黄体補充療法を目的とした徐放性プロゲステロン二層坐剤

岩田政則,*^{a, b} 高橋由里,^{a, c} 城武昇一,^a 山本知永,^b 高山幸三,^b
町田良治,^c 平原史樹,^d 水口弘司,^d 永井恒司^b
横浜市立大学医学部附属病院薬剤部,^a 星薬科大学薬剤学教室,^b
星薬科大学医療薬学研究室,^c 横浜市立大学医学部産婦人科学教室^d

Sustained Release Double-Layered Progesterone Suppository for Luteal Support Therapy

Masanori IWATA,*^{a, b} Yuri TAKAHASHI,^{a, c} Shoichi SHIROTAKE,^a
Tomonaga YAMAMOTO,^b Kozo TAKAYAMA,^b Yoshiharu MACHIDA,^c
Fumiki HIRAHARA,^d Hiroshi MINAGUCHI,^d and Tsuneji NAGAI^b
*Department of Pharmacy, Yokohama City University Hospital,^a 3-9 Fukuura,
Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 236, Japan, Department of
Pharmaceutics, Hoshi University,^b 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku,
Tokyo 142, Japan, Department of Clinical Pharmacy, Hoshi
University,^c 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142,
Japan, and Department of Obstetrics and Gynecology,
Yokohama City University, School of Medicine,^d
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama-shi,
Kanagawa 236, Japan*

(Received May 6, 1997)

A sustained release suppository containing progesterone with a double-layered structure was prepared for the treatment of the luteal phase defect. Hydroxypropylcellulose-H (HPC) and Carbopol-934P (CP) were used as bases of the inner layer and Witepsol W35 was used as a base of the outer layer. The strength of the inner layer (stick) decreased with the increase of the rate of content of HPC component. The strength of the stick which was prepared from a mixture of HPC and CP in a ratio of 1 : 1, was inverse by proportional to the rate of the addition of crystalline cellulose (CC) and the amount of released drug was proportional to the rate of the addition of CC.

The area under the drug release curve of the stick containing 60% of CC in the base was about 12 times of the stick containing no CC (control stick). Furthermore, the mean release time of the stick containing 60% of CC became about a half of the control stick. It was suggested that the drug release of progesterone from the stick could be controlled by changing the rate of the addition of CC. Two types of suppository which containing progesterone in both phases (suppository A) and in the stick alone (suppository B) were prepared. Both suppositories showed a sustained release property and suppository B had a lag time of two hours. When the suppositories were administered in to the vagina of rabbits, they showed a sustained release property and a rapid rise in the serum concentration was more suppressed than an ordinary Witepsol suppository. One hour after the administration of the two layered suppository, some parts of the

suppository was identified macroscopically to be remained in the vagina.

The usefulness of the double-layered suppository as a hospital preparation should be suggested after the attainment of the optimization of the formulation.

Key words—progesterone; double-layered suppository; hydroxypropylcellulose; Carbopol; crystalline cellulose

緒 言

プロゲステロンは、妊娠の成立や維持に重要なホルモンであり、産婦人科領域において黄体機能不全に伴う不育症や不妊症の治療に用いられる。著者らは、院内製剤としてウイテプゾールを基剤とするプロゲステロン坐剤を調製し、ボランティアの習慣性流産患者に適用したところ、満足し得る黄体期の生理環境を整えることを可能とした。¹⁾しかし、ウイテプゾールが体温融解型の基剤であることから、投与直後において急激なプロゲステロンの血中濃度の上昇による月経前症候の副作用が懸念された。我々は、この問題を解決するために種々の徐放性プロゲステロン坐剤²⁻⁵⁾を開発し、報告してきた。しかし、院内製剤として調製し臨床の場に提供するには徐放性機能はもとより、安全性の確保や調製のし易さなどが必要となる。

本研究においては、投与直後の急激な血中濃度の上昇を抑制し得る坐剤へと改良することを目的とし、二層構造を有する徐放性プロゲステロン坐剤を新たに開発し、その基礎的性質について検討した。

実 験 の 部

1. 使用薬品

主薬のプロゲステロンは、生化学用（和光純薬）を使用した。坐剤の外層の基剤として、ウイテプゾール-W35 (Dynamit Nobel) を使用した。内層の基剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース-H (HPC, 日本曹達) 及びカーボポール 934P (CP, BF Goodrich) を使用した。内層の添加剤として結晶セルロース PH-301 (CC, 旭化成) を用いた。その他の試薬類は、特級品を使用した。

Fig. 1. Double-Layered Suppository

2. 坐剤の調製

二層坐剤の構造の模式図とその断面の写真を Fig. 1 に示す。断面図においては識別を容易にするため、内層であるスティックに主薬のかわりに色素（メチレンブルー）を添加してある。本研究で検討したスティックの処方を、Table 1 に示す。処方 A から E までは、HPC と CP の混合比率を変化させた。また、処方 F から I までは、HPC 及び CP の混合比率を 1 : 1 に固定して CC の添加量を変化させた。坐剤中のプロゲステロン量は 100 mg とした。スティックは、HPC、CP 及び主薬を乳鉢の中で混和したのちに、成型用鋳型⁶⁾に入れ、特に記載のない限り

200 kg/cm²、30 秒間加圧して成形した。調製したスティックのサイズは直径 4 mm、長さ 20 mm、重量 0.6 g であるが、二層坐剤にはそれを半分 (0.3 g) に切断して使用した。二層坐剤のモデル処方を Table 2 に示す。処方 I は、内層及び外層にプロゲステロンを 50 mg 配合し、処方 II は内層のみにプロゲステロンを 100 mg 配合している。あらかじめプラスチック製のコンテナ (1.5 ml, 日伊包装社) に外層として約 0.5 g の溶融したウイテプゾールを流し込んだ後、中心部にスティックを立て、坐剤の重量が 1.4 g となるように残りのウイテプゾールを加えた。調製した二層坐剤は実験に供するまで冷暗所に保存した。

3. スティック強度の測定

レオテック社製レオメータ RT-3005D 及び JIS 折れ芯用試験器具を用いて、スティックを毎分 30 cm で加圧して破断時の最大荷重を測定した。測定は 5 回行い、その平均値を強度とした。

4. 薬物放出性の検討

著者らが考案したビーズ円筒濾紙法⁷⁾を用いて、スティック及び二層坐剤の薬物放出性を検討した。バスケット内に試料及び 10 個のナイロンビーズを入れ、回転速度は毎分 40 回転とした。試験液として 1% ラウリル硫酸ナトリウム添加生理食塩液 (900 ml, 37.0°C) を用いた。試験開始後、経時的に 5 ml の試験液を採取した後に、同温・同量の試験液を補充した。採取された試験液中のプロゲステロン量は、248 nm における吸光度を島津社製吸光度計 UV-2200 を用いて測定したのち、あらかじめ作成した検量線より求めた。測定は 3 回行い、その平均値を求めた。

5. 薬物吸収性の検討

二層坐剤及びコントロールとして通常のウイテプゾール坐剤を雌の日本白色ウサギ（平均体

Table 1. Formulation of Core Stick for Double-Layered Progesterone Suppositories

Formulation	PRG	HPC	CP	CC
A	0.100	0.200	0.000	—
B	0.100	0.150	0.050	—
C	0.100	0.050	0.150	—
D	0.100	0.000	0.200	—
E	0.100	0.100	0.100	—
F	0.100	0.085	0.085	0.030
G	0.100	0.070	0.070	0.060
H	0.100	0.040	0.040	0.120
I	0.100	0.010	0.010	0.180

PRG, progesterone; HPC, hydroxypropylcellulose-H; CP, Carbopol-934P; CC, crystalline cellulose.

Table 2. Formulations of Double-Layered Progesterone Suppositories

Formulation	Core stick		Outer layer	
	PRG	Mixed base	PRG	Witepsol
I	0.050	0.100	0.050	1.200
II	0.100	0.050	0.000	1.250
Control	—	—	0.100	1.300

PRG, progesterone; Mixed base, HPC : CP : CC/1 : 1 : 18.

重 2.2kg) の膣に投与した。坐剤の投与後、耳静脈より経時的に血液約 1 ml を採取したのち遠心分離 (3000 rpm, 5 分間) を行い、血漿を得た。血漿中のプロゲステロン量はラジオイムノアッセイ法⁸⁾により測定した。実験は各群 3 羽について行い、その平均値を求めた。

7. 計算

薬物放出試験及び薬物吸収試験における各種パラメータの算出には山岡ら⁹⁾のプログラムを使用した。

結果及び考察

1. 各処方により調製したスティックの強度

HPC と CP からなるスティックの強度は、HPC の含有率が増すに従い低下した (Fig. 2)。一方、HPC 及び CP の配合比率を 1:1 とした処方 E において圧縮圧を 100 kg/cm², 200 kg/cm² 及び 300 kg/cm² と変化させたときの強度は、それぞれ 0.33 ± 0.04 kg, 0.40 ± 0.10 kg, 1.35 ± 0.26 kg であり、圧縮圧が増すに従い、強度は増加する傾向を示した。

モデル処方としたスティック (処方 E) に CC を添加したときの強度を Fig. 3 に示す。5% CC 添加により強度は、処方 E の約 2.5 倍となったが、CC 含有率が増すに従い低下し、60% 添加では処方 E より低くなった。この現象は、CC が少量の場合には HPC と CP の粒子間に散在して結合性が増すが、更なる CC の増加により CC 粒子同士の接触が増加して成形性が低下し崩壊性が増したためと推測される。この現象に関しては、スティックの結合性・成形性などの特性値に関して最適処方の存在が予想され、さらに検討が必要であると考えられる。

2. スティックからの薬物放出性

1) HPC・CP 混合基剤 スティックの基剤を HPC と CP のみの混合物としたときの薬物放出は、処方 A から E までのいずれの処方においても 0 次放出に近い徐放性を示した。また、台形法で求めた 24 時間までの薬物放出曲線下面積 (ADT) は $1.62\text{--}4.19 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であった。また、図示していないが、処方 E による調製時の圧縮圧を 100 kg/cm² から 200 kg/cm² にした際の 24 時間後の放出量は、7.43 mg から 2.73 mg へと約 3 分の 1 に減少した。以上の結果より、HPC・CP 基剤のみでは薬物放出速度が

Fig. 2. Effect of Hydroxypropylcellulose-H (HPC) Concentration on Strength of Sticks

Each point represents mean $\pm$ S.D. ($n=3$).

Fig. 3. Effect of Crystalline Cellulose (CC) Concentration on Strength of Sticks

Each point represents mean $\pm$ S.D. ($n=5$).

Fig. 4. Release Profiles of Progesterone from Sticks containing Different Amount of Crystalline Cellulose in Mixture of HPC and CP in 1:1

○, 0%; △, 10%; □, 20%; ●, 40%; ▲, 60%
Each point represents mean $\pm$ S.D. ($n=3$).

Table 3. Area under the Drug Release Curve of Progesterone from Core Sticks Containing Crystalline Cellulose

	Crystalline cellulose				
	0%	10%	20%	40%	60%
ADT_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	2.61 ± 0.49	2.40 ± 0.85	4.40 ± 1.23	11.10 ± 0.44	35.37 ± 3.01

ADT_{0-24} , area under the drug release curve from 0 to 24 h.

Each datum represents mean $\pm$ S.D. ($n=3$).

遅いことと、圧縮圧が増すことにより放出速度が低下することが示唆された。圧縮圧の増加による放出速度の減少は、スティック内の毛細管径の減少に伴い膨潤時に形成されるゲルマトリクスの密度の増加が考えられる。しかしながら $100\text{ kg}/\text{cm}^2$ で調製したスティックでは強度が不十分と考えられるため、以後は圧縮圧を $200\text{ kg}/\text{cm}^2$ として調製することとした。

2) CC 添加効果 モデル処方とした処方 E に CC を添加したときのスティックからの薬物放出挙動を Fig. 4 に、また得られた放出パラメータの放出曲線下面積を Table 3 に示す。CC の添加率が 0 から 20% までは薬物放出性に大きな差はみられなかったが、20% を超えた場合、添加率が増すに従い放出速度は増加した。ちなみに 60% CC 添加スティックの 24 時間までの ADT 値は、 $35.37\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であり、処方 E (CC 無添加) の約 12 倍となった。

以上の結果より、スティックへの CC 添加率を変化することにより、薬物放出の制御が可能となることが示唆された。

3. 二層坐剤の薬物放出性

二層坐剤のモデル処方である処方 I 及び処方 II からのプロゲステロン放出挙動を Fig. 5 に示す。外層のウイテプゾール及び内層であるスティックにそれぞれプロゲステロン 50 mg を含有する処方 I の坐剤からの初期の薬物放出量は、薬物を内層にのみ含有する処方 II の坐剤に比べて高い値を示し、以後放出速度は一定となった。ちなみに処方 I の坐剤の試験開始 30 分後におけるプロゲステロン放出量は、 $3.1\pm1.3\text{ mg}$ であった。一方、処方 II による坐剤は 2 時間のみかけのラグタイムが観察され、薬物放出も緩やかであった。これは、処方 II の坐剤が外層に主薬を含有しないことから、外層が融解したのちに、内層からの薬物の拡散・放出が起り、この過程が律速となったためと考える。

4. 薬物吸収性

処方 I, 処方 II の各坐剤及びウイテプゾール坐剤 (コントロール) をウサギの膣に投与した

Fig. 5. Release Profiles of Double-Layered Progesterone Suppositories

○, formulation I; △, formulation II

Each point represents mean $\pm$ S.D. ($n=3$).

Fig. 6. Plasma Concentration of Progesterone after Vaginal Administration of Suppositories to Rabbits

○, control; ■, formulation I; ▲, formulation II

Each point represents mean $\pm$ S.D. ($n=3$).

Fig. 7. Vagina of a Rabbit after Administration of Double-Layered Suppository

際の血漿中薬物濃度の推移を Fig. 6 に示す。コントロールでは、坐剤の投与直後から血漿中薬物濃度は急激に上昇し、みかけの $T_{\max}$ は 1 時間、 $C_{\max}$ は 126.9 ng/ml となった。一方、処方 I の坐剤のみかけの $T_{\max}$ は 2 時間、 $C_{\max}$ は 32.8 ng/ml となり以後ほぼ一定の値を維持した。また、処方 II の坐剤では、1 時間値が 6.3 ng/ml と処方 I の坐剤の約 4 分の 1 であり、みかけの $T_{\max}$ は 3 時間、 $C_{\max}$ は 49.2 ng/ml であった。測定開始 5 時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積 (AUC) を求めたところ、コントロール; 168.6 ng·h/ml, 処方 I の坐剤; 125.4 ng·h/ml, 処方 II の坐剤; 107.7 ng·h/ml であった。

In vitro 放出性と *in vivo* 吸収性の実験結果より二層坐剤が徐放性を有し、一過性の血中濃度上昇が回避できることが示された。モデル処方による二層坐剤が、当初目的とした徐放性を保ちつつ初期濃度上昇の抑制を可能とすることが示唆されたことから、その処方を変化させることにより薬物放出性、血中濃度等の制御の可能性が期待される。

処方 I の坐剤の投与後 1 時間における膣の状態を Fig. 7 に示す。コントロール坐剤においては、投与後 30 分において既に坐剤は融解しており、肉眼的な存在の確認は不可能であった。二層坐剤 (処方 I) においては、膣腔内に内層であるスティックの一部が残存しているのが観察され (矢印)、その局所残存性が示された。今後、スティックの処方や各層への主薬の配合量などの検討により、最適処方を探求し、臨床適用可能なプロゲステロン二層坐剤への改良が望まれる。

引用文献

- 1) 平原史樹, 安藤紀子, 沢井かおり, 平吹知雄, 杉浦 賢, 水口弘司, 岩田政則, 産婦人科の世界, **48**, 993—1001 (1996).
- 2) Huang C. C., Iwata M., Takayama K., Machida Y., Nagai T., *Chinese Pharm. J.*, **44**, 161—169 (1992).
- 3) 岩田政則, 城武昇一, 平原史樹, 水口弘司, 町田良治, 永井恒司, 薬剤学, **53**, 148—154 (1993).
- 4) 岩田政則, 城武昇一, 高山幸三, 町田良治, 平原史樹, 水口弘司, 永井恒司, 病院薬学, **20**, 515—521 (1994).
- 5) 岩田政則, 高山幸三, 町田良治, 城武昇一, 平原史樹, 水口弘司, 永井恒司, 病院薬学,

- 21, 269—275 (1995).
- 6) Machida Y., Masuda H., Fujiyama N., Iwata M., Nagai T., *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1125—1130 (1980).
 - 7) 岩田政則, 城武昇一, 黄 崇智, 町田良治, 永井恒司, 病院薬学, **20**, 273—278 (1994).
 - 8) 牧野恒久, 岡 親弘, 原 利夫, 元山鎮雄, 田淵土志夫, 原 崇文, 飯塚理八, 西江晴男, ホルモンと臨床, **36**, 975—979 (1988).
 - 9) 山岡 清, “マイコンによる薬物体内動態解析法,” 南江堂, 東京, 1984, pp. 88—99.