することによる生体側の反応については, 胃粘膜血流を改善する作用, 胃排泄機能に対して調整的作用および胃運動機能異常の改善効果があることが報告されている^{3, 9)}。

表1 三朝温泉水の化学成分

Cation			Anion		
mg/kg	millival	millivalX	mg/kg	millival	millivalX
Na ⁺	325.5	14.16	Cl ⁻	379.6	11.22
K ⁺	17.2	0.44	SO ₄ ²⁻	134.5	2.80
Ca ²⁺	28.0	1.30	HCO ₃ ⁻	197.6	1.24
Mg ²⁺	1.0	0.25		711.7	17.26
Mn ²⁺	0.2	0.01			100.00
	371.9	16.16			100.00

Zn : 214.9 Bq
(15.85 Nache E.)
Zn : 396.4 mBq

Zn-Na-Cl springs pH : 6.84 Specific gravity : 1.0007
Evaporated residue : 1116mg/kg

一方, 薬物の放出速度は蠕動運動およびpHなどの消化管の条件変化や食物の種類によって大きな影響を受けることが知られている¹⁰⁾。また, 薬物のbioavailabilityは製剤からの薬物の溶出速度に影響され, これは薬効の差につながると考えられている。

今回, 温泉水による薬物の溶出を蒸留水と比較検討した結果, 錠剤のアミノフィリン製剤では試験開始10分後まで, および徐放剤のテオフィリン製剤では8時間後まで蒸留水に比べて温泉水の方が有意に高い溶出率を示した。

テオフィリン徐放剤の溶出については, 製剤設計上テオフィリンの放出を緩徐にしたものであり, 単に溶出率が高いと言うことは問題である。しかし, 温泉水でのテオフィリン徐放剤の溶出曲線のみを限り緩徐に薬物を放出し, 8時間後でも78~80%の溶出率であり, 製剤設計を損なっていないと考えられる。むしろ, 温泉水が蒸留水に比べて溶出率を高めていることは, 薬物の吸収およびbioavailabilityを高めることが示唆される。

テオフィリン徐放剤のテオドール錠とスロビッドカプセルの溶出比較においては, テオドール錠の方が2時間後まで溶出が速いことが認められた。このことについては, テオドール錠は速効性顆粒と徐放性顆粒を混合した製剤であり, スロビッドカプセルは, セルロース様の透過性膜の孔によりマトリックス中のテオフィリンの放出を制御している¹⁾ことから製剤設計の差異であると考えられる。

今回の結果より, 三朝温泉水は薬物の溶出率を高める作用があり, 飲泉することによる生体側の要因も加わって, 薬物を温泉水で服用することは薬物の有効性を高めることが示唆された。今後, 温泉水での薬物の溶出と生体血中濃度との関係についての検討も必要と考えられる。

文 献

1. 谷崎勝朗, 周藤真康, 貴谷 光, 他: 慢性呼吸器疾患の温泉療法—1989年度入院症例を対象に—, 環境病態研報告, 60: 7-15, 1989.
2. Tanizaki Y, Kitani H, Okazaki M, et al. Action mechanisms of complex spa therapy on steroid-dependent asthma. Annual Reports of Misasa Medical Branch, Okayama University Medical School 63: 1-6, 1992.
3. 田中淳太郎, 妹尾敏伸, 松本秀次, 石橋忠明, 越智浩二, 原田英雄: 胃粘膜血流に及ぼす温泉水の効果—長期連日飲泉の効果—, 環境病態研報告, 60: 1-5, 1989.
4. 谷崎勝朗: 現代医療における温泉療法の意義とその社会的要請, 岡大三朝分院研究報告, 63: 110-116, 1992.
5. 御船尚志, 草浦康浩, 本家尚子, 他: 気管支喘息における温泉療法の臨床効果とその特徴, 岡大三朝分院研究報告, 63: 7-13, 1992.
6. 阿岸祐幸, 美甘 達, 金井哲伸: 現代の温泉療法, 薬局, 41: 889-897, 1990.
7. 溶出試験法, 第12改正日本薬局方解説書, 広川書店, 東京, 1991, 458-470.
8. 岡本輝子, 平尾光宏, 古野勝志: 温泉水飲用の薬物吸収におよぼす影響 (インドメタシン, アスピリンの場合), 岡山大学温泉研究所報告, 52: 45-50, 1982.
9. 田中淳太郎, 妹尾敏伸, 松本秀次, 越智浩二, 原田英雄: 消化器疾患における飲泉療法の再評価, 環境病態研報告, 61: 73-78, 1990.
10. 武田 寧: 徐放性製剤 (経口投与製剤) の設計および評価に関するガイドラインについて, 医薬品研究, 19: 777-783, 1988.
11. 長谷川高明, 葛谷孝文, 鍋島俊隆: テオフィリンTDMの意義, 薬局, 42: 219-225, 1991.

Effects of the spring water on the dissolution of aminophylline tablet and theophylline sustained-release preparations

Yuichi Mimaki, Yoshihiro Fujii, Katsushi Furuno¹⁾, Yutaka Gomita²⁾, Yasunori Araki¹⁾ and Yoshiro Tanizaki²⁾

Division of Pharmacy, Misasa Medical Branch. ¹⁾Department of Hospital Pharmacy, ²⁾Division of Medicine, Misasa Medical Branch, Okayama University Medical School.

The dissolutions of aminophylline tablet and theophylline sustained-release preparat-

tions in Misasa spring water were examined using the rotating basket and paddle methods. The dissolution rate of aminophylline tablet with the spring water was higher than that with distilled water from starting to 10 min after the test.

In theophylline sustained-release preparations, the spring water showed a facilitation on the dissolution rate in comparison to the distilled water for 8 hours after the test.

These results indicate that the spring water enhanced the releasing rates of aminophylline tablet and theophylline sustained-release preparations.