Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

(Jpn. J. Hosp. Pharm. 26(5) 550 — 554 (2000))

テオフィリン徐放性製剤の溶出性に及ぼす牛乳の影響

高橋 明*†1, 斎藤邦人†1, 村田 亮†2, 田中頼久†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 Milk on Dissolution of Theophylline Sustained-Release Preparations

AKIRA TAKAHASHI*†1, KUNIHITO SAITO†1, RYO MURATA†2 and YORIHISA TANAKA†2
Department of Pharmacy, Tohoku Rousai Hospital†1
Department of Pharmaceutics, Tohoku Pharmaceutical University†2

(Received March 16, 2000
Accepted June 26, 2000)

THEODUR® Tablets 100 (TDR·T) and THEODUR® Dry Syrup 20% (TDR·DS) are sustained-release preparations of theophylline. The dissolution test was used to examine the effects of TDR·T and TDR·DS soaked with milk on the release of theophylline from these preparations. The dissolution of theophylline from TDR·T soaked with milk was slower than that of the control thus indicating a delay in the release of theophylline. Milk did not affect the dissolution of theophylline from TDR·DS. In conclusion, the difference between the structures of TDR·T and TDR·DS seemed to produce differences in the dissolution of theophylline soaked with milk. Accordingly, patients are recommended to take TDR·T with water and not with milk.

Key words —— theophylline, dissolution, sustained-release preparations, tablets, dry syrup, milk

緒 言

テオフィリンは，気管支喘息の治療薬として広く用いられているが，有効血中濃度の範囲は10～20 μg/mL[1]ときわめて狭く，投与量の設定が難しい薬物とされている．そこでテオフィリンの有効血中濃度を持続する徐放性製剤のテオドール®錠100（以下，TDR・Tと略す）およびテオロング®錠などが用いられている．TDR・Tなどは，1日1回または2回の投与で血中テオフィリン濃度を常時有効量に保つ「Round The Clock（RTC）療法」[2]に適した気管支喘息などの治療薬として広く普及するに至っている．また，TDR・Tの医薬品インタビューフォームには，適用上の注意としてTDR・Tを服用する際には水とともに経口投与することが記載されている[3]．さらに，TDR・Tを牛乳で服用すると，水で服用した場合と比較して血中濃度が低下した症例が報告されている[4]．TDR・Tは酢酸フタル酸セルロース（CAP）の腸溶性コーティング剤を徐放性顆粒の剤皮に用

†1 仙台市青葉区台原4-3-21；4-3-21, Dainohara, Aoba-ku, Sendai-shi, 981-8563 Japan
†2 仙台市青葉区小松島4-4-1；4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai-shi, 981-8558 Japan

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

いているが，CAPは牛乳に浸漬しておくと，剤皮に影響を及ぼすことが知られている[5]．そこで，TDR・Tおよび剤形の異なるテオドール®ドライシロップ（以下，TDR・DSと略す）のテオフィリンの溶出性に及ぼす牛乳の影響を検討した．実験方法は，両製剤を牛乳に浸漬後の溶出試験を行い，テオフィリンの溶出性に対する評価を行った．

実験の部

1．試料および材料

テオフィリンは試薬特級品（ナカライテスク(株)）を用い，テオドール®錠100は（日研化学(株)Lot MH 3），テオドール®ドライシロップは（日研化学(株)Lot MG 9）を用い，また牛乳は雪印乳業製の牛乳（無脂乳固形分8.3%以上，乳脂肪分3.5%以上，Na 53mg/100mL，Ca 113.5mg/100mL）および低脂肪乳（無脂乳固形分10%，乳脂肪分1.0%，Na 50mg/100mL，Ca 225mg/mL）を使用した．

2．溶出試験

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)）を用い液温37.0±0.5℃，回転数100rpmで行った．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．

3．テオフィリン溶出量測定

1）TDR・Tにおける牛乳および低脂肪乳の影響

TDR・T100を1錠シンカーに入れ37℃の牛乳，低脂肪乳および水に10min浸漬後[6]，溶出試験を行った．試料はピンセットを用いて溶出試験器内に移した後，240minまで採取し，孔径0.45μm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，ろ液の波長271nmにおける紫外部吸光度を分光光度計（UltrospecⅢ）で測定し，あらかじめ作成しておいた検量線よりテオフィリン溶出量を算出した．なお，実験は同ロットのものについて3回行いテオフィリン量の平均値を算出した．

2）TDR・Tにおける牛乳および日局13崩壊試験法第1液の影響

TDR・T100を1錠シンカーに入れ37℃の牛乳に10min浸漬した試料と，牛乳に10min浸漬後崩壊試験法第1液に10min浸漬した試料をピンセットを用いて溶出試験器内に移し，上記の1）と同様の方法で溶出試験を行った．試験は，同ロットのものについて3回測定し，テオフィリン量の平均値を算出した．

3）TDR・DSにおける牛乳の影響

テオフィリンとして100mg含有のTDR・DS 0.5gを回転バスケットに入れ，37℃の牛乳および水に10min浸漬後，試料を溶出試験器内に移し，TDR・Tにおける牛乳および低脂肪乳の影響を測定した方法と同様に溶出試験を行った．

なお，試験は同ロットのものについて3回行い，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．

4）TDR・Tの走査型電子顕微鏡による形態観察

TDR・Tの形態観察は，走査型電子顕微鏡JSM T-330(日本電子(株))を用い行った．試料はTDR・Tの溶出試験4時間後の錠剤をデシケーターにて乾燥後，白金－パラジウム合金でイオンコーティングを施し作製した．

結　　果

TDR・Tを牛乳および低脂肪乳で浸漬後のテオフィリンの溶出率は，10minでは牛乳，低脂肪乳および水ともに約14%で溶出性に影響はみられなかった．しかし，時間の経過とともに牛乳で浸漬した試料のテオフィリン溶出率は低下して，240minでは水に浸漬した試料に比較して溶出率が約7%低下する結果が得られた．また，TDR・Tを牛乳と低脂肪乳で比較検討すると，テオフィリン溶出率に差は認められなかった（**Fig. 1**）．

次に，TDR・Tを牛乳で浸漬後，日局13崩壊試

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

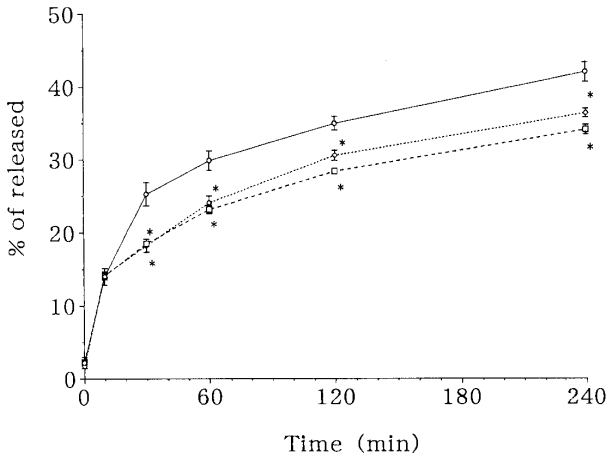

Fig. 1. Effect of TDR·T Soaked with Milk and Low Fat Milk on Dissolution Profiles of Theophylline
—○—: Water, - -□- -: Milk,
- ◇- -: Low fat milk
Each value represents the mean±S.D. of 3 samples. *p<0.05

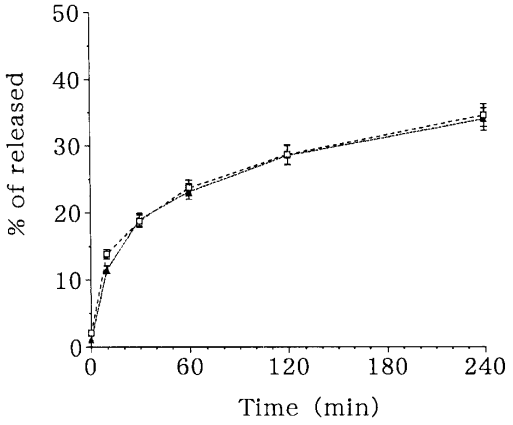

Fig. 2. Effect of TDR·T Soaked with Milk and Artificial Gastric Juice on Dissolution Profiles of Theophylline
- -□- -: Milk, - ▲ -: Milk+Artificial Gastric Juice
Each value represents the mean±S.D. of 3 samples.

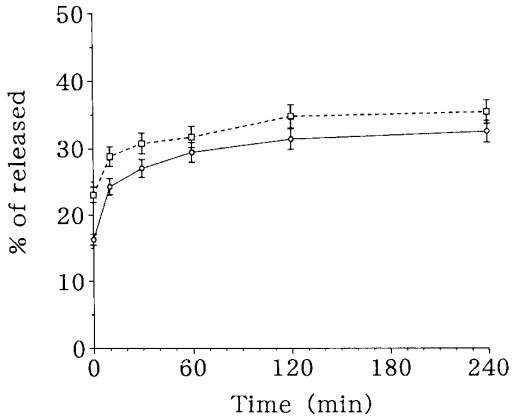

Fig. 3. Effect of TDR·DS Soaked with Milk on Dissolution Profiles of Theophylline
—○—: Water, - -□- -: Milk,
Each value represents the mean±S.D. of 3 samples.

験法第1液で浸漬した試料のテオフィリン溶出率は，牛乳で浸漬した試料と比較して差はみられなかった（**Fig.** 2）.

さらに，TDR・DSを牛乳で浸漬した試料は，水で浸漬した試料と比較して，テオフィリン溶出率に影響はみられなかった（**Fig.** 3）.

次に溶出試験後のTDR・Tの形態を走査型電子顕微鏡を用いて観察すると，牛乳で浸漬した試料(**Fig.** 4 **a, b**) は水で浸漬した試料（**Fig.** 4 **c, d**）に比較して速放性部分（Fig. 4 b, d）および徐放性部分（Fig. 4 a, c）に変化は認められなかった.

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る[7]. TDR・Tの製剤構造は，主薬，賦形剤などの速放性部分と，白糖粒に主薬と腸溶性コーティング剤のCAPなどを剤皮として施した徐放性顆粒（ペレット）からなるスパスタブ型の持続性製剤である[8]. TDR・Tは，消化管内でまず表面から速放性部分のテオフィリンが溶出し，次に徐放性部分の溶出が進行する製剤である[3]. TDR・Tを牛乳および低脂肪乳で服用した場合は，水で服用した場合に比較して，溶出試験初期の段階では溶出に影響はみられないが，それ以降の速放性部分および徐放性部分からのテオフィリンの溶出が低下する可能性が示唆された．これは，溶出試験初期の段階では，水，牛乳および低脂肪乳ともにTDR・Tの表面および速放性部分からのテオフィリンの

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

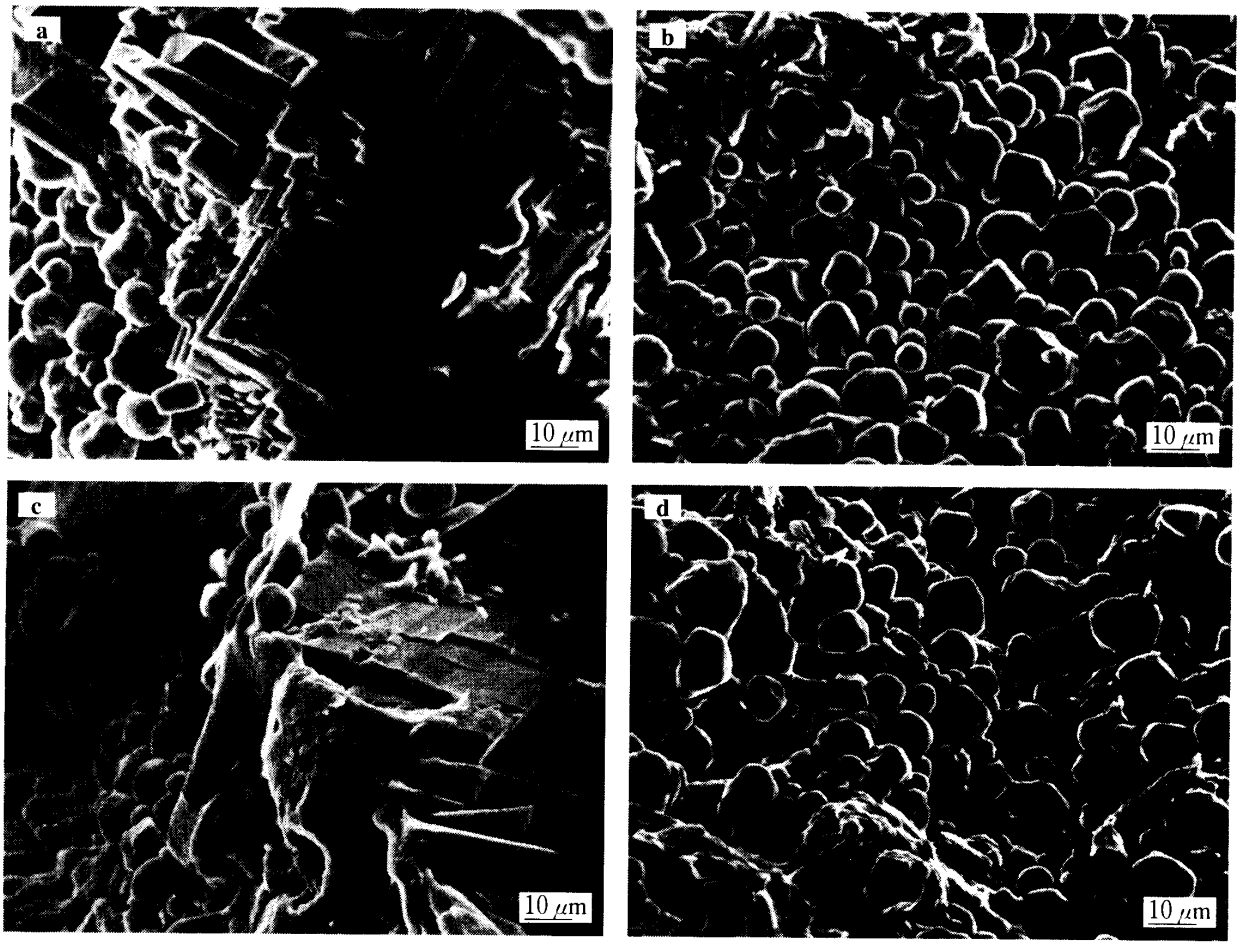

Fig. 4. Scanning Electron Micrographs of TDR・T
a : rapidly part of TDR・T in water
b : rapidly part of TDR・T in milk
c : sustained-release part of TDR・T in water
d : sustained-release part of TDR・T in milk

溶出に影響を及ぼさないものと考えられる．テオフィリンの溶出低下の要因としては，牛乳および低脂肪乳の含有成分が関与していることが推察される．また，TDR・Tの溶出試験後の形態を観察すると，製剤構造上に牛乳の影響は認められなかった．溶出試験の目的は医薬品の品質を一定水準に確保することにあり，TDR・Tからのテオフィリンの溶出が低下することは，薬物の吸収すなわちバイオアベイラビリティに影響を及ぼすことが考えられる[9]．なお，TDR・Tにおける牛乳および日局13崩壊試験法第1液のテオフィリン溶出性に及ぼす影響は，牛乳と日局13崩壊試験法第1液で浸漬したものは，牛乳で浸漬した試料に比較して差はみられなかった．このことから，TDR・Tはテオフィリンの溶出性に酸性の状態において，牛乳による影響をうけないことが示唆された．一方，TDR・DSではテオフィリンの溶出性に牛乳は影響を及ぼさない結果が得られた．

TDR・DSの溶出機序は分散した徐放性マトリックス内部に消化管液が侵入し，それとともに，内部のテオフィリンが外部に溶出する製剤である[10]．すなわち，TDR・TとTDR・DS両製剤の構造上の違いにより，テオフィリン溶出率に差を生じたものと推測される．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をある程度予測

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

できることが知られている[11]．今回の *in vitro* でのTDR・Tの服用方法に関する溶出試験の検討結果から，牛乳および低脂肪乳はTDR・Tからのテオフィリンの溶出を低下させる結果が得られた．TDR・Tを牛乳で服用した場合，血中濃度が低下するとの症例報告[4]と，先の *in vitro* での実験結果との関連性については，TDR・Tからのテオフィリンの溶出が牛乳および低脂肪乳によって低下し，有効血中濃度が得られないものと推察される．テオフィリンの溶出が低下する要因としては，牛乳および低脂肪乳の含有成分が，TDR・Tの速放性および徐放性部分からのテオフィリンの溶出を遅らせることによるものと推察される．これらのことから，TDR・Tを服用する際には水で服用することが望ましいと考えられる．

引用文献

1) 宮本昭正，滝島任，佐竹辰夫，可部順三郎，馬場実，三河春樹，寺道由晃，飯倉洋治，アレルギー，**35**, 250–261 (1986).
2) 斎藤勝剛，中山堅吾，片岡久和，貴谷光，清水一紀，滝沢千之助，澤根泉，金関正弘，薬理と治療，**14**, 1913–1924 (1986).
3) テオドール医薬品インタビューフォーム，日研化学，東京，1998.
4) 小島信嘉，大内有由美，安斉千春，大越賢治，小野雅宣，第38回日本薬学会東北支部大会講演要旨集，p.58 (1999).
5) 下川正見，“飲食物・嗜好品と医薬品の相互作用改訂2版”，薬業時報社，東京，1993, pp.238–239.
6) 高橋明，宮城宣明，斎藤邦人，尾形雅君，村田亮，引地登，病院薬学，**23**, 414–419 (1997).
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) 松本光雄，土屋晴嗣，緒方宏泰編，“薬剤学マニュアル”，南山堂，東京，1989, pp.117–118.
9) 藤井浩一，医薬ジャーナル，**9**, 1234–1238 (1999).
10) テオドールドライシロップ医薬品インタビューフォーム，日研化学，東京，1995.
11) 鮫島政義，“医薬品の開発，第14巻医薬品 管理及び試験法”，鈴木郁夫編，廣川書店，東京，1990, pp.75–76.

NII-Electronic Library Service