シヨ糖脂肪酸エステル ジゴキシン坐薬基剤への添加と持続作用^{*1}米沢健三, 山口 勇, 斉藤邦人^{*2a}, 金久保好男^{*2a'}, 中村 護^{*2b}東北大学医学部附属病院薬剤部^{*2a}東北大学医学部放射線医学教室^{*2b}Addition of Sugar Fatty Acid Esters to Digoxin Suppository
and Its Prolonged Action^{*1}KENZO YONEZAWA, ISAMU YAMAGUCHI, KUNIHITO SAITO^{*2a}YOSHIO KANAKUBO^{*2/a}, and MAMORU NAKAMURA^{*2b}Hospital Pharmacy, Tohoku University^{*2a}Department of Radiology, Tohoku University School of Medicine^{*2b}

(Received February 9, 1981)

Rectal suppositories of digoxin were prepared from cacao butter containing 5 % of polysorbate 60 and 1, 2, or 5 % of sucrose fatty acid esters with HLB value of approximately 11 and 15 (SFAE-11, SFAE-15). Physical properties such as melting point, dissolution time and hardness of these suppositories were determined. Blood samples of rabbits were collected at 0.5, 1.5, 3.0, 4.5, 7.0 and 9.0 hours after rectal administration of digoxin (0.3 mg/kg). The plasma digoxin levels were determined by a radioimmunoassay method. Long lasting effect for digoxin suppositories containing SFAE-11 and SFAE-15 was estimated from the relative areas under the concentration-time curve over 0 to 9 hours, and the ratios between 0.5 hour value and 1.5 hour value of plasma digoxin concentration-time curve for digoxin suppositories containing 1, 2, or 5 % of SFAE-15 were 1.52, 2.14 and 2.23, respectively. The ratios for the suppositories containing 1, 2, or 5 % of SFAE-11, as determined by Formula 1 as standard, were 0.67, 0.87, and 1.23, respectively. The ratios between 0.5 hour value for Formula 1 to 7 was 0.55, 0.54, 0.70, 0.89, 0.77, 0.91, and 0.94, respectively.

持続性製剤に関する研究はこれまで数多くなされているが、これらの研究のなかでシヨ糖脂肪酸エステル（以下SFAEと略す）の作用持続性製剤への応用が掛見ら¹⁾および竹中ら²⁾により、サルファ剤の経口投与で報告されている。著者らは先に持続化を目的としてミツロウをジゴキシン坐剤に添加したが、期待した効果は得られなかった³⁾。SFAEは食品添加物に指定されており、医薬

用としてシロップ剤、滑沢剤、崩壊剤などに使用されている⁴⁾。SFAEの坐剤における持続作用を研究する目的で、カカオ脂に添加した基剤でジゴキシン坐剤を調製し、ジゴキシン血中動態をpolysorbate 60添加カカオ脂基剤で調製したジゴキシン坐剤を基準坐剤として比較検討した。

実 験 の 部

坐剤の調製

SFAE（第一工業製薬製、食品添加物）は、HLB約11（以下SFAE-11とする）および15（以下SFAE-15とする）の2種類を選んだ。100meshで篩過したジゴキシン（E・MERCK製）をガラス乳鉢に入れ、次にSFAE

^{*1} 本報を「放射性医薬品の生物薬剤学への応用」第4報とする。本報の一部は第18回日本薬学会東北支部大会（仙台、1979年10月）で発表。

^{*2a, 2b} 仙台市星陵町1-1; 1-1, Seiryō-cho, Sendai-shi, 980 Japan

^{*2a'} 現所属：千葉大学医学部附属病院薬剤部

を少量ずつ混合しながら加え、これに 60°以下で熔融したカカオ脂（保栄薬工製）を少量ずつ混合しながら全量加える。これを磁製皿に移し、よく攪拌しながらERWE KA 製坐剤用鋳型に注入し成形した。基準坐剤として使用した5% polysorbate 60 添加ジゴキシン坐剤（以下Iとする）は、熔融したカカオ脂に polysorbate 60 を

少量ずつ加え混合し、これをガラス乳鉢中のジゴキシン末に少量ずつよく混合しながら全量とし、以下SFAE添加坐剤と同様に調製した。坐剤は魚雷型で長さ 2.6cm、底部直径 7mm、最大直径 8.5mm、重量約 1g、1g中のジゴキシン含量は 0.9mgである。実験に使用した坐剤の処方を Table 1 に示す。

Table 1. Formula of Suppositories

No.	Ingredient	Quantity	No.	Ingredient	Quantity
1	Digoxin	180mg	5	Digoxin	180mg
	Polysorbate 60	10g		SFAE-15**	2g
	Cacao butter ad	200g		Cacao butter ad	200g
2	Digoxin	180mg	6	Digoxin	180mg
	SFAE-11*	2g		SFAE-15	4g
	Cacao butter ad	200g		Cacao butter ad	200g
3	Digoxin	180mg	7	Digoxin	180mg
	SFAE-11	4g		SFAE-15	10g
	Cacao butter ad	200g		Cacao butter ad	200g
4	Digoxin	180mg			
	SFAE-11	10g			
	Cacao butter ad	200g			

*:Sucrose fatty acid ester with HLB value of approximately 11

**:Sucrose fatty acid ester with HLB value of approximately 15

坐剤の物理的性質

融点、溶解時間、硬度測定法および測定条件は、すべ

て前報³⁾と同一とした。測定結果を Table 2 に示す。

Table 2. Melting Point, Dissolution Time and Hardness of Suppositories (Mean of five determinations)

Formula Number	Melting Point (°)	Dissolution Time (min)	Hardness (kg)
1	25.2	2.8	5.2
2	25.3	2.3	5.1
3	26.0	3.0	4.8
4	26.3	3.1	4.9
5	25.8	2.5	4.7
6	26.0	2.4	4.9
7	26.0	2.6	5.0

吸収試験およびジゴキシン血中濃度測定

坐剤の吸収試験は、実験動物として白色雄性家兎を用い3羽を1群とし、家兎体重kg当りジゴキシン0.3mgになるように投与した。その他動物の実験方法は前報³⁾と同一条件で実施した。採血は坐剤投与後30分、1.5、4.5、7および9時間に行った。採血後遠心分離によって得られた血漿を、ジゴキシン血中濃度測定用の試料とした。ジゴキシン家兎血中濃度は、1抗体法によるラジオイムノアッセイ (the Radiochemical Centre, 科研化学) に

より測定した。

結 果

ジゴキシン血中動態

Fig.1 は基準坐剤として投与したIの血中濃度—時間曲線である。最高血中濃度は投与後30分付近にあり、1.6—3.7ng/ml で、平均値は 2.8ng/ml であった。9時間後の血中濃度は0.6—0.4ng/mlの範囲にあり、平均値は 0.5 ng/ml であった。

Fig. 1. Plasma Levels of Digoxin after Rectal Administration with Digoxin Suppository Containing 5 % of Polysorbate 60

Fig. 2 は SFAE-11 を 1, 2 および 5 % 添加したジゴキシン坐剤 (以下 II, III, IV とする) の血中濃度—時間曲線である。群平均血中濃度の最高値はいずれも投与後

30分付近にあり, それぞれ 2.2, 1.3, 2.6ng/ml であった。9 時間後の血中濃度は, 0.4, 0.6 および 0.6ng/ml と低下した。

Fig. 2. Plasma Levels of Digoxin after Rectal Administration with Digoxin Suppository Containing SFAE-11 (○ 1 %, ● 2 %, ◐ 5 %)

Fig. 3 は SFAE-15 を 1, 2 および 5 % 添加したジゴキシン坐剤 (以下 V, VI, VII とする) の血中濃度—時間曲線である。群平均血中濃度は最も高い値を示し, 投与後 30 分の値は 4.1, 5.6 および 6.2ng/ml であり, 9 時間後の血中濃度は 0.8, 0.5 および 0.8ng/ml であった。

Table 3 は, Table 1 に示した 7 種のジゴキシン坐剤の平均血中濃度および投与後 9 時間までの血中濃度—時間曲線下の面積比 (以下 AUC とする) を示す。

考 察

先の実験で polysorbate 60 の 1, 5 および 10 % を添加したジゴキシン坐剤の投与では, 基準坐剤のおよそ 3, 6, 9 倍の AUC が得られ, また投与後 30 分における最高血中濃度も添加量の増加とともに上昇した⁹⁾。SFAE-15 の HLB 値は約 15 と polysorbate とほぼ同じであり, 実験前の段階では polysorbate 60 に類似した吸収パターンが予想されたので, さらに安定した血中動態を期待し

Fig. 3. Plasma Levels of Digoxin after Rectal Administration with Digoxin Suppository Containing SFAE-15 (○ 1%, ● 2%, ● 5%)

Table 3. Mean Values of Plasma Concentration (ng/ml) after Administration of 0.3 mg/kg of Digoxin to Three Rabbits and Relative Areas under Concentration-Time Curve

Formula number	Plasma digoxin concentration (± S.E.M.) hour							Relative area under concentration-time curve
	0	0.5	1.5	3.0	4.5	7.0	9.0	
1	0	2.8 (0.6)	1.5 (0.2)	1.0 (0.2)	1.0 (0.3)	0.7 (0.1)	0.5 (0.1)	1
2	0	2.2 (0.3)	1.6 (0.4)	1.0 (0.2)	0.9 (0.4)	0.6 (0.2)	0.4 (0.2)	0.67
3	0	1.3 (0.3)	0.7 (0.2)	0.3 (0.1)	1.1 (0.3)	0.7 (0.2)	0.6 (0.3)	0.87
4	0	2.6 (0.4)	2.3 (0.3)	1.7 (0.2)	1.2 (0.1)	0.8 (0.2)	0.6 (0.2)	1.23
5	0	4.1 (0.6)	3.1 (0.7)	2.0 (0.7)	1.4 (0.5)	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)	1.52
6	0	5.6 (0.8)	5.1 (1.1)	3.1 (0.7)	1.5 (0.4)	1.0 (0.2)	0.5 (0.1)	2.14
7	0	6.2 (0.8)	5.8 (0.9)	2.9 (1.0)	1.7 (0.6)	1.0 (0.1)	0.8 (0.1)	2.33

S.E.M.: standard error of the mean

て SFAE-11 を SFAE-15 と同一濃度で添加した坐剤で並行して実験を行った。基剤に対する界面活性剤の添加量は、直腸に投与された薬物の血中動態に大きく影響することから、先の実験結果を検討し界面活性剤のおよその最適添加量を得られると考えられた1, 2および5%を選んだ。

SFAE 添加による持続効果を、投与後 1.5 時間のジゴキシン血中濃度/投与後 0.5 時間の血中濃度を指標として比較すると、坐剤 I では 0.54, II, III, IV, V, VI, および VII ではそれぞれ 0.70, 0.55, 0.89, 0.77, 0.91 および 0.94 であった。これらの値から SFAE の添加が

投与後 1.5 時間付近までは坐剤 I よりも持続作用を持つと考えられる。また坐剤投与後 9 時間までの AUC で比較すると、SFAE-11 の添加では IV でのみ基準坐剤をこえる AUC が得られた。V, VI, VII の AUC は 1.52, 2.14, 2.33 であり、すべて基準坐剤 I をこえる値が得られた。SFAE-15 添加のジゴキシン坐剤 VI, および VII の血中ジゴキシン濃度間には有意差は認められず ($p > 0.05$) 約 2% が添加量として適当であることが判明した。

さらに持続作用を詳細に検討するため、AUC を 4.5 時間までと 4.5 時間以降 9 時間までに区切って坐剤 I と

比較した。ⅡからⅦの 4.5時間までの AUC は、0.86, 0.50, 1.29, 1.64, 2.50, 2.71 と 0—9 時間の AUC に近い値であるが、4.5 時間以降は、0.75, 1.01, 1.02, 1.13, 1.25, 1.38 と基準としたⅠの値にほぼ等しいか、わずかに大きい値であった。

ま と め

SFAE-11 を 1, 2 および 5 % 添加した坐剤では、5 % 添加した坐剤でのみ基準坐剤Ⅰをこえる AUC が得られた。SFAE-15 を 1, 2 および 5 % 添加した坐剤では、すべて基準坐剤Ⅰをこえる AUC が得られ、2 % および 5 % 添加により得られた各血中濃度間には有意差は認められなかった ($p > 0.05$)。投与後 1.5 時間の血中ジゴキシン濃度/投与後 0.5 時間の血中ジゴキシン濃度、およ

び AUC を指標として評価した SFAE 添加ジゴキシン坐剤の持続作用は、Ⅳ, Ⅴ, Ⅵ, Ⅶ に認められ、基準坐剤Ⅰと比較した作用持続時間はおよそ 4.5 時間と考えられる。

文 献

- 1) 掛見喜一郎, 有田隆一, 瀬崎 仁, 杉本 功: 薬剤学, 25, 19 (1967).
- 2) 竹中英雄, 伊藤 元, 栢野正則, 大橋 芳: 薬剤学, 25, 285 (1967).
- 3) 米沢健三, 山口 勇, 板橋芳夫, 伊庭 茂, 金久保好男, 中村 護: 薬剤学 38, 174 (1978).
- 4) 食品添加物公定書注解編集委員会編: 第三版食品添加物公定書注解, 金原出版, 1974.

——脳動脈硬化症／高血圧症／虚血性心疾患／糖尿病などの—— 高脂血症における脂質代謝異常の改善に…

脂質代謝改善剤

アルフィブレート[®] カプセル
細粒
Alufibrate (一般名: クロフィブラート アルミニウム)

健保適用

■アルフィブレートは血清コレステロールをはじめ、トリグリセライド、 β -リポ蛋白、リン脂質、遊離脂肪酸などを低下させ、血清脂質全般にわたって代謝異常を改善します。

■アルフィブレートは無味・無臭の微粉末であるため服用が容易で、しかも吸収・排泄が良好であることが認められています。

〔用法・用量〕

カプセル: 1 回 2 カプセルを 1 日 3 回毎食後経口投与する。症状により適宜増減する。

細 粒: 1 回 1 g を 1 日 3 回毎食後投与する。症状により適宜増減する。

〔包 装〕

カプセル: 500 カプセル, 1000 カプセル, 5000 カプセル

細 粒: 500g, (1g $\times$ 1000) 1kg

* 使用上の注意は製品添付文書等をご参照下さい。

あしたの健康を考える—

日研化学株式会社

本社 東京都中央区築地 5-4-14