^{99m}Tc 利用による市販坐剤の薬品の溶出と放出特性^{*1}丹野慶紀^{*2a}, 池田 實^{*2b}, 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}**Characteristics of Rectal Suppositories in Dissolution and Release of Ingredients as Determined with Technetium- 99m ^{*1}**KEIKI TANNO^{*2a}, MAKOTO IKEDA^{*2b}, and AKIKO IMAI^{*3}Pharmacy, Yamagata University Hospital^{*2}Akita Local Postal Savings Office, Medical Room^{*3}

(Received May 4, 1979)

A method was developed to determine the dissolution and release of ingredients of suppositories by using ^{99m}Tc , a short-life radionuclide, as a tracer. Suppositories on the market were melted at as low temperature as 45–50°, and poured into a plastic suppository tray. Tracer was added to the product which was cooled to 4° to remold. The resultant product was used as suppositories for testing.

The melted suppositories contain in each 20 g $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ about 500 μCi and sulpyrine 500 mg. Remolded suppositories weigh about 1.3 g each. The ingredient-releasing characteristics were determined in terms of the amount of ^{99m}Tc in the suppositories released into water at 37° through cellulose membrane in the form of $^{99m}\text{TcO}_4^-$. The dissolution of ingredients was measured in terms of the amount of $^{99m}\text{TcO}_4^-$ eluted into water at 37° without passing through the membrane. As a result, significant difference in dissolution and relasing was observed not only among the same category of drugs but among same brand of drugs.

全身作用を目的とする坐剤が直腸に挿入されると次第に液状となり、次に薬物が粘膜まで拡散してはじめて吸収される。坐剤の薬物吸収試験は血中濃度測定¹⁻⁴⁾などの生物学的試験が最も確実性をもつものであるが、生体中の薬物の定量など多くの困難があるために簡単に実施することができない。このため直腸からの吸収を予測し坐剤の品質を確保するために、物理的試験法として寒天法による薬物の拡散試験法^{5,6)}、透析膜を用いる方法^{7,8)}があるが、市販坐剤の試験に直接応用するに至っていない。これらの試験法のうち、丹野らの方法⁸⁾はトレーサ

ーに短寿命の放射性核種を利用して坐剤基剤の薬品放出特性を測定するものであり、市販坐剤への応用も可能と考えられる。

そこで本報では、坐剤を低温で溶融し、短寿命放射性核種である ^{99m}Tc をトレーサーとして加えて再成型することによって、これらの坐剤の薬品の溶出と放出特性を測定した。その結果、同種製剤または同一製剤においても溶出特性および放出特性に著しい差のある坐剤がみられたので報告する。

実験の部**実験方法**

Fig. 1 に示すようにメノウ乳鉢に sulpyrine 500mg をとり、これに $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ の生理食塩液 500 μCi を加え、十分に湿潤させ混合研和し、赤外線ランプで乾燥後、研磨して微粉末とした。別に市販坐剤 10個をとり

^{*1} 日本薬学会第94年会, (仙台, 1974年4月) で一部発表。

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

^{*2a} 現; 新潟大学医学部付属病院薬剤部

^{*2b} 現; 岩手医科大学薬剤部

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

45-50°の温度で熔融し、 ^{99m}Tc -sulpyrine を加えて混合攪拌した。この ^{99m}Tc -sulpyrine と市販坐剤の熔融混合物をプラスチック坐剤トレイへ流し込み、4°で15-20時間放置して成型し、溶出と放出試験を行った。なお、sulpyrine はトレーサーの ^{99m}Tc 重量が微量のため、

坐剤中に ^{99m}Tc を均等に分布させる目的でキャリアーとして加えたものである。

溶出と放出の特性試験

Fig. 1 のようにウォーターバス中に固定したビーカーに蒸留水を入れ、水温を 37° に保ち、 ^{99m}Tc を含む再成

Fig. 1. Experimental Method

型した坐剤の入ったバスケットを水中に入れ、これを 150 rpm で回転して経時的に蒸留水を 2 ml ずつビーカーから採取し水中の放射活性を測定した。溶出特性は、バスケット内に直接再成型した坐剤を入れ、坐剤から水中に溶出された $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の割合とし、放出特性は、再成型した坐剤を生理食塩液 3 ml とともに cellulose tube の中に入れ、バスケット内に装着して、坐剤からセルローズ膜を通して水中に放出された $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の割合とした。試料採取後は 37° の蒸留水 2 ml を追加し、ビーカー内の蒸留水がつねに 500 ml を保つようにした。180 分まで試験を行い、その後溶出試験では油脂性基剤の坐剤は Tween 80 を 2 ml 加えて乳化し、坐剤を蒸留水中に均等に分散させた。また放出試験では cellulose tube を切断してから同様に分散させた。水溶性基剤の坐剤は蒸留水 2 ml を加えて同様に分散させた。この液をそれぞれ 2 ml ずつ 3 本を採取し、その放射活性 (cpm) の平均値をもって溶出および放出の 100 % 値とした。

試験に用いた坐剤とその融点

Table 1 に示すように A から H までの 8 品目を用いた。このうち E の坐剤についてはロットの異なる a, b, c, d についても試験を行った。融点の測定は日局⁹⁾ 融点測定法第 2 法により行った。

^{99m}Tc の性質

^{99m}Tc は物理的半減期 ($T_{1/2}$) が 6 時間の放射性核種で 141 keV の γ 線を放出する。 $T_{1/2}$ 67 時間の ^{99}Mo の娘核種で、 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 平衡系の cow (Ultra-Technekow FM, Mallinckrodt) に生理食塩液を加えて $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ の形で溶離する¹⁰⁾。

金網バスケット

米国薬局方¹¹⁾ の錠剤、カプセル剤などの dissolution test 用の 40 mesh のものを用いた。

ウォーターバス

粘度測定用の Yamato Uni-thermo Bath Model BR-G を用いた。

放射能の測定

Table 1. Suppositories for Test

Drugs		Lot.No.	Melting point (°)
Aminopyrine (oleaginous bases)	{	A 9II29295	33-36
		B ASII9	33-36
		C NC8W	30-34
Antipyretic and analgesic agents of combined preparations (oleaginous bases)	{	D GI38P3223	40-41
		E 4940YRAMF (a)	32-33
		E IO50YXOAF (b)	34-35
		E IO40YXOAF (c)	34-35
		E 4I70MTKHO (d)	39-41
Indomethacine (water soluble bases)	{	F W9445	55-56
		G DGD7	53-54
		H UL645	52-53

キュリーメーター Aloka Curiometer, 本体 IGC-I 型, 電離箱 RIC-319 型, ウェル型シンチレーション・カウンター Aloka Universal Scaler Model TDC-5, 測定条件 — H. V. 850 V., gain $\frac{1}{2}$, base line 1.8 V., channel width 1.0 V.

結果と考察

アミノピリン坐剤の溶出と放出特性

Fig. 2 に示すように, C は 3 種の坐剤中で最も融点が高く, 速やかに溶出して水中の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 濃度の高まることが示されたが, セルローズ膜からの $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の放出は最も悪く 180 分後においても 10% 以下であった. A は溶出は悪かったが, 膜からの $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の放出は 3 種のアミノピリン坐剤中で最も良好であった. B は溶出が A よりも良好であるが膜からの $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の放出は C と同程度に悪かった. これらの 3 種の坐剤は融点が 30—36° の範囲にあり, いずれも 37° の水中で数分以内に溶融するが, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の溶出および放出特性が異なっている. このことによって基剤の性質がそれぞれ異なっているものと思われる. すなわち, このような現象はアミノピリン坐剤の基剤の相違あるいは保存期間中に起こった物理化学的变化に起因するものと考えられる.

複合解熱鎮痛剤の坐剤の溶出と放出特性

いずれも数種類の薬品を含有している坐剤である. D は融点が 40—41° と高く, 37° の水中における溶融時間

は非常に長く, 180 分後においても坐剤の原型をとどめているが, その溶出と膜からの $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の放出は Fig. 3 に示すように良好である. このことは融点が高く, かつ 37° の水中における溶融時間の長い坐剤は直腸での薬物の放出が悪いであろうという一般的な考えを否定するものであると考える. この坐剤の溶出と放出の過程は, 基剤から薬物のみが溶出して基剤はスポンジ状になって残ると考えられる特殊な坐剤である.

E の坐剤は Table 1 にも示したようにロットごとに融点異なっており, 保存期間中に組成の変化が起こったものと考えられる. これらの坐剤の 37° の水中における溶融時間は, d が 180 分後においても原型をとどめているが他はいずれも十数分で溶融した. しかしその溶出と膜からの $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の放出は, いずれもきわめて悪いことが示された (Fig. 4). すなわち, 溶出は 180 分後において, a では約 27%, b および c では約 15%, d では約 8% であった. さらに膜からの $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の放出は 180 分後において, a が約 5%, b および c が約 3%, d が約 1% であった.

このようにロットごとに溶出および放出特性の異なる原因として, 製造段階での管理に起因する場合と保存条件, 保存期間が原因している場合が考えられる. d の場合は保存によって坐剤に物理化学的变化の生じたことは明らかである. また a と b, c の間にも溶出および放出特性に明らかな相違がみられ, 品質の異なることを示し

Fig.2. Dissolution and Release of $^{99m}\text{TcO}_4^-$ in Various Aminopyrine Supp.

Each supp. contains: aminopyrine 50mg —: dissolution of supp.
 -----: release of $^{99m}\text{TcO}_4^-$ from supp. O: drug A ●: drug B ●: drug C

Fig.3. Dissolution and Release of $^{99m}\text{TcO}_4^-$ in Combined Preparation for Common Cold (Drug D)

—○—: dissolution of supp. —●—: release of $^{99m}\text{TcO}_4^-$ from supp.

Each suppository contains: brompheniramine maleate 1mg, quinine hydrochloride 30mg, aminopyrine 75mg, salicylamide 150mg, ascorbic acid 50mg

ている。このような特性値の相違は坐剤の薬効にも影響

を及ぼすものと考えられる。

Fig.4. Dissolution and Release of $^{99m}\text{TcO}_4^-$ in Analgesic Suppositories (Drug E)

Each suppository contains: phenylbutazone 0.2g, aminopyrine 0.3g, codeine phosphate 0.02g, heptabarbital 0.3g

-----: dissolution of supp. -----: release of $^{99m}\text{TcO}_4^-$ from supp.

○ : Lot. No. 4940YRMF

● : Lot. No. 1050YXOAF

◐ : Lot. No. 1040YXOAF

◑ : Lot. No. 4170MTKHO

インドメタシン坐剤の溶出と放出特性

試験に供した F, G, H の坐剤は、いずれも PEG 等の水溶性基剤を用いており、Fig. 5 に示すように溶出は 20—30 分でほとんど 100 % の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を溶出した。また、膜からの $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の放出も良好であり、坐剤間の放出特性の差も小さかった。

本試験法の意義と問題点

市販坐剤からの薬物の溶出および放出試験は、本来その坐剤に含まれる薬物を経時的に定量すべきものである。しかし多くの坐剤について放出試験等を行い、含有する薬物を定量することは必ずしも容易ではない。そこで本試験法は、坐剤の物理化学的性能の経日的変化に起因する溶出特性値と放出特性値の変化をトレーサーに ^{99m}Tc を用いて、簡単迅速にその放射活性値で測定する

ことにより、坐剤の品質をスクリーニング的に試験することを目的とした。すなわち、坐剤は保管条件により経日的に物理化学的性能が変化することが考えられ、このことが坐剤からの薬物の溶出と放出に影響を及ぼす可能性がある。

藤井ら¹²⁾ は、アミノフィリン坐剤において冷所と室温で 12 ヶ月保存した場合を比較し、融点、崩壊時間、液化時間および薬物の放出は、冷所保存ではあまり変化はみられないが、室温保存では基剤によって経日的に著しく悪化するもののあることを報告している。本報においても市販坐剤の E は融点がそれぞれ異なり、溶出・放出特性値も異なる結果を得ており、同一坐剤における ^{99m}Tc の溶出・放出特性値は坐剤からの薬物放出能を示唆するものと思われる。各坐剤からの薬物放出能と本試験

Fig.5. Dissolution and Release of $^{99m}\text{TcO}_4^-$ in Various Indomethacin Supp.

Each supp. contains: indomethacin. 50mg — : dissolution of supp.

-----: release of $^{99m}\text{TcO}_4^-$ from supp. O: drug F ●: drug G ◐: drug H

法の ^{99m}Tc の溶出・放出特性値との相関については今後検討の予定である。

また本試験法の問題点は、市販坐剤を低温で溶融し再成型することによって、坐剤の物理化学的变化を招来する危険のあることである。このような方法は好ましい方法ではないが、同一製品の坐剤であれば同一条件で再溶融し、再成型したものからの ^{99m}Tc の溶出・放出量は同一でなければ同じ品質の坐剤とはいえない。このよう

な観点から坐剤の再溶融は、坐剤にある程度の物理化学的变化をもたらすけれども、同一条件で同程度の変化であるので、これを消去することが可能と考えられる。また本法は回転バスケット法¹¹⁾を準用しているが、村西ら¹³⁾の試作した坐剤用薬物放出試験器を用いた方がより生理的条件に近い状態で試験することができると思われる。

Chart 1. ^{99m}Tc -Tracer Method for Characteristics of Dissolution and Release of Drugs on Pharmaceutical Rectal Suppositories

結 論

1. ^{99m}Tc をトレーサーに利用して Chart 1 に示すような市販坐剤の溶出と放出特性を試験する方法を考案した。

2. 本法による試験結果が、ただちに直腸における坐剤からの薬物の溶出と薬物の吸収に結びつくものではないが、製造および保管における品質管理の一つの方法として有用であると考ええる。

3. 本法によって市販坐剤を試験した結果、同種製剤または同一製剤においても、溶出と放出特性ともに著しい差のある坐剤がみられた。このことは品質に差のあることを示すものであり、人体に適用した場合に薬効に影響を及ぼすことを示唆するものであると考える。

文 献

- 1) A. F. Cacchilo : J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **43**, 683 (1954).
- 2) a) K. Kakemi, T. Arita, T. Koizumi : Chem.

- Pharm. Bull., **13**, 421 (1964), b) 掛見喜一郎, 村西昌三 : 薬剤学, **26**, 94 (1966).
- 3) 松崎藤一郎, 野田悦之助 : 薬剤学, **26**, 109 (1966).
- 4) 田久保敬男, 土屋晴嗣, 日浦 満 : 薬剤学, **31**, 292, 298 (1971).
- 5) J. Büchi, P. Oesch : Pharma Acta Helv., **20**, 129 (1945).
- 6) G. Schuster, C. Aufuwer, G. Millot : Annal Pharm. Franc, **5**, 523 (1947).
- 7) W. H. Thomas, R. McCormack : J. Pharm. Pharmac., **23**, 490 (1971).
- 8) 丹野慶紀, 今井明子 : 病院薬学, **3**, 34 (1977).
- 9) 第9改正日本薬局方
- 10) 放射性医薬品基準, 昭和54年3月13日厚生省告示第28号.
- 11) Pharmacopoeia of the United States, 19th Revision.
- 12) 藤井忠男, 久保田昭恵 : 病院薬学, **5**, 148, 155 (1979).
- 13) 村西昌三, 大久保洋子, 瀬崎 仁 : 薬剤学, **39**, 1 (1979).