

{Jpn. J. Hosp. Pharm.  
— 般 論 文 —  
16(2) 118—124 (1990)}

## 注射剤からのブプレノルフィン坐剤の調製とその臨床応用†<sup>1</sup>

中田浩雅\*<sup>2</sup>, 野田師正†<sup>2</sup>, 田代克秀†<sup>2</sup>, 西城一翼†<sup>2</sup>,  
其田 一†<sup>3</sup>, 並木昭義†<sup>3</sup>, 板谷幸一†<sup>2</sup>  
札幌医科大学附属病院薬剤部†<sup>2</sup>, 同麻酔科†<sup>3</sup>

## Preparation of Buprenorphine Suppositories from Commercial Injections and Its Clinical Application†<sup>1</sup>

HIROMASA NAKATA\*<sup>2</sup>, NORIMASA NODA†<sup>2</sup>, KATSUhide TASHIRO†<sup>2</sup>,  
KAZUYOKU SAIJO†<sup>2</sup>, HAJIME SONODA†<sup>3</sup>,  
AKIYOSHI NAMIKI†<sup>3</sup>, KOICHI ITAYA†<sup>2</sup>  
Division of Pharmacy†<sup>2</sup> and Department of Anesthesiology†<sup>3</sup>,  
Sapporo Medical College Hospital

(Received October 16, 1989)

Buprenorphine(BN) is a long-lasting, low-dependent and non-narcotic analgesic, which is effectively employed against various pains, such as cancer, myocardiac and postoperative pain. However, since BN was used only as an injection in Japan, we have planned to adapt it for suppository use for patients who cannot take oral drugs or for home therapy. A method of freeze-drying of the BN injection was chosen on the basis of its simplicity and reproducibility over other methods. With this method, we prepared both a water-soluble, polyethylene glycol based suppository ( $200.1 \pm 1.51 \mu\text{g}$ ,  $n=5$ ) and an oil-soluble, witepsol based suppository ( $200.8 \pm 1.70 \mu\text{g}$ ,  $n=5$ ). The physical characteristics of each suppository were examined with regard to the pharmaceutical items of weight, BN content, hardness, melting point, liquefaction time and dissolution. In the clinical cross-over test, the rectal administration of both types of suppository showed equally good results.

**Keywords**—buprenorphine; freeze-drying; suppositories preparation; injections; polyethylene glycol; witepsol; HPLC; cancer pain

モルヒネアルカロイドのテバイン誘導体であるブプレノルフィン (Buprenorphine, 以下 BN) は, 身体依存性が低い長時間作用型の非麻薬性鎮痛剤であり<sup>1,2)</sup>, わが国では, 術後疼痛, 癌性疼痛, 心筋梗塞痛及び麻酔補助剤として広く使用されている<sup>3~6)</sup>.

BN 製剤として, 諸外国においては注射剤と舌下錠が市販されているが, わが国では現在のところ注射剤しか市販されていない. しかしながら, 臨床科から癌性疼痛患者の在宅療法, あるいは緩徐な疼痛緩和を目的とする意味で, 使用に便利な BN 坐剤の調製を強く要望された. そこで BN 坐剤の調製を試みることにしたが, 原料とする BN の原末が入手できないため, 市販の注射剤を原料として利用することを検討した.

注射剤からの坐剤化の試みは, これまでにもい

†<sup>1</sup> 日本薬学会第109年会 (名古屋, 1989年4月) で発表.

†<sup>2,3</sup> 札幌市中央区南1条西16丁目: Minami 1, Nishi 16, Chuo-ku, Sapporo, 060 Japan

くつか報告されている。たとえば、BN 注射剤から BN 散剤を調製し、さらに坐剤へと製剤化するという報告があるが<sup>7,8)</sup>、操作にやや煩雑な点があり、日常業務とするには問題があると思われた。一方、注射液をそのまま坐剤調製に用いる方法も報告されているが<sup>9)</sup>、この場合、1 個の坐剤に保持できる水分は限られるため、BN 含有量が制限される。

著者らは、BN 注射液を濃縮する際に凍結乾燥法を用い、得られた乾燥品から基剤の異なる 2 種類の坐剤を調製した。今回は、調製坐剤の製剤学的検討結果と、その臨床応用の結果について報告する。

## 実験の部

### 1. 試料及び試薬

BN 注射液としては、塩酸ブプレノルフィンの含量が 0.216mg/ml (BN として 0.2mg/ml) である 1 アンプル 1.5ml のレペタン®注射液 (比重 1.02, 大塚製薬, 東京) を用いた。内部標準物質 (I.S.) としては塩酸デンプラミン (SIGMA Chemical Co., USA) を用いた。

Polyethylene glycol (PEG) は PEG 400 及び PEG 4000 (和光純薬, 大阪) を、Witepsol は同一成分のホスコ®E75 及び S55 (丸石製薬, 大阪) を用いた。アセトニトリル, メタノール及びジクロロメタンは HPLC 用 (和光純薬, 大阪) を、その他の試薬類はすべて市販の試薬特級品を用いた。

### 2. BN 注射液の凍結乾燥

注射液 20.4g をビーカーにとり、これを凍結乾燥機 (EF4 Modulyo, Edwards, USA) 内に静置し、 $-60^{\circ}\text{C}$  で 24 時間放置した。次にこの凍結品を 0.08mbar の減圧下で 48 時間放置し、昇華乾燥した。

### 3. BN 坐剤の調製

2. で得られた凍結乾燥品に 2.0ml の精製水を加えて得た BN 溶液 (BN 4mg 含有) と坐剤用基剤を混合し、1 個当りの BN 含量が 200 $\mu\text{g}$  の坐剤 20 個を調製した。坐剤用基剤は水溶性基剤の PEG と油脂性基剤の Witepsol を用いた。成型

後の坐剤は冷蔵庫内で保存した。

#### a) PEG 坐剤

PEG 400 及び PEG 4000 の比率 1:8 の混合基剤を加熱溶融し、その 36g を BN 溶液の入っているビーカーにとり十分攪拌して混合した後、さらに超音波振動を加えた。これを攪拌しながら約  $47^{\circ}\text{C}$  に冷却した後、内容量 1.7ml の金属性坐剤コンテナに注入し 20 個の坐剤を得た。

#### b) Witepsol 坐剤

ホスコ®S55 を加熱溶融し、その 32g を BN 溶液の入っているビーカーにとり十分攪拌して混合した後、さらに超音波振動を加えた。これを攪拌しながら約  $35^{\circ}\text{C}$  に冷却した後、内容量 1.7ml のプラスチック性コンテナ (丸石製薬, 大阪) に注入し 20 個の坐剤を得た。

### 4. 坐剤の製剤学的試験

#### a) 重量偏差試験

坐剤 1 個ごとの重量をセミマイクロ電子天秤 (Sartorius, R180D 型) で測定した。

#### b) 硬度測定

$5^{\circ}\text{C}$  の恒温室内で坐剤の中央部を厚さ  $1.0 \pm 0.3$  cm に切断し、断面部の硬度をモンサント硬度計 (池本理化工業) を用いて測定した。

#### c) 融点測定

第 11 改正日本薬局方の一般試験法、融点測定法第 2 法に従って測定した。

#### d) 液化時間

宮崎ら<sup>10)</sup>及び Iwaoku ら<sup>11)</sup>の方法に従って測定した。適量の精製水を入れた試験管に坐剤を沈め、液温を  $37^{\circ}\text{C}$  に保ち、坐剤が完全に溶融または融解するまでの時間を測定した。

#### e) 放出試験

村西ら<sup>12)</sup>の方法に従い、坐剤放出試験器 (富山産業, TMS-103 型) を用いて行った。放出液には生理食塩液 300ml を用い、これを一定の温度 ( $37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ ) に保ち、100rpm で攪拌した。一方、薬物透析膜としてミリポアフィルター (SSWP 04700, pore size 3 $\mu\text{m}$ ) を用い、固定した試料セルには生理食塩液 3ml を入れ、その液面が放出液の液面と一致するようにセルを装置した。セル内に試料を投入後、直ちに 25rpm で攪拌し、

Table 1. Conditions for HPLC Analysis of BN

Apparatus: Shimadzu Model LC-6A with Rheodyne Model 17125 Injection Valve
Detector: Shimadzu Model SPD-6A, Wave Length 280nm
Sensitivity: 0.01-0.04 AUFS
Column: LiChrosorb Si60, 250x4.0mm (i.d.), 10 $\mu$ m (Cica-MERCK)
Column Temperature: 35°C
Mobile Phase: CH <sub>3</sub> CN-CH <sub>3</sub> OH-Water (50:5:45) containing 0.2% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub>
Flow Rate: 1.0 ml/min

一定時間ごとに放出液 3ml を採取した。放出液の減少分は、予め 37°C に加温した生理食塩液 3ml を加えて補正した。

#### 5. 試料からの BN の抽出及び HPLC の測定条件

坐剤：坐剤 1 個をジクロロメタン 10ml に溶解した後、I.S. 水溶液(塩酸デシプラミン 30 $\mu$ g/ml) 1ml 及び 0.1N 塩酸 3ml を加え 10 分間振とうした。遠心分離後、水相 4ml を移し、これにジクロロメタン 5ml 及び濃アンモニア水 0.5ml を加え 10 分間振とうした。遠心分離後、有機相 4ml をとり減圧乾固した。残渣を移動相 0.5ml で溶解し、その 10 $\mu$ l を HPLC に注入した。

放出液：放出液 2ml にジクロロメタン 5ml, I.S. 水溶液(塩酸デシプラミン 1 $\mu$ g/ml) 0.2ml 及び濃アンモニア水 0.2ml を加え 10 分間遠心分離後、有機相を 4ml とり減圧乾固した。残渣を移動相 0.2ml で溶解し、その 30 $\mu$ l を HPLC に注入した。

試料中の BN の定量は大谷ら<sup>7)</sup>の方法を一部改変して行った。HPLC による測定条件を Table 1 に、得られたクロマトグラムを Fig. 1 に示す。対象には妨害ピークは認められず、BN と I.S. の分離も良好である。坐剤中及び放出液中の BN 量は、BN と I.S. とのピーク面積(島津クロマトパック C-R2A により自動的に算出)の比により、検量線を用いて算出した。検量線は、50~200 ng/ml の濃度範囲でほぼ原点を通る良好な直線関係 ( $Y=0.00440X+0.0157$ ,  $r=0.997$ ) を示し

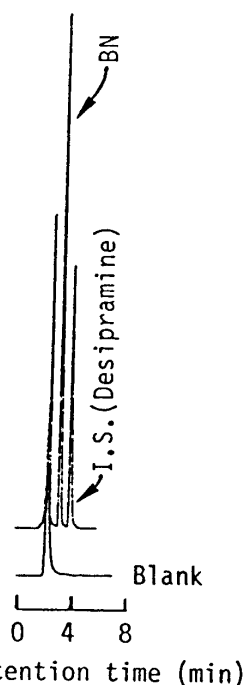


Fig. 1. Typical HPLC Chromatograms

た。また、坐剤からの BN の添加回収率は 98% 以上、操作による変動係数も 4% 以下と良好であった。

#### 6. BN 坐剤の臨床応用

当院における入院または外来通院患者 9 名につき、PEG 坐剤及び Witepsol 坐剤を 1 週間の間隔をおいたクロスオーバー法で、または単独で投与し、医師がその除痛効果を除痛スコアにて判定した。また、3 例の患者については血中濃度も測定した。

## 結果と考察

## 1. BN 注射液の凍結乾燥と乾燥物の処理

BN 注射液の濃縮方法として、加熱濃縮が報告されているが<sup>7)</sup>、これは操作が煩雑で、再現性も得にくいと思われた。著者らは、BN 注射液の濃縮に凍結乾燥法を用いたが、その結果、凍結乾燥前後の BN 量に変化を与えず、BN 注射液の水分をほぼ完全に(99.8±0.0981%, 平均±SD, n=5) 取り除くことができた。この方法は、多少時間がかかるが日常業務と平行して進行でき、実質的操作時間は数分で、再現性も良い。

乾燥物のほとんどは添加剤として加えられたブドウ糖であり、放置すると吸湿してカラメル状となるが、少量の精製水を加え、溶液として取り扱

えば問題はない。

## 2. BN 坐剤の製剤学的試験

## a) 性状

Table 2 に、PEG 坐剤と Witepsol 坐剤の予備試験の結果を示す。坐剤の選択基準として硬度を 3kg/cm<sup>2</sup><sup>13)</sup> 以上と設定した。PEG 坐剤では処方 1~3 がこの点を満たしている。しかし、処方 1 と 2 は、硬すぎるためにもろくくずれやすいので処方 3 を選択した。一方、Witepsol 坐剤では共に硬度基準は満たしているが、界面活性剤の添加を必要としないのと調製の容易さという点で処方 I をとり上げた。以後は、上記 2 種の坐剤を用いて本試験に望んだ。

性状試験の結果を Table 3 に示す。PEG 坐剤及び Witepsol 坐剤はいずれも重量、BN 含量共

Table 2. Formula of PEG and Witepsol Suppositories and It's Hardness

No.	Mixing amount (g)		Hardness* (Kg/cm <sup>2</sup> )	No.	Mixing amount (g)		Hardness* (Kg/cm <sup>2</sup> )
	PEG 400	PEG 4000			Witepsol E-75	Witepsol S-55	
1	0	1.8	6.8	I	0	1.6	4.5
2	0.1	1.7	6.0	II	0.3**	1.3	4.4
3	0.2	1.6	4.5				
4	0.3	1.5	2.8				
5	0.4	1.4	n.d.				

\* Each value represents the mean of five determinations.

\*\* Content of emulsifying agent (Tween 83) : 0.1 g

Table 3. Physical Characteristics of BN Suppositories

	Weight (g)	BN content (μg)	Hardness (Kg/cm <sup>2</sup> )
PEG supp.	1.92 ± 0.0222	200.1 ± 1.51	4.29 ± 0.190
Witepsol supp.	1.64 ± 0.0165	200.8 ± 1.70	4.63 ± 0.886

	Melting point(°C)	Liquefaction time (min)
PEG supp.	54.5 ± 0.250	97.0 ± 1.58
Witepsol supp.	34.3 ± 0.115	6.50 ± 0.136

(mean ± S.D., n=5-10)

にバラツキは少なかった。また、Witepsol 坐剤の融点は体温より低く、液化時間も 6.5 分と油脂性坐剤としては問題のない値であった。

#### b) *in vitro* 放出試験

Fig. 2 は *in vitro* での放出試験の結果を示したものである。PEG 坐剤の場合、BN は 1 時間で 50% が放出し、3 時間でほぼ完全に放出した。一方、Witepsol 坐剤では徐々に放出されてはいるものの 3 時間で約 20% と低い値であった。

PEG 坐剤での BN の放出が Witepsol 坐剤に

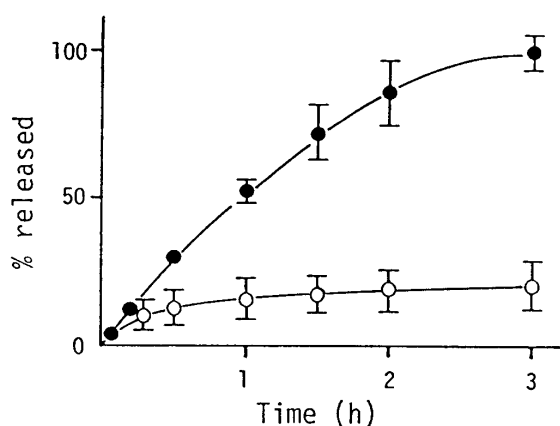


Fig. 2. BN Release from Suppositories  
Each point represents mean  $\pm$  S.D.  
(n=3)  
●; PEG supp., ○; Witepsol supp.

比べて速かったのは、基剤が水溶性であるため溶融後直ちに透析膜を通り放出相（生理食塩液）に移行したためであり、逆に Witepsol 坐剤では基剤が溶融しても透析膜上で油状となって残り、その中に BN が保持されるため放出相へ出にくくなると考えられる。

#### 3. 坐剤の安定性

各坐剤を 3 カ月間冷所保存した時の BN の含量は、PEG 坐剤  $197.4 \pm 2.6 \mu\text{g}/\text{個}$  (平均  $\pm$  S. D., n=5), Witepsol 坐剤  $199.3 \pm 1.8 \mu\text{g}/\text{個}$  であり、いずれも BN は安定であった。

#### 4. BN 坐剤の臨床使用結果

対象患者の背景及び使用結果を Table 4 に示した。除痛に対する BN 坐剤の効果は、著効 3 例、有効 1 例、やや有効 2 例、無効が 3 例であった。症例 1, 2 及び 7 については PEG 坐剤と Witepsol 坐剤をクロスオーバー法で使用したが、両者に差は認められなかった。副作用は、3 例で嘔気などの消化器症状がみられたが、循環器や精神・神経症状など重篤なものは認められなかった。

Fig. 3 に症例 2, 6 及び 9 の坐剤投与後の血中濃度を示す。3 例の患者はいずれも Witepsol 坐剤を使用し、1 日 1 個 (200  $\mu\text{g}$ ) の投与であった。

Table 4. Background of the Patients and Clinical Effect

Patient No.	Age (yr)	Sex	Weight (kg)	Type of pain	Dose ( $\mu\text{g}/\text{day}$ )	Effect *		Side effect
						PEG supp.	Witepsol supp.	
1	27	F	40	chronicity	800	+	+	nausea
2	49	M	88	chronicity	200	+++	+++	
3	59	F	38	chronicity	200	+++		nausea
4	56	M	50	chronicity	200		-	
5	46	M	55	chronicity	200		+	
6	50	F	79	chronicity	200		++	
7	71	F	38	cancer	600	+++	+++	nausea
8	54	F	90	cancer	200		-	
9	39	M	43	cancer	200		-	

\* +++ ; Excellent, ++ ; Good, + ; Poor, - ; None

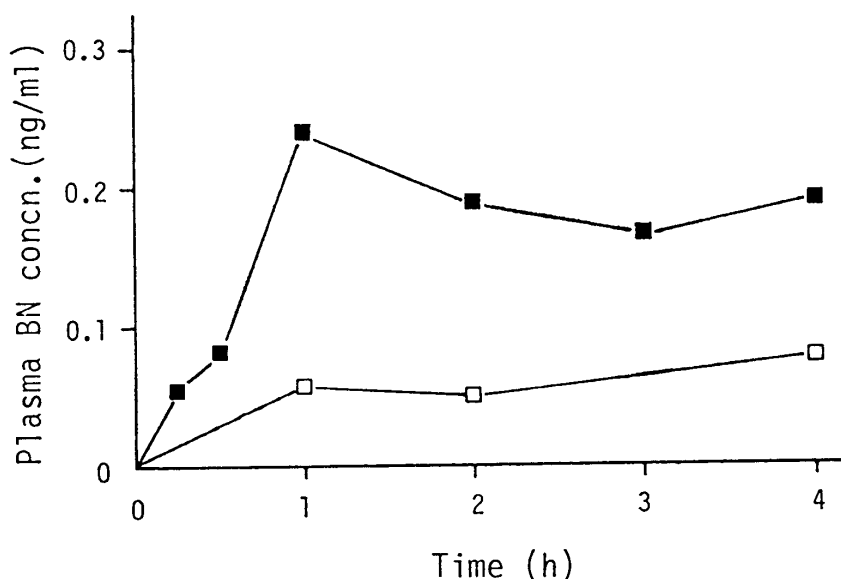


Fig. 3. Time Courses of BN Concentration in Plasma after Administration of BN Suppositories (Witepsol) to Patients

■; Patient 9, □; Patient 6, Patient 2 is not detectable

症例6は、投与後1～4時間まで低濃度(0.05～0.08ng/ml)で推移しているが、除痛は8時間持続した。また、症例2は血中濃度が検出限界以下であったが、除痛は6時間持続した。一方、症例9の血中濃度は投与後1時間で0.24ng/mlを、4時間値でも0.19ng/mlを示したが除痛効果はなかった。

### 結 論

本法で調製したPEG坐剤とWitepsol坐剤は、*in vitro*の実験では前者の方が放出性に優れていたが、臨床においては、除痛効果に差は認められなかったことから、共に有用であることが示された。しかしながら、BN坐剤はその性質から一般的に長期連用が考えられるため、基剤の直腸粘膜に対する影響を考慮しなければならず、刺激の多いPEG坐剤よりは刺激の少ないWitepsol坐剤の方が適していると思われる。

凍結乾燥法は注射剤から容易に主薬を得ることができ、時間や手間もかからないため日常の製剤業務では有用な方法であることが示された。今後は、含量の異なる坐剤の調製、あるいは舌下製剤などへの応用も検討したいと考えている。

謝辞 本研究にあたり、BNの血中濃度を測定してい

ただいた大塚アッセイ研究所に感謝します。

### 引用文献

- 1) D. R. Jasinski, J. S. Pevnick and J. D. Griffith, *Arch. Gen. Psychiatry*, **35**, 501-516 (1978).
- 2) A. Cowan, J. W. Lewis and I. R. Macfarlane, *Br. J. Pharmacol.*, **60**, 537-545 (1977).
- 3) 阿部令彦, 吉野肇一, 渡辺洋三, 医学のあゆみ, **121**, 300-310 (1982).
- 4) 田口鐵男, 太田 潤, 青木行俊, 医学のあゆみ, **121**, 1160-1169 (1982).
- 5) 池田正男, 平盛勝彦, 広沢弘七郎, 医学のあゆみ, **132**, 228-247 (1985).
- 6) 河手真理子, 小川利久, 花岡一雄, 日本臨床麻酔学会誌, **6**, 305-308 (1986).
- 7) M. Ohtani, F. Shibuya, N. Uehara, H. Kotaki, K. Uchino, K. Nishihara, Y. Saitoh and F. Nakagawa, *Yakuzaigaku*, **46**, 63-68 (1986).
- 8) 大谷道輝, 渋谷文則, 上原良子, 小滝 一, 内野克喜, 斎藤伸也, 中川富士雄, 薬剤学, **46**, 229-233 (1986).
- 9) 森川則文, 樋口和子, 武山正治, 塚本豊久, 中野 節, 喜里山隆之, 寺田 弘, 薬剤学, **47**, 115-123 (1987).
- 10) 宮崎順一, 高野正彦, 薬剤学, **15**, 218-221 (1956).
- 11) R. Iwaoku, K. Arimori, M. Nakano and K. Uekama, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1416-1421

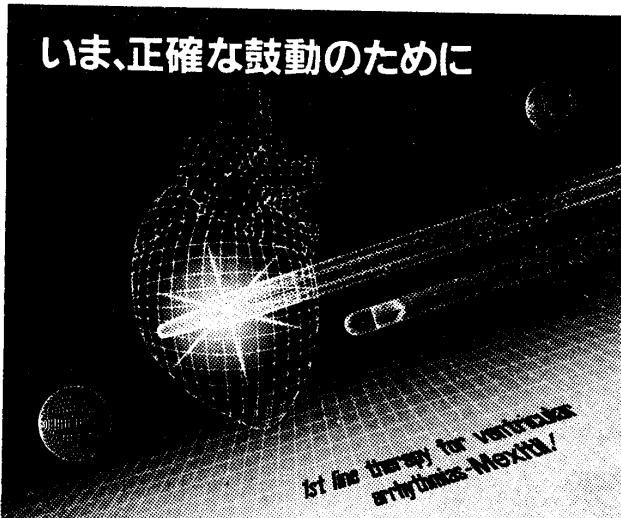
(1982).

12) 村西昌三, 大久保洋子, 瀬崎 仁, 薬剂学, 39,

1-7 (1979).

13) 竹内達雄, 薬剂学, 26, 104-106 (1966).

**いま、正確な鼓動のために**




*1st line therapy for ventricular arrhythmias-Mexital*

不整脈治療剤

(劇指) **メキシチール®**  
(要指)





カプセル50mg・100mg  
注射液  
(塩酸メキシレチン) 健保適用



■効能・効果

**頻脈性不整脈(心室性)**

※用法・用量、使用上の注意等については添付文書をご覧ください。  
〔資料請求先〕日本ヘーリンカーインケルハイム株式会社 学術部 〒666-01 川西市矢岡高田103

<p> 輸入・製造 日本ヘーリンカーインケルハイム株式会社 川西市矢岡高田103</p>	<p> 販売 田辺製薬株式会社 大阪市中央区道修町3-2-10</p>
<p> 販売 大日本製薬株式会社 大阪市中央区道修町2-6-8</p>	<p> 販売 三亜薬品工業株式会社 東京都中野区鷺宮3-13-6</p>