

{ Jpn. J. Hosp. Pharm. }  
 一般論文  
 244 357 - 362 (1998)

## 混合型ウイテプゾール基剤を用いたジクロフェナックナトリウム坐剤 からの薬物放出性

岩田政則<sup>1,2</sup>, 高山幸三<sup>2</sup>, 高橋由里<sup>1,3</sup>, 小幡誉子<sup>2</sup>,  
 町田良治<sup>3</sup>, 永井恒司<sup>2</sup>, 城武昇一<sup>1</sup>  
 横浜市立大学医学部附属病院薬剤部<sup>1</sup>  
 星薬科大学薬剤学教室<sup>2</sup>  
 星薬科大学医療薬学研究室<sup>3</sup>

### Release of Diclofenac Sodium from Suppositories Consist of Witepsols as a Base

MASANORI IWATA<sup>1,2</sup>, KOZO TAKAYAMA<sup>2</sup>, YURI TAKAHASHI<sup>1,3</sup>, YASUKO OBATA<sup>2</sup>,  
 YOSHIHARU MACHIDA<sup>3</sup>, TSUNEJI NAGAI<sup>2</sup> and SHOICHI SHIROTAKE<sup>1</sup>

Department of Pharmacy, Yokohama City University Hospital<sup>1</sup>

Department of Pharmaceutics, Hoshi University<sup>2</sup>

Department of Clinical Pharmacy, Hoshi University<sup>3</sup>

( Received August 29, 1997 )  
 ( Accepted February 23, 1998 )

The mixed-type diclofenac sodium suppository consistsng of two kinds of hard fat (Witepsol W35, Witepsol E85) was prepared. The area under the drug release curve (ADT) increased and mean release time (MDT) decreased with the increase in the mixing ratio of Witepsol W35. When the drug release was examined at 36°C, the amount of drug released from the marketing suppository was only 9% of the mixed-type suppository which consisted of 50% Witepsol W35.

A strength, surface morphology, thermal analysis parameters and penetration of methylene blue were measured as characteristics of mixed suppositories. The methylene blue penetrating ratio was measured by image analysis using a scanner and computer after the suppository was put into the methylene blue solution at 36°C. The fusion peak temperature and methylene blue penetrating ratio were strongly correlated with ADT and MDT values, while the strength and heat of fusion did not correlate well with these values. The penetrating ratio increased with the increase in the mixing ratio of Witepsol W35 in the suppository. While the suppository had retained its shape in the test fluid at 36°C, diclofenac sodium was fully released. The mixed-type suppository is therefor thought to be useful for patients with a low body temperature in order to eliminate their chronic pain.

**Key words** — suppositories, Witepsol, diclofenac sodium, drug release, image analysis, penetration, beads thymble filter method

## 緒 言

ジクロフェナックナトリウムは、優れた消炎、解熱、鎮痛作用を有することから、錠剤や坐剤として慢性疼痛や緊急解熱等を目的に臨床の場で頻繁に用いられている<sup>1)</sup>。しかし、ジクロフェナックナトリウムを含有する体温融解型坐剤からの薬物放出が温度環境の影響を受けやすいなどの欠点がある。すなわち、*in vitro* 放出試験において低体温を想定した36°Cの試験液温度では薬物放出が抑制される<sup>2)</sup>ことや臨床において高体温では急激な血中濃度の上昇により、過度の体温低下や虚脱があらわれること<sup>3)</sup>などが報告されている。

著者らは、慢性疼痛の低体温患者に本剤を投与したとき、その効果は不確実となることを想定して、低体温でも十分に薬物を放出するジクロフェナックナトリウム含有マトリックス型坐剤の開発を試みた。

ハードファットは、主として飽和脂肪酸のトリグリセライドよりなる油脂性基剤であり、すでに多くの坐剤に用いられている<sup>4,5)</sup>。本坐剤の開発にあたり、異なる性質を有する2種類のハードファットを用いた混合型基剤について、その配合率と物理的特性や薬物放出性におよぼす要因について解析した。

## 実験の部

### 1. 試薬

主薬にはジクロフェナックナトリウム(シグマ社)を使用した。坐剤基剤のハードファットはミツバ貿易から提供されたウイテプゾール W35(Lot. 404607), およびウイテプゾール E85(Lot. 511313)を使用した。ミツバ貿易社より提供されたパンフレットより引用した2種類のウイテプゾール特性

値を Table 1 に示す。その他の試薬類は特級品を用いた。

### 2. 坐剤の調製

処方(Table 2)にしたがいウイテプゾールを秤量し、40°Cに設定した恒温槽に入れて融解した。100メッシュで篩過したジクロフェナックナトリウムを秤取したのち、融解した基剤中に入れてマグネチックスターラーで攪拌した。本品をプラスチック製坐剤コンテナ(カナエ社, 1.4g)に流入したのち室温に放置して固化した。坐剤は試験に用いるまで冷暗所に保存した。

### 3. 薬物放出性

坐剤からのジクロフェナックナトリウムの放出をビーズ円筒ろ紙法<sup>6)</sup>により12時間にわたり測定した。測定にあたり、試料セルはビーズ10個、40 rpm とし、試験液として日局リン酸緩衝液 pH7.4 (900ml, 36.0±0.5°C)を用いた。採取された試験液中のジクロフェナック量は、島津製作所製 UV2200を用いて282nmにおける吸光度を測定した後、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。

### 4. 坐剤の強度

坐剤の強度は、挿入時や取り扱い時などの使用性に関して重要な特性値である。測定器具としてレオテック社製レオメータと No.13器具を用い、坐剤を50mm/minで加重したときの破断応力を測定した。測定は8回行い、その平均値を坐剤の強度とした。

### 5. 坐剤の表面構造

坐剤の調製にあたり、外観の均一性、ひび割れや空気泡の混入は製剤の均一性に関して大きく影響を与える。坐剤の表面構造をレーザー顕微鏡 1 LM21(Lasertec 社)、表面高度差は10回、表面粗さは5回測定し、その平均値を求めた。

### 6. 坐剤の熱力学的特性値

坐剤の融解性は、薬物放出に大きく影響を与えることから熱力学的特性に関して検討した。示差走査型熱量計(DSC)TERMOFLEX-DSC 8230を用いて、坐剤の融解熱量および融解ピーク温度を測

<sup>†1</sup> 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9; 3-9, Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, Kanagawa, 236-0004 Japan

<sup>†2,3</sup> 東京都品川区荏原2-4-41; 2-4-41, Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo, 142-0063 Japan

Table 1. Characteristics of Witepsol W35 and Witepsol E85

	Melting point (°C)	Congeaing point (°C)	Saponification value	Mean of molecular weight
Witepsol W35	33.5-35.5	27.0-32.0	225-235	615
Witepsol E85	42.0-44.0	37.0-42.0	220-230	710

Data were presented from Mitsuwa Trading Co., Ltd..

Table 2. Formulations of Diclofenac Sodium Suppositories

Formulation	Witepsol W35		Witepsol E85		Diclofenac Sodium
	g	(%)	g	(%)	g
A	0.00	( 0)	1.35	(100)	0.05
B	0.15	( 10)	1.20	( 90)	0.05
C	0.34	( 25)	1.01	( 75)	0.05
D	0.45	( 33)	0.90	( 67)	0.05
E	0.67	( 50)	0.67	( 50)	0.05
F	0.90	( 67)	0.45	( 33)	0.05
G	1.01	( 75)	0.34	( 25)	0.05
H	1.35	(100)	0.00	( 0)	0.05

定した。試料数は各5個とし、その平均値を求めた。

#### 7. メチレンブルー浸入性

マトリクスからの薬物放出性を肉眼的に捉えることを目的に、坐剤を0.5%メチレンブルー水溶液50mlに投入した。測定にあたり、試験液は $36.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保ち、48時間にわたり静置した。試験液中の坐剤を取り出した後、これを室温に24時間放置した。坐剤の最太部を切断してその表面をKFYENCE社製モニタマイクロスコープVH-5900、ソニー社製Color Video Printer CVP-67を用いて20倍で撮影した。得られたオリジナル画像をオムロン社製IMAGE SCANNER HS60Fを用いてコンピュータ(NEC98)に入力し白黒画像に変換した。同時に坐剤全体にメチレンブルーが浸入した状態、すなわち坐剤全体が黒色となるオリジナル画像を作成し、同様の方法で画像変換を行った。得られた変換画像より、メチレンブルーの浸入面積を計算した<sup>7,8)</sup>。メチレンブルーの浸入率は、黒色部の値に対する実験値の百分率で表した。同

時に坐剤の直径を測定した。

#### 8. 計算

ADT および MDT 値の算出は、山岡らの方法<sup>9)</sup>にしたがい行った。

### 結果および考察

#### 1. 薬物放出性

試験液を $36^\circ\text{C}$ に設定したときの坐剤からのジクロフェナクナトリウムの放出挙動を Fig. 1 に示す。

試験開始より12時間後における薬物放出量を比較したところ、ウイテプゾール W35配合率が高い坐剤ほど放出量は増加する傾向を示した。ちなみに処方Hの薬物放出曲線下面積(ADT)は、 $27.01 \text{ mg}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であり、処方Aの約18倍となった。ウイテプゾール W35配合率と ADT の関係を Fig. 2 に示す。ここでウイテプゾール W35含有率(X)の

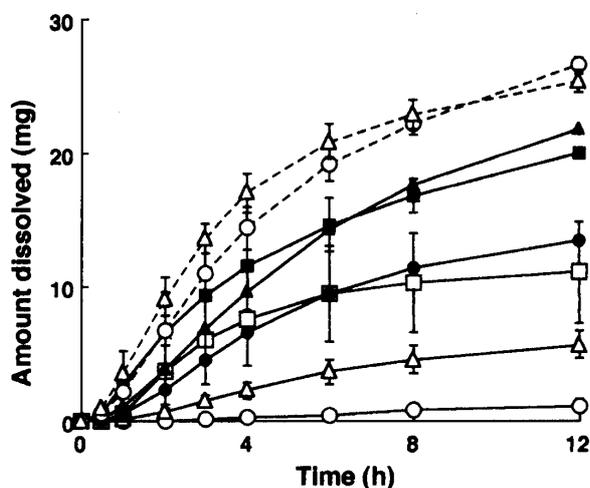


Fig. 1.

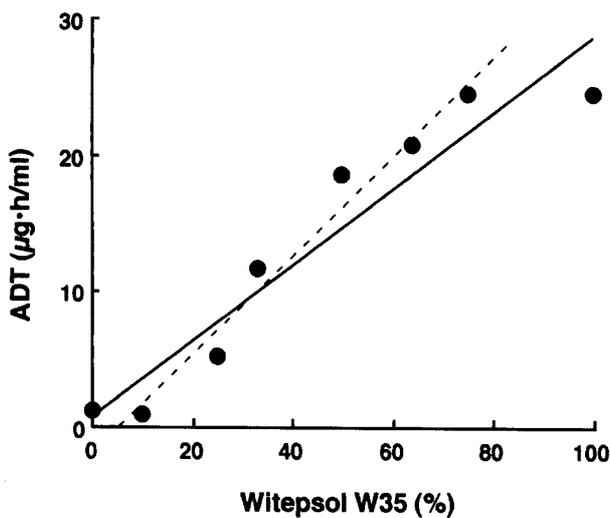


Fig. 2.

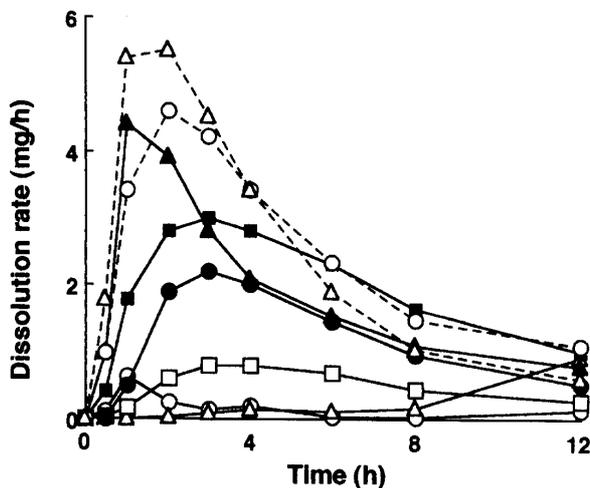


Fig. 3.

異なる処方 A から H までの 8 種類の坐剤の結果から ADT を直線回帰式で予測したところ、 $ADT = 1.728 + 0.326X$  ( $r^2 = 0.884$ ) を得た。さらに、処方 A および処方 H がウイテプゾールの混合型の基剤でないことからこれらを除外して検討したところ、 $r^2$  は 0.969 となり、処方と ADT 値がほぼ直線的に関わることが明らかになった。また、モーメント解析で得られた処方 H および処方 A の平均放出速度 (MDT) の平均値はそれぞれ 4.32 時間、8.87 時間であった。従って、坐剤中のウイテプゾール W35 配合率が低下するに従い薬物放出は遅延する傾向すなわち徐放化すると考えられ

る。ちなみにコントロール坐剤 (ボルタレン坐剤, 50mg) の 36°C における ADT は  $1.97 \text{ mg} \cdot \text{h}/\text{ml}$  であり処方 E の約 9% となった。釜付ら<sup>2)</sup> は、PTSW 型坐剤溶出試験器を用いて試験液温度を変化させたとき、製剤からのジクロフェナックナトリウムの放出は低温ほどラグタイムならびに T75% (75% 放出時間) が延長する傾向を示したと報告している。試験法が異なるため本研究の結果を直接比較することは困難であるが、著者らの結果も同様な傾向を示していると言える。

経時的な薬物放出速度の変化を Fig. 3 に示す。

ウイテプゾール W35 のみの処方 H は、初期における薬物放出が速く、そのピークは 2 時間であったが、ウイテプゾール E85 が増すにしたがいピーク時間の遅延する傾向を示した。これよりウイテプゾール W35 とウイテプゾール E85 の配合率を変化させることにより薬物放出の制御が可能であると考えられた。

## 2. 坐剤の物理化学的性質におよぼすウイテプゾール W35 配合率の影響

坐剤の強度、表面高度差、表面粗さ、融解熱量および融解ピーク温度の測定結果を、Table 3 に、またこれらの値を、処方中のウイテプゾール W35 含有量により予測した結果を Table 4 に示す。

坐剤の強度は、ウイテプゾール W35 が増すにしたがい値は小さくすなわち弱くなる傾向を示したが、その相関性は低かった。しかし、いずれも坐剤の値が 2 kg 以上であることから使用に際して問題は無いと判断した。

坐剤の表面状態は、処方構成成分との相関性が認められなかった。また、坐剤中のウイテプゾール W35 配合率と融解熱量は弱い負の相関を示したが、融解ピーク温度は良好な負の相関 ( $r^2 = 0.981$ ) を示した。これより、坐剤の融解性は、処方を変化させることによって制御可能と判断した。

## 3. メチレンブルー浸入性

メチレンブルー液に坐剤を投入後 48 時間におけ

Table 3. Physical Characteristics of Diclofenac Sodium Suppositories

	Formulation							
	A	B	C	D	E	F	G	H
Strength (kg)	3.13	3.10	3.05	3.12	2.79	2.34	2.61	2.12
Surface difference of altitude ( $\mu\text{m}$ )	4.22	4.30	5.20	4.66	3.08	3.57	4.19	5.30
Surface roughness ( $\mu\text{m}$ )	4.48	5.70	5.11	4.46	3.67	5.41	4.44	6.23
Heat of fusion (kJ/g)	7.43	7.10	7.14	7.24	6.88	6.60	7.00	5.55
Fusion peak temperature ( $^{\circ}\text{C}$ )	43.1	43.1	40.7	40.1	39.0	38.5	37.9	36.2

Table 4. Regression Equation of Characteristics of Diclofenac Sodium Suppositories as a Function of Mixing Ratio of Witepsol W35

Characteristic	Y = aX + b		r <sup>2</sup>
	a	b	
Strength (kg)	-0.0150	3.293	0.859
Surface difference of altitude ( $\mu\text{m}$ )	0.00200	4.220	0.070
Surface roughness ( $\mu\text{m}$ )	-0.00700	4.631	0.080
Heat of fusion (kJ/g)	-0.0150	7.575	0.739
Fusion peak temperature ( $^{\circ}\text{C}$ )	-0.0660	42.68	0.981

Y; Physical characteristics,

X; Percent of Witepsol W35 in Suppositories,

る断面の状態を, Fig. 4 に示す. 坐剤の直径を測定したところ, 試験前と試験後の坐剤断面は,  $0.907 \pm 0.005\text{mm}$  および  $0.911 \pm 0.001\text{mm}$  であることから坐剤の融解は無いものと判断した. 坐剤断面の黒色部すなわちメチレンブルーが浸入した部分

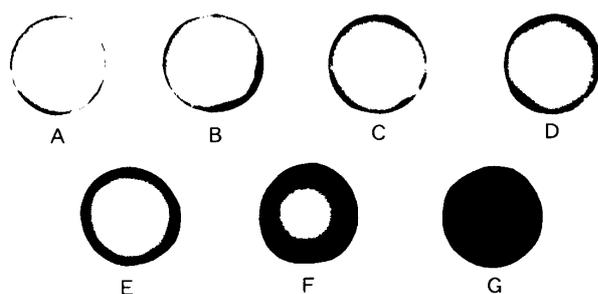


Fig. 4.

は, ウイテプゾール W35の配合率が増すにしたがい増加した. しかし, ウイテプゾール W35のみの処方 H では, 実験中に融解が起こり坐剤としての形状を維持できなかった. Fig. 5 にウイテプゾール W35配合率とメチレンブルー浸入率の関係を示す. 本実験域内では, ウイテプゾール W35配合率とメチレンブルー浸入率はシグモイド形の関係を示し, ウイテプゾール W35が33%を超えると急激に浸入率の増大が認められた.

メチレンブルーが坐剤内部に浸入したことは, ウイテプゾールを構成する脂肪酸エステルのうち融点が低いものが融解することによって坐剤内に親水性のルートが形成されたことを意味する. そして融解とともに形成されたルートを通じてジクロフェナクナトリウムが試験液に放出されたも

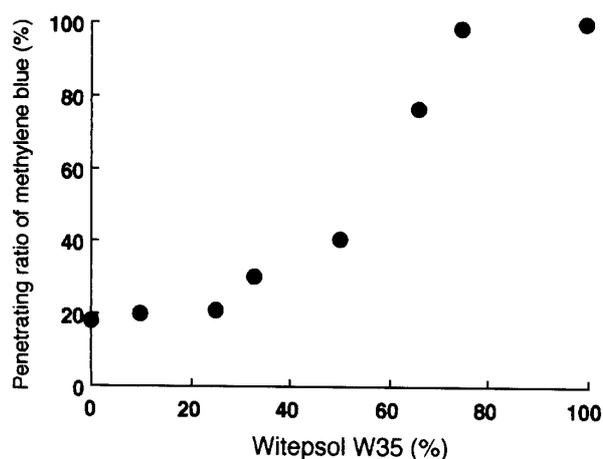


Fig. 5.

Table 5. Regression Equation of ADT as a Function of Characteristics of Diclofenac Sodium Suppositories

Characteristic	Y = a X + b		r <sup>2</sup>
	a	b	
Strength (kg)	-32.443	108.69	0.716
Surface difference of altitude (μm)	-8.7352	51.198	0.261
Surface roughness (μm)	-5.9287	42.924	0.121
Heat of fusion (kJ/g)	-32.025	240.70	0.520
Fusion peak temperature (°C)	-5.4558	234.85	0.943
Penetration of Methylene blue (%)	0.33686	0.053624	0.809

ADT; Area under the drug release curve (μg·h/ml).

のと推察される。

本結果より、メチレンブルーの浸入現象と実際の薬物放出が良く一致したと判断される。

#### 4. 放出性におよぼす坐剤の諸物性の影響

ADTを坐剤の諸物性により予測した結果をTable 5に示す。ADTに対する相関係数は、融解ピーク温度およびメチレンブルー浸入率で高く、強度、融解熱量では弱かった。

脂溶性基剤を用いた坐剤からの薬物放出においては、基剤の融解過程が大きく影響されるとされてきた。本研究では、坐剤の有する種々の特性値

が関与することが明らかとなった。また、坐剤が融解しないとき、基剤マトリクスの間隙からの薬物放出もまた重要な因子であることが示された。したがって、ウイテプゾール W35とウイテプゾール E85の配合率を変化させた混合型基剤の採用により、放出試験液温度が36°Cにおいても十分薬物放出が得られたこと、急激な融解にともなう薬物放出の抑制と融解せずに形状を保ちつつ薬物の徐放化の可能性が示された。臨床において、市販品を使用する時患者の低体温に注意すること、この際本研究で用いた混合型基剤による院内製剤の活用が勧められる。今後、薬物放出への温度の影響、経時的にメチレンブルー浸透性や表面構造の変化を捉えることや生体側の要因を考慮した *in vivo* 薬物吸収性等の検討が必要と考える。

謝辞 本研究にあたり、ご指導・ご協力いただいたミツバ貿易株式会社田口一郎氏に深謝いたします。

#### 引用文献

- 1) D. F. Zandstra, C. P. Stoutenbeek, J. P. Alexander, *Intensive Care Med.*, **9**, 21-23 (1983).
- 2) 釜付秀範, 橋本一夫, 荒瀬賢司, 油脂性坐剤の薬物放出試験法に関する研究, **156**, 5-8 (1992).
- 3) E. Mutschler, H. Derendorf, "Drug Actions", Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1995, pp. 162-172.
- 4) 岩田政則, 薬事新報, 1916, 886-887 (1996).
- 5) 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).
- 6) 岩田政則, 城武昇一, 黄崇智, 町田良治, 永井恒司, 病院薬学, **30**, 273-278 (1994).
- 7) J. Akimoto, K. Takayama, K. Isawa, T. Nagai, *Int. J. Pharm.*, **128**, 251-260 (1996).
- 8) 櫻井香里, 岩田政則, 一澤正之, 高山幸三, 城武昇一, 病院薬学, **22**, 564-571 (1996).
- 9) 山岡清, "マイコンによる薬物体内動態解析法", 南山堂, 東京, 1984, pp. 145-184.