

## 医療用医薬品と一般用医薬品のブチルスコポラミン臭化物の溶出挙動の比較

鈴木一衛, 宮崎靖則,\* 内野智信, 賀川義之

**Comparison of Dissolution Behavior of Scopolamine Butylbromide between Ethical and Over-the-counter Drugs**Ichie SUZUKI, Yasunori MIYAZAKI,\* Tomonobu UCHINO, and Yoshiyuki KAGAWA  
*Department of Clinical Pharmaceutics, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka,  
52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan*

(Received June 13, 2011; Accepted August 18, 2011; Published online August 19, 2011)

Marketing authorization holders do not disclose any information on the pharmaceutical properties of over-the-counter drugs (OTC). When a drug is switched from a prescription drug to OTC, pharmacists can acquire that information from the corresponding ethical drug (ED) through the package insert, interview form, and so on. However, the pharmaceutical equivalence between ED and OTC is unclear. In this study, we examined the drug dissolution behavior of both ED and OTCs containing scopolamine butylbromide. Dissolution tests were performed by the paddle method using Japanese Pharmacopeia (JP) XV test fluids at pH 1.2, 4.0 and 6.8 and water based on the guidelines for bioequivalence studies of generic products. The dissolution profiles of OTCs differed significantly from ED showing a similarity factor ( $f_2$ ) value ranging from 8.9 to 42.9. Time until 85% dissolution ranged from 23 to 95 min and from 17 to 174 min at pH 1.2 and pH 6.8, respectively. Then JP XV disintegration tests were conducted to investigate differences in the disintegration process. The disintegration time of preparations showing delayed dissolution was prolonged compared to that of others, suggesting that the disintegration of the tablet or capsule is one of the important factors affecting the drug dissolution. These differences in the disintegration and drug dissolution might cause differences in the bioavailability of the drug. For patient safety, more detailed product information of OTCs should be supplied by the manufacturer, and not be assumed from that of corresponding ED.

**Key words**—over-the-counter drug; scopolamine butylbromide; dissolution behavior; disintegration test; ethical drug

## 緒 言

近年、疾病構造の変化や生活の質の追求などにより自分の健康に関心を持つ人が増加している。それに伴い、「自分自身の健康に責任を持ち、軽度な身体の不調は自分で手当てする」というセルフメディケーションが浸透しつつある。セルフメディケーションにおいては健康食品やサプリメントなども使用されるが、最も重要なアイテムは一般用医薬品 (OTC) である。その中でもスイッチ OTC は、医療用医薬品 (ED) とほぼ同等の薬効を持つとされるため、セルフメディケーションにおいて大きな役割を担うものと期待されている。一般に、スイッチ OTC は ED と異なり、患者が自己の判断に基づいて購入し使用する。そのため、患者が OTC を安全

に使用していくにあたり、薬剤師による服薬指導、情報の提供が重要である。

しかし、OTC に関する医療者向け情報の整備は遅れている。ED の場合、医療用添付文書、インタビューフォーム及び製品情報概要など詳細な情報源が存在する。一方、OTC の場合、患者用添付文書など患者向けの情報は作成されているものの医療従事者用の情報がない。そして患者用添付文書には、医療用添付文書と比較して「薬物動態」、「薬効薬理」及び「有効成分の理化学的性質」といった項目がなく、またそれを補完する情報文書も存在しない。<sup>1)</sup>そこでスイッチ OTC の場合、対応する ED の情報源を参考にして、必要な情報を入手しているケースもある。しかし、もし OTC と ED とで製剤学的特性に差異がある場合には薬剤師が情報提供をする際に注意する必要があると思われる。

われわれは、スイッチ OTC とそれに対応する

静岡県立大学薬学部臨床薬剤学分野

\*e-mail: miyaza@u-shizuoka-ken.ac.jp

EDの比較検討を行うにあたり、「薬物動態」に影響する製剤学的特性として、薬物溶出性に着目した。既に、第一類医薬品に分類されるフラボキサート塩酸塩製剤について、EDとOTCの薬物溶出挙動の相違について報告した。<sup>2)</sup>日本薬局方溶出試験第1液において溶出挙動に差異がみられたものの、市販されているOTCが1製剤しかなかった。

そこで今回、ブチルスコポラミン臭化物の経口固形製剤をモデル製剤として選定し、EDと現在市販されているOTCについて、後発医薬品の生物学的同等性評価の指標の1つとして用いられる溶出試験を行い、比較検討を行った。ブチルスコポラミン臭化物は、副交感神経遮断に基づく鎮痙作用を示し、<sup>3)</sup>胃腸鎮痙薬として用いられている。日本では、1987年に医療用から一般用にスイッチされ経口固形製剤のOTCが市販されており、医薬品のリスク分類では第二類医薬品に位置付けられている。具体的には、ED1製剤とOTC4製剤について、種々の試験液を用いて溶出試験を行い、ブチルスコポラミン臭化物の溶出挙動の違いをsimilarity factor (f2)や製剤の崩壊性により評価した。

## 方 法

**1. 対象とした医薬品** EDとして先発医薬品であるブスコパン<sup>®</sup>錠 (BS) を用いた。また、OTCとしてブスコパン<sup>®</sup>Mカプセル (BM)、ブスポンS (BP)、ブチスコミン<sup>®</sup> (BT) 及びストマオフ<sup>®</sup>糖衣錠 (ST) の計4製剤を用いた。いずれもブチルス

コポラミン臭化物を10 mg含有した製剤であり、BMはカプセル剤、その他はすべて糖衣錠である。入手して使用した市販製剤 (1ロット) のロット番号、製造販売業者及び医薬品添加物をTable 1に示した。

**2. 溶出試験** 溶出試験の装置及び操作は、第15改正日本薬局方 (JP15) の一般試験法における溶出試験第2法 (パドル法) に準拠した。<sup>4)</sup>すなわち、パドルの回転速度は50 rpmとし、溶出試験液には水 (arium 611DI, sartorius, 東京, 以下「水」とする)、pH 1.2 (JP15 溶出試験第1液)、pH 4.0 (JP15 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液、ただしカプセル剤の溶出試験ではJP15 0.05 mol/l 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を用いた)、pH 6.8 (JP15 溶出試験第2液) の4種類の試験液を調製し、37±0.5°Cに加温して溶出液量900 mlで使用した。試験開始後5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120及び240分に溶出液2 mlを採取し、直ちに同温同量の試験液を補充した。なお、溶出試験器には溶出試験器 (NTR-6100A, 富山産業株, 大阪) を使用し、n=6とした。用いたOTCは、効果がない場合4時間毎に2回まで追加投与ができる製剤であることから、240分まで測定した。ただし、溶出曲線の類似性を判定する際には、120分までのデータを用いて評価した。

採取した溶出液はメンブランフィルター (孔径0.45 µm, Minisart RC 15, sartorius, 東京) を通過させた後、HPLC (SCL-10AVP system, 送液ポンプ LC-10ADVP, デガッサ DGU-14AM, オートイ

Table 1. List of Formulations

Preparation	Lot. No.	Manufacturer	Additive agent*
BS (ED)	089005	Boehringer Ingelheim Corp.	lactose hydrate, tartaric acid, sucrose, talc, powdered acacia, titanium oxide, macrogol 6000, carnauba wax, white beeswax, white shellac, sodium lauryl sulfate.
BM (OTC)	35HD2	SS Pharmaceutical Co., Ltd.	titanium oxide, sodium lauryl sulfate, gelatin, hydroxypropylcellulose, food yellow no. 4, food green no. 3.
BP (OTC)	AXWX	KYORIN Rimedio Co., Ltd.	lactose, sucrose, talc, acacia, gelatin, hydroxypropylcellulose, precipitated calcium carbonate, white beeswax, carnauba wax.
BT (OTC)	J00401	Sato Pharmaceutical Co., Ltd.	lactose, sucrose, talc, titanium oxide, macrogol, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, partially hydrolyzed polyvinyl alcohol, calcium carbonate, carnauba wax, povidone, dimethylpolysiloxane, silicon dioxide.
ST (OTC)	181	Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.	lactose, sucrose, talc, powdered acacia, titanium oxide, macrogol 6000, gelatin, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, white beeswax, carnauba wax.

\* All formulations contained corn starch and magnesium (calcium) stearate.

ンジェクタ SIL-10ADVP, カラムオープン CTO-10ACVP, UV 検出器 SPD-10AVVP, (株)島津製作所, 京都) に導入し, ブチルスコポラミン臭化物を定量した.

HPLC の条件は既報<sup>5,6)</sup>を参考にし, 以下のように行った. カラムは VP-ODS (2.0 mm i.d. × 150 mm, (株)島津製作所, 京都) を用い, 35°C にて流速 0.20 ml/min の移動相で平衡化した. 移動相は, 溶出液が水, pH 1.2, pH 6.8 のサンプルではトリエチルアミンで pH 7.25 に調整した 0.2% リン酸水溶液: メタノール (60:40) を, 溶出液が pH 4.0 のサンプルではラウリル硫酸ナトリウム 1.0 g に超純水 350 ml 及びメタノール 650 ml を加えてリン酸で pH 3.0 に調整したものを使用し, UV 検出器にて 220 nm の吸光度を測定した. 標準品としてブチルスコポラミン臭化物 (Sigma-Aldrich, Inc., St. Louis, USA) を用いて, 4 種類の溶出試験液についてそれぞれ作成した検量線から実濃度を算出した. 実験結果は平均値 ± 標準偏差 (S.D.) で表した.

3. 溶出挙動の類似性の判定 ED に対する OTC の溶出挙動の類似性を調べる目的で, similarity factor (f2) を Eq. (1) を用いて算出した.

$$f2 = 50 \times \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Rt - Tt)^2}} \quad (1)$$

ここで, Rt 及び Tt はそれぞれ t 時間における OTC 製剤と ED 製剤の溶出率を示している. なお, 類似性の判定は, 「後発医薬品の生物学的同等性のガイドライン」<sup>7)</sup>を参考に行った.

また, 各製剤毎の溶出液の pH の違いによる溶出挙動の違いを調べる際には, 溶出試験の結果から各々近似直線を用いて, 40% 及び 85% 溶出時間 ( $t_{40}$ ,  $t_{85}$ ) を算出した. 差の検定は, 一元配置分散分析に続いて Tukey の方法を用いて多重比較を行い,  $p < 0.05$  の場合を有意であると判定した.

4. 崩壊試験 崩壊試験は, JP15 崩壊試験法に準拠して行った.<sup>8)</sup> すなわち, 崩壊試験器 (HD-11D, 宮本理研工業(株), 大阪) を用いて, 水を試験液とし, 温度  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ , 上下運動 30 rpm の条件で各製剤の崩壊時間を測定した.  $n=6$  とした. 差の検定は, 一元配置分散分析に続いて Dunnett の方法を用いて比較を行い,  $p < 0.01$  の場合を有意であると判定した.

## 結 果

### 1. ED と OTCs との比較

1-1. 水における溶出挙動 各製剤からのブチルスコポラミン臭化物の水における溶出挙動を Fig. 1 に示した. ED である BS においては, ブチルスコポラミン臭化物は試験開始後 15 分までほとんど溶出しなかったが, その後速やかな放出が起り, 45 分までにその 80% が溶出した. OTC の BM と BT は, BS と比較してブチルスコポラミン臭化物の溶出の立ち上がりが速かったものの BS に類似した溶出挙動がみられた. 一方, OTC の BP と ST はブチルスコポラミン臭化物の溶出の立ち上がりが遅く, その後の溶出も抑制され, ST においては試験開始 240 分後の溶出率が 60% 程度と, 他の製剤と比べ低い値になった. 今回は製剤間で大きな違いがあることが示された.

1-2. 各試験液における溶出挙動の類似性 溶出試験結果から, f2 値を算出してブチルスコポラミン臭化物の溶出挙動の類似性の判定を行った. Table 2 に, 水及び他の溶出試験液での ED に対する OTC 製剤の f2 値を示した. f2 の値によるブチルスコポラミン臭化物の溶出挙動の類似性の判定は, 「後発医薬品の生物学的同等性のガイドライン」を参考にした. すなわち, 判定値はいずれの溶出試験液においても 42 以上のときに類似していると定義されている. 今回, 42 以上の値を示したのは, 水における BT からの溶出曲線のみであった. それ

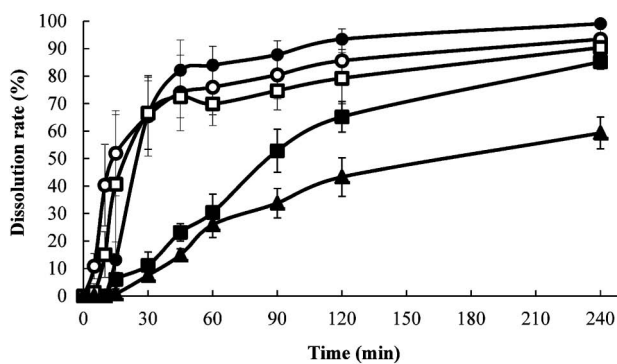


Fig. 1. Dissolution Profiles of Scopolamine Butylbromide from ED and OTCs

●: BS (ED); ○: BM (OTC); ■: BP (OTC); □: BT (OTC); ▲: ST (OTC). Dissolution tests were performed with a paddle method (50 rpm) in 900 ml of water as an eluate. Data are presented as the mean ± S.D. of 6 experiments.

以外は、いずれの pH の試験液を用いてもすべての OTC が ED からのブチルスコポラミン臭化物の溶出挙動と異なっていた。

**1-3. 崩壊試験** 各製剤の崩壊時間を Fig. 2 に示した。カプセル剤である BM の崩壊時間に関しては、カプセルが崩壊し、カプセルに充填されていたものが消失した時間を崩壊時間とした。BS をコントロールとして他の OTC の製剤の崩壊時間を比較したところ、BT 以外の OTC において有意な差があった。崩壊の形式は糖衣膜が剥がれて崩壊する製剤と、膜が剥離せずに崩壊する製剤の 2 種類を確認した。JP15 で規定されている試験時間は糖衣錠の場合は 60 分、カプセルでは 20 分である。今回、いずれの OTC も規定されている試験時間内に崩壊し、適合していた。しかし、薬物の溶出が BS と比較して BP 及び ST は遅延し、崩壊時間が有意に延長していた。

**2. 各製剤の溶出特性**

**2-1. 溶出試験** 次に、製剤毎に、その溶出特性について検討した。Figure 3 は、種々の pH の試験液を用いて行った溶出試験の結果を各製剤毎にまとめて示している。BS, BM, BT 及び ST に関しては、溶出試験液の違いによるブチルスコポラミン臭化物の溶出挙動に大きな差はみられなかった。Figure 3(c) に示したように、BP は溶出試験液によ

って溶出挙動の差がみられ、pH 6.8 のときにブチルスコポラミン臭化物の溶出が遅延した。このことから、BP は他の製剤と比べ pH の影響を受けることが分かった。また、Fig. 3(e) で示したように、ST からのブチルスコポラミン臭化物溶出は他の製剤と比較し、すべての pH で遅延していたが、pH 間での差はなかった。

**2-2. t<sub>40</sub> 及び t<sub>85</sub> に及ぼす pH の影響** 各 pH における各製剤からのブチルスコポラミン臭化物の t<sub>40</sub> 及び t<sub>85</sub> を算出し、比較検討を行った。Table 3 に t<sub>40</sub> 及び t<sub>85</sub> の値を示した。pH 間の多重比較を行ったところ、BS 及び ST においては、有意な差はなく pH による影響はみられなかった。一方、BP は pH 6.8 において t<sub>40</sub> 及び t<sub>85</sub> が、有意に延長していた。また、BT では pH 1.2 のとき、BM では pH 6.8 のとき t<sub>85</sub> が有意に変動していた。pH によって溶出が異なる場合、個体差の影響を強く受ける可能性があり、pH による変動が小さい製剤が理想的である。しかし今回、溶出試験液の pH によって溶出挙動が変化する製剤があることが示された。

Table 2. Similarity Factor (f2) of OTCs Compared with ED

Formulation	Water	pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8
BM	41.9	38.2	38.6	21.7
BP	19.4	27.1	20.5	21.8
BT	42.9	32.0	16.8	19.3
ST	8.9	21.3	17.7	25.6

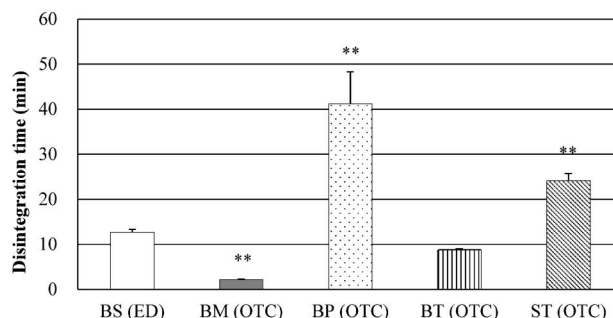


Fig. 2. Disintegration Time of ED and OTCs  
Disintegration tests were performed in 1000 ml of water as an eluate. Data are presented as the mean±S.D. of 6 experiments. \*\* Significantly different from BS (ED) at p<0.01 (one-way ANOVA).

Table 3. t<sub>40</sub> and t<sub>85</sub> of ED and OTCs

Formulation		BS	BM	BP	BT	ST
t <sub>40</sub> (min)	pH 1.2	20.2±3.1	10.8±5.6	9.8±1.3	11.4±2.8	48.5±11
	pH 4.0	23.5±1.7	9.0±2.2	8.3±1.6	7.8±3.0	51.9±7.8
	pH 6.8	24.9±4.3	7.0±2.2	53.9±6.1	11.0±1.9	47.2±7.3
t <sub>85</sub> (min)	pH 1.2	36.1±6.5	52.6±27	23.3±2.1	24.8±5.9	94.8±41
	pH 4.0	42.0±9.9	29.1±12 <sup>§</sup>	17.6±5.5	14.0±2.8	104±26
	pH 6.8	53.2±19	19.9±12	174±26	16.7±4.3	80.2±26

Data are presented as the mean±S.D. of 6 experiments. (° Data are presented as the mean±S.D. of 4 experiments since dissolution rate of 2 experiments reached less than 85% at the end of the dissolution test.) \*\*\* Significantly different from data at different pH at p<0.05, p<0.01 (one-way ANOVA).

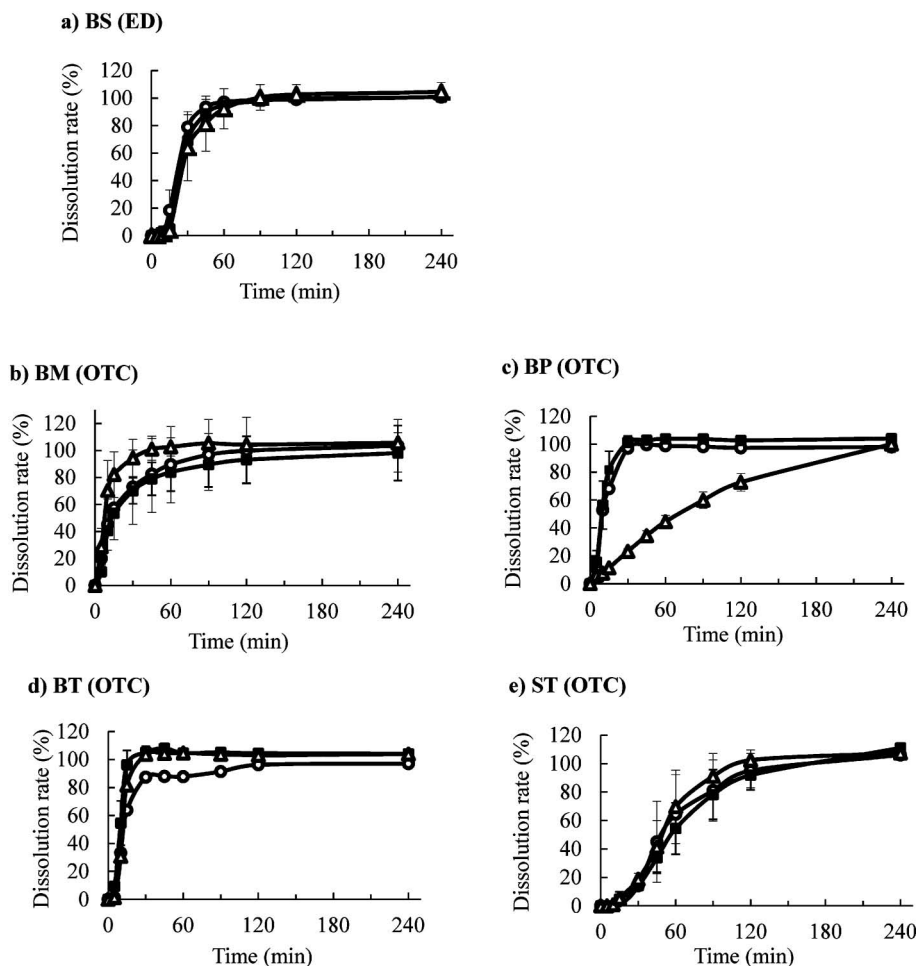


Fig. 3. Dissolution Profiles of Scopolamine Butylbromide from ED and OTCs

○: pH 1.2; ■: pH 4.0; △: pH 6.8. Dissolution tests were performed with a paddle method (50 rpm) in 900 ml of each test liquid. Data are presented as the mean  $\pm$  S.D. of 6 experiments.

## 考 察

本研究では、EDとOTCが製剤学的に同等であるかを調べる目的で、モデル製剤としてブチルスコポラミン臭化物を含有する1種類のEDと4種類のOTCを用いて薬物溶出性及び崩壊性について比較検討を行った。その結果、EDとOTCからのブチルスコポラミン臭化物の溶出挙動及び崩壊時間が異なり、類似していないことが示された。

水における溶出試験において、OTCのBPとSTにおけるブチルスコポラミン臭化物の溶出挙動がEDと大きく異なった (Fig. 1)。水はイオン強度が他の溶出試験液と比べて小さく、原薬の性質又は製剤処方などの影響を受け易いために、溶出挙動が他の試験液と異なることがあるという報告がされている。<sup>9)</sup>しかし、pH 1.2, 4.8及び6.8の試験液におい

ても、すべてのOTCでEDと異なっていた (Table 2)。今回明らかとなった溶出挙動の違いは、消化管からの薬物吸収挙動に差を生じ、薬効に影響する可能性があり、非常に重要な製剤特性であると考えられる。特に、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたブチルスコポラミン臭化物錠の溶出規格 (水、120分で80%以上) から逸脱している製剤についてはEDと同等の効果が得られない可能性がある。

そこで、製剤の崩壊性に問題を生じていないかを検証するために崩壊試験を行った。その結果、Fig. 2に示すようにいずれの製剤も規定時間内で崩壊した。崩壊試験は製剤からの薬物放出あるいは消化管からの吸収に直接対応するものではないが、溶出試験中の製剤の崩壊時間 (データは示していない) との相関がみられた。したがって、初期の溶出の遅れ

には、製剤の崩壊が関与している可能性が示唆された。

さらに、各製剤の溶出試験液の違いによる溶出挙動の差異について検討したところ、BPはpH 6.8での溶出に遅延がみられた (Fig. 3 and Table 3)。このことから、低胃酸患者が服用した場合、溶出が遅れ、期待する効果が得られない可能性が考えられる。またSTでは、水での放出速度より早い (Fig. 1)、すべての溶出試験液で溶出が遅延していた (Fig. 3)。今回はこれらの変動の原因を究明していないが、一般に、コーティング膜の影響<sup>10)</sup>やその他の医薬品添加物の違い<sup>11)</sup>が要因の1つと考えられている。今回用いた製剤においても含有している医薬品添加物が大きく異なっており (Table 1)、薬物と医薬品添加物との相互作用は今後の検討課題であると考えられる。

ブチルスコポラミン臭化物は、EDでは経口固形製剤のほかにも注射剤があり、注射剤と比べ、経口固形製剤は副作用が少ないとされるが、<sup>3)</sup>本研究でEDとOTCとで溶出性に違いがあったことから、その溶出性の違いが薬効の発現や副作用の発現に影響を及ぼす可能性がある。ブチルスコポラミン臭化物の主な副作用としては、口渇、眼の調節障害、心悸亢進、血圧上昇及び排尿困難がある。今回われわれがモデル製剤としてブチルスコポラミン臭化物製剤を選んだ理由は、この製剤は効果が不十分の場合、4時間毎に2回まで追加投与ができることにある。例えば、溶出が遅れ吸収されていないために効果が不十分となり、追加投与を行った場合、どうなるであろう。2回目、3回目投与により累積し、過量投与となる可能性がある。患者が自動車の運転や機械の操作に従事する人であれば、翌日の勤務に支障をきたすことになる。また尿閉が強くあらわれれば、救急車で病院に搬送されることになる。中性域で溶出の遅れる製剤を低胃酸患者 (高齢者など) に投与すれば、効果の発現が遅れる可能性がある。ブチルスコポラミン臭化物は胃酸分泌を抑制するので、胃内pHはさらに上昇することになる。そこで追加投与をしても、さらに溶出が遅れ効果があらわれず、もう一度投与することになり、過量投与の危険性が高まっていくと考えられる。ただし、生物学的同等性はヒト試験においてのみ評価できることなので、EDとOTCの溶出性が異なったからといって生物

学的同等性がないということを証明した訳ではない。ブチルスコポラミン臭化物の製剤は第二類医薬品に区分されている。服薬指導が義務化されている第一類医薬品のものとは比べ、第二類医薬品は副作用による健康被害の危険性が少ないとされるが、第二類医薬品でも情報提供を行うことは大切であると考えている。

今回ブチルスコポラミン臭化物を例にとり、EDとOTCとで製剤学的特性が違ふケースがあることを示した。その他の医薬品においても、EDとOTCとで、薬物動態に影響を及ぼす製剤学的特性が異なる場合があると考えられる。そのような医薬品の場合、OTCの服薬情報を作成する際、そのままEDの情報を使用することによって予期せぬ副作用の発現といった問題が生じる可能性がある。適正なセルフメディケーションが行われるために、薬剤師は、適切な情報を用いて服薬指導を行わなければならない。EDは医療従事者用の情報源としてインタビューフォームがある一方で、OTCの場合は添付文書があるものの、それは患者向けに作成されたものであり、またインタビューフォームのような詳細な整理された情報がない。したがって、薬剤師が患者に適切な情報を提供するためには、医薬品製造販売業者からの情報提供が欠かせないことが考えられた。

## REFERENCES

- 1) “Iyakuhin Seizou Hanbai Shishin,” Jiho, Inc., Tokyo, 2010, p. 479.
- 2) Suzuki I., Miyazaki Y., Uchino T., Kagawa Y., Abstracts of papers, the 131st Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Shizuoka, March 2011, No. 4, p. 251.
- 3) Thompson D. G., Wingate D. L., *Br. J. Pharmacol.*, **72**, 685–687 (1981).
- 4) “Japanese Pharmacopeia, 15th Edition,” Hirokawa Shoten, Tokyo, 2006, pp. B587–B590.
- 5) Barcia E., Reyes R., Azuara M. L., Sánchez Y., Negro S., *Support. Care Cancer*, **13**, 239–245 (2005).
- 6) Interview form of Buscopan® Tablets 10 mg, Boehringer Ingelheim Corp., December 2008.
- 7) Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, “Guideline for Bioequiva-

- lence Studies of Generic Products,”: <http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html> , cited 1 May, 2011.
- 8) “Japanese Pharmacopeia, 15th Edition,” Hirokawa Shoten, Tokyo, 2006, pp. B578–B586.
- 9) Hollenbeck R. G., *Int. J. Pharm.*, **47**, 89–93 (1988).
- 10) Kaniwa N., Katori N., Aoyagi N., Takeda Y., Uchiyama M., *Yakuzaigaku*, **49**, 297–303 (1989).
- 11) Katou H., Yoshii M., Ozawa K., *Yakugaku Zasshi*, **127**, 2035–2044 (2007).