^{113m}In の混合度測定への応用 (第 6 報¹⁾) 坐剤 その 1 主成分へのラベル法²⁾

丹野慶紀,^{3a)} 今井明子,^{3b)} 上村和夫,^{3a)}

秋田県立脳血管研究センター,^{3a)} 秋田地方貯金局医務室^{3b)}

Application of Indium-113 m for Measurement of Degree of Mixing. VI.¹⁾

Suppositories. (1). Method of Labelling for Component²⁾

KEIKI TANNO,^{3a)} AKIKO IMAI^{3b)} and KAZUO UEMURA^{3a)}

Akita Prefecture Research Institute for Brain and Blood Vessels^{3a)}
and Akita Local Postal Savings Office, Medical Room^{3b)}

(Received July 14, 1973)

In preparing suppositories by the fusion method, when the active ingredients are insoluble in bases, it is necessary to pour the mixture into a mold with stirring so as to allow the active ingredient to be homogeneously dispersed. The relation between the suppository preparation methods and distribution of the active ingredients has been little elucidated because there is a difficulty in separating and assaying the active ingredients. In the present study, such a method was examined and a suppository was prepared by labeling zinc oxide with ^{113m}In , a short-lived isotope, and mixing it with cacao butter, and the distribution of zinc oxide was determined in terms of radioactivity. As a result, a method was developed which determines the distribution of zinc oxide, with $^{113m}\text{In} \cdot \text{Fe}(\text{OH})_3$ of the particle size of 10 to 100 nm as tracer (Chart 1). Sixty suppositories containing 10% of zinc oxide were measured by this method, and the coefficients of radioactivity variation were 3.30% and 6.57% for the suppository poured with and without stirring, respectively.

坐剤は、大きく分けて油脂性基剤と親水性基剤を使用しているものがあるが、いずれもその主薬は、基剤に不溶性の場合が多い。これらの基剤に不溶性の成分は、坐剤間において均等に分布していることが望まれる。同時に製造される坐剤間の主薬の均一性は、坐剤の調製方法、基剤と薬品の種類および薬品の量などに関係するものと考えられ、圧入法による調製では坐剤間の成分の分布が比較的均一であるが、熔融流し込み法では坐剤間の成分の分布幅が大きくなり、不均一な含量を示すことが報告されている。⁴⁾ しかし熔融流し込み法においても薬品が微細なほど、流し込み温度が低いほど坐剤間の成分の分布は良好となり。^{5,6)} また薬品の密度が基剤の密度に近いほど坐剤間の成分は均一化されるものと考えられる。

しかし坐剤の調製法と同時に製造される坐剤間の主成分の均一性を予測する方法は、従来坐剤中の主成分の分離定量というきわめて煩雑な方法しかなく、その分布についてはほとんど解明されていなかった。今回、熔融流し込み法による坐剤の調製におけるこれらの欠点を解消し、主成分を簡単迅速に測定し、坐剤の調製法と坐剤間の主薬の分布の関係を明らかにすることを目的に、トレーサーとして ^{113m}In を利用する方法を主薬に亜鉛華を用いて検討し、そのラベル法を開発したので報告する。

実 験 の 部

主薬と基剤 主薬には亜鉛華 (吉田製薬) を使用し、基剤にはカカオ脂 (三晃製薬) を使用した。基剤に対

1) 第 5 報: 丹野慶紀, 佐々木吉幸, 橋本和雄, 田上恵美子, 薬誌, 93, 435 (1973).

2) 丹野慶紀, 今井明子, 第 12 回日本薬学会東北支部総会, 仙台, 1972 年 10 月.

3) Location: a) 6-10, Senshu-Kubotamachi, Akita-shi; b) 2-5, Nakadori, Akita-shi.

4) J. Büchi, P. Oesch, *Pharm. Acta. Helv.*, 20, 403, 497 (1945).

5) L.E. Fryklof, *Svensk Farmaceut. Tskr.*, 60, 105 (1956); Ref. K. Münzel, *Pharm. Acta. Helv.*, 32, 300 (1957).

6) 不破龍登代, 坂戸照子, 薬剤学, 26, 89 (1966).

する亜鉛華の密度係数は、4.0,⁷⁾ 基剤の mp 31—34° である。

^{113}mIn の性質 ^{113}mIn は、物理的半減期 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}In Cow (Philips Duphar 社製) に 0.04N 塩酸を加えて分離する⁹⁾。 ^{113}mIn の物理的半減期は、99.4 分で 393keV の純 γ 線エネルギーを有し、実験に供した ^{113}mIn の核種の純度は、分離直後において ^{113}mSn の混入率が $1 \times 10^{-3}\%$ 以下である。また放射能強度 1 mCi の ^{113}mIn の重量は、59.5 pg である。

$^{113}\text{mIn}\cdot\text{Fe}\cdot\text{EDTA}$ [I] および $^{113}\text{mIn}\cdot\text{Fe}(\text{OH})_3$ [II] の調製 I は、前報⁹⁾ 同様に行なった。II もキットシステム¹⁰⁾ により、Cow より分離した $^{113}\text{mInCl}_3$ 溶液 5 ml (1—5 mCi) に $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 1 mg を担体として加え、セラチン溶液、NaOH 液および緩衝液を加えて、粒子径 10—100 m μ の II のコロイド溶液を迅速に調製した。¹¹⁾

Fig. 1. Experimental Method

またプラスチック坐剤トレイに流し込んだ後の個々の坐剤の測定は、4° で成型後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調べた。

測定条件と ^{113}mIn の減衰補正 前報⁹⁾ 同様に行なった。

ウォーターバス Yamato Precision Unitherm Bath BH-2 型、温度調節精度 ± 0.01 — 0.03 deg、温度分布精度 ± 0.05 — 0.1 deg。

遠心分離操作 Kokusan H-100E50 型を使用、I および II をラベルした主薬 10% を含むカカオ脂 50 g を 70°, 3000 rpm で 10 分間遠心分離し主薬を沈殿させ、上澄液と沈殿部分の放射活性を調べた。

坐剤中の亜鉛華粒子の観察 光学顕微鏡 (オリンパス EHCRT-3 型) および電子顕微鏡 (日本電子 TEM 100B 型) により、坐剤の一部を微量採取して観察した。

結果と考察

流し込み前の I および II の均一性

坐剤トレイに流し込む前の I の C.V. は 1.19%, II の C.V. は、0.64% で II の方がより均一にカカオ脂中に分散していることが示された。

I および II の主薬に対するラベル能

遠心分離により主薬を沈殿させると、主薬と上澄部の基剤中の放射活性の 1 g 当りの cpm の平均値は、Fig. 2 に示す通りで、坐剤中に遊離している I および II (F) と沈殿した主薬中に含まれる I および II (B) との F/B 比は、I においては 0.6%, II においては 0.4% を示した。また沈殿した主薬中における I および II の均一性は、C.V. で 1.0% 以下を示した。これらのことより I および II は、主薬とほとんど同一の挙動を示すことが明らかとなった。

流し込み順序による主薬の含量変化

II をトレーサーとした坐剤中の主薬の含量変化を放射活性で示すと、Fig. 3 のように、流し込み中に攪拌しない場合は、坐剤中の放射活性が最初の方でほぼ平均値を示し、徐々に低くなり 16—19 孔目の坐剤で最低値を示

7) E.W. Martin, E.F. Cook, "Remington's Practice of Pharmacy," Mack Publishing Co., Pennsylvania. 1956, p. 360.

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).

10) 丹野慶紀, *Radioisotopes*, 19, 458 (1970).

11) 丹野慶紀, 上村和夫, 核医学, 8, 317 (1971).

$$F/B \times 100 = 0.6(\%)$$

$$F/B \times 100 = 0.4(\%)$$

Fig. 2. Effect of Labelling on $^{113m}\text{In-Fe-EDTA}$ and $^{113m}\text{In-Fe(OH)}_3$ Colloid for Zinc Oxide in Cacao Butter centrifugal separation at 3000 rpm (temp. 70°)

Fig. 4. Distribution of Weight in Suppositories

した後、上昇して 34—43 孔目の坐剤で平均値を示し、さらに上昇し最後に近づくほど放射活性の高くなることが示された。このときの II の C.V. は 6.57% であった。一方、攪拌しながら流し込んだ場合は、明らかな順序の効果はみられず、II の C.V. は 3.30% であった。

坐剤の重量変動

坐剤トレイにカカオ脂を流し込み成型したときの坐剤の重量の変化を Fig. 4 に示した。C.V. 0.70% と重量誤差は小さく、坐剤を直接測定器にかけて放射活性を測定しても、重量の誤差による混合度への影響は余りないものと考えられた。

坐剤中の亜鉛華粒子について

光学顕微鏡では微細な粒子が均等に分布しているのが観察されたが、個々の粒子の大きさや形態などについてはわからなかった。電子顕微鏡によって、Fig. 5 に示すように坐剤中の亜鉛華粒子を観察できた。その粒子径は、100—500 m μ で数個から数十個が集合している。亜鉛華の粒子とトレーサーの $^{113m}\text{In-Fe(OH)}_3$ の 10—100 m μ の粒子とを明らかに区別することはできなかったが、これは $^{113m}\text{In-Fe(OH)}_3$ の粒子も電子顕微鏡下で亜鉛華粒子と形態が似ていること¹²⁾、トレーサーの粒子は、量的にも亜鉛華の数万分の 1 という超微量であることなどに原因するものと思われる。このため推測ではあるが、トレーサー粒子は、亜鉛華の粒子に吸着または粒子集合体中に

Fig. 3. Change of Radioactivity of $^{113m}\text{In-Fe(OH)}_3$ labeled ZnO in Suppositories

○: no stirring, C.V. 6.57%
●: stirring, C.V. 3.30%

Fig. 5. Microscopic Observation of Zinc Oxide on Inside of Suppositories

12) 丹野慶紀, 上村和夫, 中村 護, 応用薬理, 1, 132 (1967).

取り込まれているものと考えられる。

結 論

カカオ脂を基剤として、同時に製造される坐剤間の亜鉛華の分布を、 ^{113m}In をトレーサーとして測定する方法を検討し、Chart 1 に示すような $^{113m}\text{In}\cdot\text{Fe}(\text{OH})_3$ を亜鉛華にラベルする方法を開発した。本法は、坐剤中の亜鉛華以外の基剤不溶性成分のトレーサーとしても応用できるものと推測され、現在、他の薬品への適用について検討中である。

Chart 1. Preparation Method of Suppositories of ^{113m}In -Labeled Zinc Oxide