

製剤のバイオアベイラビリティの変動とそれに及ぼす要因解析

水野 亘 恭,^{*a} 新熊 傳 治,^b 濱口 常 男^cVariance of Bioavailability of Pharmaceutical Preparations
and Analysis of Factors Affecting ItNobuyasu MIZUNO,^{*a} Denji SHINKUMA,^b and Tsuneo HAMAGUCHI^c

School of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University,^a 9-11-68 Koshien, Nishinomiya 663-8179, Japan, Department of Pharmacy, Shakaihoken Kobe Central Hospital,^b 2-1-1 Sohyama-cho, Kita-ku, Kobe 651-1145, Japan and Department of Pharmacy, The Hospital of Hyogo College of Medicine,^c 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya 663-8501, Japan

(Received January 28, 2003)

Phenytoin (pulverized powder), mefenamic acid (capsule), and sulpiride (film-coated tablet) are currently available on the Japanese market. For absorption of these drugs from their pharmaceutical preparations, they must disintegrate and dissolve during passage through the gastrointestinal tract. The bioavailability of these drugs differ among different pharmaceutical preparations and even for the same preparation. This led to a review of the influence of the features of pharmaceutical preparations and the physicochemical properties of film coating materials as well as the physiologic factors affecting drug bioavailability. The influence of coadministered drugs and concomitant intake of beverages and food on the bioavailability of drugs from pharmaceutical preparations is also described.

Key words—phenytoin; mefenamic acid; sulpiride; bioavailability; food; beverage

序 論

医薬品は、薬物の持つ生理活性を病気の治療のために、適用できる剤形に製剤したものである。固形製剤を経口投与した場合、薬物は吸収され、作用点に到達しなければ薬効の発現は期待できない。一般に医薬品は製剤間で製剤処方並びに剤形特性などにおいて異なることが多く、そのために消化管内での製剤の崩壊性並びに製剤からの薬物の溶出速度が変化し、製剤間で BA (Bioavailability) の変動が生じる。¹⁾ 特に難水溶性薬物の製剤の BA が臨床上問題となってからは、製剤間における BA の相違に関して注意が払われるようになってきた。²⁾

製剤の BA に及ぼす要因としては、製剤要因,³⁾ 生理的要因,⁴⁾ 併用薬物⁵⁾ 並びに食事の影響⁶⁾ などが挙げられる。そこで、著者らが研究した 3 種の難水溶性医薬品、フェニトイン散、メフェナム酸カプセ

ル剤、スルピリド (SP) フィルムコーティング錠の BA、BA の改善並びに BA に及ぼす要因について概説する。

1. フェニトインのバイオアベイラビリティ並びにバイオアベイラビリティに及ぼす要因

同一の薬物を同量含有する同種の製剤であるにもかかわらず、異なる治療効果を表すことがある (生物学的非同等性、治療学的非同等性)。例えば、フェニトイン錠中の賦形剤、CaSO₄ を乳糖に変更した結果、フェニトインの吸収量が増加してフェニトイン中毒が発生したことはよく知られている。⁷⁾ わが国では、1970 年代において、著者らをはじめ 2、3 の研究者は通常使用されているフェニトインの投与量 (3—6 mg/kg/day)⁸⁾ であつたにもかかわらず、至適血中濃度範囲⁹⁾ に達する例数が少ないことを報告した。^{10,11)} 一方、フェニトインの血中濃度を上昇させるには粒子サイズを小さくする、¹²⁾ 無晶形にする¹³⁾ ことが報告されている。

著者らは、市販粉末を服用している患者の血中濃度が低くなる原因について究明するために、溶解速度と血中濃度との関係並びに治療効果について検討

^{a)} 武庫川女子大学薬学部 (〒663-8179 西宮市甲子園 9-11-68), ^{b)} 社会保険神戸中央病院薬剤部, ^{c)} 兵庫医科大学病院薬剤部

e-mail: nmizuno@mwu.mukogawa-u.ac.jp

*本総説は、平成 14 年度退官にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

した。Table 1, 2はフェニトインの市販粉末（平均粒子サイズ $190\ \mu\text{m}$ ）と、その粒子サイズを小さくした微粉末（平均粒子サイズ $4.1\ \mu\text{m}$ ）をイヌ（ $1.98 \times 10^{-1}\ \text{mmol/kg}$ ）及びヒト（ $1.59 \times 10^{-2}\ \text{mmol/kg}$ ）に経口投与した時の血中濃度曲線下面積（AUC）と主代謝物、hydroxyphenyl phenylhydration (HPPH) の累積尿中排泄量を、Fig. 1はそれらの溶解速度の結果を示す。¹⁴⁾ イヌとヒトともに微粉末投与時のフェニトインの血中濃度並びにHPPHの累積尿中排泄量は市販粉末に比べて高くなり、またNa塩（水に易溶性のため）投与時の吸収（イヌ）は、さらに増大した。これらのフェニトイン経口投与後の血中濃度は溶解速度との間に良好な相関性が認められた。Table 3は同一てんかん症例にフェニトインの市販粉末とその微粉末を投与したときの定常状態の血中濃度を比較したものである。微粉末投与によって血中濃度はTable 1, 2の場合と同様に約3倍高くなり、また投与量を $1.98 \times 10^{-2}\ \text{mmol/kg/day}$ （ $5\ \text{mg/kg/day}$ ）以上投与すれば

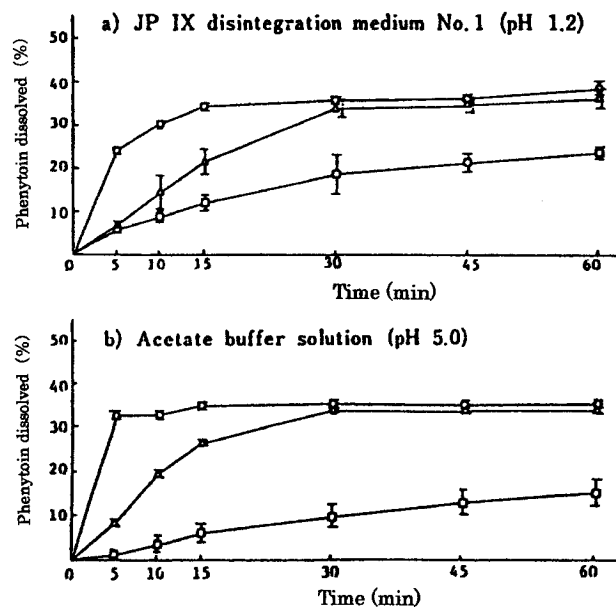


Fig. 1. Dissolution Profiles of Phenytoin Sodium and Phenytoin in JP IX Disintegration Medium No. 1 and Acetate Buffer Solution at $37 \pm 0.5^\circ$
 ○—○: Phenytoin sodium, △—△: Phenytoin (fine powder), □—□: Phenytoin (powder). Each point represents the mean of three determinations.

Table 1. Pharmacokinetic Parameters and Analyses of Plasma Concentrations of Phenytoin and Cumulative Amount of Hydroxyphenyl Phenylhydantoin in Four Dogs

Parameter	Parameter value			Significance level ^{a)}	
	Phenytoin sodium	Phenytoin (Fine powder)	Phenytoin (Powder)	Phenytoin sodium versus Phenytoin (Fine powder)	Phenytoin (Fine powder) versus Phenytoin (Powder)
Peak plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)	7.20 ± 0.06^b	3.94 ± 0.89	1.60 ± 0.29	$p < 0.01$	$p < 0.01$
$\text{AUC}_{0 \rightarrow 24\ \text{h}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	84.50 ± 1.68	39.39 ± 13.23	21.15 ± 2.33	$p < 0.01$	$p < 0.05$
Cumulative amount of $\text{HPPH}_{0 \rightarrow 24\ \text{h}}$ (mg)	70.64 ± 33.87	29.18 ± 10.52	20.76 ± 13.45	NS ^{c)}	NS

a) *t*-test, b) mean \pm SD, c) Not significant.

Table 2. Pharmacokinetic Parameters and Analyses of Plasma Concentrations of Phenytoin and Cumulative Amount of Hydroxyphenyl Phenylhydantoin in Three Volunteers

Parameter	Parameter value		Significance level ^{a)}
	Phenytoin (Fine powder)	Phenytoin (Powder)	
Peak plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)	3.65 ± 0.26^b	1.28 ± 0.25	$p < 0.001$
$\text{AUC}_{0 \rightarrow 48\ \text{h}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	93.95 ± 9.26	33.56 ± 3.59	$p < 0.01$
Cumulative amount of $\text{HPPH}_{0 \rightarrow 48\ \text{h}}$ (mg)	140.67 ± 42.94	62.26 ± 28.84	$p < 0.05$

a) *t*-test, b) mean \pm SD

Table 3. Comparative Study of Phenytoin (Powder, Fine Powder) on Epileptic Patients

Patients	Sex	Age	Drugs	Dose (m mol/kg/day)	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)	
					Phenytoin (Powder)	Phenytoin (Fine powder)
A	M	22	DPH	1.98×10^{-2}	3.3	10.6
			PB	7.32×10^{-3}	17.9	14.8
B	F	29	DPH	1.78×10^{-2}	2.3	7.2
			PB	7.75×10^{-3}	14.3	14.1
C	F	54	DPH	2.38×10^{-2}	4.9	16.7
			PB	8.61×10^{-3}	28.0	23.2
D	F	60	DPH	1.98×10^{-2}	4.9	16.9
			PB	6.89×10^{-3}	15.3	15.4
E	M	27	DPH	2.06×10^{-2}	3.5	11.1

PB: Phenobarbital, DPH: Phenytoin.

至適血中濃度範囲内 (8—20 $\mu\text{g/ml}$) に達することが明らかになった。また5症例すべてにおいて発作頻度が減少し、さらに発作症状が軽減し、また各症例の脳波所見に改善が認められた。したがって、市販のフェニトイン粉末製剤を服用していたてんかん症例の血中濃度が至適血中濃度に達し難い原因の1つは市販の粉末では粒子サイズが大きいため消化管内での溶解速度が遅く、見かけの吸収速度が低くなったためと推定される。最近では生物学的同等性を考慮し、至適血中濃度に達する製剤が臨床に使用されている。¹⁵⁾

また油性溶液、油性懸濁剤あるいはエマルションなどの油性製剤を用いることによって、難水溶性薬物のBAを改善させる試みが報告されている。¹⁶⁾ そこで、フェニトインの脂溶性に着目し、油性製剤を用いる製剤的修飾によるBAの改善について検討した。フェニトインのエマルション並びに油性懸濁剤からの消化管吸収に関してはChakrabarti¹⁷⁾の報告しかない。彼らはラットにおけるエマルションからのフェニトインのBAは水性懸濁剤並びに油性懸濁剤よりも高いと報告しているが、そのBAの改善に関する機構については検討していない。フェニトインの市販粉末とその微粉末のエマルションをイヌに投与したときのAUCをTable 4に示す。¹⁸⁾ 散剤を投与した場合 (Table 2) と同様に、エマルションにおいても粒子サイズを小さくすると吸収が増加した。微粉末によって、最高血中濃度に達する時間 (T_{\max}) が延長したのは粒子の分散性がよくなり消化管壁への吸着性が増し、その結果吸収部位へのフ

Table 4. Pharmacokinetic Parameters and Analyses of Plasma Concentrations of Phenytoin Following Oral Administration of 50 mg kg^{-1} Phenytoin as an Emulsion

Parameter	Phenytoin	
	Powder	Fine powder
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}	4.46 ± 1.01	7.70 ± 0.57
T_{\max} (h) ^{b)}	3	6
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$) ^{c)}	44.08 ± 2.79	86.29 ± 2.51
Statistical significance ^{d)}	$p < 0.001$	

a) Average plasma concentration peak. b) Time of the average plasma concentration peak. c) Area under the plasma concentration-time curve to 24 h calculated by the trapezoidal rule. d) Determined by AUC Student's *t*-test. Each value represents the mean \pm S.D. of 4 dogs.

フェニトインの移行時間が遅延したためと考えられる。

胃排泄時間は薬物の吸収に大きく影響することが知られている。Figure 2はフェニトインの懸濁剤とエマルションの胃排泄時間とBAのパラメータ (AUC, 最高血中濃度 (C_{\max}), T_{\max} , 吸収速度定数 (ka))との関係を示す。¹⁹⁾ 胃排泄時間が長くなると、AUCと C_{\max} が増加し、 T_{\max} は延長し、 ka は小さくなった。グリセオフルビン²⁰⁾並びに多くの薬物においても同様の結果が報告されている。したがって、フェニトインのような難水溶性薬物では消化管滞留時間の遅延による薬物の溶解量を増大させることが、吸収量に大きく影響するものと考えられる。

次に、フェニトインの油性懸濁剤の吸収に及ぼすゴマ油とオレイン酸の影響について示したのがFig. 3である。²¹⁾ ゴマ油とオレイン酸のAUCは12.7 h \cdot $\mu\text{g/ml}$ と18.97 h \cdot $\mu\text{g/ml}$ で、6時間後の胃内残存量は3%と45%であった。オレイン酸は腸管の蠕動運

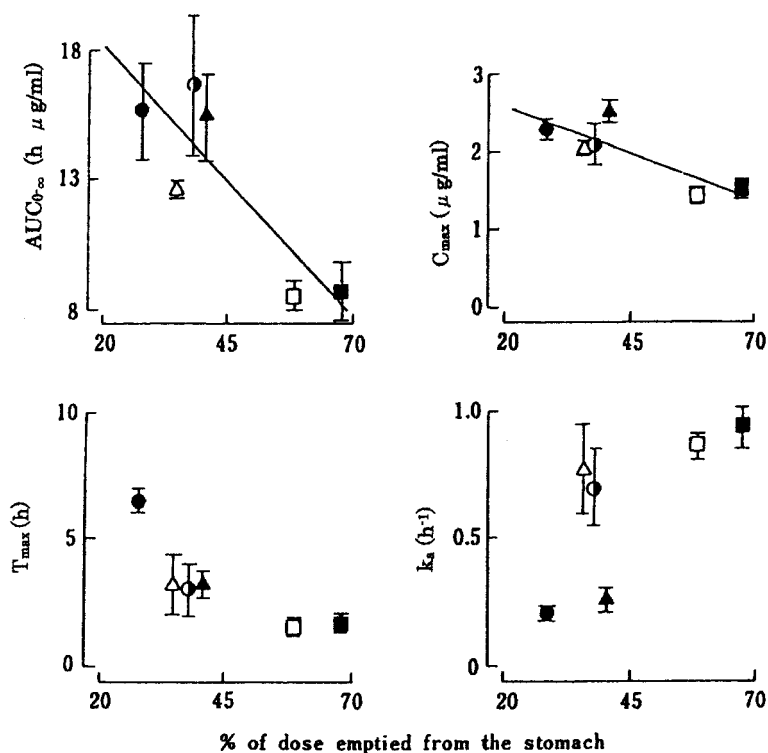


Fig. 2. Relationship between Bioavailability Parameters and Extent of Gastric Emptying in 2 h after Oral Administration in Rats
 □: 0.1% MC, ●: 0.5% MC, △: 1% MC, ■: 1% PS-80, ●: sesame oil, ▲: emulsion. Each point represents the mean \pm S. E. of four rats.

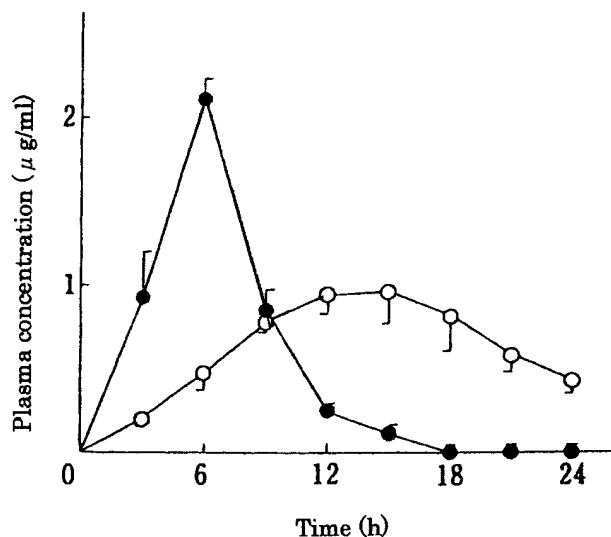


Fig. 3. Representative Plasma Concentrations of Phenytoin after Oral Administration of 25 mg/kg Phenytoin as Oily Suspensions in Rats
 ●: sesame oil, ○: oleic acid. Each point represents the mean \pm S. E. of four rats.

動を抑制することが知られている²²⁾ことから、オレイン酸からのフェニトインのBAがゴマ油に比べて高くなったのはFig. 2の場合と同様に胃排泄時間並びに腸管滞留時間が長くなったためと考えられ

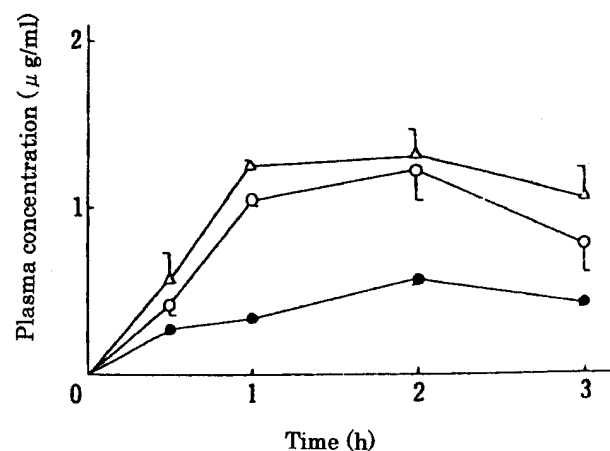


Fig. 4. Effect of Bile Duct Ligation on the Gastrointestinal Absorption after Oral Administration of 25 mg/kg Phenytoin as a 0.1% MC Suspension in Rats

△: control rats, ○: sham-operated rats, ●: bile duct-ligated rats. Each point represents the mean \pm S. E. of four rats.

る。しかし、フェニトインの消化管吸収に及ぼす胆汁酸の影響についてはほとんど報告されていない。Figure 4は胆管を結紮したラットにフェニトインの0.1%MC(メチルセルロース)懸濁液を経口投与したときの血中濃度曲線を示す。²³⁾ 図から明らかなように、胆管を結紮することによってBAが低下

した。またフェニトインの0.1%MC懸濁液にタウロコール酸Naを添加すると、フェニトインの溶出速度は増加した。²³⁾ 一般的に、難水溶性薬物が胆汁酸で溶解速度が促進されることはよく知られており、²⁴⁾ 胆汁酸は消化管におけるフェニトインの溶解速度を促進して、フェニトインのBAを上昇したと考えられる。

1980年代においては、フェニトイン散剤は粒子サイズの小さい(47.1 μm)ものと、大きい(190 μm)ものが使用されていた。小さい粒子のフェニトイン粉末のBAは普通食では促進されるが、脂肪食との差異がないことを関川ら²⁵⁾は報告している。しかし、大きい粒子のフェニトイン粉末のBAはFig. 5のように脂肪食によって著しく増加した。²⁶⁾ これは脂肪食の摂取によって胆汁の分泌が促進され、フェニトインの溶解速度が早くなり、また胃排泄時間の遅延がフェニトインの溶解量を増大し、その結果BAが増加したものと考えられる。

2. メフェナム酸のバイオアベイラビリティ並びにバイオアベイラビリティに及ぼす要因

メフェナム酸は鎮痛・消炎剤として広く使用されている。メフェナム酸は水に難溶性(41 μg/ml)のために、銘柄間でBAが異なることが考えられる。しかし、これに関する報告は1報しかなく、カプセル剤と錠剤間でBAに差がないと報告されている。²⁷⁾ 国内で市販されている5種類のカプセル剤に

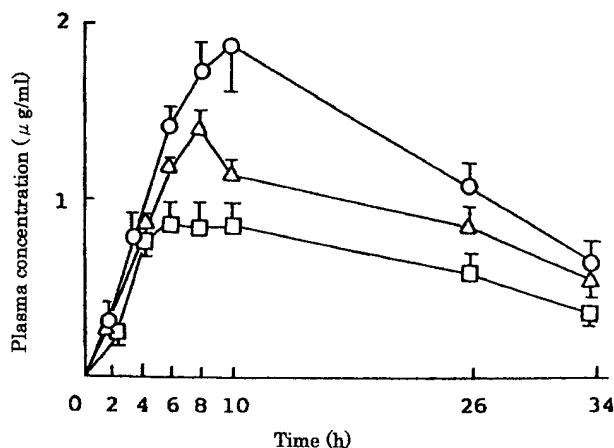


Fig. 5. Mean Plasma Concentrations of Phenytoin after Oral Administration of 5 mg/kg of Free Acid Phenytoin Powder with a Large Particle Size to Four Subjects

Treatment 1 (fasting), □: treatment 2 (with a low-fat meal), △: treatment 3 (with a high fat-meal), ○: Each point represents the mean ± S. E. of the data from four subjects.

ついて、溶出試験を行った結果を Fig. 6 に示す。²⁸⁾ 溶出挙動は銘柄間で大きく異なったので、溶出の良いAと悪いD製剤、最も悪いE製剤をヒトに経口投与を行った (Table 5)。E製剤のAUCとC_{max}はA, D製剤に比べて低かった。Finholt²⁹⁾はカプセル剤から薬物の溶出速度は次のような複雑な過程が関与していると述べている。1.ゼラチンカプセルが溶解する。2.溶液が薬物の粉末塊の中に侵入する。3.薬物の粉末塊が分散する。4.薬物の粒子が溶解する。

次にカプセルから粉末を取り出し、粉末の溶出試験を行った。90分後の溶出率はA, D製剤の粉末では90%以上であったが、E製剤の粉末の溶出率は50%であった。E製剤のカプセルから取り出した粉末を乳鉢で微粉化し、200メッシュの篩に通した(粒子径75 μm)後、新しいカプセルに充填し、絶

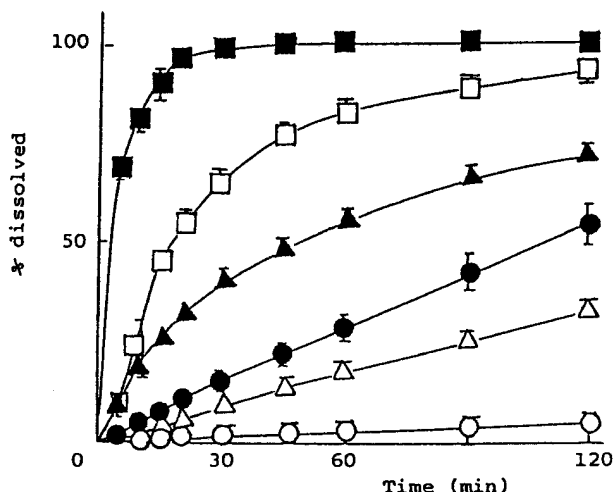


Fig. 6. Dissolution Profiles of Mefenamic Acid Capsules Using the Paddle Method with a Sink

Dissolution medium: 3000 ml of pH 7.4 phosphate buffer (0.05M). Product A: □, B: ▲, C: ●, D: △, E: ○, and the suspension: ■. Each point represents the mean ± S. D. of three determinations.

Table 5. Analyses of Variance for 4 Treatments

Parameter	Mean ^{a)}				F-ratio
	Suspension	A	D	E	
AUC ₀₋₇ (μg·h/ml)	9.88	8.50	8.04	2.72	19.53*
C _{max} (μg/ml)	3.32	2.92	3.30	0.77	20.24*
T _{max} (h)	1.42	2.83	2.33	3.83	7.88*

a) Underlined values are not significantly different from each other according to Scheffé's test (p<0.05).

*=significant at 0.01 level.

食下でヒトに投与した結果、AUCは2.72から9.36 ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)へと増加し、A製剤と同程度のBAに回復し、溶出率も非常に高くなった。空カプセルのE製剤の崩壊時間は空カプセルのA製剤とほぼ同じ14分であった。したがって、E製剤のBAが低下したのは上記の3と4の過程に起因すると考えられる。すなわち、カプセル剤内容物の分散性や内容物からの薬物の溶出速度もBAに大きく影響するので注意する必要がある。

薬物の消化管吸収は食事³⁰⁾並びに水³¹⁾の影響を受けることが知られている。難溶性のニトロフランのBAは食事の影響を受けると報告されているが、³⁰⁾メフェナム酸については報告がない。そこで、BAの非常に悪いE製剤が食事によってどのように影響するのかを検討した (Table 6).³²⁾E製剤を食後に服用すると、絶食時に比べ、 C_{max} とAUCは倍以上に増加し、それらの値はA製剤の値にまで回復した。また T_{max} は短縮した。この理由は食物の摂取により消化管の運動が活発となり、薬物の消化管液への溶解速度が促進され、³³⁾吸収が増強されたためと考えられる。しかし、A製剤では消化管での溶解速度が良好なために、食物共存下でも溶解速度は影響を受けなかった。次に、メフェナム酸カプ

セル剤の吸収に及ぼす水の摂取量の影響について示したのが、Table 7である。³⁴⁾絶食時に水50 ml, 200 ml (1, 2)をメフェナム酸カプセルと服用しても同じAUC値を示すが、水500 ml (3)に増量するとAUCは約50%減少した。絶食時並びに食物摂取時に水50 mlでメフェナム酸カプセルを服用しても同等のAUCを示した。多量の水を服用すると、胃排泄速度が速くなり、また消化管内におけるカプセル内容物の分散性や、メフェナム酸の溶出が悪くなり、その結果吸収が低下すると考えられる。同じような結果がpropoxypheneで報告されている。³⁵⁾しかし、一般的には多くの薬物は摂取する水の量を少なくすると薬物の吸収に影響を受けないかあるいは減少すると報告されている。³¹⁾したがって、摂水量によるBAの影響を検討するには、用いた製剤の崩壊性、分散性並びに薬物の溶解度なども考慮する必要があるものとする。

3. スルピリドフィルムコーティング錠のバイオアベイラビリティの変動とその要因解析

SPは難水溶性で、SPのBAは製剤間で変動することは外国では報告されているが、³⁶⁾わが国では報告がなく、詳しい解析はなされていない。ヒトにおけるSPのBAは約40%と報告されている。³⁷⁾SP

Table 6. Pharmacokinetic Parameters of Mefenamic Acid Given as a Single Oral Dose to Fasting and Nonfasting Four Healthy Volunteers

Parameter	Treatment ^{a)}			
	Product E fasting	Product E nonfasting	Product A fasting	Product A nonfasting
C_{max} , $\mu\text{g}/\text{ml}$	0.74 \pm 0.16	1.96 \pm 0.79	3.34 \pm 0.61	3.65 \pm 1.11
$\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$, $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$	3.15 \pm 0.62	8.56 \pm 1.73	9.20 \pm 1.71	9.56 \pm 1.32
T_{max} , h	4.25 \pm 1.30	3.75 \pm 1.30	2.50 \pm 0.50	2.25 \pm 0.43

a) The figures indicate means \pm S.D.

Table 7. Bioavailability of Mefenamic Acid Following Oral Administration of a Single Dose

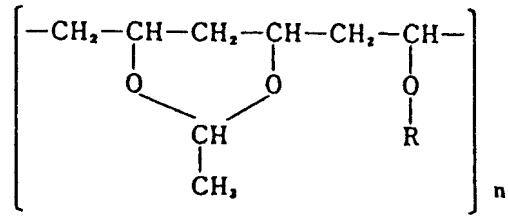
Parameter	Treatments ^{a)}			
	1 ^{b)}	2 ^{c)}	3 ^{d)}	4 ^{e)}
C_{max} , $\mu\text{g}/\text{ml}$	3.62 \pm 0.98	2.74 \pm 1.08	1.26 \pm 0.29	3.83 \pm 1.13
t_{max} , h	2.50 \pm 0.50	1.38 \pm 0.65	2.50 \pm 1.50	2.25 \pm 0.43
$\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$, $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$	9.95 \pm 2.46	8.55 \pm 2.15	4.40 \pm 0.85	9.69 \pm 1.07
MRT, h	3.50 \pm 0.33	2.73 \pm 0.21	3.27 \pm 0.84	3.18 \pm 0.47

a) The figures indicate means \pm SD of four subjects. b) Treatment 1: one 250-mg mefenamic acid capsule administered with 50 ml of water to a fasting subject. c) Treatment 2: one 250-mg mefenamic acid capsule administered with 200 ml of water to a fasting subject. d) Treatment 3: one 250-mg mefenamic acid capsule administered with 500 ml of water to a fasting subject. e) Treatment 4: one 250-mg mefenamic acid capsule administered with 50 ml of water following ingestion of a standard meal.

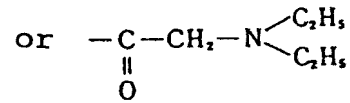
製剤は用量によって適応症が異なり，胃・十二指腸潰瘍（1 日量 50 mg），うつ病・うつ状態（1 日量 150—300 mg）及び精神分裂病（1 日量 300—600 mg）の治療に用いられ，その用法は食後に指示されていることが多い。したがって，SP 製剤で薬物治療を行う場合，その BA の減少は直接薬効に影響を及ぼすことが考えられるので，SP 製剤の BA に及ぼす要因を系統的に研究した。

3-1. スルピリド錠の BA に影響する製剤要因と生理的要因 SP は非常に強い苦味を有しているため，SP 市販製剤は通常塩基性あるいは中性のフィルムコーティングが施されている。フィルムコーティング剤は医薬品の悪味の隠蔽並びに吸湿性の防止に優れ，工程が簡単で，しかも廉価であるので幅広く使用されている。Figure 7 は SP（100 mg）を含有する 7 社の市販フィルムコーティング錠からの SP の溶出挙動を示す。³⁸⁾ pH 4 以下では溶解性は良好である。pH 5 と 6.5 では難溶性を示す A, B, C 錠のコーティング材料は塩基性の AEA（polyvinylacetal diethylaminoacetate）（Chart 1）であることが判明した。次に皮膜を除去した素錠からの SP の溶出について，pH 5 及び pH 6.5 の試験液で

検討したところ，F 錠を除いて皮膜を除去した素錠からの SP の溶出は非常に速く，銘柄間では差異はなかった。F 錠からの溶出が著しく遅延したのは素錠の処方あるいは製造工程に起因している。溶出試験の結果（Fig. 7）をもとに，SP-AEA 錠（A 錠），pH 非依存で，溶出の速い D 錠と溶出の遅い F 錠を選び 4 人の健康成人について絶食下における BA を調べた。Figure 8 はヒトに錠剤（SP 100 mg）を



R: -H



n = 405

Chart 1. Structure of AEA

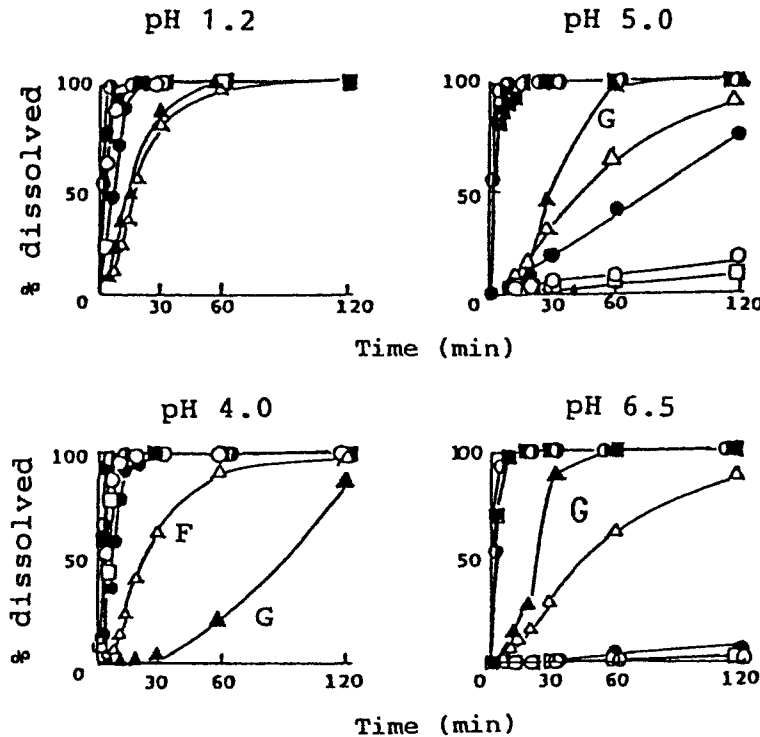


Fig. 7. Dissolution Profiles of 100 mg Sulpiride Film-Coated Tablets in Solutions of Various pH
 ○: product A, □: product B, ●: product C, ■: product D, ●: product E, △: product F, ▲: product G. Each point represents the mean of three determinations.

投与後の吸収パラメータを示す。ヒトに SP を静注あるいは経口投与してもほとんど代謝されないので、48 時間までの尿中排泄量 (Du_{48}) より BA を算出した。SP の BA は 3 製剤間で著しく異なる値を示した (Table 8)。標準製剤 (液剤) の Du_{48} を 100% とすると、SP-AEA 錠、D 錠及び F 錠の BA は 38.4, 91.2 及び 34.9% であった。F 錠と A 錠の BA は D 錠に比べて有意に低く、市販の SP 錠の BA は製剤間で変動した。D 錠と F 錠の BA と *in vitro* の溶出速度の間には良い相関関係を示した。SP-AEA 錠の BA は他の製剤に比べて大きな個体間変動が認められた。その原因を詳細に検討するために、SP-AEA 錠とその皮膜を除去した素錠の BA を比較検討した (Fig. 9)。ファルマコキネティクスパラメータにおける個体間変動は AEA 皮膜を除去すること

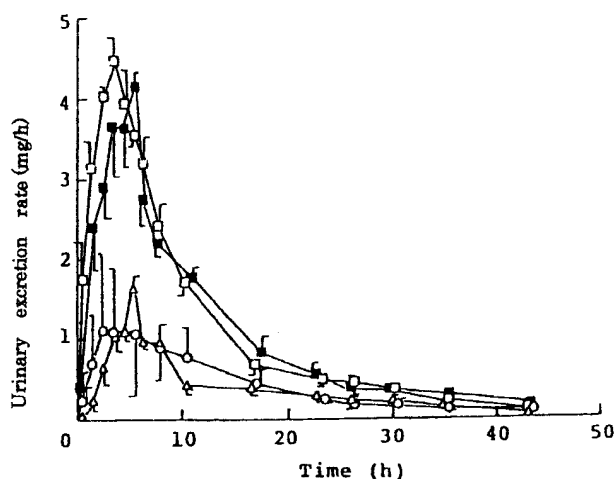


Fig. 8. Mean Urinary Excretion Rate Profiles of Sulpiride after Oral Administration of 100 mg Sulpiride Film-Coated Tablets or a Solution (Equal to 100 mg of Sulpiride) to Four Subjects

○: Product A, ■: Product D, △: Product F, □: Solution. Each point represents the mean \pm S. E. of the data from four subjects.

により完全に消失した (Fig. 10)。SP-AEA 錠の BA が個体間変動したのは主として AEA 皮膜の溶解速度に起因している。次に AEA のフィルム剤皮の消化管内での平均溶解時間 (MDT_{film}) と BA の関係を調べた (Table 9)。 MDT_{film} 値が小さいほど SP-AEA 錠の Du_{48} は高い値を示した。AEA 皮膜は pH 5 以上では溶解し難いことから、被験者 T. H. 並びに D. S. の胃内液 pH は 5 以上と予想され、これらの被験者においては AEA 皮膜の溶解が不完全なために、SP-AEA 錠の BA が低値を示したものと

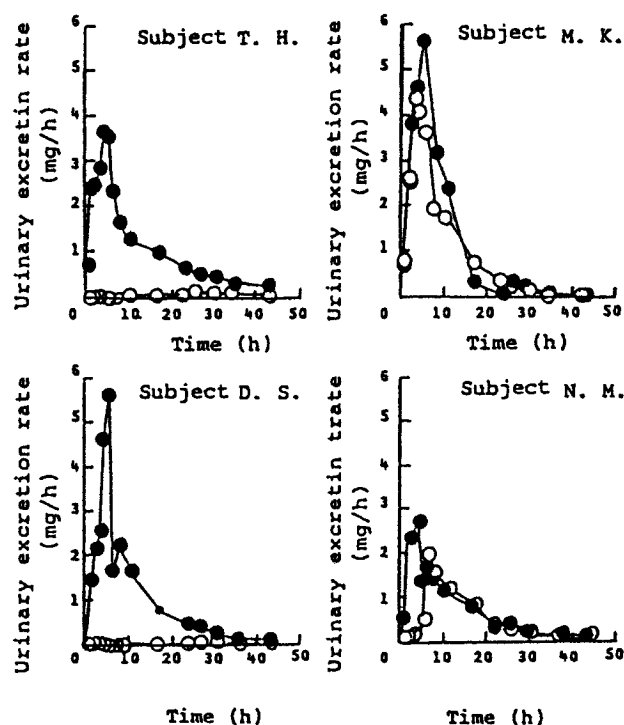


Fig. 9. Effect of Film Coating on Individual Variation of Urinary Excretion Rate of Sulpiride after Oral Administration of AEA Film-Coated Tablet to Four Subjects

○: Film-coated tablet, ●: Uncoated tablet.

Table 8. Pharmacokinetic Parameters of Sulpiride of Film-Coated Tablets and Results of ANOVA and Multiple Range Tests

Parameter	Solution ^{a)}		Tablet		ANOVA results
	S	D	F	A	
Du_{48} ^{b)} (mg)	48.20 \pm 2.13	44.45 \pm 4.85 ^{c)}	16.84 \pm 2.62	18.49 \pm 17.09	$p < 0.01$
U_{max} ^{d)} (mg/h)	4.71 \pm 0.40	4.43 \pm 0.67	1.59 \pm 0.29	1.70 \pm 1.76	$p < 0.05$
t_{max} ^{e)} (h)	3.50 \pm 0.71	4.88 \pm 0.88	5.88 \pm 1.29	14.00 \pm 9.60	NS ^{f)}
MRT ^{g)} (h)	10.64 \pm 0.40	11.78 \pm 0.86	14.01 \pm 1.13	20.44 \pm 7.31	$p < 0.05$

The figures indicate means \pm S.D. of four subjects. ^{a)} A commercially available injection solution containing 25 mg of sulpiride/ml was employed as a reference product. ^{b)} Cumulative urinary excretion of sulpiride over 48 h. ^{c)} Underlined treatments are not significantly different from each other ($p < 0.05$) (Tukey's test). ^{d)} The peak excretion rate. ^{e)} The time to reach the peak excretion rate. ^{f)} Not significant at the 0.05 level. ^{g)} Mean residence time.

考えられる。

3-2. スルピリド AEA 錠の BA に及ぼす併用薬物の影響 ヒトの胃内液 pH は病態（胃酸減少症等）並びに加齢などによって大きく影響を受け、その pH は 5—6 付近まで上昇することが知られてい

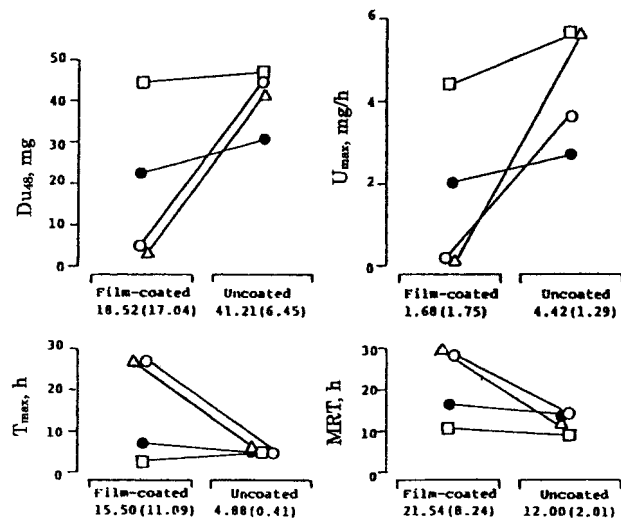


Fig. 10. Individual Points and Mean (S.D.) Value of Pharmacokinetic Parameters of Sulpiride for Four Subjects after Oral Administration of Film-Coated and Uncoated Tablets of Product A (AEA Film-Coated Tablet)
○: subject T. H., △: subject D. S., □: subject M. K., ●: subject N. M.

Table 9. Individual Values of the Mean Dissolution Time of Film Coating (MDT_{film}) and Du₄₈ for Four Subjects

Parameter	Subject			
	D.S.	T.H.	N.M.	M.K.
MDT _{film} ^{a)} , h	18.50	14.96	3.24	1.46
Du ₄₈ ^{b)} , mg	1.71	5.06	22.43	44.77

a) MDT_{film} = MRT_{film-coated} - MRT_{uncoated}, where MRT_{film-coated} is the mean residence time up to 48 h after oral administration of film-coated tablet of product A (AEA film-coated tablet), MRT_{uncoated} is the mean residence time up to 48 h after oral administration of uncoated tablet of product A (AEA film-coated tablet). b) Cumulative urinary excretion of sulpiride over 48 h.

Table 10. Effect of Sodium Bicarbonate and Cimetidine on Pharmacokinetic Parameters of Sulpiride after Oral Administration of an AEA Film-Coated Tablet in High Bioavailability Subjects

Subject	Control				With 1 g of sodium bicarbonate				During cimetidine dosing 200 mg three times a day			
	Du ₄₈ ^{a)} (mg)	U _{max} ^{b)} (mg/h)	t _{max} ^{c)} (h)	MRT ₀₋₄₈ ^{d)} (h)	Du ₄₈ (mg)	U _{max} (mg/h)	t _{max} (h)	MRT ₀₋₄₈ (h)	Du ₄₈ (mg)	U _{max} (mg/h)	t _{max} (h)	MRT ₀₋₄₈ (h)
M.K.	38.11	4.29	2.50	12.45	31.82	2.59	3.50	12.76	1.24	0.06	4.50	20.23
N.M.	24.11	2.41	5.50	14.92	6.18	0.25	17.00	22.77	5.44	0.25	26.50	24.82

a) Cumulative urinary excretion of sulpiride over 48 h. b) The peak excretion rate. c) The time to reach the peak excretion rate. d) Mean residence time up to 48 h after oral administration.

る。³⁹⁾ 今日の薬物療法では副作用の防止と軽減、主薬の治療効果を増強するために、薬物を2種以上併用することが多い。SP-AEA 錠においても、胃内液 pH に影響を及ぼす制酸剤、⁴⁰⁾ ヒスタミン H₂-受容体拮抗剤 (H₂ 受容体拮抗剤)⁴¹⁾ 並びに食欲増進剤の塩酸リモナーゼ剤などと併用することが考えられる。

①重炭酸水素ナトリウムあるいはシメチジンの併用による影響 Table 10 は胃内液 pH が正常あるいは低いと示唆された被験者 M. K. 及び N. M. における、SP-AEA 錠の BA に及ぼす重炭酸ナトリウム並びにシメチジンの影響を絶食下で検討した結果である。⁴²⁾ 重炭酸ナトリウム並びにシメチジンの併用は SP-AEA 錠の BA を低下させる要因の1つであることが判った。これは併用薬物により被験者の胃内液 pH が上昇するために、AEA 皮膜の溶解が悪くなり、錠剤の崩壊並びに SP の溶出が不完全となったためと考えられる。SP-AEA 錠と胃内液 pH を上昇させるシメチジンあるいは重炭酸ナトリウムの併用は避けるべきである。

②希塩酸の併用あるいは酸性飲料水による影響 胃内液 pH が高いと示唆された被験者 T. H. 及び D. S. について、絶食下で SP-AEA 錠と 0.5% 希塩酸あるいは酸性飲料水を併用すると SP の BA が上昇した (Table 11)。胃内液 pH を低下させる薬物 (例えば塩酸リモナーゼ剤)、あるいはオレンジジュース (医薬品を服用する場合、水の代わりにジュース類が使用されることがあるが⁴³⁾) を SP-AEA 錠と併用すると、AEA 皮膜の溶解を促進し、その結果 SP-AEA 錠の BA を増加させると考えられる。SP-AEA 錠とオレンジジュース、希塩酸などの同時服用は無酸症あるいは胃酸減少症のヒトには適している。

Table 11. Effects of Natural Orange Juice and Diluted Hydrochloric Acid on Pharmacokinetic Parameters of Sulpiride after Oral Administration of an AEA Film-Coated Tablet in Low Bioavailability Subjects

Subject	Control			Orange juice			Diluted hydrochloric acid		
	Du ₄₈ ^{a)} (mg)	U _{max} ^{b)} (mg/h)	t _{max} ^{c)} (h)	Du ₄₈ ^{a)} (mg)	U _{max} ^{b)} (mg/h)	t _{max} ^{c)} (h)	Du ₄₈ ^{a)} (mg)	U _{max} ^{b)} (mg/h)	t _{max} ^{c)} (h)
T.H.	4.82	0.17	23.50	27.87	2.83	3.50	36.34	5.11	5.50
D.S.	1.45	0.07	6.50	19.62	2.11	5.50	16.51	2.03	5.50

a) Cumulative urinary excretion of sulpiride over 48 h. b) The peak excretion rate. c) The time to reach the peak excretion rate.

Table 12. Effect of Food Intake on Pharmacokinetic Parameters of Sulpiride after Oral Administration as a Water Soluble Film-Coated Tablet (100 mg/Tablet) in Healthy Subjects

Parameter	Treatment ^{a)}		ANOVA result
	Fasting	Nonfasting	
Du ₄₈ ^{b)} , mg	36.49 ± 2.84	27.00 ± 4.31	NS ^{c)}
U _{max} ^{d)} , mg/h	4.04 ± 0.72	2.99 ± 0.97	p < 0.05
t _{max} ^{e)} , h	4.17 ± 0.47	3.83 ± 0.94	NS
MRT ₀₋₄₈ ^{f)} , h	11.37 ± 1.09	12.29 ± 2.28	NS

a) The figures indicate means ± S.D. of three subjects. b) Cumulative urinary excretion of sulpiride over 48 h. c) Not significant at 0.05 level. d) The peak excretion rate. e) The time to reach the peak excretion rate. f) Mean residence time up to 48 h after oral administration.

3-3. スルピリド錠のBAに及ぼす食事の影響

一般に、医薬品製剤の用法は食後服用の指示が多く、スルピリド錠の用法も主に食後に指示されている場合が多い。製剤のBAに及ぼす食事の影響を製剤要因の面から解析した研究は非常に少ない。製剤のBAに及ぼす食事の影響を断片的ではなく生理的、製剤的に両者を総合的に解析した。

①食事の影響 Table 12は中性高分子でコーティングしたD錠のBAに及ぼす食事の影響を示す。⁴⁴⁾ その結果、食事の摂取によってDu₄₈並びにU_{max} (最高尿中排泄速度)の値は減少し、食事の摂取によってD錠のBAは減少する傾向になった。D錠はBAが高くかつ個体間変動の最も少ない製剤であるが、食事の摂取によってBAが減少した理由は、消化管内で溶出したSP分子の吸収粘膜表面への移行が食物の存在によって阻害されたためと考えられる。

次に塩基性高分子でコーティングしたSP-AEA錠のBAに及ぼす食事の影響を調べた (Table 13)。⁴⁵⁾ 絶食下におけるSP-AEA錠のBAは個体間変動が著しいために、絶食下と非絶食下の両者間で

Table 13. Effect of Food Intake on Pharmacokinetic Parameters of Sulpiride after Oral Administration of an AEA Film-Coated Tablet in Four Subjects

Parameter	Subject	Treatment		ANOVA result
		Fasting	Nonfasting	
Du ₄₈ ^{a)} , mg	T. H.	4.98	22.54	
	D.S.	2.72	16.54	
	M.K.	33.52	17.92	
	N.M.	8.47	26.32	
	Mean	12.42	20.83	
U _{max} ^{d)} , mg/h	S.D. ^{c)}	12.35	2.87	NS ^{b)}
	T.H.	0.32	2.39	
	D.S.	0.15	1.39	
	M.K.	4.50	2.66	
	N.M.	0.61	3.27	
t _{max} ^{e)} , h	Mean	1.40	2.66	NS
	S.D.	1.80	0.78	
	T.H.	10.50	1.50	
	D.S.	26.50	3.50	
	M.K.	1.50	2.50	
MRT ₀₋₄₈ ^{f)} , h	N.M.	4.50	1.50	NS
	Mean	10.75	2.25	
	S.D.	9.65	0.83	
	T.H.	29.09	12.96	
	D.S.	29.66	12.66	
	M.K.	8.56	11.29	NS
	N.M.	14.96	10.21	
	Mean	20.57	11.29	
	S.D.	9.10	1.56	

a) Cumulative urinary excretion of sulpiride over 48 h. b) Not significant at 0.05 level. c) Standard deviation. d) The peak excretion rate. e) The time to reach the peak excretion rate. f) Mean residence time up to 48 h after oral administration.

の有意差が得られなかった。胃内液pHが高いかあるいは正常と示唆されたT.H., D.S.及びN.M.におけるDu₄₈の値は食事の摂取によって3-6倍高くなり、BAの増加が認められた。一方、絶食下でBAが高かった被験者M.K. (胃内液pHが正常、又は低いと考えられる)では、食事の摂取によって

BA が減少した。一般に、胃内容液の pH は食事の摂取によって顕著に上昇し、その後数時間に渡って徐々に元の状態にまで戻る。³⁹⁾ 食後の胃内容液 pH の高いヒトでは 4—6、低いヒトでは 2—4 また食後の十二指腸内容物の pH は 5.7—7.4 であると報告されている。⁴⁶⁾ 胃内液 pH の高い被験者の SP-AEA 錠の BA が食事の摂取によって増加したのは、食事の摂取により消化管内容物の物理化学的性質が変化し（後で記述）、それに伴って皮膜の溶解が促進されたこと、また消化管運動の亢進による皮膜破壊（崩壊）が加速され、その結果消化管液への SP の溶出が上昇したためと考えられる。一方胃内液 pH の低い被験者で食事の摂取によって SP-AEA 錠の BA が減少した理由は中性高分子でコーティングした D 錠の場合と同様に食物が薬物分子の吸収粘膜表面への移行を障害したためと考えられる。上記のように SP 錠の BA が食事によって製剤間で逆転することは興味深い結果である。

次に、溶出過程のない液剤を用いて、SP の BA に及ぼす食物量の影響を検討した (Table 14)。実験に使用した食事は食物成分比を一定にして食物量のみを増減した 3 種類の食事をを用いた。3 種類の食事の内訳は食物量の少ない light meal (standard meal 量の 0.25 倍)、中程度の standard meal 及び heavy meal (standard meal 量の 1.5 倍) とした。

食物の摂取量の増加に伴って Du_{48} の値は減少した (Fig. 11)。溶出過程のない液剤では、SP は消化管内における拡散並びに胃から小腸への移行は速やかであるが、食物の摂取量の増加に伴い吸収粘膜表面への SP 分子の移行が食物により障害され、その結果液剤の BA が減少したものと考えられる。一

方 SP-AEA 錠の BA が食事により増加したのは、食事により AEA 皮膜の破壊並びに溶解が促進したためであると考えられる。

薬物の BA に及ぼす食事の影響は研究者間で異なる報告がなされている。⁴⁷⁾ 従来行われていた方法は食物成分比が一定でなかったため、食物成分比の影響を無視して BA の評価を行ったためと考えられる。したがって、溶出過程のない液剤と食物の成分比を一定にし、食物量のみを増減した食事を使用する研究方法は、実験系を簡潔にし、薬物の BA に対する食物量の影響を検討する有用な方法である。

②シメチジン併用による胃酸減少状態の被験者群における食事の影響 胃内液 pH が高いと示唆された被験者 (TH, DS) において、食事の摂取は SP-AEA 錠の BA を増加した (Table 13)。今回胃内減

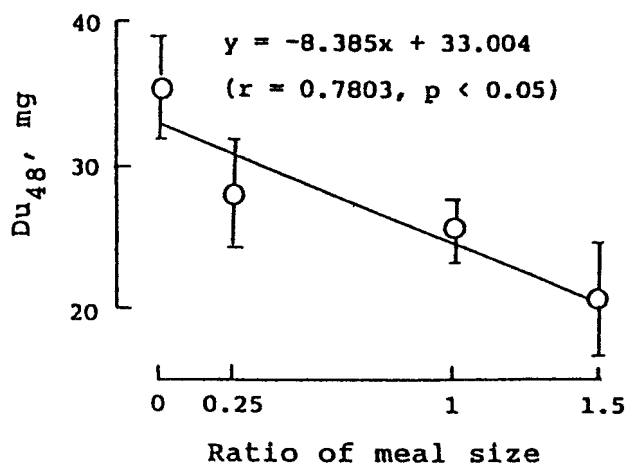


Fig. 11. Correlation of Du_{48} and Meal Size in Subjects

The relative meal size ratios of fasting, light and heavy meals were 0, 0.25 and 1.5, respectively, when the size of the standard meal was designated as 1.0. Each point represents the mean \pm S. D. of the data from three subjects.

Table 14. Effect of Meal Size on Pharmacokinetic Parameters of Sulpiride after Oral Administration as a Solution^{a)} in Healthy Subjects

Parameter	Treatment ^{b)}				ANOVA results
	Fasting	Light meal	Medium meal	Heavy meal	
Du_{48} ^{c)} , mg	35.53 \pm 0.98	27.89 \pm 3.82	25.09 \pm 2.46 ^{d)}	20.61 \pm 4.01	$p < 0.05$
U_{max} ^{e)} , mg/h	3.53 \pm 0.98	2.25 \pm 0.23	2.51 \pm 0.16	2.17 \pm 0.43	NS ^{f)}
t_{max} ^{g)} , h	4.83 \pm 0.94	3.84 \pm 0.94	3.50 \pm 0.00	2.83 \pm 0.47	NS
MRT ^{h)} , h	11.57 \pm 0.21	13.10 \pm 1.36	12.59 \pm 1.28	12.49 \pm 0.98	NS

a) A commercially available injection solution containing 25 mg of sulpiride/ml was employed as a solution form. b) The figures indicate means \pm S. D. of three subjects. c) Cumulative urinary excretion of sulpiride over 48 h. d) Underlined values are not significantly different from each other ($p < 0.05$) (Tukey's test). e) The peak excretion rate. f) Not significant at 0.05 level. g) The time to reach the peak excretion rate. h) Mean residence time.

少症あるいは無胃酸症の患者における，SP-AEA錠のBAに及ぼす食事の影響を検討した（Fig. 12）．胃酸減少症あるいは無胃酸症の患者モデルにシメチジンを使用した．シメチジンにより胃内液pHを上昇させた場合，絶食下ではSP-AEA錠からのSPの吸収はほとんど認められなかったが，食事の摂取によってSP-AEA錠からのSPの吸収は顕著に増加した．これは消化管内容物のpH，イオン強度，粘度などの変化並びに消化管運動の亢進によ

る皮膜の溶解並びに破壊が促進したためと考えられる（後で述る）．したがって，食事は胃酸減少症あるいは無胃酸症者におけるSP-AEA錠のBAを増加させる要因の1つである．

3-4. スルピリド AEA 錠の溶出速度に及ぼす要因解析 SP-AEA錠の溶出速度に及ぼす要因（イオン強度，pH，機械的破壊力等）について検討した．またAEAのcast filmを作成しその溶出速度に及ぼす要因について検討し，その強度に及ぼす因

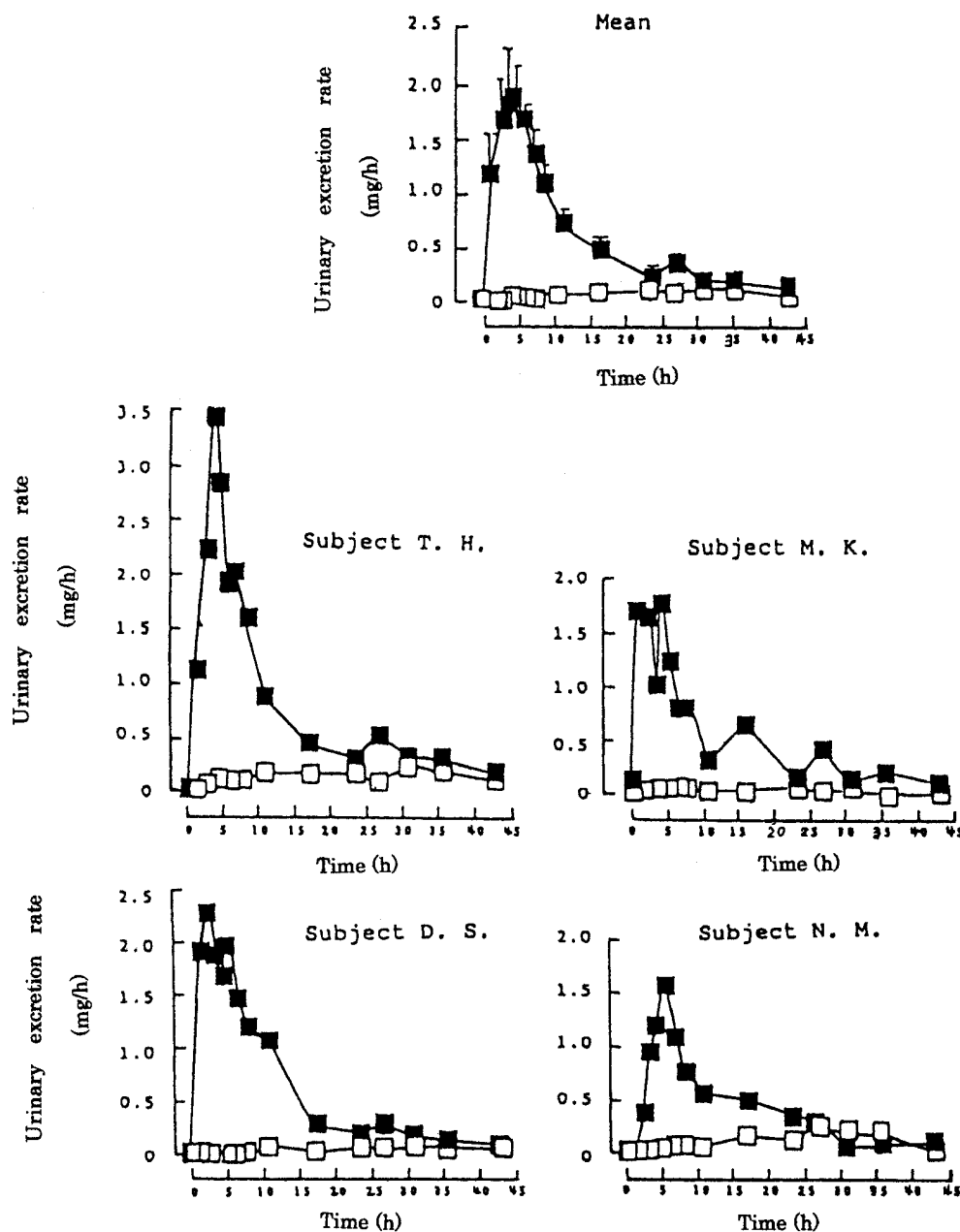


Fig. 12. Effect of Food Intake on Urinary Excretion Rate of Sulpiride after Oral Administration of an AEA Film-Coated Tablet in Four Subjects Receiving Three Doses of 200 mg of Cimetidine

□: Fasting, ■: Nonfasting. Each point represents the mean \pm S. E. of four subjects.

子についても検討した。^{48,49)}

①スルピリド AEA 錠の溶出速度に及ぼす食事摂取時に相当するイオン強度の影響

1) SP-AEA の Cast Film の溶解時間に及ぼす消化管内容液の影響 SP-AEA 錠の被膜の溶解過程に及ぼす消化管内容液の影響を精査するために、被膜のモデルとして AEA の cast film を調製し、その溶解時間に及ぼす pH, イオン強度, 粘度の影響について検討した (Table 15). イオン強度が 0.08 では pH5 以上では cast film の溶解時間が非常に長かった。しかし、イオン強度を高めていくと、溶解時間が短縮された。In vivo の実験に使用した食物懸濁液のイオン強度は約 0.33 (浸透圧から求めた) であった。pH 5 において、イオン強度 0.3 で溶解時間は最小となり、イオン強度を 0.5 にすると逆に溶解時間は長くなった。これは AEA の見かけの解離と塩析と言う相反する 2 つの要因が塩化ナトリウムの濃度に依存するためと考えられる。他の中性高分子 (HPC, HPMC) の cast film の溶解時間はイオン強度の影響を受けなかった。また白糖濃度を上げて粘度を増加すると溶解時間は延長する傾向を示した。

②スルピリド AEA 錠の溶出速度に及ぼすイオン強度の影響 SP-AEA 錠からの SP の溶出に及ぼすイオン強度の影響を検討した (Fig. 13)。機械的破壊力の弱い paddle 法において、pH 1.2 では AEA 被膜が迅速に溶解するので、SP の溶出速度は速く、pH 5 以上では AEA 被膜は難溶性となり、SP の溶出速度は非常に遅かった (A)。次に機械的破壊力の強い崩壊性試験法においては pH 5—5.8 においても SP の溶出速度が上昇し、pH 6.5 においても 90 分後に SP が溶出し始めた (C)。pH 5—5.8 におい

て、SP の溶出速度はイオン強度 0.3 で最大であった (B)。上記の結果から SP の溶出速度に及ぼす主な要因は試験液の pH であるが、難溶解性を示す pH 5—5.8 においては、イオン強度並びに機械的破壊力の増加も SP の溶出速度を上昇させる重要な要因であることが判明した。シメチジンを併用した胃酸減少状態の被験者群において (Fig. 12)、食事の摂取は SP-AEA 錠の BA を増加させたが、その原因の 1 つは食事摂取時によるイオン強度の増加 (約 $\mu=0.3$) が SP-AEA 錠からの SP の溶出速度を上昇させたことによることが明らかになった。AEA-SP 錠を用いて行った上記の結果と AEA の cast film の結果と非常によく一致した。

③スルピリド AEA 錠の被膜の溶解に及ぼすイオン強度の影響 膜厚の異なる SP-AEA 錠を調製し、錠剤からの SP の溶出速度並びに錠剤内への溶液の浸透速度に及ぼすイオン強度の影響を検討した (Fig. 14)。pH 5, $\mu=0.05$ において、SP-AEA 錠からの SP の溶出速度は遅く、膜厚の増加と共に徐々に減少した。しかし、イオン強度を 0.3 にすると、SP-AEA 錠からの溶出速度は顕著に上昇した。pH = 5, $\mu=0.05$ において、SP-AEA 錠剤内への溶液の浸透速度は膜厚の薄い錠剤では速く、イオン強度を 0.3 にすると膜の厚い錠剤内への溶液の浸透速度も上昇した。1 時間後の被膜の状態を顕微鏡で観察すると、 $\mu=0.05$ 溶液に浸した被膜に比べて、 $\mu=0.3$ 溶液に浸した被膜の厚みが減少した。

pH5—5.8 溶液において、イオン強度を 0.05 から 0.3 へ増加すると、SP-AEA 錠からの SP の溶出速度が上昇したのは AEA 被膜の溶解速度が速くなり、そのため被膜の厚みが顕著に減少し、その結果錠剤内への溶液の浸透速度が上昇したものと考えら

Table 15. Effect of Ionic Strength and Sucrose Concentration on Dissolution Times of AEA Cast Film

pH	Dissolution time (min)						
	Ionic strength (μ)				Sucrose concentration (%)		
	0.03-0.08	0.1	0.3	0.5	0	10	30
1.2	5.2±1.1	4.7±1.6	5.5±2.6	16.3±4.5	5.2±1.1	4.3±0.8	4.8±1.1
4.0	6.9±0.3	4.8±0.3	3.1±0.1	20.3±2.5	6.9±0.3	4.7±0.5	16.2±3.9
5.0	151.2±7.0	35.6±2.3	23.1±0.4	240<	151.2±7.0	240<	240<
5.8	240<	240<	124.9±13.5	240<	—	—	—
6.5	240<	240<	240<	240<	240<	240<	240<

The dimensions of AEA cast film were 1.5 cm by 1.5 cm with thickness of 70.6 μ m. —: not tested. Each value represents the mean \pm S.D. of three determinations.

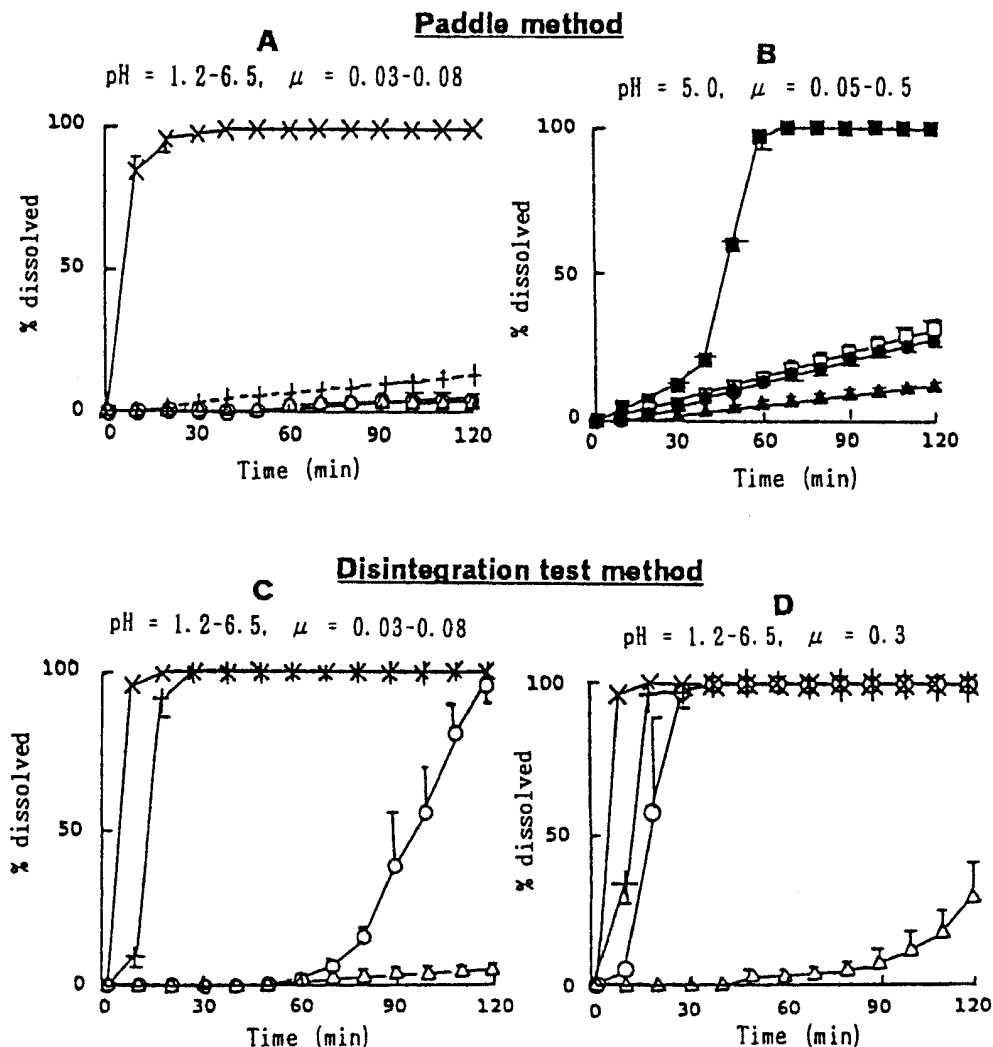


Fig. 13. Effect of pH, Ionic Strength and Mechanical Destructive Force on Dissolution Profiles of Sulpiride from AEA Film-Coated Tablet Using the Paddle Method and the Disintegration Test Method with Solutions of Various pH

Dissolution medium pH: ×: 1.2, +: 5.0, ○: 5.8, △: 6.5. Ionic strength (μ): ▲: 0.05, ●: 0.1, ■: 0.3, □: 0.5. Coating weight of AEA: 3.12 mg/tab. Each point represents the mean \pm S. D. of three determinations.

れる。

④AEA懸濁液におけるAEAのみかけの解離に及ぼすイオン強度の影響 AEA懸濁液を用いてpHの測定を行い、AEAのみかけの解離に及ぼすイオン強度の影響について検討した (Fig. 15)。溶液のイオン強度を0.05から0.3に増加すると、AEAのみかけの解離は顕著に促進した。このように中性塩の添加により高分子電解質の解離に著しい変化を認める例としてポリアクリル酸、⁵⁰⁾ ポリメタアクリル酸⁵¹⁾ 等がある。中性塩の塩化ナトリウムを添加することにより、AEAのみかけの解離が促進したのはAEAの解離平衡において解離したAEAイオンの周囲にクロルイオン濃度が増加するためである。⁵²⁾ pH 5リン酸緩衝液中のAEAの溶解度を測

定すると、イオン強度0.05, 0.3, 0.5における溶解度は0.22, 2.69, 0.34であった。イオン強度0.3の溶解度は他のイオン強度の溶解度に比べて7.9—12倍であった。

結論

薬物のBAが変動すると有効で安全な薬物治療を期待することができなくなるので、薬物のBAは患者を治療する際の重要な因子となる。薬物のBAは製剤的な要因のみならず、生体側の要因とも密接に関係している。

近年、製剤的な要因と生体側の要因との相互作用に関しては徐々に解明されてきている。しかし、徐放性製剤等の特殊な製剤が次々に開発され、それらの製剤方法もかなり複雑になっている。薬物は製剤

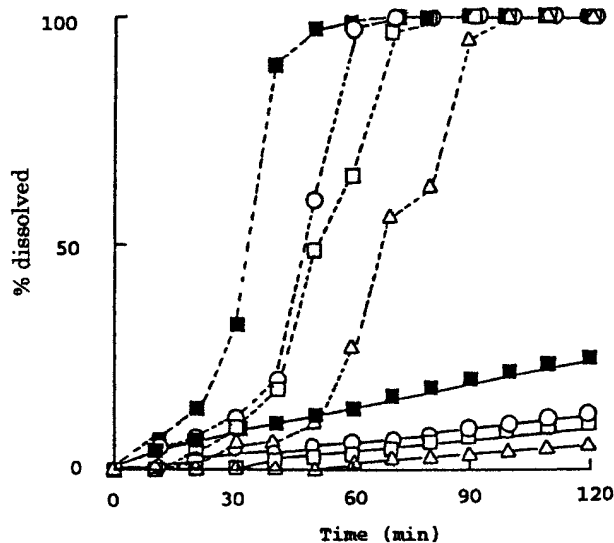


Fig. 14. Effect of Ionic Strength on Dissolution Profiles of Sulpiride from AEA Film-Coated Tablets with Various Film Coating Thickness Using the Paddle Method with pH 5.0 Buffer Solution

Film coating thickness of AEA film-coated tablet (μm): ■: 17.9, ○: 31.3, □: 53.0, △: 82.5. Ionic strength (μ): —: 0.05, - - -: 0.3. Each point represents the mean of three determinations.

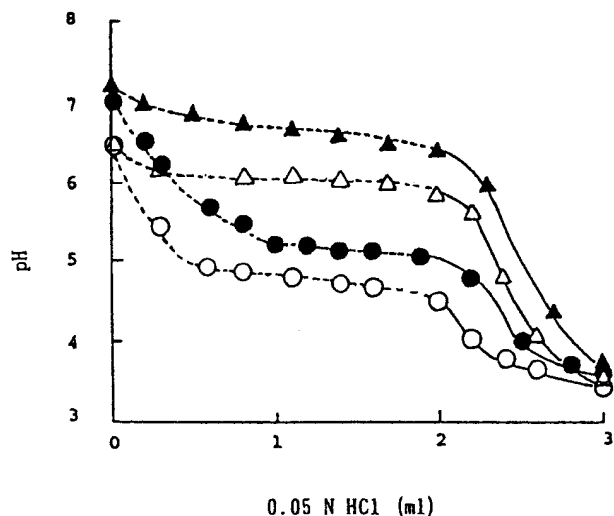


Fig. 15. Effect of Ionic Strength on pH Titration Curves of AEA Aqueous Suspension at 25°C and 37°C

Temperature: 25°C: closed symbols, 37°C: open symbols. Ionic strength of suspension medium (μ): ○: 0, △: 0.3. AEA concentration: 0.1 g/100 ml. Solubility pattern of AEA: —: soluble, - - -: insoluble.

の形で患者に投与されるので、薬物治療の間中は製剤的な要因と生体側の要因の関連性について常に注意しておく必要がある。また高齢化社会に向かっている今日、患者の生理的な状態は多種多様になっており、薬物の安全性と有効性の面からこれらに関する研究の今後の発展が望まれている。これに伴っ

てより優れた医薬品の開発と合理的な薬物療法に連携していくと考えられる。

なお被験者（患者並びに健常人）には十分な口頭説明を行い、研究への参加については自由意志による同意を口頭で得ており、また研究中は医師の管理下で行った。

謝辞 本研究の遂行にあたり積極的に貢献していただいた兵庫医科大学病院元薬剤部長山中要、薬剤師の皆さん並びに武庫川女子大学薬学部薬剤学研究室の皆さんに厚く御礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) Yakatan G. J., Frome E. L., Leonard R. G., Shah A. C., Doluisio J. T., *J. Pharm. Sci.*, **67**, 253-256 (1978).
- 2) Manninen V., Melin J., Reissel P., *Lancet*, **1**, 490-491 (1972).
- 3) Prescott L. F., Steel R. F., Ferrier W. R., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **11**, 496-504 (1970).
- 4) Greenblatt D. J., Divoll M., Harmatz J. S., Shader R. I., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **215**, 86-91 (1980).
- 5) Greenblatt D. J., Shader R. I., Harmatz J. S., Franke K., K-Weser J., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **19**, 234-239 (1976).
- 6) Sennello L. T., Sonders R. C., Friedman N., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **23**, 414-420 (1978).
- 7) Bochner F., Hooper W. D., Tyrer J. H., *J. Neurol. Sci.*, **16**, 481-487 (1971).
- 8) Manaka S., Nawata H., Izawa M., Hashimoto T., Sugiyama H., Saitoh Y., *Nou To Shinkei*, **27**, 583-590 (1975).
- 9) Aird R. B., Woodbury D. B. "The Management of Epilepsy," ed. by Thomas C. C., Springfield, 1974, pp. 162-167.
- 10) Shinkuma D., Hashimoto H., Yamanaka Y., Morita Y., *Acta Med. Hyogo*, **1**, 141-147 (1976).
- 11) Miyamoto K., *Nou To Hattatsu*, **6**, 444-455 (1976).
- 12) Glazko A. J., Chang T., "Antiepileptic Drugs," ed. by Woodbury D. M., Penry J. K., Schmidt R. P., Raven Press, New York, 1972, pp. 127-136.
- 13) Yamamoto K., Nakano M., Arita T., Takayama Y., Nakai Y., *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1484-

- 1488 (1976).
- 14) Shinkuma D., Hashimoto H., Yamanaka Y., Morita Y., Mizuno N., *Yakuzaigaku*, **39**, 121–128 (1979).
- 15) Takeda K., Ozaki E., Matsushita R., Ichimura F., *TDM Kenkyū*, **17**, 279–284 (2000).
- 16) Carrigan P. J., Bates T. R., *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1476–1479 (1973).
- 17) Chakrabarti S., Belpaire F. M., *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 330–331 (1978).
- 18) Shinkuma D., Hamaguchi T., Muro C., Oota F., Yamanaka Y., Mizuno N., *Int. J. Pharmaceut.*, **9**, 17–28 (1981).
- 19) Shinkuma D., Hamaguchi T., Yamanaka Y., Mizuno N., Yata N., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4981–4988 (1985).
- 20) Kabasakalian P., Katz M., Rosenkrantz B., Townley E., *J. Pharm. Sci.*, **59**, 595–600 (1970).
- 21) Shinkuma D., Hamaguchi T., Yamanaka Y., Mizuno N., Yata N., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4989–4994 (1985).
- 22) Stewart J. J., Bass P., *Gastroent.*, **70**, 371–376 (1976).
- 23) Shinkuma D., Hamaguchi T., Yamanaka Y., Mizuno N., Yata N., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 5023–5027 (1985).
- 24) Bates T. R., Gibaldi M., Kanig J. L., *J. Pharm. Sci.*, **55**, 191–199 (1966).
- 25) Sekikawa H., Nakano M., Takada M., Arita T., *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2443–2449 (1980).
- 26) Hamaguchi T., Shinkuma D., Irie T., Yamanaka Y., Morita Y., Iwamoto B., Miyoshi K., Mizuno N., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **31**, 326–330 (1993).
- 27) Tall A. R., Mistilis S. P., *J. Int. Med. Res.*, **3**, 176–182 (1975).
- 28) Shinkuma D., Hamaguchi T., Yamanaka Y., Mizuno N., *Int. J. Pharmaceut.*, **21**, 187–200 (1984).
- 29) Finholt P., “Influence of Formulation on Dissolution Rate,” eds. by Leeson L. T., Carstensen J. T., The Dissolution Technology, The Industrial Pharmaceutical Technology Section of the Academy of Pharmaceutical Science, Washington, 1974, pp. 106–146.
- 30) Bates T. R., Sequerira J. A., Tembo A. V., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **16**, 63–68 (1974).
- 31) Welling P. G., Huang H., Hewitt P. F., Lyons L. L., *J. Pharm. Sci.*, **67**, 764–766 (1978).
- 32) Hamaguchi T., Shinkuma D., Yamanaka Y., Mizuno N., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **10**, 21–25 (1987).
- 33) Ogata H., Shibazaki T., Inoue T., Ejima A., *J. Pharm. Sci.*, **68**, 712–715 (1979).
- 34) Hamaguchi T., Shinkuma D., Yamanaka Y., Mizuno N., *J. Pharm. Sci.*, **75**, 891–893 (1986).
- 35) Welling P. G., Lyons L. L., Tse F. L. S., Craig W. A., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **19**, 559–565 (1976).
- 36) Gouda M. W., Al-Angary A. A., El-Hofy S. A., Mahrous G. M., *Int. J. Pharmaceut.*, **37**, 227, (1987).
- 37) Mizuno N., Morita E., Nishikata M., Shinkuma D., Yamanaka Y., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **283**, 79–87 (1986).
- 38) Shinkuma D., Hamaguchi T., Kobayashi M., Yamanaka Y., Mizuno N., *Yakuzaigaku*, **48**, 106–113 (1988).
- 39) Banker G. S., Rhodes C. T., “Modern Pharmaceutics,” Marcel Dekker, New York, 1990 pp. 47–48.
- 40) Reynolds J. E. F., “Martindale: The Extra Pharmacopeia,” 29th ed., The Pharmaceutical Press, London, 1989, pp. 1073–1079.
- 41) Henn R. M., Isenberg J. I., Maxwell R. A. L., *N. Engl. J. Med.*, **293**, 371–375 (1975).
- 42) Shinkuma D., Hamaguchi T., Kobayashi M., Yamanaka Y., Mizuno N., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **27**, 499–502 (1989).
- 43) Yadomae T., *Farumashia*, **28**, 52–55 (1992).
- 44) Shinkuma D., Hamaguchi T., Kobayashi M., Yamanaka Y., Mizuno N., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **28**, 440–442 (1990).
- 45) Shinkuma D., Hamaguchi T., Kobayashi M., Yamanaka Y., Mizuno N., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **29**, 303–309 (1991).
- 46) Inuma R., Tōyama T., *Yakuzaigaku*, **21**, 48–52 (1961).
- 47) Koch P. A., Schultz C. A., Wills R. J., Hallquist S. L., Welling P. G., *J. Pharm. Sci.*, **67**, 1533–1535 (1978).
- 48) Hamaguchi T., Shinkuma D., Yamanaka Y., Miyake M., Tamura S., Mizuno N., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1204–1211 (1995).
- 49) Hamaguchi T., Shinkuma D., Yamanaka Y.,

- Miyake M., Tamura S., Mizuno N., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 2205–2210 (1995).
- 50) Oosawa F., *Biopolymers*, **6**, 135–144 (1968).
- 51) Katchalsky A., Spitnik P., *J. Polymer Sci.*, **2**, 432–446 (1947).
- 52) Akaiwa H., Tsuge S., Tsunoda K., Haraguchi K., “*Bunsekikagaku*,” Maruzen, Tokyo, 1991, pp. 24–26.