

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
 26 2 171 — 176 (2000)

ゾニサミド坐剤からの薬物放出性に及ぼす 混合型ウイテプゾール基剤の影響

三牧祐一*†¹, 川上賢哉†², 今中智恵子†¹, 末丸克矢†¹, 谷口律子†¹,
 渡辺和英†¹, 荒木博陽†^{1,2}, 五味田裕†^{1,2}

岡山大学医学部附属病院薬剤部†¹

岡山大学薬学部臨床薬剤学†²

The Effect of the Mixed Witepsol Base on the Drug Release from the Zonisamide Suppository

YUICHI MIMAKI*†¹, KENYA KAWAKAMI†², CHIEKO IMANAKA†¹, KATSUYA SUEMARU†¹,
 RITSUKO TANIGUCHI†¹, KAZUhide WATANABE†¹, HIROAKI ARAKI†^{1,2} and YUTAKA GOMITA†^{1,2}

Department of Hospital Pharmacy, Okayama University Medical School†¹

Chair of Hospital Pharmacy Graduate School of Pharmaceutical Sciences Okayama University†²

(Received August 5, 1999
 Accepted December 27, 1999)

The influences of both the mixing ratios of Witepsol as a lipophilic base and the temperature on the drug release from the zonisamide suppositories was investigated. Mixed types of zonisamide suppositories consisting of Witepsol H-15 (H) and Witepsol S-55 (S) as a lipophilic base were prepared and the release of zonisamide from a suppository was determined using the dissolution apparatus in Paddle method of JPX III. The release rate of zonisamide from the Witepsol (H : S = 4 : 1) suppository and Witepsol (H : S = 3 : 1) suppository at 4 hours after start of the release test were 66.6% and 56.5%, respectively. The former was significantly higher ($p < 0.05$) than that of the latter. The release volume and mean dissolution time (MDT) of zonisamide from a suppository increased and decreased, respectively, according to the high mixing ratio of Witepsol H 15.

The effect of low temperature (32 and 34°C) on drug release from the zonisamide suppositories was also studied using artificial membranes. The drug release properties were changed according to the mixing ratios of the two lipophilic bases and the temperature of the fluid tested. At a low temperature, the amount of released zonisamide correlated with the ratio of Witepsol S 55 in the suppository. However, the amount of the drug released from the zonisamide suppositories decreased at temperatures lower than normal body temperature. These results indicate that the ratio of Witepsol H 15 and Witepsol S 55 in suppositories was important while the temperature also influence drug absorption from the rectum with zonisamide suppositories.

Key words — zonisamide, suppository, release test, low temperature, base, Witepsol

緒 言

†^{1,2} 岡山市鹿田町2-5-1; 2-5-1, Shikata-cho, Okayama-shi, 700-8558 Japan

抗てんかん薬のゾニサミド (ZNS) は、部分発

作に有効性があり、てんかん患者に広く用いられる薬剤である。近年、脳神経外科領域において周術期けいれん発作予防に有効性が認められたことから、重症頭部外傷をはじめとする頭蓋内疾患急性期、けいれん重積および開頭術後等の患者に使用されている¹⁾。しかし、現在市販のZNS製剤には錠剤と散剤（5倍散）しかなく、経口投与が困難な術中および術後患者用製剤として坐剤の開発が切望されている。

直腸からの吸収を目的とする坐剤は、適用部位ですみやかに液化し、薬物を分泌液に放出する必要がある、それには主薬の物性、基剤の種類およびその配合比が大きく影響することが知られている。ZNS坐剤についての検討は未だ少ないものの、基剤に関する研究は進んでおり、水性基剤であるマクロゴールが直腸粘膜に刺激性を示すため、臨床使用には油性基剤であるウイテプゾールの方が安全性が高いことがラットを用いた実験で明らかにされている²⁾。院内製剤として臨床使用する場合、一般に市販の錠剤を粉砕したものを薬品原料として坐剤が調製されている。しかし、錠剤を粉砕して調製したZNS坐剤は、原末のZNSを使用した坐剤に比べて放出量が著明に低いことから、製剤学的改善を要することが指摘されている³⁾。また、手術時での全身麻酔中は体温調節機構が抑制されるために熱の損失を招き体温低下を示す場合が多く、手術中の患者の約80%が36℃以下の低体温になることが知られている^{4,5)}。従って、術中・術直後での体温が低下した状態でのZNS坐剤の使用については、坐剤基剤からの薬物放出性が温度によって異なることが考えられる。しかしながら、ZNS坐剤の基剤配合比率および温度変化による薬物放出性への影響について製剤学的に検討した報告は皆無である。

そこで今回、ZNS坐剤の基剤配合比を変更することにより薬物放出性の改善を試みた。また、術中麻酔下低温状態での使用を考慮し、低温状態における薬物放出挙動さらに坐剤調製後の保存温度による薬物放出性への影響について検討した。

実験方法

1. 試料

実験にはZNS錠（エクセグラン錠100mg、大日本製薬）、ウイテプゾールH-15、S-55（ホスコH-15、ホスコS-55、丸石製薬）を使用した。ウイテプゾールは、C₁₂～C₁₈までの飽和脂肪酸のモノ・ジ・トリグリセリドの混合物であり、ウイテプゾールH-15およびS-55の融点は同じ33.5～35.5℃である⁶⁾。また、試験液調製用としてリン酸二水素カリウム（関東化学）および水酸化ナトリウム（和光純薬）は試薬特級を用いた。

2. ZNS坐剤の調製

ZNS錠を乳鉢で粉砕し、削皮を100メッシュの篩で取り除き、あらかじめ約50度で加温融解したウイテプゾールH-15とS-55の混液に、攪拌しながらZNSの粉末を少しずつ加え懸濁させた。加温を止め、固化し始める直前に坐剤成型器に注入し、1個あたり200mgを含有する坐剤を調製した。なお、油性基剤のウイテプゾールH-15（H）とS-55（S）配合比はH:S=4:1, 3:1, 2:1および1:1の4種類の基剤配合比のZNS坐剤を調製した。

3. 坐剤放出試験

坐剤の放出試験は、溶出試験器(NTR-VS 3型、富山産業)を用い、パドル法による放出試験および人工膜透過試験を行った。

1) パドル法による放出試験

日本薬局方（第13改正）のパドル法に準じ、放出液は薬局方第2液を900mL使用し、温度は37±0.5℃、回転数は25回転/分とした。坐剤をシンカーに入れて容器の中心に沈めた。試料採取時間は試験開始後0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4時間とし、試料採取量は5mLとした。試料採取後、同量の放出液を加え、採取液をろ過し吸光度を測定した。

放出試験は、調製した坐剤を4℃に保存し調製1日後の坐剤を用いて、基剤配合比の異なるZNS坐剤とウイテプゾールH-15およびS-55単独坐剤

の放出挙動を比較した。なお、放出率は、ZNS200 mg (坐剤1個中のZNS量)を溶解したときの吸光度に対する試験開始各時間後での放出液の吸光度の割合を百分率(%)で示した。

さらに、坐剤調製後の保存温度による薬物放出性の影響をみるために、調製後速やかに4℃および30℃に保存し、H:S=4:1坐剤とH:S=3:1坐剤について、保存3日および7日後での放出試験開始1時間後の放出量を測定した。

2) 人工膜透過試験

福田ら⁷⁾の方法に準じて放出試験と同条件で試験を行った。坐薬は長さ10cmのダイアライシスメンブレンチューブ(サイズ8, 和光純薬)の中に入れ、放出液3mLで満たした後、両端を糸で縛り、重りをつけて溶出試験器内に吊した。高さは坐剤の上端が放出液の液面から2cm下となるように調整した。なお、人工膜透過試験については、坐剤放出に対する基剤の配合比および低温状態での薬物放出性の影響をみるために、放出液900mLの温度を37, 34, 32±0.5℃に設定し、各坐剤の放出挙動を比較した。

4. ZNSの定量

放出液中のZNS量は、分光光度計(228型、日立)を用いて284nmにおける吸光度⁸⁾を測定したのち、検量線法により算出した。

5. 計算

パドル法による放出試験および人工膜透過試験における平均放出時間(MDT)値の算出は、山岡ら⁹⁾のプログラムに従った。

6. 統計解析

ZNS坐剤の放出挙動の比較は、くり返しある二元配置分散分析を用いて行った。MDTについては分散分析後、Tukeyの多重比較検定を用いた。それぞれ危険率0.05以下を有意差ありと判定した。

結果および考察

1. パドル法による放出試験

1) ZNS坐剤の放出性に及ぼす油性基剤配合

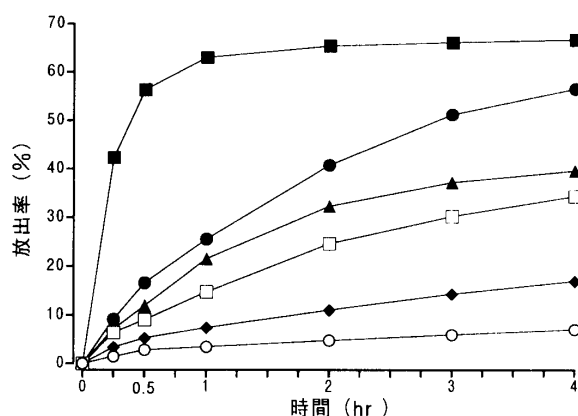


図1. 油性基剤配合比の異なるZNS坐剤の放出挙動

■; H:S=4:1, ●; H:S=3:1,
▲; H:S=2:1,
◆; H:S=1:1, □; H:100%,
○; S:100%

H: Witepsol H15, S: Witepsol S55,
各値は4回の平均値で表した。

率の影響

ウイテプゾール油性基剤の配合比が異なるZNS坐剤の放出挙動を図1に示す。H:S=4:1, 3:1, 2:1および1:1坐剤の4時間後における薬物放出率は、それぞれ66.6%, 56.5%, 39.5%および16.9%であった。各坐剤の放出率を比較すると、ウイテプゾールH-15の配合率が高い坐剤ほど放出量が増加し、それぞれ各坐剤間には有意な差が認められた。また、油性基剤のウイテプゾールH-15およびS-55の単独坐剤での放出率は、それぞれ34.3%, 7.0%と低値を示し、油性基剤を単独で用いるより混合した方が放出量の増加が認められた。モーメント解析で得たMDT値は、H:S=4:1, 3:1, 2:1および1:1坐剤でそれぞれ0.34時間, 1.39時間, 1.18時間および1.50時間であり、H:S=4:1坐剤は他の各坐剤に比較して有意にMDT値を短縮したことより、薬物の放出が速いことが明らかになった(表1)。

主薬の放出に影響する因子としては配合基剤の粘度があり、粘度が低いほど放出しやすいことが報告されている¹⁰⁾。H:S=4:1坐剤が最も高い放出率を示した理由として、ウイテプゾールH-15

表 1. 放出試験における ZNS 坐剤の放出パラメータ

	放出率 (%)	MDT (h)
ZNS (H : S = 4 : 1) 坐剤	66.6	0.34
ZNS (H : S = 3 : 1) 坐剤	56.5	1.39
ZNS (H : S = 2 : 1) 坐剤	39.5	1.18
ZNS (H : S = 1 : 1) 坐剤	16.9	1.50
ZNS (H : 100%) 坐剤	34.3	1.44
ZNS (S : 100%) 坐剤	7.0	1.66

放出率；試験開始 4 時間後の放出率，MDT；平均放出時間，

H；Witepsol H 15, S；Witepsol S 55, 各値は 4 回の平均値で表した。

は，ウイテプゾール S-55 よりも粘度が低いことから配合基剤の粘度が ZNS の放出に影響し，放出量が増加したことが考えられる。しかしながら，粘度のみを考えるとウイテプゾール H-15 単独基剤が最も良好な放出を示すと考えられるが，良い放出結果は得られておらず，他の因子の関与が示唆された。また，ウイテプゾール S-55 にはウイテプゾール H-15 にない界面活性剤作用を有することより，粘度と界面活性剤作用の適切な配合比により放出率および放出速度が決定され，ウイテプゾール H-15 とウイテプゾール S-55 の配合率を変化させることにより放出量の制御が可能であることが考えられた。

錠剤を粉砕し H:S=3:1 の坐剤で放出量を比較したわれわれの以前の研究では³⁾，原末の ZNS を使用した坐剤に比べ著明に放出量が低下した。しかし，今回調製した H:S=4:1 坐剤は，放出率および放出速度ともに従来使用されている H:S=3:1 坐剤に比べて良好な結果を示したことより，H:S=4:1 坐剤は直腸からの ZNS の吸収率を上昇させると考えられ，高い臨床効果が得られることが示唆された。

2) 坐剤調製後の保存温度の放出性に及ぼす影響

ZNS 坐剤を 4℃ および 30℃ に保存した後の H:S=4:1 坐剤と H:S=3:1 坐剤の放出率を図 2 に示した。4℃ 保存下では H:S=4:1 坐剤および H:S=3:1 坐剤において 7 日後でも放出試験開始して 1 時間後での放出率に変化はな

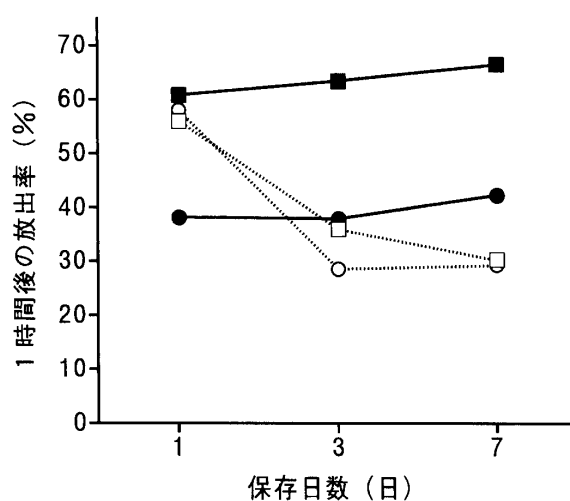


図 2. ZNS 坐剤調製後の保存温度の放出率に及ぼす影響

●；H：S=3：1（4℃），

○；H：S=3：1（30℃），

■；H：S=4：1（4℃），

□；H：S=4：1（30℃）

H；Witepsol H15, S；Witepsol S55,

各値は 4 回の平均値で表した。

かった。しかしながら，30℃ 保存では H:S=4:1 坐剤および H:S=3:1 坐剤ともに 3 日後に放出率が低下し，4℃ 保存に比べて有意な差が認められた。

坐剤の保存温度による放出については，アセトアミノフェン油脂性坐剤を 30℃ に保存すると冷所保存のものに比べて生物学的利用率が著しく低下すること¹¹⁾や，アミノフィリン油脂性坐剤を 30℃ に保存すると顕著な主薬放出の低下があること¹²⁾が報告されている。今回調製した ZNS 坐剤の保存温度による放出率についても，30℃ で保存する

と H:S=3:1 坐剤および H:S=4:1 坐剤ともに3日後には放出率の著しい低下を示し, Blacyら¹²⁾の報告と同様な結果が認められた。また, ウイテプゾールにはトリグリセリド由来の多形が知られており, 30℃の保存条件では結晶形が β 型に移行するのが速くなることが報告されている¹⁰⁾。結晶形が β 型に移行すると融点の上昇が認められ, それがZNSの放出量の低下に結びつくと考えられる。また, H:S=3:1 坐剤 (30℃の保存条件) が1日目に放出率が高値を示したことは, 30℃の保存によって基剤の粘度が低下することにより放出率が上昇し, その後結晶形が β 型に移行したため3日以降の放出量の低下を示したものと考えられる。これらのことより, 保存後の坐剤の放出量の低下を防ぐためにも, 冷所保存の必要性がある。

2. 人工膜透過試験

1) 人工膜を用いた油性基剤配合率の放出性に及ぼす影響

坐剤の放出試験は日本薬局方においては定められておらず, 種々の試験法が報告されている。また, ヒトにおける直腸の長さは10~20cmで, 蠕動運動が少なく, 酵素活性や緩衝能力のない粘液

(pH 7~8) を3mL程含んでいる。そのため, 低温度によるZNS坐剤の放出試験については, メンブレンチューブの長さを10cmとし, 放出液に局方第2液を用い, メンブレンチューブ内に坐剤と同液を3mL注入し, 攪拌回転数を1分間に25回転と少なくした。また, 溶出試験器を利用でき簡単に行え, 温度制御が正確で放出性の微妙な変化を把握できる利点より, メンブレンチューブを用いた人工膜透過試験を用いた。

人工膜透過試験における37℃でのZNS坐剤の放出挙動を図3に示す。H:S=4:1, H:S=3:1 および H:S=2:1 坐剤の4時間後における薬物放出率は, それぞれ17.8%, 13.0% および10.6%であった。パドル法による放出試験と同様に H:S=4:1 坐剤は H:S=3:1 および H:S=2:1 坐剤に比べて有意に放出率の増加が認められた。

2) 低温度におけるZNS坐剤の放出性に及ぼす油性基剤配合率の影響

ZNS坐剤の34℃および32℃での放出挙動を図3に, その試験開始4時間後の放出率およびMDT値を表2に示す。37℃での薬物放出とは逆に34℃および32℃においては, H:S=2:1 坐剤, H:

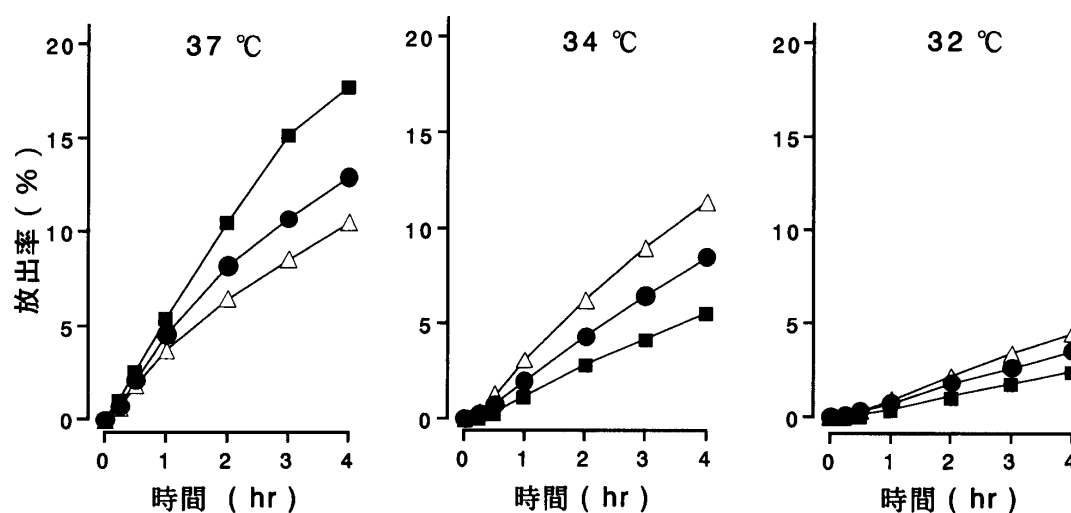


図3. 37℃, 34℃, 32℃におけるZNS坐剤の放出挙動(人工膜透過試験)

△; H:S=2:1, ●; H:S=3:1, ■; H:S=4:1

H: Witepsol H15, S: Witepsol S55, 各値は4回の平均値で表した。

表 2. 37°C, 34°C, 32°Cにおける ZNS 坐剤の放出パラメータ

	37°C		34°C		32°C	
	放出率 (%)	MDT (h)	放出率 (%)	MDT (h)	放出率 (%)	MDT (h)
ZNS (H : S = 4 : 1) 坐剤	17.8	1.76	5.6	2.04	2.4	2.18
ZNS (H : S = 3 : 1) 坐剤	13.0	1.66	8.5	2.01	3.5	2.05
ZNS (H : S = 2 : 1) 坐剤	10.6	1.69	11.4	1.91	4.5	2.07

放出率；試験開始 4 時間後の放出率，MDT；平均放出時間，H；Witepsol H 15, S；Witepsol S 55
各値は 4 回の平均値で表した。

S = 3 : 1 坐剤，H : S = 4 : 1 坐剤の順に放出率は有意に増加した。しかしながら，表 2 に示すように 34°C および 32°C の状態下では 37°C に比較すると放出率は減少し，MDT 値においても延長が認められ，温度の低下にともない薬物放出は遅延する傾向が認められた。

体温融解型坐剤の欠点として，薬物放出が温度環境の影響を受けやすいことがあり，低体温を想定した 36°C の放出試験液温度では薬物放出が抑制されることなどが報告されている¹³⁾。また，岩田ら¹⁴⁾は，ウイテプゾール W35 とウイテプゾール E 85 の配合率を変化させた混合基剤で，ジクロフェナクナトリウム坐剤を調製し，放出試験温度が 36°C においても十分薬物放出が得られたことを報告している。今回，術中麻酔下低温状態を想定した 34°C および 32°C での薬物放出については，ウイテプゾール S-55 の割合が多い方が放出量が若干良好であった。ウイテプゾール S-55 には非イオン性界面活性剤が含まれており，34°C および 32°C のような低温状態下での基剤の溶解しにくい温度では界面活性剤の影響が放出量に大きく影響したものと考えられる。しかしながら今回，放出試験温度を 34°C および 32°C のかなりの低温度に設定したため，37°C に比べ主薬の放出が抑制された。

以上より，ZNS 錠を粉碎し調製した油性坐剤を使用する場合は，従来より製剤的な問題点が指摘されている H : S = 3 : 1 坐剤よりウイテプゾール H-15 の量を増やした H : S = 4 : 1 坐剤が放出率および放出速度において良好であり，直腸で速やかに液化し，薬物を分泌液に放出させる坐剤であると考えられた。また，低体温時の使用に

ついては，温度の設定，基剤の種類，基剤配合比率および血中濃度モニタリングも加味した検討が必要であると考えられる。

引用文献

- 1) 橋本昌典，横田晃，高橋浩二郎，江藤精二，脳外誌，**5**，128-132 (1996)。
- 2) 永富重紀，三嶋基弘，大戸茂弘，都築脩三，高橋浩二郎，野田浩司，樋口駿，TDM 研究，**3**，223-224 (1995)。
- 3) 山下章一，中西明子，森山雅弘，川崎博己，五味田裕，日病薬誌，**33**，1415-1418 (1997)。
- 4) 大竹一栄，布宮伸，村田克介，和田政彦，窪田達也，“最新麻酔科学”，稲田豊，藤田昌雄，山本享編，克誠堂出版，東京，1995，pp. 601-603。
- 5) 尾崎真，“周術期管理”，釘宮豊城，高橋成輔，上肥修司編，メジカルビュー社，東京，1996，pp. 88-102。
- 6) ヒュルス社・ミツバ貿易：カタログ“WITEPSOL”，1995。
- 7) 福田保，吉田利子，吉田勝博，衛藤幸平，荒木泰典，病院薬学，**11**，246-250 (1985)。
- 8) エクセグラン錠インタビューフォーム，大日本製薬株式会社，p. 3, 1998。
- 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。
- 10) 吉野廣祐，小林征雄，鮫島政義，薬剤学，**41**，102-112 (1981)。
- 11) A. Möes, and F. Jaminet, *Pharm. Acta Helv.*, **51**, 119-125 (1976)。
- 12) C. J. de Blaey, and J. J. Rutten-Kingma, *Pharm. Acta Helv.*, **52**, 11-14 (1977)。
- 13) 釜付秀範，橋本一夫，荒瀬賢司，製剤と機械，**156**，5-8 (1992)。
- 14) 岩田政則，高山幸三，高橋由里，小幡誉子，町田良治，永井恒司，城武昇一，病院薬学，**24**，357-362 (1998)。