

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
105 (10) 1001-1003 (1985)

膀胱内棒剤の研究 (第1報) 作製方法並びに主薬溶出試験

岡戸三枝,* 松本 泰, 濱田吉通, 日高良一

帝京大学医学部附属溝口病院泌尿器科

Study of Intravesical Stick (IVS). I. Preparative Method and IVS Dissolution Examination of Active Ingredient

MITSUE OKADO,* YUTAKA MATSUMOTO, YOSIMICHI HAMADA,
and RYOUICHI HIDAKA

Department of Urology, Mizonokuchi Hospital, Teikyo University School of Medicine,
Mizonokuchi, Takatsu-ku, Kawasaki, Kanagawa, 213, Japan

(Received April 18, 1985)

The bladder has functions to retain and excrete the urine, differing from other regions. Therefore, when drugs are infused in the bladder, they are excreted during urination, and it is difficult to keep them acting in the affected regions for a long period.

We have been studying a drug with a prolonged effect in the bladder, thus enabling topical chemotherapy of bladder cancers and prevention of their recurrence. This led to research and development work on the intravesical stick (IVS).

IVS has a base consisting of witpsol H-15, E-85, polysorbate 80 and bleached beeswax, and mixed drugs in it uniformly, and is formed to the stick-shape, and this semi solid dosage form can be applied into the bladder *via* urethra. The specific gravity was 0.989—0.998 (25°C), and dysuria develops hardly because of the floating into urine. Moreover, in the dissolution examination of active ingredient, the differences of elution patterns were noted by the type of the prescription of the base, and the active ingredient was detected from the start of the dissolution up to 48—120 h. From the results, the usefulness of this drug was suggested as a prolonged effective one.

Keywords—intravesical stick; cancer chemotherapy; bladder tumor; prolonged-action drug; active ingredient dissolution examination

膀胱癌の治療や再発予防を目的とする局所化学療法としては、現在膀胱内に薬液を一時的に注入^{1,2)}あるいは持続灌流する方法³⁾が一般的であり、広く応用されている。その他にも創意工夫のみられる方法⁴⁻⁷⁾が種々あるが、膀胱疾患に対する局所化学療法は、他部位のそれとは異なり、膀胱が尿を貯留し、排泄するという機能を有するため、薬液を膀胱内に注入すると、排尿と同時に排出されてしまい、長時間疾患部位に作用させる事が難しい。また、現在常用されている上記方法等によれば、医薬品を疾患部位に一定時間作用させる事は可能であるが、患者は自然排尿を我慢しなくてはならなかったり、*bed rest*を免れない。

そこで、我々は膀胱内持続性があり、且つこのような患者の苦痛を軽減し得る剤形の開発に当たって来たが、膀胱内棒剤 (Intravesical Stick) を作製するに至った。

本論文では、IVS の作製方法並びに主薬溶出状態などを調べた基礎的実験の概要を述べると共に、実際に臨床応用し得るか否かについて種々検討したので報告する。

実 験 の 部

1. 実験材料 Bleomycin (BLM) は、「日抗基」注射用塩酸ブレオマイシン (日本化薬) を、peplomycin (PEP) は、「日抗基」注射用硫酸ペプロマイシン (日本化薬) を、mitomycin C (MMC) は、「日抗基」注射用マイトマイシン C (協和発酵工業) を使用した。ウイテプゾール H-15, E-85 は、Adeps Solidus 西独の企画に合致するもの (ミツバ貿易) を、ポリソルベート 80 (日局) は、日光ケミカルズ製のニッコール TO10 を、サラシミツロウ (日局) は、和光純薬製を用いた。

2. 剤形 IVS は、通常坐剤に使用する基剤に、医薬品を均等に混合し、棒状に成型したものであり、経尿道的に適用する半固形剤である。また、各種基剤の含量率を変えることにより、膀胱内での医薬品の溶出時間をコントロールしようとするものである。

3. 剤形作製方法 ウイテプゾール H-15, E-85, サラシミツロウ, ポリソルベート 80 をビーカーにて 120°C 30 分間、マントルヒーターを使用して滅菌後、熔融し 50°C 以下になったところで医薬品を混合。続いて、200 号ふるい (74 μ m) を用い篩過し、篩過したものを溶解後、滅菌済のポリチューブに注射筒で気泡の入らないよう充填し、放置し固化させる。固化後、長さ 4 cm に切断する。こうして出来上がったものをハイゼック袋に封入し、エチレンオキサイドガスにて滅菌、包装した。

また、本剤は前述したように、膀胱内での医薬品の溶出時間をコントロールすることを目的としたものであり、基剤含量率を変えることにより、A—F の 6 種類の基剤処方考えた。サラシミツロウ, ポリソルベート 80 をそれぞれ 15%, 15% としたものに、ウイテプゾール H-15, E-85 を 20 対 45 の割合で加え、全量を 100% としたものを基剤処方 A、同様に基剤処方 B では、サラシミツロウ, ポリソルベート 80 をそれぞれ 20%, 15%, C では 25%, 15%, D では 15%, 20%, E では 20%, 20%, F では 25%, 20% とした。医薬品とした BLM, PEP, MMC は、30, 15, 15 mg 力価/本 (PEP, MMC に関しては、基剤処方 A についてのみ作製) とした。各種基剤の融点は、それぞれ A; 44.0—44.5°C, B; 47.0°C, C; 48.0°C, D; 43.0—44.0°C, E; 46.0—46.5°C, F; 47.0—47.5°C であった。

4. IVS 中の主薬量 作製した IVS の中から任意に 5 本取り出し、それぞれにつき以下の操作を行い、含有される主薬量が均等か否か調べた。

乳鉢中で粉碎後分液ロートに入れ、クロロホルム約 10 ml を加え、約 10 分激しく振り混ぜる。更に、0.1 M リン酸塩緩衝液 100 ml を正確に加え、30 分間激しく振り混ぜた後、下層液を分取する (第 1 液)。残った上層液に、同緩衝液 50 ml を加え、10 分振り混ぜ、下層液を分取する (第 2 液)。この操作をもう一度繰り返す (第 3 液)。第 1—3 液の緩衝液層を全部あわせ BLM, PEP, MMC の力価を測定し、IVS 中のそれぞれの量を求めた。

5. 主薬溶出試験 ポリチューブから押し出した IVS をガラス球を重りとしたガーゼの中に入れサンプルとし、リンゲル液 25 ml を入れた試験管に投入する。37.0 \pm 0.1°C に保持し、24 時間後サンプルを取り出し、次の試験管に移す。それぞれの試験管の溶液より、BLM, PEP, MMC の力価を測定し溶出量を求める。

なお、BLM, PEP の濃度は、*Bacillus subtilis* PCI 219 の BLM 感受性変異株 (検出限界 0.025 μ g/ml), MMC の濃度は、*Escherichia coli* (検出限界 0.003 μ g/ml) をそれぞれ試験菌として、薄層平板ディスク法により測定した。

6. 比重測定 IVS とリンゲル液につき比重を測定し、尿と比較した。比重測定は、リンゲル液については日本薬局方一般試験法の比重測定法 (第 1 法) により、IVS は同一般試験法の油脂試験法中の方法を適用した。

結 果

1. IVS 中の主薬量の測定と溶出試験

作製した IVS について、実験の部 4. IVS 中の主薬量の項で述べた方法により含有主薬量を測定した。結果は、1) BLM 含有 IVS については、30 \pm 0.05 mg 力価/本、2) PEP 含有 IVS については、15 \pm 0.05 mg 力価/本、

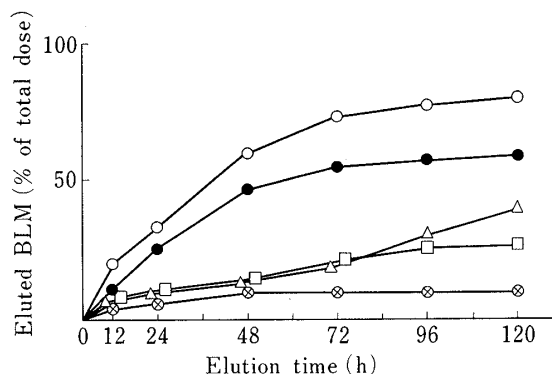


Fig. 1. BLM Elution (%) from IVS

A, ●—●; B, C, ⊗—⊗; D, ○—○; E, □—□; F, △—△.

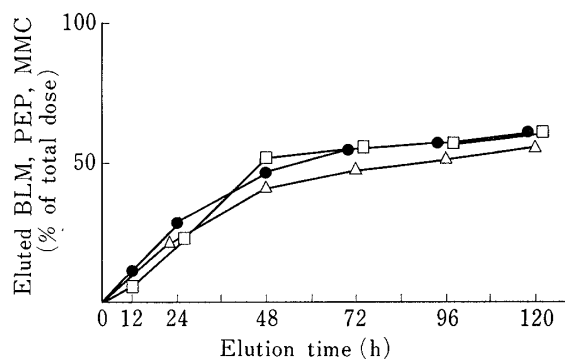


Fig. 2. Elution (%) of Each Active Ingredient on Prescription A

BLM, ●—●; PEP, □—□; MMC, △—△.

3) MMC 含有 IVS については、 15 ± 0.05 mg 力価/本、となることを確認した。

BLM 含有 IVS について、基剤処方別に溶出時間と主薬溶出量 (%) との関係を Fig. 1 に示した。% の値は、それぞれ 3 例に行った平均値とした。処方 A, D では、試験開始 72 時間後までに主薬の約 50—75% が徐々に溶出されたが、処方 B, C, E, F においては IVS からの主薬溶出が悪かった。

また、基剤処方 A の BLM, PEP, MMC 含有 IVS について、主薬別に溶出時間と主薬総溶出量 (%) との関係を Fig. 2 に示した。主薬を異にしてもほぼ同様の溶出パターンをとっている。

2. 比重

比重は、25°C で IVS の基剤処方 A が 0.990, B が 0.989, C が 0.998, D が 0.995, E が 0.994, F が 0.993 であった。また、リンゲル液は、1.004—1.005 であり、尿比重は 15°C で 1.002—1.030 であるので、これを 25°C に換算すると 1.005—1.033 となる。

考 察

IVS 開発に当たっては、①薬剤が膀胱内疾患部位に密着あるいは被覆すること。②膀胱に尿が貯留していても、排尿後でも①の形で存在すること。③医薬品が不活化された際には、すみやかに排泄されること。の以上 3 点を目標にしたが、IVS ではこの①、③の目標まで十分には達し得ていないと思われる。しかし、本剤は投与後膀胱内で浮遊した形で存在すると考えられるため、排尿後も膀胱内に残存し医薬品を疾患部位に持効的に作用させることが可能と考えられ、②の目標は達成されると思われる。その点、現段階でも臨床的に適用する意義は大きいのではないかと考え、今回は前述した要領で主薬溶出試験、溶解状態の観察など *in vitro* での実験を行い、その結果をもとに本剤の臨床応用への有用性を検討してみた。

主薬溶出試験の結果 (Fig. 1) より、48—120 時間後まで主薬が検出されており、本剤での医薬品持効性が認められた。また、BLM 含有 IVS において、基剤処方別に見ると、処方 B, C に関しては 48 時間以降主薬の溶出は見られず、また E, F については、主薬の放出が悪く、ないし不規則である。そこで、今回試みた基剤処方 6 種類の内では、A, D が溶出試験開始後 72 時間までに主薬の約 50—75% が徐々に溶出つされており、且つ 120 時間後においても主薬が検出されていることから、本剤開発の目標である医薬品持効性という意味で期待がもてるのではないかと考えた。

次に、基剤処方 A の BLM, PEP, MMC 含有 IVS に用いた抗癌剤の間においては、主薬を異にしても、ほぼ同様のパターンを示しており、いずれの主薬にても同様の持効性を得ることができると推測される。

一方、比重測定結果からは、IVS は膀胱において尿に浮遊する形で存在することが考えられ、この点では臨床応用する際に排尿障害などの問題は少ないのではないかとと思われる。

今後は、主薬溶出試験に関し、ヒト膀胱に近似した条件を設定することにより、*in vitro* でも臨床応用した場合に近いデータを出すことが必要と考え、検討中である。

引 用 文 献

- 1) H. C. Jones, S. John, *Lancet*, **2**, 615 (1981).
- 2) R. J. Veenema, A. L. Dean, M. Roberts, B. Fingerhut, B. K. Chowhury, K. Binoy, H. Tarassoly, *J. Urol.*, **88**, 60 (1962).
- 3) J. G. Connolly, C. Anderson, I. Johnson, *Can. Med. Ass. J.*, **121**, 318 (1979).
- 4) R. R. Hall, R. O. K. Schade, J. Swinney, *Br. Med. J.*, **15**, 593 (1974).
- 5) K. Helmstein, *Brit. J. Urol.*, **44**, 434 (1972).
- 6) 根本良介, 森 久, 熊谷郁太郎, 加藤哲郎, 日癌治, **14**, 972 (1979).
- 7) 並木幹夫, 伊東 博, 吉岡俊昭, 板谷宏彬, 日泌, **72**, 1045 (1981).