

## 市販インドメタシン坐剤の放出特性と家兎における直腸吸収

田部和久, 山本克己, 吉田聡子\*<sup>1</sup>, 伊藤壯一, 山崎 勝\*<sup>2</sup>, 澤ノ井政美\*<sup>3</sup>大阪大学医学部附属病院薬剤部\*<sup>1</sup>大阪大学薬学部薬剤学教室\*<sup>2</sup>大阪大学微生物病研究所附属病院薬剤部\*<sup>3</sup>

## Release Characteristics of Indomethacin from Commercial Suppositories and Its Rectal Absorption in Rabbits

KAZUHISA TANABE, KATSUMI YAMAMOTO, SATOKO YOSHIDA\*<sup>1</sup>,  
SOICHI ITOH, MASARU YAMAZAKI\*<sup>2</sup>, MASAYOSHI SAWANOI\*<sup>3</sup>Department of Pharmacy, Osaka University Hospital\*<sup>1</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University\*<sup>2</sup>Hospital Attached to the Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University\*<sup>3</sup>

(Received February 15, 1988)

The release rates of indomethacin from 5 kinds of commercially available suppositories were compared by using three different methods, i.e., dialysis cell, membrane diffusion, and cylindrical filter paper. The release from each fatty base by the method of membrane diffusion was about 30% for labeled amount after 120min, and that from each macrogol base was 23%. By dialysis cell method, indomethacin released from macrogol base was about 80% after 120min, whereas that from fatty base was 26–37%. The maximum plasma concentrations of indomethacin after rectal administration of both products A and B composed of macrogol base to rabbits was 31.8 $\mu$ g/ml, and those of products C, D, and E of fatty base were 21.4, 15.0, and 34.7 $\mu$ g/ml, respectively. The *in vitro* release rate was not concerned in the plasma concentration of indomethacin. It was found that the volume of suppository markedly influenced the rectal absorption, because correlation coefficient between the maximum plasma concentration of indomethacin and the volume of suppository was 0.932.

**Keywords**—indomethacin; suppository; macrogol base; fatty base; release test; rectal absorption; plasma concentration; bioavailability; rabbit

## はじめに

近年、全身作用を目的とした薬物の坐剤による投与が見直され、薬物の種類の増加とともにその使用量は著しく増大している。坐剤基剤からの薬物放出が直腸吸収の重要な因子である<sup>1)</sup>といわれ、坐剤の品質を管理したり評価するために多数の放出試験法が考案されている<sup>2)</sup>。

著者らは解熱鎮痛薬のアミノピリン<sup>3)</sup>、スルピリン<sup>4)</sup>、およびケトプロフェン<sup>5)</sup>の市販坐剤について、メンブラン拡散法<sup>6)</sup>および透析セル法<sup>7)</sup>によりそれぞれの放出特性を報告した。粒子径の異なるアミノピリン坐剤では両方法間の放出速度は全く逆転したが、スルピリン坐剤の場合には両方法に関係なく同じ放出傾向を示した。一方、この *in vitro* での放出性と *in vivo* におけるバイオアベイラビリティとの関係に関する報告があり<sup>8-10)</sup>、薬物の放出性が直腸吸収の重要な因子になっていることが多い。

インドメタシン (IDM) 坐剤は局方に収載され、水溶性及び油脂性基剤の坐剤が約30品目発売されている。IDM 坐剤の放出試験や作用の持続性を目的とした坐剤

\*<sup>1</sup> 大阪市福島区福島1丁目1-50; 1-50, Fukushima 1-chome, Fukushima-ku, Osaka, 553 Japan\*<sup>2</sup> 吹田市山田丘1-6; 1-6, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565 Japan\*<sup>3</sup> 吹田市山田丘3-1; 3-1, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565 Japan

の研究が報告されている<sup>11-14)</sup>。Vidrasら<sup>14)</sup>は水溶性および油脂性基剤で調製した IDM 坐剤について放出性と直腸吸収との関係を検討し、透析膜法による45分までの放出量がバイオアベイラビリティと相関関係にあったと報告している。

わが国における市販 IDM 坐剤について、放出性と直腸吸収との関係について検討された報告は少ない<sup>15)</sup>。そこで、本報では水溶性基剤と油脂性基剤からなる5品目の市販 IDM 坐剤を入手し、メンブラン拡散法、透析セル法、および円筒ろ紙法<sup>16)</sup>により IDM の放出性を比較し、さらに家兎直腸吸収に影響を及ぼす要因について検討した。

## 実験の部

### 1. 試料

IDM 50mg を含有する市販坐剤5種類を使用した (Table 1)。製品A, Bはマクロゴール基剤, 製品C, Dはウイテプゾール基剤, 製品Eは硬化油からなる。各坐剤の入手後はその物理化学的性質の変化を避けるため冷蔵庫内に保存した。IDM原末は住友製薬株式会社から提供を受けた。その他の試薬は特級品を使用した。

### 2. 重量偏差試験

各製品20個の重量を秤り、平均重量および標準偏差を算出した。

### 3. 坐剤基剤の融点測定

示差走査熱量計 (SSC/560S 型, 第二精工舎) を用い、昇温速度は 2°C/min で、感度は 100 $\mu$ V フルスケールとした。マクロゴール基剤は 20~65°C で、油脂性基剤は 5~50°C で測定し、吸熱ピークを融点とした。

### 4. 放出試験

1) メンブラン拡散法<sup>9)</sup>: 放出液は 500ml とし、透析膜はスペクトラポア No.6 (直径 15.9mm, 孔径 70Å) を

用い、放出液との接触面積は 45cm<sup>2</sup> とした。

2) 透析セル法<sup>7)</sup>: 装置は坐剤放出試験器 (TMS-103 型, 富山産業) を用いた。放出液は 300ml, 攪拌速度はセル相を 10rpm, 放出相を 100rpm とし、人工膜はミリポア-SSWP (孔径 3 $\mu$ m) を用い、セル内の液量は 3ml とした。

3) 円筒ろ紙法<sup>16)</sup>: 放出液 500ml をビーカーに入れ、円筒ろ紙 No.84 (東洋ろ紙) を沈めてその内液が 35ml となるように調整した。放出液の攪拌は 100rpm とした。

実験に使用した放出液は pH 7.0 リン酸緩衝液で、温度は 37.0 $\pm$ 0.3°C に保った。一定時間毎に試料 1ml を採取し、同一緩衝液 1ml を加えて液量補正を行った。試料は緩衝液で希釈したのち 320nm における吸光度を測定し、別に IDM 原末を用いて作製した検量線から放出量を算出した。

### 5. 動物実験

動物は白色雄性家兎 (2.3~2.9kg) を用い、実験前24時間絶食した。坐剤1個を直腸投与したのちプラスチック製クリップで肛門口をはさみ、その漏出を防いだ。投与直前および投与後一定時間毎に 240 分まで耳静脈から 0.5ml の血液を採取し、氷冷後 3000rpm で10分間遠心分離してえられた血漿 200 $\mu$ l を IDM の測定試料とした。

### 6. 血漿中 IDM の定量

血漿中 IDM の濃度は Chart 1 に示す分離操作を行ったのち HPLC 法により測定した。

装置は日立高速液体クロマトグラフ 635A 型, 検出器は日立 633 型を用い、波長 254nm での吸光度を測定した。カラム (150mm $\times$ 4mm i.d.) にワコーゲル LC-ODS5K (和光純薬) を充填し、移動相はアセトニトリル:10mM リン酸緩衝液 (pH 3.5) (60:40, v/v%) を用い、流速は 1.0ml とした。

Table 1. Indomethacin Suppository Preparations

Product	Lot No.	Base	Labeled amount in a suppository (mg)
A	A629J	Macrogol	50
B	MZSF225	Macrogol	50
C	60303	Witepsol	50
D	001J05	Witepsol	50
E	TP001S	Hydrogenated oil	50

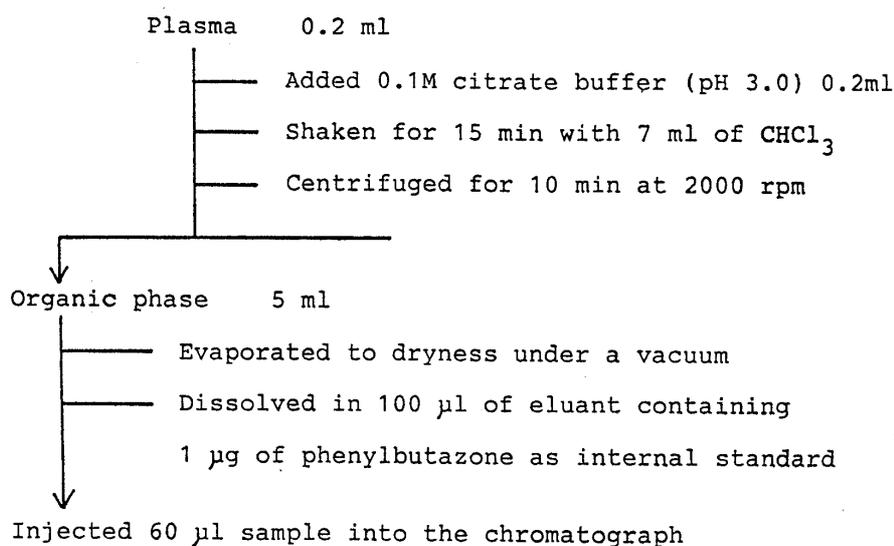


Chart 1. Preparation of Sample for High-performance Liquid Chromatographic Determination of Indomethacin from Rabbit Plasma

### 結果および考察

#### 1. 重量偏差試験

今回使用した市販坐剤5品目の重量偏差試験結果をTable 2に示す。最も軽い坐剤は製品Dの0.799gで、最も重いのは製品Bの1.662gであった。JP 11には坐剤に対する重量偏差試験は規定されていない。しかしBPでは20個の平均重量と個々の重量との偏差は5~10%以内であると記されている。今回の試験結果では各製品の最大偏差値はいずれも5%以内であったことから、BPに適合した製剤であるといえる。

#### 2. 放出試験

坐剤からの薬物放出性が直腸吸収の重要な因子である<sup>1)</sup>といわれ、これまでも多数の考案された装置による放出試験が行われている。しかし、試験方法により放

出傾向が逆転したり、放出パターンが異なることが報告されている<sup>3,11,14)</sup>。また中原ら<sup>17)</sup>は乳剤性基剤からのIDMの放出速度が人工膜の孔径により異なり、孔径が小さいほど真の放出速度に近づくことを報告している。

そこで、今回は膜の孔径、膜内の水容量、坐剤の攪拌の有無による放出性の差異を比較する目的から、メンブラン拡散法、透析セル法、および円筒ろ紙法で行った。

##### 1) メンブラン拡散法

市販IDM坐剤5品目の2時間までの放出曲線をFig. 1に示す。油脂性基剤の製品C, D, Eの2時間後の放出率はそれぞれ平均33, 32, 29%であり、製品間に差は認められなかった。製品C, Dの基剤は実験開始とともに速やかに溶解したが、製品Eは2時間後も坐剤としての原形を留めていた。製品C, D, Eの基剤の融点はいずれも37.0°C以下であったので、放出試験条件では製

Table 2. Weight Variation of Indomethacin Suppository Preparations

Product	Mean weight (g)	Standard deviation (g)	Maximum deviation (%)
A	1.644	0.012	1.40
B	1.662	0.010	1.34
C	1.169	0.004	0.74
D	0.799	0.006	2.17
E	1.554	0.013	1.07

Twenty measurements were made for each product.

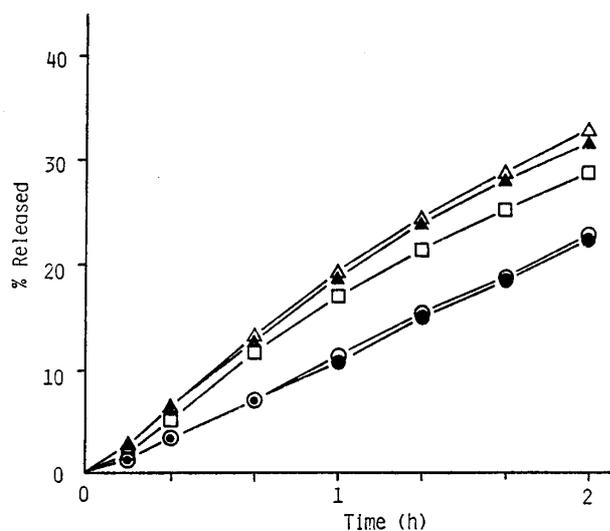


Fig. 1. Release Profiles of Indomethacin from 5 Kinds of Commercially Available Suppositories by Membrane Diffusion Method

○ : Product A, ● : product B, △ : product C, ▲ : product D, □ : product E  
Each point represents mean of three experiments.

品Eの基剤は完全な溶融状態にある。したがって、製品Eは原形を留めてはいるものの、基剤は流動性を有するので、製品C、Dの放出率とほとんど差がなくなったものと推察される。

一方、水溶性基剤の製品A、Bは2時間後にはともに23%の放出量を示した。この基剤の場合、実験開始とともに放出液が透析チューブ内に徐々に浸透し、2時間後には膜内の水容量は約10mlとなった。この膜内への水の浸透には浸透圧が関与している可能性が考えられたので、NaClを5、10、30%含む放出液について放出試験を行った。いずれの場合も膜内に浸透する水容量は2時間後には約10mlとなり、IDMの放出量もNaCl無添加のときと同じ値であった。製品A、Bの基剤の融点はそれぞれ56.1、53.7°Cであり、基剤は37°Cでは溶融せず水の存在により徐々に溶解する。これらのことから、膜内への水の移行は浸透圧比によるものではなく、マクロゴール基剤固有の吸水性が寄与していると考えられる。

## 2) 透析セル法

透析セル法によるIDMの放出曲線をFig. 2に示す。製品C、D、Eの2時間後の放出率はそれぞれ32、26、38%であり、製品Eはメンブラン拡散法に比べてやや放出量は増大した。しかし3製品ともメンブラン拡散法の放出曲線 (Fig. 1) と類似したパターンを示した。メン

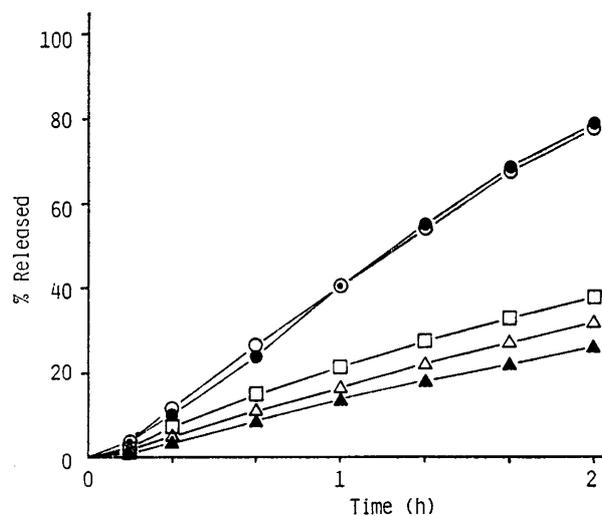


Fig. 2. Release Profiles of Indomethacin from 5 Kinds of Commercially Available Suppositories by Dialysis Cell Method

Key : see Fig. 1.

Each point represents mean of three experiments.

ブラン拡散法で使用した透析膜の孔径は透析セル法の人工膜のそれに比べて1/400以下である。しかし両試験法ではほぼ同じ放出率を示したことから、今回の油脂性基剤からのIDMの放出は膜の孔径にほとんど影響を受けていないことが示唆された。

一方、水溶性基剤の製品A、Bの2時間後の放出率は77、79%であり、メンブラン拡散法に比べて約3倍に増大した。この透析セル法ではセル相の水容量は実験中一定であるが、メンブラン拡散法では膜内へ水が浸透してくるので、基剤から放出したIDMが膜外へ拡散するのが阻害されるのであろう。したがってメンブラン拡散法では透析セル法に比べて膜を透過し放出液に拡散するIDM量が減少し、真の放出を十分に反映していないと考えられる。

## 3) 円筒ろ紙法

円筒ろ紙法によるIDMの放出曲線をFig. 3に示す。2時間後のIDM放出量は先の2種類の試験法に比べて少なく、特に油脂性基剤ではいずれも3%以下であった。この方法は透析セル法のようにろ紙内の放出液を攪拌しないため、溶融した油脂性基剤は円筒ろ紙内の液面に油層を形成し静止状態にある。この結果、基剤から放出液への移行、およびろ紙内液から放出液への拡散が減少し、放出量は極端に低下したと考えられる。この方法は基剤からの薬物放出よりも放出液での拡散が律速になっている可能性が強く、基剤からの薬物放出性を比較するにはあまり適した方法であるとはいえない。

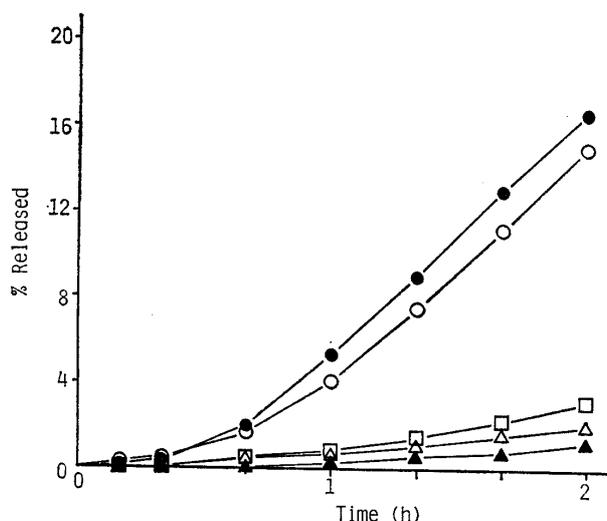


Fig. 3. Release Profiles of Indomethacin from 5 Kinds of Commercially Available Suppositories by Cylindrical Filter Paper Method

Key: see Fig. 1.

Each point represents mean of three experiments.

今回の IDM 坐剤の試験結果では、透析セル法が水溶性および油脂性基剤ともに適応可能な方法であり、放出後の薬物の拡散が速く、膜の内側と外側で水が移動しないことが重要な条件であることが明らかになった。透析セル法では乳剤性基剤からの放出速度は膜の孔径により異なる<sup>17)</sup>ので、膜の選択には十分な注意が必要である。

また透析セル法で求めた放出速度が直腸吸収における最高血中濃度に逆比例する<sup>3,8)</sup>こともある。したがって、坐剤からの薬物放出性を評価する場合、現段階では2種類以上の試験方法で比較するのが望ましい。今後も実験法が簡便であらゆる基剤に適応できる方法及びその条件について、詳細に検討を重ねてゆく必要がある。

### 3. 直腸吸収

市販坐剤5品目を家兎直腸に投与したときの IDM の血漿中濃度曲線を Fig. 4 に示す。

血漿中濃度曲線から求めた最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ),  $C_{max}$  に到達するに要する時間 ( $T_{max}$ ), および血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) を Table 3 に示す。

製品Dの  $T_{max}$  は36分であったが、それ以外の4製品はいずれも50分以上であり、やや遅くなる傾向を認めた。しかし、製品間の  $T_{max}$  について t 検定を行った結果、危険率5%でいずれも有意差は認められなかった。AUC と  $C_{max}$  との間には良好な相関性が認められ、相関係数は0.971であった。水溶性基剤の製品A, Bの血漿中濃度曲線はともに非常に類似したパターンとなり、1時間後には最高血漿中濃度を示し、 $C_{max}$  は同じ値であった。一方油脂性基剤の3製品の血漿中濃度曲線は製品間でかなり異なったパターンを示した。 $C_{max}$  の大きさは製品E>製品C>製品Dの順であり、製品Eの  $C_{max}$  は製品Dの約2.3倍の高値を示し、AUCでも2倍以上であった。製品CやDの  $C_{max}$  は他の3製品に対して有意に小さい値 ( $p < 0.01$ ) となった。また製品CとDの

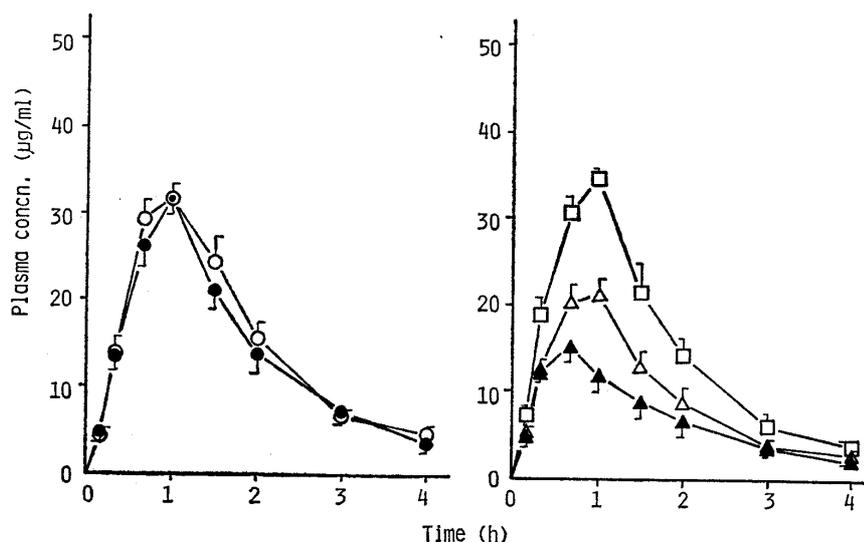


Fig. 4. Plasma Concentrations of Indomethacin of 5 Kinds of Commercially Available Suppositories after Rectal Administration to Rabbits

Key: see Fig. 1.

Each point represents mean  $\pm$  S.E. of five rabbits.

Table 3. Pharmacokinetic Parameters of Indomethacin after Rectal Administration in Rabbits

Product	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	T <sub>max</sub> (min)	AUC <sub>0-4</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
A	31.8 $\pm$ 1.8	58 $\pm$ 9.2	64.5 $\pm$ 5.6
B	31.8 $\pm$ 2.3	56 $\pm$ 4.0	56.2 $\pm$ 4.7
C	21.4 $\pm$ 1.8	52 $\pm$ 4.9	38.2 $\pm$ 4.8
D	15.0 $\pm$ 1.5	36 $\pm$ 4.0	28.4 $\pm$ 4.8
E	34.7 $\pm$ 1.2	56 $\pm$ 4.0	60.4 $\pm$ 5.3

Results represent the mean  $\pm$  S.E. of five rabbits.

間においても危険率 5% で有意差が認められた。

坐剤基剤からの薬物放出性は直腸吸収と密接な関係がある<sup>1)</sup>といわれているので、放出試験結果と直腸吸収との関係について考察した。透析セル法では製品 A, B の 2 時間後の放出量は製品 D に比べて約 3 倍であり、前者 2 品目の C<sub>max</sub> は後者の 2 倍以上を示した。しかし、メンブラン拡散法では前者の放出量は後者よりやや小さく、放出量と C<sub>max</sub> との間には相関性が認められない。また製品 E と D の放出量は透析セル法およびメンブラン拡散法でほとんど差がなかったが、C<sub>max</sub> では製品 E は製品 D の 2 倍以上であった。製品 E と D の基剤の融点はともに 37.0°C 以下であることから、放出試験温度では基剤は完全な溶融状態にあるので、基剤の融点が吸収に関与しているとは考え難い。

Vidras ら<sup>14)</sup> の調製坐剤では透析膜法による 45 分までの IDM の放出量とバイオアベイラビリティとは相関することが報告されている。しかし、今回の市販 IDM 坐剤の場合、各製品の直腸投与による吸収パラメータの値は、放出試験における放出量とは特に相関性が認められなかった。この原因として試験方法の差異、基剤の種類、賦形剤の添加などの影響が考えられるが、吸収に関与する要因を放出試験結果から明らかにすることはできなかった。

坐剤の重量偏差試験において、油脂性基剤の製品 C の平均重量は製品 D の約 1.5 倍であり、製品 E は製品 C や D に対してそれぞれ約 1.3 および 1.9 倍重くなっていた。製品 E の C<sub>max</sub> は製品 C の 1.6 倍、製品 D の 2.3 倍であるように、坐剤の重量が増大すると C<sub>max</sub> は大きくなる傾向が認められた。そしてウイテプゾール基剤と硬化油の比重から算出した各製品の容量は、直腸吸収パラ

メータと比例関係にあることが明らかとなった。

次に、水溶性基剤の製品 A, B についてもその平均重量から求めた容量はいずれも製品 E に比べて小さい値であり、C<sub>max</sub> も同じ傾向にあった。そこで、これら 5 品目の平均重量から算出した坐剤容量と C<sub>max</sub> との関係を図 5 に示す。

相関係数は 0.932 であり、良好な相関性がえられた。一般に直腸内で溶融した坐剤基剤の容量が増加すると、基剤と直腸粘膜との接触面積も増大すると考えられ、今回の市販 IDM 坐剤の場合には、基剤の容量すなわち基剤と直腸粘膜との接触面積が IDM の直腸吸収の大きな要因になっていたと考えることができる。今回のように坐剤の容量が直腸吸収に大きく関与していたことは、製

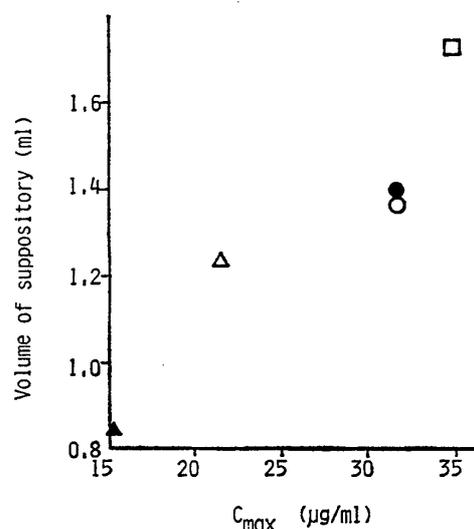


Fig. 5. Relationship between Volume of Suppository and C<sub>max</sub> of 5 Suppositories  
Key: see Fig. 1.

剤学的に興味ある結果であるといえる。

### 結 論

油脂性基剤からの IDM の放出は、メンブラン拡散法および透析セル法ともに類似した傾向を示した。しかし、水溶性基剤ではかなり異なった放出パターンとなり、膜の内側と外側での水の移行が放出に影響を及ぼしていた。直腸投与における吸収パラメータは *in vitro* での放出性とは関連性が認められず、基剤の物理化学的性質に関係なく坐剤基剤の容量が大きく関与していることが明らかとなった。市販坐剤には各種賦形剤や吸収促進剤が添加されていると考えられ、これらが吸収に影響を及ぼしている可能性がある。今回の IDM 坐剤のように直腸吸収が基剤の容量に影響を受けることは、坐剤を調製したり製品化するうえで重要な課題となる。したがって今後は市販坐剤ではなく、調製坐剤について詳細な検討を行い、各種薬物について吸収と坐剤基剤の容量との関係を解明してゆく必要がある。

### 引 用 文 献

- 1) 村西昌三：薬局，18，69 (1967).
- 2) 田部和久，澤ノ井政美：医薬ジャーナル，17，1273 (1981).
- 3) 田部和久，伊藤壮一，吉田聡子，古市由美，澤ノ井政美，山崎 勝，鎌田 皎：薬剂学，44，155 (1984).
- 4) 田部和久，古市由美，稲場理恵子，伊藤壮一，澤ノ井政美，山崎 勝，鎌田 皎：薬剂学，45，61 (1985).
- 5) 田部和久，山崎 肇，吉田聡子，山本克己，平岡栄一，伊藤壮一，山崎 勝，澤ノ井政美：薬剂学，47，23 (1987).
- 6) 田部和久，山本克己，吉田聡子，山崎 肇，平岡栄一，伊藤壮一，山崎 勝：病院薬学，14(5)，307 (1988).
- 7) 村西昌三，大久保洋子，瀬崎 仁：薬剂学，39，1 (1979).
- 8) 福田友昭，竹内由和，破入洋誠，山下美保，金子郁枝，田平久美子，福森義信：薬剂学，40，167 (1980).
- 9) A.G.G. Stuurman-Bieze, F. Moolenaar, A.J. M. Schoonen, J. Visser, and T. Huizinga: Int. J. Pharm., 1, 337 (1978).
- 10) J.B. Taylor and D.E. Simpkins: Pharm. J., 221, 601 (1981).
- 11) 田部和久，澤ノ井政美，山崎 勝，鎌田 皎：薬剂学，44，115 (1984).
- 12) T. Umeda, A. Matsuzawa, T. Yokoyama, K. Kuroda, and T. Kuroda: Chem. Pharm. Bull., 31, 2793 (1983).
- 13) T. Ogiso, M. Iwaki, and E. Takami: J. Pharm. Dyn., 7, 392 (1984).
- 14) N.J. Vidras, V.E. Reid, N.R. Bohidar, and F. M. Plakogiannis: J. Pharm. Sci., 71, 945 (1982).
- 15) 亀田幸重，八十嶋典子，水野亘恭：医薬ジャーナル，19，1379 (1983).
- 16) K. Kakemi, H. Sezaki, S. Muranishi, and H. Matsui: Chem. Pharm. Bull., 15, 172 (1967).
- 17) 中原 裕，岡田敏史，伊阪 博：薬剂学，46，276 (1986).