^{113m}In の混合度測定への応用 (第 8 報¹⁾) 坐剤 その 2²⁾ 主成分の
均一性に及ぼす溶融温度の影響³⁾

丹野慶紀,^{4a)} 今井明子,^{4b)} 上村和夫^{4a)}

秋田県立脳血管研究センター,^{4a)} 秋田地方貯金局医務室^{4b)}

Application of Indium-113m for Measurement of Degree of Mixing. VIII.¹⁾
Suppositories. (2).²⁾ Effect of Temperature on Fusion
for Homogenized Component³⁾

KEIKI TANNO,^{4a)} AKIKO IMAI^{4b)} and KAZUO UEMURA^{4a)}

Akita Prefecture Research Institute for Brain and Blood Vessels^{4a)} and
Akita Local Postal Saving Office, Medical Room^{4b)}

(Received March 7, 1974)

An examination was made on the method for determination of the optimal melting temperature at which the mixture of main active ingredients and a base is poured into molds for preparing suppositories by the fusion method. The mixture was prepared by labeling zinc oxide with ^{113m}In-Fe(OH)₃, and mixing it with cacao butter, and distribution of zinc oxide was determined from radioactivity.

Distribution of the active ingredient in mixtures melted at 40 to 60° showed a coefficient of variation not higher than 1.0% immediately after cessation of stirring and about 2.5% 5 min later. Coefficient of variation of the active ingredient was higher 10 min after cessation of stirring and thereafter, when the melting temperature was higher. Further, the higher the melting temperature, the larger was the difference in the content of the active ingredient between the upper and bottom layer of the mixture. In the mixture melted at 40°, virtually no difference was noted in the content of the active ingredient between the upper and bottom layers even 50 min after cessation of stirring, but in the mixture melted at 60°, there was about two-fold difference in the content between the two layers 30 min after cessation of stirring and about 3-fold difference 50 min later. From these data, a method was established which would permit rapid determination of the distribution of active ingredients in a mixture of active ingredients and a base.

溶融流し込み法によって坐薬を調製する際に、主薬と基剤との混合物の流し込み温度は、できるだけ低温で凝固を起こす少し前の粘稠になったときが望ましいとされている。⁵⁾ しかし実際には調製者による個人差もかなり大きく、また混合物の粘稠度の低い方が坐剤型への注入が容易である。カカオ脂をはじめとしてウィテブソール、⁹⁾ ポリエチレングリコールなどの坐剤基剤は、溶融したときに温度の低い方では粘度が大きく、温度の高い方では粘度が小さくなる。このことは溶融流し込み法による坐剤の調製において、主薬と基剤の混合物の温度が高ければ粘度が低下して坐剤型への注入中に混合物の入った容器中で主薬の沈降が進み、温度が低ければ粘度が上昇して主薬の沈降は遅くなるが坐剤型への注入が困難になることを意味する。すなわち同一ロットにおける坐剤間の主薬を均一にするために、流し込みの容易性を阻害しないで、主薬の沈降の起こり難い温度の範囲がそれぞれ

1) 第 7 報: 丹野慶紀, 佐々木吉幸, 薬誌, 94, 221 (1974).

2) その 1: 丹野慶紀, 今井明子, 上村和夫, 薬誌, 94, 93 (1974).

3) 丹野慶紀, 今井明子, 日本薬学会第 93 年会で発表, 東京, 1973 年 4 月.

4) Location: a) 6-10, Senshu-Kubotamachi, Akita-shi; b) 2-2-15, Nakadori, Akita-shi.

5) a) E.W. Martin, "Husa's Pharmaceutical Dispensing," Mack Publishing Co., Pennsylvania, 1966, p. 164;

b) 野上 寿, "薬局製剤とその解説," 南山堂, 東京, 1964, p. 152.

6) Dynanit Nobel Akitiengesellschaft, Registered Trademark.

の坐剤に存在するものと考えられる。従来、このような観点から主薬と基剤の混合物の至適温度を検討した報告はなく、経験的に行なわれていたり、または坐剤製造機の注入能に合わせて温度を設定していたのではないかとと思われる。今回、 $^{113}\text{m}\text{In}$ をラベルした亜鉛華²⁾を主薬に、カカオ脂を基剤に用いて、同時に製造される坐剤間の主薬の均一性の保持の面から、その至適温度範囲を容易に決定する方法を検討し若干の知見を得たので報告する。

実験の部

主薬と基剤 主薬には亜鉛華（吉田製薬）の微粉末に、丹野らの方法²⁾により $^{113}\text{m}\text{In}\cdot\text{Fe}(\text{OH})_3$ の 10—100 μ の微粒子をラベルした $^{113}\text{m}\text{In}\text{-ZnO}$ を用いた。基剤にはカカオ脂（三晃製薬）を用いた。

Fig. 1. Sampling and Experimental Method

temperature	hours after static
40°	0 min
45°	5 min
50°	10 min
60°	20 min
	30 min
	50 min

○: Spot of sampling

実験方法 Fig. 1 に示すように容量 200 ml のビーカーに $^{113}\text{m}\text{In}\text{-ZnO}$ 20 g とカカオ脂 180 g の熔融混合物を入れ、ウォーターバスを各温度に設定し、混合物を攪拌しながらその温度がウォーターバスと同じ所定の温度になったとき攪拌を中止し静置の状態とし、ビーカー内の混合物の所定の 9 か所から経時的に 50 分まで約 1 g ずつをピペットでポリエチレン製試験管に採取した。試験管はあらかじめその重量を精密に秤量しておき、試料採取後に再び全重量を秤量して、前後の重量差より試料の真の重量を求めた。混合物の設定温度および攪拌中止後の測定時間は Fig. 1 の通りである。

試験管に採取した試料は、各温度の一定時間を 1 群としてウエル型シンチレーションカウンターにより、主薬中の $^{113}\text{m}\text{In}$ の放射活性を測定した。試料はすべて 1 g 値に補正し、さらに測定中の $^{113}\text{m}\text{In}$ の減衰を補正し、混合物 1 g 中の $^{113}\text{m}\text{In}$ のカウント数 (cpm) を求めた。

混合物中の主薬の均一性の評価は、温度と時間の所定の条件下での 9 試料の放射活性の変動係数 (C.V.) により表示した。

混合物の上層、中間層、下層部における主薬の含量は、放射活性で直接表示し、各実験群の放射活性の平均値を 20000 cpm に外挿したときの各試料の cpm とした。各層の放射活性はそれぞれ 3 試料の平均とした。

放射能の測定条件と $^{113}\text{m}\text{In}$ の減衰補正 前報⁷⁾ 同様に行なった。

ウォーターバス 前報²⁾ 同様、Yamato Precision Uni-therm Bath BH-2 型を用いた。

結果

攪拌中止後の各温度における主薬の均一性

Fig. 2 のように、攪拌を中止した直後では各温度の混合物の放射活性の C.V. は 1.0% 以下の低値を示しており、主薬が基剤中に均等に分布している。5 分後では C.V. が 2.5% 前後を示し、わずかに主薬の沈降がみられるが温度による差はみられない。10 分後では 60° の混合物が C.V. 5% と上昇し、20 分では C.V. 約 20%、30 分では C.V. 約 30% に上昇し主薬の沈降速度の大きいことが示された。50° および 45° の各混合物では 20 分までは C.V. 2.5% 前後に保たれているが、30 分以降では上昇し 50 分で C.V. 約 15% を示した。40° の混合物では 50 分後においても C.V. 3% 以下を示した。

上層、中間層および下層部における主薬の含量変化

ビーカー内の主薬と基剤の混合物の上層、中間層および下層部の放射活性の経時的変動を各温度ごと

Fig. 2. Effect of Hours and Temperature on Mixing of $^{113}\text{m}\text{In}$ -labeled Zinc Oxide and Cacao Butter

7) 丹野慶紀, 田上恵美子, 二木敬一郎, 佐々木吉幸, 薬誌, 92, 644 (1972).

ると Fig. 3 のように、40° の混合物では各経過時間において各層とも放射活性は 20×10^3 cpm 前後にありほぼ一定であった。45° の混合物では 50 分値が上層部で 17.9×10^3 cpm と低く、下層部では 23.5×10^3 cpm と高い値を示した。50° の混合物では 30 分値で上層部が 19.0×10^3 cpm、下層部が 21.4×10^3 cpm を示し、50 分値では上層部が 17.6×10^3 cpm、下層部が 23.6×10^3 cpm を示した。60° の混合物では 5 分値は各層とも 20×10^3 cpm 前後にありほぼ一定であるが、10 分値で 19.2×10^3 cpm、 21.2×10^3 cpm とわずかに下層部が高く、20 分値では 16.4×10^3 cpm、 27.9×10^3 cpm、30 分値では 15.7×10^3 cpm、 27.5×10^3 cpm、50 分値では 11.6×10^3 cpm、 27.0×10^3 cpm と静置時間が長くなるにしたがって上層部と下層部の放射活性の差が著しく大きくなることが示された。

各層間の主薬の濃度比

混合物の下層部の放射活性 (b) と上層部 (u) および中間層部の放射活性 (m) との u/b および m/b は Fig. 4 のように、40° の混合物以外は経時的に低下が示され、その度合は混合物の温度が高いほど著しく、かつ m/b よりも u/b の方がつねに低値であることが示された。

考察ならびに結論

熔融流し込み法による坐剤の調製において、大量生産を行なう場合とカセロールを用いて少量の混合物を坐剤型へ流し込む場合では、熔融温度や攪拌の条件も異なるものと思われるが、流し込み前の混合物中の主薬の経時的分布状態を知ることは製剤設計上で必要なことと考えられる。本実験の結果から、微末化した亜鉛華 (10%) とカカオ脂の混合物では攪拌しないで坐剤型へ注入しても、熔融温度が 40° のときで 50 分、45° および 50° で約

20分, 60°で5分までは坐剤間の亜鉛華の分布の均一性はあまり阻害されないが, これ以上の時間が経過すると大きく阻害されるものと推定する. しかし 45°の混合物を坐剤型に注入した場合の坐剤間の主薬の分布は, 注入の最初の方で平均の含量を示し, 次第に含量が低下した後, 上昇して平均値を示し, 注入の最後の方で含量がさらに上昇して最も大きな値を示すとされている.²⁾ その C.V. は本実験での混合物を静置したときの C.V. よりも大きな値を示している. これは攪拌しないで坐剤型へ流し込む場合につねに上層部が注入されるために C.V. が大きくなるものと考ええる.

本報においては, $^{113m}\text{In-ZnO}$ とカカオ脂の混合物が溶融温度が高くなると $^{113m}\text{In-ZnO}$ の分布が不均一になり C.V. が上昇し, かつ時間の経過とともに C.V. が増大すること, 混合物の上層, 中間層および下層部における $^{113m}\text{In-ZnO}$ の量的分布を明らかにしたが, 主薬の分布は坐剤基剤の一定温度における粘度と密接な関係をもつものであり, ミツロウなどを添加した場合や粘度を調整するために増粘剤のエアロジル,⁸⁾ 金属石けん⁹⁾などを添加したり, 逆に粘度を低下させるために Miglyol¹⁰⁾などを添加した場合, または各種タイプのウイテプソール基剤を使用した場合などにおいては, 当然 $^{113m}\text{In-ZnO}$ の分布状態は異なってくると考えられる. しかしながら本報は坐剤の調製における薬品と基剤の混合物中での薬品の分布状態を調べる実際的方法として有用であると考ええる. 従来, 化学的定量に頼らざるを得なかった各薬品への応用により, 迅速にその分布を調べる事が可能と考えられるし, それによって坐剤型に流し込むときの温度を適切な範囲に設定することができるものと推定する.

8) W.A. Ritschel, *Pharm. Ind.*, **23**, 275 (1961).

9) F. Neuwald, W. Bohlmann, *Pharm. Ind.*, **21**, 181 (1959).

10) H. Wenning, *Deut Apot-Zeitung*, **101**, 1407 (1961).