

5. 吸入療法における吸入用気管支拡張剤の安定性

吉山友二、村瀬勢津子、道盛素子、朝長文弥（北里大薬学部）

<緒言>

いわゆる慢性閉塞性肺疾患に対し、気道の狭窄を是正し粘液性分泌物を排除する目的で気管支拡張剤の吸入療法が広く行なわれている。¹⁾実際の治療にあたって超音波ネブライザー（UN）により薬物の受ける影響、また患者の病態に応じて吸入時に種々の薬剤が配合されて用いられているが、配合時における安定性など十分に検討した上で使用されていないのが現状である。吸入療法に比較的好く用いられている吸入用気管支拡張剤(SB)のUNによる影響について、また局所の去痰作用を期待して使用されるピソルボン液（BH）、および気道清浄剤や各種吸入薬剤の溶解剤としても用いられるアレバール（TX）との配合変化試験も併せて検討したので報告する。

<実験材料および方法>

5種のSB、TXおよびBHを実験材料とした（表1）。吸入器は、UNおよびコンプレッサー式ネブライザー（CN）を用いた。試験項目は、外観変化の肉眼的観察、pHおよび含量の測定とした。pHはpHメーターによって、含量は高速液体クロマトグラフィー法にて測定した（表2、図1）。

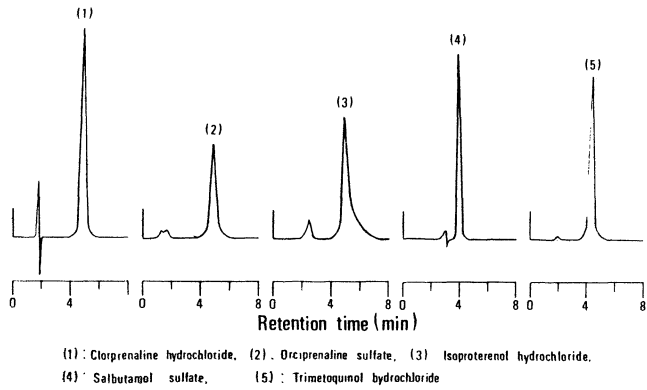
表1 Materials Investigated

Ingredients	Brand name	Amounts	pH	Appearance
Isoproterenol hydrochloride	Asthpul	0.5 % 50ml	3.0	colorless
Clorprenaline hydrochloride	Asthone	2.0 % 20ml	4.9	colorless
Salbutamol sulfate	Venetlin	0.5 % 30ml	3.8	colorless
Trimetoquinol hydrochloride	Inofin	1.0 % 500ml	4.4	colorless
Orciprenaline sulfate	Alotec	2.0 % 20ml	5.2	colorless
Tyloxpol	Alevaire	0.125 % 250ml	8.4	colorless
Bromhexine hydrochloride	Bisolvon	2.0 % 500ml	2.6	colorless

表2 HPLC Assay Conditions of Bronchodilators

Bronchodilators	Mobile phase	Detector setting(nm)	Flow rate (ml/min)	Range	Injection volume(μl)	Chart speed (mm/min)
Isoproterenol hydrochloride	0.17M Acetate buffer (pH3.6)	279	2.5	0.16	30	5
Clorprenaline hydrochloride	30 % Methanol in 0.02M KH ₂ PO ₄ (pH3.6)	266	2.0	0.04	30	5
Salbutamol sulfate	30 % Methanol in 0.02M KH ₂ PO ₄ (pH3.6)	280	1.0	0.64	30	5
Trimetoquinol hydrochloride	30 % Methanol in 0.02M KH ₂ PO ₄ (pH3.6)	280	2.0	0.16	30	5
Orciprenaline sulfate	0.1M Acetate buffer (pH3.6)	276	2.0	0.16	30	5

図 1 HPLC of Bronchodilators in Inhalant Preparations



精製水 (AQ)、TX およびBH を配合したSBのUNおよびCNにおける安定性、ならびに4°、20° および30° C保存条件下での配合性を検討した。また、UNにより薬液槽内温度が約40℃まで上昇することから、45℃加温によるSBの安定性も検討した。

<実験結果>

SBの試験液をUNで噴霧し、経時的に samplingしたpH変化および含量を図2～4に示す。

図 2 Stability of Bronchodilators in Inhalant Solution by means of Ultrasonic Nebulisation

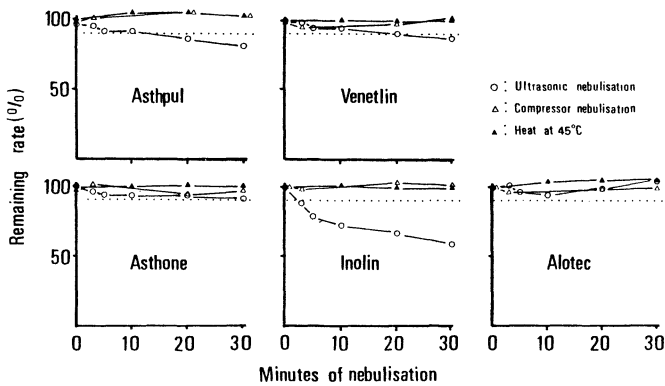


図3 Stability of Bronchodilators in Inhalant Solution mixed with Alevoire by means of Ultrasonic Nebulisation

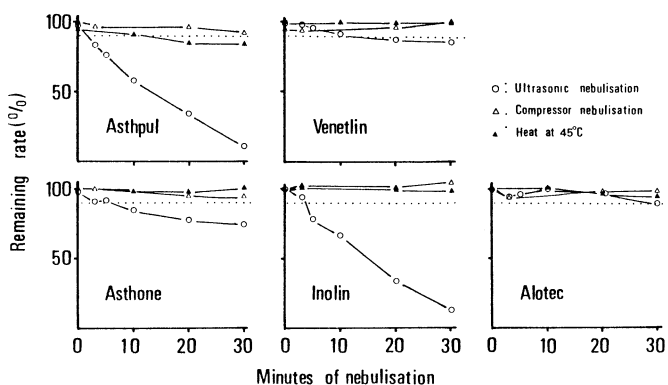
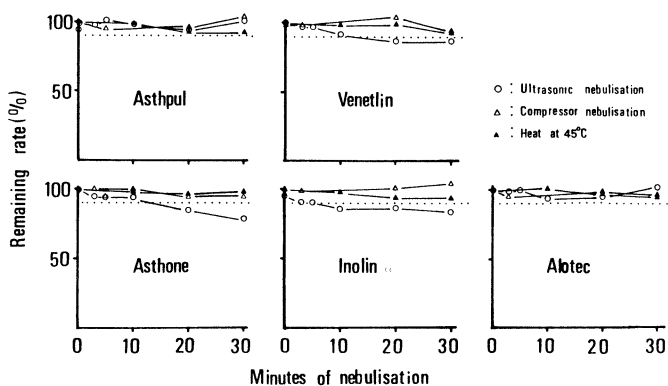


図4 Stability of Bronchodilators in Inhalant Solution mixed with Bisolvon by means of Ultrasonic Nebulisation



AQとの配合では外観変化は認められず、pHはアスプールを除き5前後と一定であるが、UN処理30分後にイノリン58%と含量低下を認め、ベネトリン、アスプールで軽度低下を示し、アロテック、アストーンでは安定性が保たれた。TX配合では、いずれもアルカリ側へシフトする傾向があり、含量はアスプール11%、イノリン13%とAQ配合例よりも含量低下は著しく、アスプール、イノリン、アロテックで着色変化が認められた。BHとの配合ではUN噴霧においても変化は軽度であった。なお45℃、30分間加温による変化の増強は認められなかった。CNを用いた試験では、AQ、TXおよびBH配合例ともに安定であった。

SBの配合性を検討したところ、BHとの配合においては明らかな変化は認められず、TXとの配合で含量低下を認め、その程度はアスプール>イノリン>ベネトリン>アロテックの順で、外観変化と密接な関係があった(図5~6)。

図5 Stability of Bronchodilators after mixing with Alevaire for pH and Remaining rate, at 4°C, 20°C and 30°C

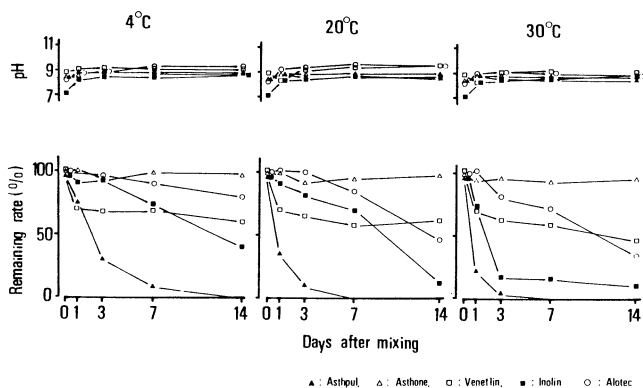
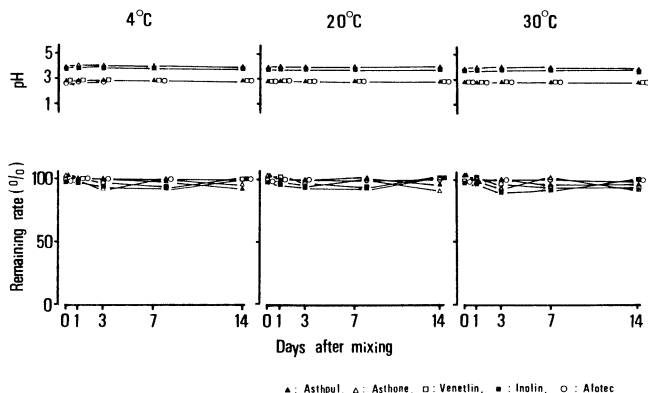


図6 Stability of Bronchodilators after mixing with Bisolvon for pH and Remaining rate, at 4°C, 20°C and 30°C



< 考 察 >

UN使用により、特にイノリン、アスプールの噴霧開始30分後の含量は低く、SBとしての効果は期待出来ない。SBの吸入療法はCNおよび45°C加温条件下で安定性が保たれたことから、含量低下を来す主体は超音波による影響であろうことがうかがえる。TXの配合によるSBの含量低下は、液性がアルカリ性であるための現象であり、pHに依存した変化と言える³⁾。この配合変化は、高温になるに従い増強される傾向にあった。

< 結 論 >

- 1) SBでUNの影響が認められなかったものは、アストーン、アロテックおよびBHとの配合であり、イノリン、アスプール、ベネトリンおよびTX配合では影響が認められたが、CNではいずれも安定性が保持された。
- 2) SBの配合性は、BHとの配合では安定であるのに対し、アストーンを除くTXとの配合では不安定であった。従って、SBの吸入療法に際しては、超音波、pH、温度の影響を考慮する必要がある。

< 文 献 >

- 1) Dulfano MJ, Glass P: An effective mucolytic aerosol in chronic bronchitis. J. Am Med Assoc. 207: 1310~1314, 1969.
- 2) 安中 寛: Ultrasonic nebulization による各種薬剤の分解に関する研究(その1). 麻酔 21: 206~210, 1972.
- 3) 川勝一雄, 桑田 宏: 吸入用気管支拡張剤の配合性. 病院薬学 9: 45~52, 1983.