

錠剤の粉碎末を原料とした院内製剤プレドニゾン坐剤の放出制御

辰見明俊,^{*,a} 織田祥子,^b 中元智子,^a 村岡玲子,^a 高橋佳子,^a 田中邦佳,^a
志方敏幸,^a 辰己純代,^a 多河典子,^b 小林吉晴,^b 瀧口常男,^a 門林宗男^a

**Release Control of Prednisolone from Suppository Prepared Using
Powder of Pulverized Tablet**

Akitoshi TATSUMI,^{*,a} Shoko ODA,^b Tomoko NAKAMOTO,^a Reiko MURAOKA,^a
Yoshiko TAKAHASHI,^a Kuniyoshi TANAKA,^a Toshiyuki SHIKATA,^a Sumiyo TATSUMI,^a
Noriko TAGAWA,^b Yoshiharu KOBAYASHI,^b Tsuneo HAMAGUCHI,^a and Muneo KADOBAYASHI^a
^aDepartment of Pharmacy, The Hospital of Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho,
Nishinomiya City 663-8501, Japan and ^bDepartment of Medical Biochemistry,
Kobe Pharmaceutical University, 4-19-1 Motoyamakita-machi,
Higashinada-ku, Kobe 658-8558, Japan

(Received December 2, 2007; Accepted January 15, 2008)

Prednisolone suppositories have been used successfully for the treatment of ulcerative colitis in hospital settings. However, the raw material of prednisolone suppository, JP prednisolone powder (JP Powder), was recently removed from the market. Therefore we studied the effects of raw material and suppository base on the release of prednisolone suppository for the purpose of designing a new suppository with similar effects to those of suppository prepared using JP powder (old suppository). New suppositories consisting of the powder of pulverized tablet as raw material and Witepsol H-15 and Witepsol E-75 as suppository base were prepared according to the fusion method. Suppository release test was performed by reciprocating dialysis tube method with tapping (RDT method) and dialysis tubing method (DT method). Both RDT method and DT method were performed using a suppository dissolution apparatus (modified JP disintegration apparatus) and a JP15 paddle apparatus, respectively. The test fluid was 50 mM phosphate buffer solution (pH 7.4) maintained at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. The results of release test by RDT method were similar to those of DT method. Release rate of prednisolone from the new suppository was much faster than that of old suppository. The addition of Witepsol E-75 to new suppository base markedly delayed the release of prednisolone from the new suppository. Release rate of prednisolone from the new suppository, consisting of pulverized tablet and Witepsol H-15 and Witepsol E-75 (76:24), corresponded well with that of the old suppository. It was suggested that this suppository could be used as incoming preparation of suppository prepared using JP powder.

Key words—prednisolone; suppository; release test; Witepsol; in-hospital preparation

緒 言

潰瘍性大腸炎は結腸と直腸で繰り返される炎症性で潰瘍性の疾患であり、クローン病とともに炎症性腸疾患と呼ばれている。¹⁾ 臨床的には粘血便を主徴とし、再燃・緩解を繰り返しながら慢性に経過する症例が多く、長期経過においては大腸がんの合併が問題となる。薬物療法には、アミノサリチル酸化合物、副腎皮質ホルモン及び免疫抑制剤などが使用さ

れている。特に、副腎皮質ホルモンは潰瘍性大腸炎における活動期に最も有効な薬剤とされている。²⁾ しかし、経口及び静脈内投与による副腎皮質ホルモン剤特有の全身性副作用の発現が問題となっている。そのため、坐剤や注腸剤を用いた局所療法が欧米を中心に古くから行われてきた。

プレドニゾロンは、合成副腎皮質ホルモン剤で、経口、点滴及び注腸投与により潰瘍性大腸炎に汎用されている。また、潰瘍性大腸炎へのプレドニゾロンを主薬とする坐剤の有用性が示されている。³⁻⁵⁾ このことから、兵庫医科大学病院薬剤部では、1981年より診療科の依頼を受けて院内製剤として、直腸

^a兵庫医科大学病院薬剤部、^b神戸薬科大学病態生化学研究室

*e-mail: yktatua@hyo-med.ac.jp

への局所作用を期待したプレドニゾロン坐剤を調製し、これらの炎症性疾患患者に提供してきた。現在、プレドニゾロン坐剤 10 mg を約 10000 個/年、プレドニゾロン坐剤 20 mg を約 5000 個/年調製しており、当院の炎症性腸疾患の薬物療法を支えている。このプレドニゾロン坐剤は、全国の他の医療機関においても院内製剤として調製され使用されている。⁶⁾

最近、原料となる「日局」プレドニゾロン末（これ以降、日局末と略す）が販売中止となり、プレドニゾロン坐剤の調製が困難となったことから、これに代わる原料を用いて新たなプレドニゾロン坐剤の調製が必要となった。そこで、市販錠を粉砕し粉末（これ以降、錠剤粉砕末と略す）としたものを原料として用いることが考えられるが、錠剤粉砕末を原料とした坐剤の情報はない。他の薬物についても錠剤粉砕末を原料とした坐剤の情報もない。

そこで今回、現在供給しているプレドニゾロン坐剤と同等な薬物放出性を示す坐剤の調製を目的として、錠剤粉砕末を原料とするプレドニゾロン坐剤の院内製剤化の検討を行った。まず、予備実験として原料末の溶出試験を行ったところ、日局末に比べ錠剤粉砕末からの主薬の溶出は非常に速いことが分かった。このことから、従来調製していた日局末を原料とする坐剤と同等の放出性を示す坐剤を調製するための製剤学的な検討の必要性が示唆された。そこで、1つの手法として、基剤に融点の高い他の基剤を配合するなど坐剤からの主薬の放出性制御に着目し、錠剤粉砕末を原料とした坐剤の最適な基剤の混合割合の処方探索を、*in vitro*での坐剤からの主薬の放出速度と混合割合の関係から求める検討を行った。なお、対照として、日局末、試薬末を原料とした坐剤を用いた。

方 法

1. 試料 プレドニゾロン坐剤の原料には「日局」プレドニゾロン末 (Lot No. 5Z28, 丸石製薬株)、生化学用プレドニゾロン [Lot No. EWJ5552, 和光純薬株]、プレドニン[®]錠 5 mg [Lot No. 5124, 塩野義製薬株] を用い、坐剤の基剤には Witepsol H-15 [Lot No. 6531, 丸石製薬株] 及び Witepsol E-75 [Lot No. 6509, 丸石製薬株] を用いた。その他の試薬には市販の特級品を用いた。

2. 坐剤の調製 プレドニゾロン坐剤の調製はすべて熔融法にて行った。すなわち、40–50 °C で加温熔融した Witepsol H-15 単独又は Witepsol H-15 と Witepsol E-75 の各種割合 (80 : 20, 75 : 25, 70 : 30, 60 : 40, 50 : 50) の混合物に、原料として、75 号の篩で篩過した従来の「日局」プレドニゾロン末、生化学用プレドニゾロン (これ以降、試薬末と略す)、あるいは市販錠の粉砕後 200 号の篩で篩過したプレドニン[®]錠の粉砕末を加えて攪拌後、プラスチック製坐剤型枠に注入し、室温に静置し固化させた。調製した坐剤は試験に供するまで冷暗所で保存した。なお、坐剤 1 個 (2 g) 中にはプレドニゾロン 10 mg 相当量を含有するよう調製した。今回実験に用いた各種プレドニゾロン坐剤の組成を Table 1 に示す。

3. 質量偏差試験 坐剤型枠から取り出した各坐剤 10 個の重量を電子天秤 (AJ1502, METTLER) で測定し、平均重量及び標準偏差を算出した。

4. 含量均一性試験 メスフラスコに坐剤 1 個を取り、60–70 °C に加温したメタノール : 水 (1 : 1) 混液 80 ml を加えて溶解し、十分に攪拌後、1 時間冷却し基剤を固化させた。室温に戻し、さらにメタノール : 水 (1 : 1) 溶液を加えて全量 100 ml とし、ろ過した。そのろ液をメタノール : 水 (1 : 1) 溶液で 10 倍に希釈後、紫外部分光光度計 (U2800 形分光光度計, 株式会社日立ハイテクノロジーズ) により波長 242 nm における吸光度を測定し、あらかじめ作成した検量線から主薬の含有量を算出した。

5. 原料末及び錠剤粉砕末の溶出試験 溶出試験器 [NTR-1000, 富山産業株] を用い、日局 15 の溶出試験のパドル法に従って行った。試験液には 0.05 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) 900 ml を用い、溶出試験液の温度は 37 ± 0.5 °C に維持した。パドルの回転数は 100 rpm とした。試験開始後経時的に溶出試験液 5 ml を採取し、直ちにメンブランフィルター (0.45 μm) でろ過した。その後、同量の試験液を補充した。この試料の吸光度を紫外外部吸光度測定法 (λ = 242 nm) により測定し、あらかじめ作成した検量線を基に定量した。

6. 坐剤放出試験

6-1. Reciprocating dialysis tube method with tapping (RDT 法) 坐剤放出試験は理研式坐剤溶出試験器 [HZ-11D, 宮本理研工業株] を用い、Itoh

Table 1. Raw Material and Composition of Suppository Base of Prednisolone Suppositories

Formulation	Raw material	Base
A	JP prednisolone powder	Witepsol H-15 : Witepsol E-75 = 100 : 0
B	Prednisolone reagent powder	Witepsol H-15 : Witepsol E-75 = 100 : 0
C	Pulverized prednisolone tablet	Witepsol H-15 : Witepsol E-75 = 100 : 0
D	Pulverized prednisolone tablet	Witepsol H-15 : Witepsol E-75 = 80 : 20
E	Pulverized prednisolone tablet	Witepsol H-15 : Witepsol E-75 = 75 : 25
F	Pulverized prednisolone tablet	Witepsol H-15 : Witepsol E-75 = 70 : 30
G	Pulverized prednisolone tablet	Witepsol H-15 : Witepsol E-75 = 60 : 40
H	Pulverized prednisolone tablet	Witepsol H-15 : Witepsol E-75 = 50 : 50

et al. の方法⁷⁾に従って行った。20 cm に切った透析膜 (Spectra/Por® 6 Membrane, MWCO: 50000, Spectra Laboratories, Inc.) はあらかじめ精製水に浸し使用時によく洗浄した。フィルムスクイージーで水を切った透析膜に坐剤 1 個を入れ、一方の端をステンレス製のクローサーで締結し、 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ の 0.05 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) 1000 ml の坐剤放出試験液に設置した。上下運動は 30 回/分とし、試験開始後経時的に試料液 5 ml を採取し、同量の試験液を補充した。試料液中の主薬の含有量は紫外部吸光度測定法 ($\lambda = 242 \text{ nm}$) により求めた。

6-2. Dialysis tubing method (DT 法) 坐剤放出試験は、溶出試験器 [NTR-1000, 富山産業㈱] を用いて、Aoyagi *et al.* の方法⁸⁾に従って行った。透析膜 (上述) を長さ 17 cm に切断し、あらかじめ精製水に浸し使用時によく洗浄した。フィルムスクイージーで水を切った透析膜に坐剤 1 個を入れ、一方の端をステンレス製のクローサーで締結した。試験液に RDT 法と同様の試験液 900 ml を用い、パドルの攪拌速度は 50 rpm として、試験液の採取及び主薬の含有量の測定は RDT 法と同様に行った。

7. 坐剤の融解時間の測定 試験液に理研式坐剤溶出試験器 [HZ-11D, 宮本理研工業㈱] を用い、上述の RDT 法の場合と同様に行った。試験液の温度を 36°C , 37°C あるいは 38°C としたときの、錠剤粉末末を原料にした各種坐剤が完全に融解する時間を測定した。

8. 薬物速度論的解析 坐剤放出試験における 3 時間までのプレドニゾロンの溶出量-時間曲線から、Tanigawara *et al.* のモーメント解析法⁹⁾を用いて、累積溶出量 (AD) 及び平均溶出時間 (MDT) を算出し、また、各サンプリング時間における放出

速度の平均値を求めた。

9. 統計処理 基剤の混合割合とプレドニゾロン坐剤からの主薬の放出速度の関係は単回帰分析により行った。各坐剤の放出挙動のデータ及び溶出パラメータの平均値の有意差検定は、Student の *t* 検定あるいは一元配置分散分析と Tukey の多重比較検定により行った。いずれも危険率 5% 以下で有意差ありと判定した。

結 果

1. プレドニゾロン坐剤の質量偏差試験 Table 2 は、種々のプレドニゾロン坐剤について、それぞれ 10 個の坐剤の重量の平均値とその変動係数を示している。調製した各種プレドニゾロン坐剤の重量は 2.00–2.01 g の範囲にあり、それらの変動係数は 0.32% 以下であり、均一な重量の坐剤調製ができることが分かった。

2. プレドニゾロン坐剤の含量均一性試験 種々のプレドニゾロン坐剤における主薬含量の定量結果を Table 2 に示す。各種坐剤の主薬の含量は、10.03–10.29 mg の範囲であり、それらの変動係数も 1.91% 以下で含量の均一性が確保されていると判断された。

3. プレドニゾロン坐剤の原料末の溶出試験 種々の原料末からの主薬の溶出挙動を Fig. 1 に示す。日局末及び試薬末からの主薬の溶出挙動はほぼ同様であった。一方、錠剤粉末末からの主薬の放出は速かった。特に、溶出試験開始初期において、錠剤粉末末からの主薬の溶出速度は日局末や試薬末のものに比べて速く、溶出試験開始 10 分後の主薬の溶出量は日局末のものに比べ 1.8 倍を示した。

4. プレドニゾロン坐剤の放出試験 製剤 A,

Table 2. Suppository Weight and Content of Prednisolone Suppository

Formulation	Suppository weight (g)		Content (mg)	
	Mean \pm S.D.	C.V. (%)	Mean \pm S.D.	C.V. (%)
A	2.01 \pm 0.00	0.21	10.14 \pm 0.13	1.32
B	2.00 \pm 0.01	0.28	10.05 \pm 0.15	1.45
C	2.00 \pm 0.01	0.28	10.03 \pm 0.19	1.91
D	2.00 \pm 0.00	0.21	10.29 \pm 0.15	1.49
E	2.00 \pm 0.00	0.21	10.16 \pm 0.10	1.00
F	2.00 \pm 0.01	0.26	10.15 \pm 0.09	0.89
G	2.00 \pm 0.01	0.32	10.14 \pm 0.06	0.56
H	2.00 \pm 0.00	0.16	10.25 \pm 0.06	0.60

Each value represents the mean \pm S.D. ($n=10$).

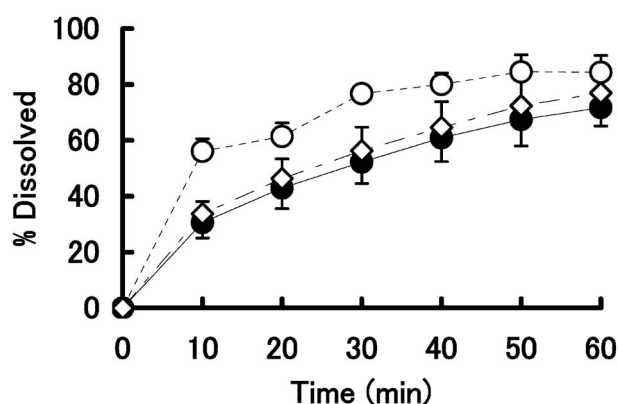


Fig. 1. Dissolution Profiles of Prednisolone from Raw Materials Powder

●: JP Powder, ◇: Reagent Powder, ○: Pulverized tablet, Each point represents the mean \pm S.D. ($n=3$).

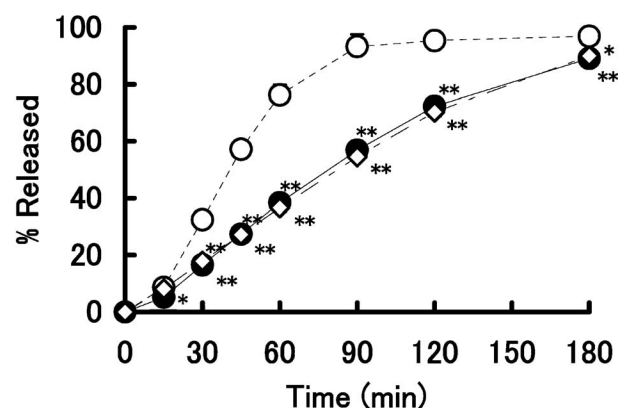


Fig. 2. Effect of Raw Material on the Release of Prednisolone from Suppository Using RDT Method

●: Formulation A, ◇: Formulation B, ○: Formulation C, Each point represents the mean \pm S.D. ($n=3$). * $p<0.05$, ** $p<0.01$ compared with formulation C (Tukey's test).

製剤 B 及び製剤 C について坐剤放出試験を行った。RDT 法による坐剤放出試験の結果を Fig. 2 及び Table 3 に、DT 法による坐剤放出試験の結果を Fig. 3 及び Table 4 に示す。RDT 法において製剤 C からの主薬の放出量と速度は 3 製剤間の中で最も多く、かつ最も速かった。製剤 C の AD は 9.7 mg と最も高く、MDT は 0.73 h と最も短く、平均放出速度は 4.93 mg/h と最も速かった。また、製剤 A と製剤 B からの主薬の放出挙動は両者間で差を認めなかった。一方、DT 法で坐剤からの放出挙動を検討した結果、3 製剤からの主薬の放出量と放出速度は RDT 法でのものに比べ大きく低下した。しかし、DT 法における 3 製剤間の挙動は RDT 法と同様であり、製剤 C からの主薬の放出量と放出速度は他の 2 製剤のものより多くかつ速かった。

5. プレドニゾロン坐剤からの主薬の放出挙動に

及ぼす基剤の混合割合の検討 RDT 法を用いて、錠剤粉碎末坐剤からの主薬の放出挙動に及ぼす基剤の混合割合 (Witepsol H-15 と Witepsol E-75 の混合物) の影響について検討した結果を Fig. 4 と Table 5 に示す。その結果、坐剤の基剤組成比で 20% の Witepsol E-75 を添加した製剤 D からの主薬の放出量と放出速度は無添加の製剤 C のものに比べて大きく低下し、製剤 D の AD、MDT 及び平均放出速度は製剤 C のものに比べてそれぞれ約 14% の減少、約 44% の増加及び約 36% の減少を示した。さらに、Witepsol E-75 の割合を増加させるに従って錠剤粉碎末坐剤からの主薬の放出の量と速度は減少した。ここで、基剤の混合割合とプレドニゾロン坐剤からの主薬の放出速度の関係を検討した。Figure 5 は、溶出パラメータのうちの平均放出速度を縦軸に、Witepsol E-75 の混合割合を横軸にプロ

Table 3. Dissolution Parameters for Prednisolone from Suppositories Prepared Using Various Raw Material Using RDT Method

Parameter	Formulation			ANOVA results	Tukey's test
	A	B	C		
AD (mg)	8.92±0.11	9.01±0.22	9.70±0.23	$p < 0.01$	A B C └──**──┘ └──*──┘
MDT (h)	1.27±0.02	1.31±0.05	0.73±0.03	$p < 0.01$	A B C └──**──┘ └──**──┘
MRR (mg/h)	3.41±0.06	3.34±0.05	4.93±0.18	$p < 0.01$	A B C └──**──┘ └──**──┘

Each value represents the mean ± S.D. (n=3). AD: Cumulative amount of drug released in solution in 3 h. MDT: Mean dissolution time. MRR: Mean release rate. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Table 4. Dissolution Parameters for Prednisolone from Suppositories Prepared Using Various Raw Material Using DT Method

Parameter	Formulation			ANOVA results	Tukey's test
	A	B	C		
AD (mg)	3.35±0.34	3.59±0.32	4.45±0.22	$p < 0.01$	A B C └──**──┘ └──*──┘
MDT (h)	1.39±0.03	1.36±0.01	1.31±0.03	$p < 0.05$	A B C └──**──┘ └──*──┘
MRR (mg/h)	1.19±0.12	1.30±0.12	1.67±0.07	$p < 0.01$	A B C └──**──┘ └──**──┘

Each value represents the mean ± S.D. (n=3). AD: Cumulative amount of drug released in solution in 3 h. MDT: Mean dissolution time. MRR: Mean release rate. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

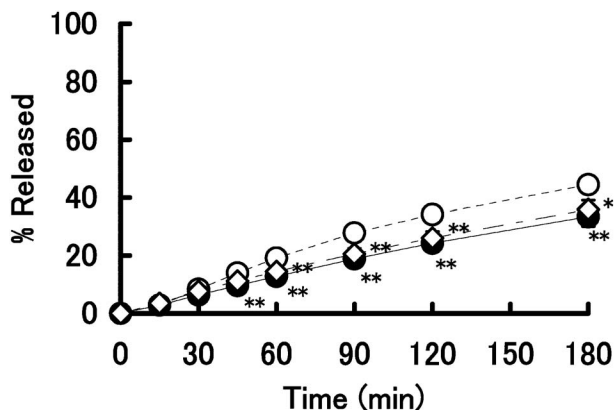


Fig. 3. Effect of Raw Material on the Release of Prednisolone from Suppository Using DT Method

●: Formulation A, ◇: Formulation B, ○: Formulation C, Each point represents the mean ± S.D. (n=3). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared with formulation C (Tukey's test).

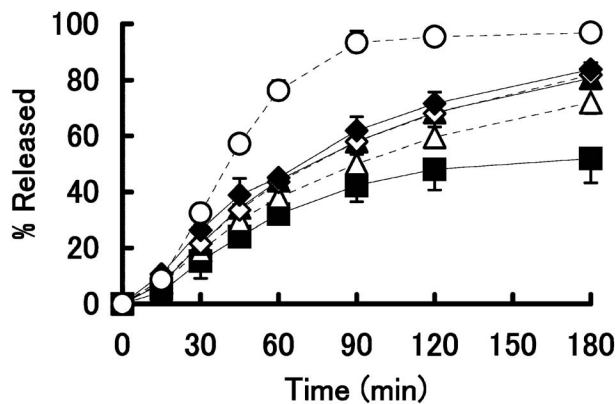


Fig. 4. Effect of Suppository Base on the Release of Prednisolone from Suppository Using RDT Method

○: Formulation C, ◆: Formulation D, ◇: Formulation E, ▲: Formulation F, △: Formulation G, ■: Formulation H, Each point represents the mean ± S.D. (n=3).

ットしたものである。Witepsol E-75 の混合割合を独立変数とし回帰分析を行った結果、回帰関数 $Y = -0.0407X + 4.485$ 、決定係数 0.8182 で回帰の有意性 ($p < 0.01$) が示された。

次に、坐剤の融解時間に及ぼす基剤及び温度の影響を RDT 法で検討した。Table 6 は製剤 C、製剤 E 及び製剤 H の融解時間に及ぼす試験液温度の影響の結果を示している。すべての製剤において、試

Table 5. Dissolution Parameters for Prednisolone from Suppositories Prepared Using Powder of Pulverized Tablet Using RDT Method

Formulation	AD (mg)	MDT (h)	MRR (mg/h)
D	8.38±0.24	1.05±0.09	3.62±0.28
E	8.18±0.22	1.13±0.03	3.39±0.13
F	8.07±0.32	1.11±0.05	3.39±0.22
G	7.20±0.39	1.14±0.05	2.97±0.12
H	5.20±0.87	0.95±0.12	2.34±0.30

Each value represents the mean ± S.D. (n=3). AD: Cumulative amount of drug released in solution in 3 h. MDT: Mean dissolution time. MRR: Mean release rate.

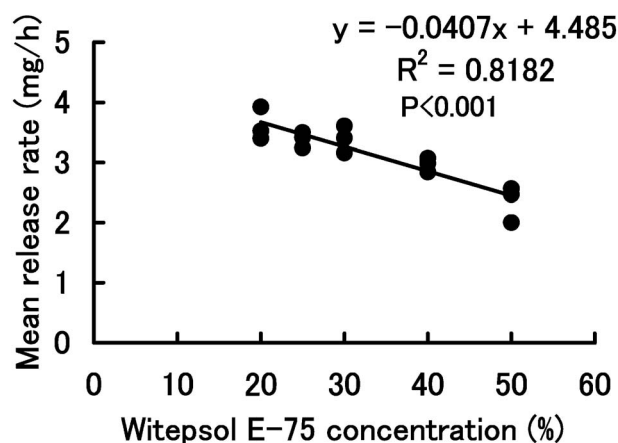


Fig. 5. Relationship between Mixture of Suppository Base and Release Rate of Prednisolone from Suppository

験液温度の上昇により坐剤の融解時間は短縮した。また、坐剤中の Witepsol E-75 の割合を増加させることにより坐剤の融解時間は延長することが分かった。

6. 製剤 A からの主薬の放出速度と同等なプレドニゾロン坐剤の調製 坐剤からの主薬の放出速度と Witepsol E-75 の混合割合の回帰式 (Fig. 5) に、製剤 A の平均放出速度の値 (Table 3) を代入すると、Witepsol E-75 の混合割合が 26% であることが算出された。そこで、錠剤粉末を原料とし、基剤に Witepsol H-15 : Witepsol E-75 = 74 : 26 を用いて製剤 I を調製し、RDT 法を用いて坐剤放出試験を検討した。その結果を Fig. 6 と Table 7 に示す。製剤 I からの主薬の放出挙動は製剤 A のものに良く近似しており、両製剤間での放出量の各データの差異はわずかであったが、有意の差を認められた。また、その溶出パラメータもほぼ同じであった。

Table 6. Melting Time of Various Prednisolone Suppositories Consisting of Powder of Pulverized Tablet and Mixed Base

Formulation	Melting time (min)		
	36°C ^{a)}	37°C ^{a)}	38°C ^{a)}
C	8.0±0.4	5.8±0.2	4.4±0.1
E	14.1±0.3	7.0±0.2	5.3±0.1
H	21.7±0.6	9.5±0.1	6.6±0.2

Each value represents the mean ± S.D. (n=3). a): Temperatures of test solutions.

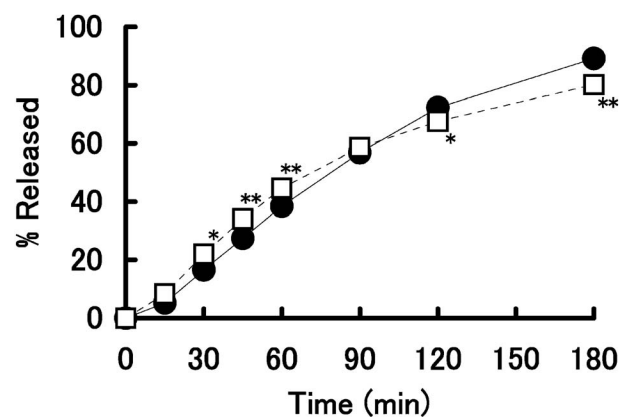


Fig. 6. Release Profiles of Prednisolone from Suppository Consisting of Powder of Pulverized Tablet and Mixed Base (Witepsol H-15 : Witepsol E-75 = 74 : 26)

●: Formulation A, □: Formulation I, Each point represents the mean ± S.D. (n=3). *p < 0.05, **p < 0.01 compared with formulation A (Student's *t* test).

Table 7. Dissolution Parameters for Prednisolone from Suppository Consisting of Powder of Pulverized Tablet and Mixed Base (Witepsol H-15 : Witepsol E-75 = 74 : 26)

Formulation	AD (mg)	MDT (h)	MRR (mg/h)
I	8.02±0.19	1.09±0.01	3.39±0.07

Each value represents the mean ± S.D. (n=3). AD: Cumulative amount of drug released in solution in 3 h. MDT: Mean dissolution time. MRR: Mean release rate.

考 察

今回、われわれは、市販錠剤の粉末を原料に用いて従来の日局末坐剤と製剤学的に同等な坐剤の製剤化を目指してプレドニゾロン坐剤の処方検索を検討した。新たなプレドニゾロン坐剤の原料を探索する条件としては、医薬品の中から選択することであった。医薬品としては、散剤 (1%), 錠剤, 注射剤がある。散剤は 1% であるため嵩が多くなり坐剤の

調製が困難であった。注射剤では、アンプルカット時に混入するガラス片の問題、並びに成分がプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの水溶性の物性に対して、日局末のプレドニゾロンは水に難溶性であるため、坐剤からの主薬の放出挙動が両成分間において大きく異なることが予想されること、そして薬価が高いといった問題があった。そこで、錠剤を粉碎した粉末を原料に利用できるのではないかと考え、錠剤粉末を用いた坐剤の院内製剤化を検討した。

坐剤の製剤学的同等性の指標として坐剤の放出試験を用いた。坐剤の放出試験法には、Yamazaki *et al.* が報告¹⁰⁾している *in vitro* データと *in vivo* データとの相関が特によい RDT 法及び比較的よい DT 法の 2 つの方法を選択した。両試験法において、錠剤粉末を原料として調製した坐剤からの主薬の放出性は、対照に用いた日局末坐剤や試薬末坐剤のものに比べ速かった。この原因は、原料末の溶出試験結果が示すように、錠剤粉末からの主薬の溶出速度は日局末や試薬末のものに比べて著しく速いためであった。また、錠剤粉末からの主薬の溶出が速かった原因は、錠剤に含有される親水性の乳糖などの賦形剤に起因しているものと考えられる。これらのことから、錠剤粉末坐剤は、従来品の日局末坐剤よりも主薬の放出速度が速いため、主薬の直腸吸収速度に変化を生じさせる可能性のあることを示唆している。

錠剤粉末坐剤からの主薬の放出速度が速いことから、次にその放出速度の制御に関する検討を行った。すなわち、融点の異なる基剤の Witepsol H-15 (融点 33.5–35.5 °C) と Witepsol E-75 (融点 37.0–39.0 °C) を混合し、坐剤からの主薬の放出性に及ぼす基剤混合割合の影響を、RDT 法により検討した。錠剤粉末の坐剤からの主薬の放出速度は、坐剤基剤の Witepsol E-75 の混合割合が増加するにつれて遅くなった。すなわち、融点の低い基剤と高い基剤を混合した坐剤からの主薬の放出速度が遅くなる結果は、Hakata *et al.*,¹¹⁾ Iwata *et al.*¹²⁾ 及び Nakayama *et al.*¹³⁾ の報告と同様であった。また、錠剤粉末の坐剤の融解時間について、人工膜として透析膜を用いて直腸内での坐剤の融解環境を考慮した RDT 法により検討したところ、融解時間は Witepsol E-75 の混合割合の増加により遅延するこ

とが判った。また、坐剤の融解時間が長くなるにつれ、溶出パラメータの AD 及び平均放出速度が減少した。このことから、坐剤中の主薬の放出に Witepsol E-75 が影響し、融解時間の調節により AD 及び平均放出速度を制御できることが示唆された。

溶出パラメータと Witepsol E-75 の混合率の関係を検討した結果、MDT と Witepsol E-75 の混合率の間には良好な関係は認めなかった。しかしながら、プレドニゾロン坐剤からの主薬の放出速度と Witepsol E-75 の混合率との関係 (Fig. 5) からは、Witepsol E-75 の混合割合を独立変数に、坐剤からの主薬の平均放出速度を従属変数にして回帰分析を行った結果、 R^2 値は 0.8182 と高く、回帰の有用性が得られた。AD と Witepsol E-75 の混合率の間にも回帰の有用性が示されたが、 R^2 値は 0.8066 であり坐剤からの主薬の平均放出速度との関係で得られた R^2 値よりも低かった。そこで、坐剤からの主薬の平均放出速度と Witepsol E-75 の混合率の関係の回帰直線を用いて最適な基剤の混合割合を算出することにした。その結果、Witepsol H-15 と Witepsol E-75 の混合比を 74 : 26 としたものが、日局末坐剤の放出速度に匹敵することが推測された。そこで錠剤粉末を原料とし、Witepsol H-15 と Witepsol E-75 の混合比を 74 : 26 とした坐剤を調製し放出試験を行ったところ、その平均放出速度は 3.39 mg/h と日局末坐剤の平均放出速度とほぼ同等の値を示し、最適な処方であることが確認できた。

今回の検討により、坐剤からの主薬の放出性という面においては、プレドニン®錠を原料に用いて融点の異なる基剤を混合することで、主薬の放出制御が可能になると考えられる。すなわち、基剤の混合比が Witepsol H-15 : Witepsol E-75 = 74 : 26 のとき、錠剤粉末の坐剤からの放出速度は従来品のプレドニゾロン坐剤のものと同様になることが分かった。こうした製剤手法は、院内で依頼される他の坐剤の薬物放出制御に対しても活用できると考えられる。

REFERENCES

- 1) Kirsner J. B., Shorter R. G., *N. Engl. J. Med.*, **306**, 775–785 (1982).
- 2) Hanauer S. B., *N. Engl. J. Med.*, **334**, 841–848

- (1996).
- 3) Shiratori T., Tobe T., Shimoyama T., Fukui O., Kobayashi K., *J. Jpn. Soc. Coloproctol.*, **33**, 26–36 (1980).
 - 4) Takahashi Y., Muto T., Kamiya J., Konishi F., Sawada T., Sugihara K., *J. Jpn. Soc. Coloproctol.*, **35**, 593–599 (1982).
 - 5) Yamamura M., Ohama I., Shimoyama T., *Sogo Rinsho*, **36**, 733–734 (1987).
 - 6) Japanese Society of Hospital Pharmacists, “Byouin-yakkyoku-seizai”, 5th ed., Yakuji-nippo, Tokyo, 2003, p. 214.
 - 7) Itoh S., Teraoka N., Matsuda T., Okamoto K., Takagi T., Oo C., Kao H. D., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **64**, 393–398 (2006).
 - 8) Aoyagi N., Kaniwa N., Takeda Y., Uchiyama M., Takamura F., Kido Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 4933–4940 (1988).
 - 9) Tanigawara Y., Yamaoka K., Nakagawa T., Uno T., *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1088–1090 (1982).
 - 10) Yamazaki M., Itoh S., Tanabe K., *Iyakuhin Kenkyu*, **28**, 232–240 (1997).
 - 11) Hakata T., Iijima M., Kimura S., Sato H., Watanabe Y., Matsumoto M., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 351–356 (1993).
 - 12) Iwata M., Komiya S., Nakamura K., Kiuchi M., Andoh N., Hirahara F., Maitani Y., Takayama K., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **27**, 1039–1045 (2001).
 - 13) Nakayama A., Aichi F., Kondo H., Sunada H., Yonezawa Y., Simada Y., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **31**, 802–807 (2005).