スルピリン坐剤とアミノピリン坐剤の調製^{*1}丹野慶紀, 池田 實^{*2}, 今井明子^{*3}山形大学医学部付属病院薬剤部^{*2}, 秋田地方貯金局医務室^{*3}Preparation of Sulpyrine and Aminopyrine Suppositories^{*1}KEIKI TANNO, MAKOTO IKEDA^{*2}, and AKIKO IMAI^{*3}Pharmacy, Yamagata University Hospital^{*2}Akita Local Postal Savings Office, Medical Room^{*3}

(Received May 10, 1979)

Methods of sulpyrine and aminopyrine suppositories labeled with a short-lived isotope ^{113m}In were studied. The distribution of ^{113m}In -sulpyrine in the mixture of ^{113m}In -sulpyrine and cacao butter at 40° showed a coefficient of variation (C. V.) at about 1% immediately after cessation of stirring, 4% 10 min. after and 31% 50 min. after. When the melting temperature of the mixture was raised, C. V. of ^{113m}In -sulpyrine rose. The distribution of ^{113m}In -aminopyrine was not changed with melting temperature and time, and C. V. was within 10% at various temperatures of the mixture.

When the mixture of the active ingredients and the bases was poured into the suppository mold, C. V. of the active ingredients was large with ^{113m}In -sulpyrine suppositories and small with ^{113m}In -aminopyrine. Therefore, in the preparation of the sulpyrine suppositories, the mixture should be poured into a mold with stirring at the temperature not higher than 40° . In the preparation of the aminopyrine suppositories, homogeneous products are available by pouring the mixture into a mold with stirring at $40\text{--}50^\circ$.

坐剤を調製する場合に、同一ロットにおける坐剤間の薬品の含量偏差は、できるだけ小さいことが望ましい。熔融流し込み法による坐剤の調製において、薬品が基剤に溶ける場合は、坐剤間の含量の均一性の保持は容易であるが、薬品が基剤に不溶の場合は、坐剤間の薬品含量の分布幅が大きくなり不均一な含量を示すことがある¹⁾。しかし熔融流し込み法においても薬品が微細なほど、薬品と基剤の熔融混合物の流し込み温度が低いほど坐剤間の薬品含量の分布は良好となり²⁻⁴⁾、また薬品の密度が基剤の密度に近いほど、熔融した基剤の粘稠度が大きいほど

坐剤間の薬品含量は均一化されるものと考えられる。

坐剤を調製する場合に、坐剤間の薬品含量の均一性を予測する方法としては、一定の条件下で調製した当該薬品の坐剤からの分離定量による方法⁵⁾があるが煩雑な操作を必要とする場合が多い。著者らは前報^{4,6)}において主成分を簡単迅速に測定する方法として、短寿命放射性核種の ^{113m}In を $^{113m}\text{In} \cdot \text{Fe-EDTA}$ あるいは $^{113m}\text{In} \cdot \text{Fe(OH)}_3$ の形で亜鉛華に標識して、坐剤調製時における亜鉛華と基剤との熔融混合物中の亜鉛華の挙動について報告し、この方法によって、他の薬品を用いた場合の坐剤の調製法の検討にも役立つであろうことを述べた。

そこで今回は、スルピリンとアミノピリンに ^{113m}In を標識して、それぞれの坐剤の調製工程におけるこれらの薬品の挙動を検討し、若干の知見を得たので報告する。

実験の部

スルピリンとアミノピリンへの ^{113m}In のラベル法
スルピリン (住友化学) およびアミノピリン (吉田製

^{*1} 本報を「 ^{113m}In の混合度測定への応用」第11報 (坐剤 その3) とする。第15回日本薬学会東北支部総会 (仙台, 1975年10月) で一部発表。

第10報: 病院薬学投稿中。

その2: 薬誌, 94, 1389 (1974) に発表。

^{*2} 山形市蔵王飯田字西の前; Zao-Iida Nishinomae, Yamagata-shi, 990-23 Japan

^{*3} 秋田市中通2丁目2-15; 2-15, Nakadori 2-chome, Akita-shi, 010 Japan

薬)をそれぞれメノウ乳鉢で粒子径 $74\mu\text{m}$ 以下に微末化し、これに丹野らの方法⁶⁾により $^{113\text{m}}\text{In} \cdot \text{Fe}(\text{OH})_3$ のコロイド溶液(粒子径約 10nm)を加えて粉体を湿潤させ、混和攪拌しながら赤外線ランプで乾燥し、再び200号フルイを通して粒子径 $74\mu\text{m}$ 以下の粉体として、 $^{113\text{m}}\text{In}$ -スルピリンと $^{113\text{m}}\text{In}$ -アミノピリンを調製した。

基剤

カカオ脂(三晃製薬)を用いた。基剤に対するスルピリンならびにアミノピリンの密度係数は、それぞれ1.6, 1.3⁷⁾、基剤の mp は $31-34^\circ$ である。

$^{113\text{m}}\text{In} \cdot \text{Fe}(\text{OH})_3$ のラベル能

スルピリンおよびアミノピリンに $^{113\text{m}}\text{In} \cdot \text{Fe}(\text{OH})_3$ をラベルした主薬をそれぞれ10%含むカカオ脂50gを 70° , 3000 rpm で10分間遠心分離し主薬を沈殿させ、前報⁶⁾と同様に上澄液(F)と沈殿部分(B)の放射活性を調べた。その結果、F/B比は $^{113\text{m}}\text{In}$ -スルピリンにおいては0.5%, $^{113\text{m}}\text{In}$ -アミノピリンにおいては0.7%を示し、また沈殿物中の放射活性の均一性はいずれもC.V.で0.8%以下を示した。このことより $^{113\text{m}}\text{In}$ と主薬はほとんど同一の挙動を示すことを確認した。

実験方法 1. 溶融混合物中の薬品の均一性試験

Fig. 1'に示すように容量200 mlのビーカーに $^{113\text{m}}\text{In}$ -スルピリン10gあるいは $^{113\text{m}}\text{In}$ -アミノピリン10gとカカオ脂190gの溶融混合物を入れ、ウォーターバスを各温度に設定し、攪拌しながらその温度がウォーターバスと同じ所定の温度になったとき攪拌を中止し静置の状態とし、ビーカー内の所定の9か所から経時的に50分まで約1gずつをピペットでポリエチレン製試験管に採取し

た。試験管はあらかじめその重量を精密に秤量しておき、試料採取後に再び全重量を秤量して、前後の重量差より試料の真の重量を求めた。溶融混合物の設定温度および攪拌中止後の測定時間はFig. 1の通りである。

試験管に採取した試料は、各温度の一定時間を1群としてウエル型シンチレーション・カウンターにより、薬品中の $^{113\text{m}}\text{In}$ の放射活性を測定した。試料はすべて1g値に補正し、さらに測定中の $^{113\text{m}}\text{In}$ の減衰を補正し、溶融混合物1g中の $^{113\text{m}}\text{In}$ のカウント数(cpm)を求めた。

溶融混合物中の薬品の均一性の評価は、温度と時間の所定の条件下での9試料の放射活性の変動係数(C.V.)により表示した。

2. 坐剤間の薬品の均一性試験

$^{113\text{m}}\text{In}$ -スルピリンあるいは $^{113\text{m}}\text{In}$ -アミノピリンとカカオ脂の溶融混合物の約100gを 40° , 45° , 50° においてプラスチック坐剤トレイ約60孔に5-7分間で連続的に流し込み、 4° に冷却して成型した。成型後はプラスチックをつけたまま1個ずつ切り離しポリエチレン製試験管に入れ、ウエル型シンチレーション・カウンターで放射活性を測定し坐剤間の薬品の分布を調べた。

プラスチック坐剤トレイ

日伊包装株式会社製のトレイで、カカオ脂を流し込んで成型したとき、1個の平均重量が1327 mg、標準偏差9 mg、C.V. 0.7%である⁸⁾。

$^{113\text{m}}\text{In}$ の性質

$^{113\text{m}}\text{In}$ は物理的半減期($T_{1/2}$)115日の ^{113}Sn の娘核種として生成する。その分離法は、 ^{113}Sn - $^{113\text{m}}\text{In}$ Cow

Fig. 1. Sampling and Experimental Method

temperature	hours after static
40°	0 min
45°	5 min
50°	10 min
60°	20 min
	30 min
	50 min

に 0.04N 塩酸を加えて溶離する⁸⁾。 ^{113m}In の $T_{1/2}$ は 99.4 分で 393 keV の純 γ 線エネルギーを有し、実験に供した ^{113m}In の核種の純度は、溶離直後において ^{113}Sn の混入率が $1 \times 10^{-3} \%$ 以下である。また、放射能強度 $1\mu\text{Ci}$ の ^{113m}In の重量は $59.5 \times 10^{-15} \text{ g}$ (59.5 fg) である。

放射能の測定条件と ^{113m}In の減衰補正

測定は前報⁹⁾ 同様、Aloka Universal Scaler Model TDC-5 を使用し、H.V.780V, gain $\frac{1}{2}$, base line 3.3 V, channel width 1.0V の条件で行った。 ^{113m}In の減衰補正も前報⁹⁾ 同様、測定中の試料の放射活性の減衰を補正した。

ウォーターバス

Yamato Precision Uni-therm Bath BH-2 型、温度調節精度 $\pm 0.01-0.03 \text{ deg}$ 、温度分布精度 $\pm 0.05-0.1 \text{ deg}$ 。

顕微鏡

オリンパス BHB 333 型。

結 果

攪拌中止後の各温度における ^{113m}In -スルピリン均一性

^{113m}In -スルピリンとカカオ脂の溶融混合物の各温度におけるビーカー内の上層部、中間層部、下層部の放射活性の変動は、時間の経過とともに下層部の放射活性の上昇、上層部の放射活性の低下現象がみられ、経過時間が長くなるほどその差が著しく大きくなった。すなわち、Fig.2 のように攪拌を中止した直後では各温度の溶融混合物の放射活性の C.V. は 1.0% 前後の低値を示しており、 ^{113m}In -スルピリンが基剤中に均等に分布している。5 分後においては、溶融混合物の温度が 40° では放射活性の C.V. が 2.2% と直後に比べてわずかに上昇

Fig. 2. Effect of Time Course and Temperature on Mixing of ^{113m}In -labeled Sulpyrine and Cacao Butter

しているが、 ^{113m}In -スルピリンの均一性は保たれている状態にある。さらに温度が 45° 、 50° 、 60° と高くなるに従って放射活性の C.V. は 3.4%、6.0%、8.8% と大きくなり、溶融混合物の温度の上昇とともに ^{113m}In -スルピリンの沈降が大きくなって不均一な分布になることが示された。また、10分、20分、30分、50分と静置時間が長くなるに従って、各温度における放射活性の C.V. は大きくなり、時間の経過とともに ^{113m}In -スルピリンの分布の不均一の度合いが大きくなることが示された。

攪拌中止後の各温度における ^{113m}In -アミノピリンの

均一性

^{113m}In -アミノピリンとカカオ脂の溶融混合物においては、Fig.3 に示すように攪拌を中止した直後では、各温度の混合物の放射活性の C.V. は ^{113m}In -スルピリンと同じように 1.0% 前後の低値を示し、 ^{113m}In -アミノピリンが基剤中に均等に分布しているが、5 分後においては溶融混合物の温度が 40° では放射活性の C.V. が 4.9%、 45° では 3.8%、 50° では 2.9% となり、温度の高い溶融混合物の方が C.V. が小さくなるという異常と思われる現象がみられた。

Fig. 3. Effect of Time Course and Temperature on Mixing of ^{113m}In -labeled Aminopyrine and Cacao Butter

しかし10分, 20分, 30分, 50分後における溶融混合物の放射活性のC.V.をみると, 攪拌中止直後を除いては時間の経過と温度に関係なく, 約10%以下で上下に変動しており, ^{113m}In -スルピリンが温度と時間の影響を受けて不均一の度合が大きくなるのとは異なり, 温度と時間の影響をあまり受けないことが示された。

同一ロットにおける坐剤間の主薬の均一性に及ぼす流し込み温度の影響

^{113m}In -アミノピリンあるいは ^{113m}In -スルピリンとカカオ脂との溶融混合物を40°, 45°, 50°の各温度に保って, プラスチック坐剤トレイに流し込んだ場合の同一ロットにおける坐剤間の放射活性のC.V.はTable 1に示す通りである。すなわち, ^{113m}In -アミノピリンに

Table 1. Coefficients of Radioactivity Variation of ^{113m}In -Fe(OH)₃ labeled Components in Suppositories by Preparation of Fusion Method
Rp. ^{113m}In -Aminopyrine 5 g
(Sulpyrine)
Cacao Butter 95 g
100 g (60supp.)

Supp.	Condition	C.V. at 40°	C.V. at 45°	C.V. at 50°
Aminopyrine	stirring	2.4	3.0	2.6
	no stirring	4.2	4.5	3.0
Sulpyrine	stirring	5.2	4.4	8.8
	no stirring	8.1	10.6	>100

おいては流し込み温度が上昇しても, 坐剤中の ^{113m}In -アミノピリン含量は比較的均一に保たれており, かつ溶融混合物を攪拌しながらトレイへ流し込んでも, 攪拌しないで流し込んでもC.V.は2.4%から4.5%と低値であることが示された。

一方 ^{113m}In -スルピリンにおいては攪拌しながら流し込んだ場合は, 流し込み温度が40°, 45°においてはC.V. 5.2%, 4.4%と低値であるが, 50°においては8.8%と大きくなることが示された。また攪拌しないで流し込んだ場合は, 40°においてもC.V. 8.1%となり, さらに温度の上昇とともにC.V.が著しく大きくなることが示された。このようにスルピリン坐剤ではアミノピリン坐剤に比べて, 流し込み中に溶融混合物中でスルピリンが沈降し, 坐剤間の分布が不均一になり易いことが明らかとなった。

顕微鏡による観察

溶融混合物中で ^{113m}In -スルピリンが速やかに沈降す

る原因として, 微末化したスルピリンの粒子の大きさがアミノピリンの粒子の大きさと著しく異なることが考えられたので, スルピリンとアミノピリンについて原末と微粉末を顕微鏡で観察した。

原末ではFig.4-1に示すようにいずれも粒子径が200 μm 以下で, 同じような結晶形であった。また, 微末化したときの粒子の大きさと形状はFig.4-2に示す通りであり, いずれも10 μm 以下の粒子径であるが, スルピリンの方がアミノピリンよりも微末化されていることが示された。さらに調製した坐剤の切片について観察したところ, Fig.4-2とはほとんど同じであったが, ^{113m}In -スルピリン坐剤では10-20 μm の大きさの多数の凝集体がみられた。

考 察

溶融流し込み法によるスルピリン坐剤とアミノピリン坐剤の調製において, 基剤と薬品の溶融混合物中で, ス

Sulpyrine

Aminopyrine

Fig. 4-1. Microscopic Observation of Sulpyrine and Aminopyrine

Sulpyrine

Aminopyrine

Fig. 4-2. Microscopic Observation of Sulpyrine and Aminopyrine for Preparations of Suppositories

ルピリンはその温度の上昇と時間の経過とともに沈降し、C.V.が著しく大きくなったが、アミノピリンではこのような現象はみられず、熔融混合物の各温度において時間の経過にあまり関係なくC.V.が3—10%の範囲を変動した。この原因については、熔融混合物中のスルピリンの粒子がアミノピリンの粒子よりも大きいためと考えたが、顕微鏡による観察の結果より、スルピリンの粒子の方が小さいことがわかったので、粒子の大きさが原因ではないと考えられる。しかし、スルピリンは凝集体をつくり易く、基剤中に均等に分散し難いこと、スルピリンのカカオ脂に対する密度係数が1.6、アミノピリンが1.3とスルピリンの方が密度が大きく、熔融混合物中で凝集体が沈降し易く、さらに熔融混合物中でも凝集体を形成し沈降するのではないかと考えられる。

スルピリンの沈降を防止する方法としては増粘剤を添加する方法も考えられるが、亜鉛華では密度係数が4.0と大きいにもかかわらずその粒子径が $0.5\mu\text{m}$ 以下と小さいので、 $40\text{—}50^\circ$ の熔融混合物中では約30分までは沈降の度合が小さく、比較的均一に保たれる⁹⁾ことから、スルピリンの粒子をさらに小さくするとともに凝集体を

つくらないような基剤との混合方法を検討する必要があると考える。

一方、アミノピリンでは密度が小さいために、熔融混合物中で沈降を起さないものと考えられ、熔融混合物を攪拌しないで坐剤型へ流し込んでも坐剤間の含量は比較的均一である。しかし、熔融混合物の中心部と外側のわずかの温度差で対流が起こり、アミノピリンの粒子群が移動すると思われる現象がみられるので、攪拌しながら坐剤型へ流し込む方がより含量の均一な坐剤を調製できるものとする。

結 論

スルピリンとアミノピリンに $^{113\text{m}}\text{In}$ を標識して、熔融流し込み法によりそれぞれの坐剤の調製法を検討した結果、つぎのことが判明した。

1. スルピリン坐剤は、スルピリンと基剤の熔融混合物の流し込み温度と経過時間の影響を大きく受け、 40° に保った場合においてもスルピリンの沈降は速く、そのパラッキは5分後で2%、10分後で4%、20分後で11%、30分後で19%、50分後で31%のC.V.を示した。さら

に温度の上昇に伴ないC.V.が著しく大きくなった。また、坐剤型へ流し込んだ場合も坐剤間のスルピリンの均一性は、攪拌しながら流し込んだ場合と攪拌しない場合では大きな差がみられた。従って、スルピリン坐剤を調製する場合は、スルピリンを微末化し基剤中に均等に分散させるとともに40°以下の低温に保ち、十分に攪拌しながら坐剤型へ流し込み成型することによって坐剤間の含量偏差の小さい坐剤が得られるものと考ええる。

2. アミノピリン坐剤では、アミノピリンと基剤の熔融混合物の流し込み温度、経過時間の影響をほとんど受けなかった。また、坐剤型へ流し込んだ場合も、40—50°の各温度の熔融混合物を攪拌しながら流し込んでも、攪拌しないで流し込んでも坐剤間の含量はほぼ均一であり、差はほとんどみられなかった。従ってアミノピリン坐剤を調製する場合は、アミノピリンを微末化し、基剤中に均等に分散させ、40—50°で攪拌しながら坐剤型へ流し込み成型することによって坐剤間の含量の均一性を保つことができると考える。

文 献

- 1) J. Büch, P. Oesch : Pharm. Acta. Helv., 20, 403, 497 (1945).
- 2) L. E. Fryklof : Sversk Farmaceut. Tskr., 60, 105 (1956) ; K. Mümzel : Pharm. Acta. Helv., 32, 300 (1957).
- 3) 不破龍登代, 坂戸照子 : 薬剤学, 26, 89 (1966).
- 4) 丹野慶紀, 今井明子, 上村和夫 : 薬誌, 94, 1389 (1974).
- 5) H. Beral : Pharm. Zentralhalle, 101, 260, 754 (1962) ; 102, 11 (1963).
- 6) 丹野慶紀, 今井明子, 上村和夫 : 薬誌, 94, 93 (1974).
- 7) John E. Hoorver, "Remington's Pharmaceutical Sciences-15," Mack Publishing Co., Pennsylvania, 1975, p.1550.
- 8) 丹野慶紀 : Radioisotopes, 19, 322 (1970).
- 9) 丹野慶紀, 田上恵美子, 二木敬一郎, 佐々木吉幸 : 薬誌, 92, 644 (1972).