

坐剤針入度試験装置を使用した直腸適用坐剤の軟化時間測定

堀 聖一^(a) ・ 松本かおり^(b) ・ 森 健二^(b)
長谷川哲也^(a,b) ・ 秋元 雅之^(a,b)

【要旨】

解熱・鎮痛に用いられる直腸適用坐剤は半固形製剤であり、専ら頓用として使用されている。それらは1種またはそれ以上の有効成分を水に溶解あるいは分散できるように、それではなければ体温により溶融させる目的で適切な基剤に分散または溶解させたものである。軟化時間は坐剤の品質試験の一つであり、装置に水を注入した状態(wet)あるいは水が注入されていない状態(dry)において、規定の重量を負荷させたとき、坐剤に錘が貫入して、崩壊し錘が突き抜ける時間を測定したものである。

坐剤針入度試験器は軟化時間を同時に6例測定することができるように開発された。37℃において、油性坐剤に針入棒は全て貫入し、軟化時間は非常に速かった。一方、42℃において、水溶性坐剤はwetおよびdryいずれの条件においても、針入棒は貫入しなかった。Hard fat基剤を使った油性坐剤のいくつかの軟化時間に非常に大きなバラツキが認められた。この現象の原因のひとつに恒温槽中の微妙な温度変化が関係すると推察した。そのため、針入度試験器の周囲に遮蔽板を設置し、温水流による温度変化の影響を少なくする試みを行った。その結果、軟化時間は遅延したが、バラツキは低減し、精度よく坐剤間の軟化時間を測定することが可能になった。

キーワード：坐剤、軟化時間、針入度試験器、油性基剤、遮蔽板

1. 緒言

坐剤は直腸内に適用する、体温によって融解するか、又は水に徐々に溶解若しくは分散することにより有効成分を放出する一定形状の半固形の製剤である。本製剤は、痔疾用などの局所作用を目的とするものと解熱鎮痛・抗炎症剤のように全身作用を目的とするものがあり、小児用の解熱鎮痛剤などの坐剤はかなり普及している¹⁾。

第16改正日本薬局方(JP16)から「本剤は適切な放出性を有する」との記載が追加され、

^{a)} 城西国際大学大学院薬学研究科

^{b)} 城西国際大学薬学部

薬物放出性への影響を物理化学的試験により十分検討しておくことが必要となった。坐剤基剤からの薬物放出に影響を与える物理化学的因子の一つに坐剤軟化時間がある。軟化時間の測定法としては、Krowczynski 法、針入度法、溶融試験、硬度試験および崩壊試験などがある²⁾。

黒田らは、アセトアミノフェン坐剤の物性評価を行っており、硬度試験としてカミソリ刃断治具を用いて最大試験力を測定している。本法は最大試験力で分割時の硬さをみるものであるのに対して、坐剤軟化時間は溶融までの時間を測定するものであり目的を異にする³⁾。針入度試験は簡便であり、特殊な機器が必要とせず比較的正確な軟化時間を測定する方法である。本試験法は欧州薬局方 EP5.0 に規定されており⁴⁾、主に脂溶性坐剤の試験法として記載されているが、日本における検討はこれまで多くはなされていないのが現状である。

本検討では、本邦において抗炎症ならびに解熱鎮痛の目的で使用されているアセトアミノフェン、インドメタシンおよびジクロフェナクナトリウムの各種坐剤を用いて針入度試験を行い、製品、基剤、形状および薬物の違いが軟化時間に影響するかを検討した。さらに試験方法の問題点について検討し、若干の工夫を加えた後に再度測定試験を行い、坐剤間で同様な比較をしたので、その結果も報告する。

2. 方 法

1) 対象薬剤ならびに試験材料

アセトアミノフェン坐剤 (100 mg または 200 mg) は、ランダムに坐剤①-⑦と番号化した 7 製品を用いた。インドメタシン坐剤 (50 mg) は 3 製品を選択し、坐剤⑧-⑩とした。ジクロフェナクナトリウム坐剤 (50 mg) は 1 製品を入手して坐剤⑪とした。その製品ロットは、①49016YQ1、②AK011③60103④60011A、⑤6005K、⑥007201、⑦AC081、⑧174501、⑨94291、⑩5C22A1 および⑪P1206 であり、試験はロット間の差を考慮して、これら 1 ロットのみを用いて実施した。なお、その他の実験用試薬は特級品を用いた。表 1 は試験坐剤中に含まれる薬物、添加物、ならびにそれぞれの坐剤製品の物理化学的性状について医薬品インタビューフォームのデータを基にまとめたものである⁴⁾。

表 1 試験対象坐剤の性状

| 対象坐剤 | 薬物名 | 薬物含量 mg | 長さ (最大内径) mm | 重さ g | 添加物 | 溶融温度℃ | 保存条件 |
|------|------------------|---------|-----------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|
| 坐剤① | アセトアミノ フェン | 200 | 25 (9.5) | 1.0 | ハードファット | 33-33.5 | 冷所 |
| 坐剤② | | | 26 (8) | 1.0 | ハードファット | 34.5-36.5 | 室温保存 |
| 坐剤③ | | | 24 (9.3) | 1.2 | ハードファット | 34.5-36.5 | 室温保存 |
| 坐剤④ | | | 26 (8) | 1.0 | ハードファット, 中鎖脂肪酸トリグリセリド, 軽質無水ケイ酸 | 34.5-36.5 | 室温保存 |
| 坐剤⑤ | | | 25 (9) | 1.15 | ハードファット | 33.5-36.0 | 冷所 |
| 坐剤⑥ | | | 25 (8) | 0.98 | ハードファット | 33-37 | 冷所 |
| 坐剤⑦ | | | 25 (-) | 0.98 | ハードファット | 33-37 | 室温保存 |
| 坐剤⑧ | インド メタシン | 50 | 25 (9) | 1.25 | ハードファット | 約 35 | 冷所 |
| 坐剤⑨ | | | 26 (-) | - | マクロゴール 4000, ハードファット, グリセ リン, 酸化チタン, ショ糖脂肪酸エステル, エ タノール, ポリオキシエチレン(160), ポリオ キシプロピレン(30), ジブチルヒドロキシトル エン, エデト酸ナトリウム水和物 | - | 冷所 |
| 坐剤⑩ | | | 26 (-) | - | マクロゴール 1500, マクロゴール 4000, ステ アリン酸ポリオキシシル 40 | - | 冷所 |
| 坐剤⑪ | ジクロフェナク ナトリウム | 50 mg | 32 (-) | 2.0 | グリセリン脂肪酸エステル | 約 35℃で軟 化開始 | 冷所 |

2) 軟化時間 (坐剤針入度測定方法)

図 1 に示す坐剤針入度測定装置 (製造番号 No.1~5, 矢沢科学) を用い、軟化時間 (min) を測定した。測定管の細くなった首の部分に坐剤を固定し、上に直径 2 mm、重さ 7.5 g の針入棒を置いた。これを 37℃ (36.5 ± 0.5 °C) の恒温水槽 (THERMO MINDER, PERSONAL-11, TAITEC, 東京) 中に設置し、針入棒が坐剤中心を通り、下部に落下するまでの時間を測定した (dry 法)²⁾。水溶性基剤の坐剤については、あらかじめ 37℃ または 42℃ に加温した精製水 5 mL を測定管に添加した wet 法での試験も追加した。高温水槽中の測定装置の配置は、攪拌装置に向かって 1 列目 3 台、2 列目 3 台を平行に並べた。なお、各試験は 6 回繰り返し、平均値 ± S.D. を算出した。また、必要に応じて変動係数 CV 値を算出した。

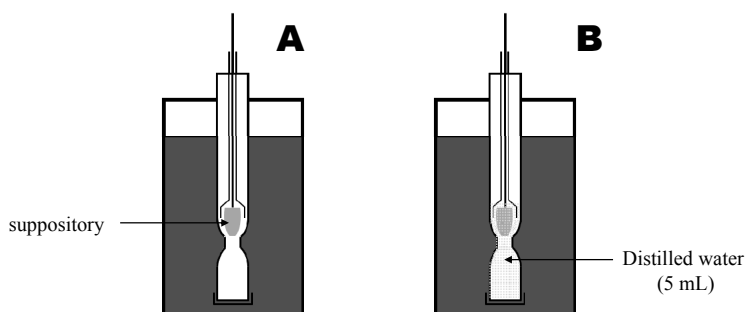


図 1 軟化時間測定装置 (坐剤針入度試験器)
A: Dry 法, B: Wet 法

3) 統計解析

アセトアミノフェン坐剤およびインドメタシン坐剤の軟化時間について *Tukey* 検定または *Mann-Whitney* の *U*-検定を行った。なお、有意水準 $p < 0.01$ を統計的に有意と判断し、解析には、EXCEL 統計 ver.6.0 (エスミ (株)、東京) を用いた。

3. 結果および考察

1) 市販解熱鎮痛坐剤の軟化時間

表 1 に示したアセトアミノフェン 7 品目 (坐剤①-⑦)、インドメタシン 3 品目 (坐剤⑧-⑩) ならびにジクロフェナクナトリウム 1 品目 (坐剤⑪) の合計 11 種類の直腸投与坐剤について針入度試験を行った。その結果を、軟化時間として図 2 に示した。

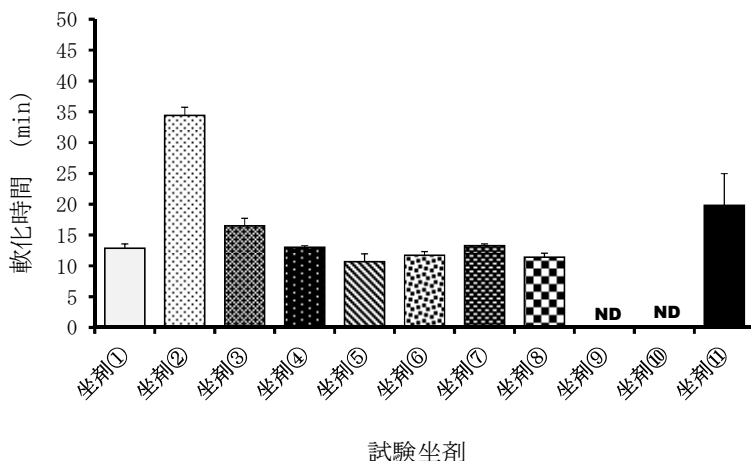


図 2 針入度試験器により測定した坐剤軟化時間 (min),
平均値±S.D. (n=6), ND: 測定不能

今回用いたアセトアミノフェン坐剤は、製剤の長さが 24-26 mm の間にあり、比較的揃っていた。一方、熔融温度は 33℃から 37℃までと様々であり、製剤間で幅がみられた。坐剤基剤は油性基剤であるハードファットのみ記載が多かったが、坐剤④は添加物としてハードファットの他に中鎖脂肪酸トリグリセリドと軽質無水ケイ酸の記載があった (表 1)。

アセトアミノフェン坐剤 5 品目 (坐剤①,④,⑤,⑥,⑦) は概ね 15 分以内に針入棒が坐剤を貫通して、試験器の下部への到達が観察された。一方、坐剤③は軟化時間が 16.5 分と若干遅れる傾向にあり、坐剤⑤との間に有意な差が認められた ($p < 0.01$)。また、坐剤②は他の坐剤と比較して軟化時間が有意に遅く、針入棒が坐剤を貫通すると認められるまでに 2 倍以上の時間を要した ($p < 0.01$)。坐剤②の長さは 26 mm と坐剤④と同様にアセトアミノフェン坐剤中

最も長いが、溶融温度は 34.5-36.5°C であり、特に高い数値ではなかった。坐剤②に硬度に影響を与える表示されていない添加物が含まれている可能性は否定できないものの、坐剤②の軟化時間が特に遅れた原因は考察できなかった。このように軟化時間の遅い坐剤に関しては、他の物理化学的試験（例えば、放出試験等）を追加して、品質管理上の問題があるか否かを判断する必要があると考えられる。

インドメタシン坐剤は坐剤⑧が油性基剤、坐剤⑩が水溶性基剤、坐剤⑨が中間型（油性基剤＋水溶性基剤）基剤であった。油性基剤の坐剤⑧は 11 分前後で軟化したが、中間型基剤の坐剤⑨および水溶性基剤の坐剤⑩は軟化時間の測定が不能であった。その後、坐剤⑨⑩については、37°C、wet 条件、さらに 42°C、dry および wet 条件でも測定を試みたが、いずれも 1 時間の測定では軟化が認められなかった。通常、油性基剤は 33.5-39.0°C において溶融が認められる。一方、水溶性基剤は本来、直腸液に溶解することを想定しており、基剤の融解温度は 50-60°C と高い。したがって、水溶性基剤の坐剤⑩は、軟化時間の測定が困難であることは予想されたが、ハードファットとマクロゴールから成る中間型のインドメタシン坐剤でも、軟化は認められなかった。Nakajima らはインドメタシン坐剤の薬物放出の徐放化のために、油性基剤 Witepsol[®] H-15 に水添レシチン (HL) の添加を試みており、その際 HL の含量が 20% になると軟化時間が測定不能となったことを報告している⁴⁾。坐剤⑨においても、おそらくは同様の現象により、油性基剤に水溶性基剤を混合することによって基剤の溶融温度が上昇したものと推察される。

ジクロフェナクナトリウムを含有する坐剤⑪は、油性基剤としてグリセリン脂肪酸エステルが使用されている。坐剤⑪は軟化時間が約 20 分と坐剤②に次いで遅く、坐剤②以外の全ての坐剤の軟化時間との間に、統計的な差が認められた ($p < 0.01$)。坐剤⑪は「長さが 32 mm」と試験製品中最も長く、溶融温度は「35°C 付近から軟化開始」と記載されていることから、軟化時間は試験対象中最も緩慢であることが示唆される。本製品の基剤であるグリセリン脂肪酸エステルの溶融温度は明らかにされていないため、推測の域を出ないが、坐剤⑪の試験結果は、主に坐剤の形状や溶融温度が軟化時間に影響したと考えられる。しかしながら、坐剤②の様に軽量で長さも大きく変わらないものでも軟化時間が長いものもあるため、この時間の差を説明するために、軟化時間を単位長さや重量当たりで補正することを、今後検討していくつもりである。

Woyczikowski らは、油性基剤である Witepsol[®] と Adeps solidus[®] を使って重量 2 g のジクロフェナクナトリウム坐剤を調製し、欧州薬局方 (EP) 法に準じて針入度試験を行っている⁴⁾。そこでの軟化時間は、Witepsol[®] が 12.8-14.5 分、Adeps solidus[®] が 19.7-21.5 分であり、今回著者らが実施した坐剤⑪（重量 2 g）の測定結果と類似していた。EP では軟化までの限度時間に規定はないが、ポーランド薬局方では 15 分と規定されている⁴⁾。Woyczikowski らは、軟化限度時間 15 分を超過するものもあることを報告している。

2) 試験方法の工夫

坐剤⑩の軟化時間のばらつきが大きかったことから、試験方法を改良し、ばらつきの軽減を試みた。図3に37℃に設定した恒温槽中の位置による温度変化をモニターした結果を示す。恒温槽の攪拌装置正面から30cmの面(縦12cm×横20cm)を均等に4区分して、その温度をモニターしたところ、上部に比べて下部での変動が大きかった。著者らが用いた恒温槽は、攪拌装置の水流変化によって、水温が変化することが推察された。針入度試験は6例同時に試験を実施するため、針入度計の設置位置によって温水の流速変化が生じ、熱伝導に影響することで計器ごとの設定温度に微妙な差が生じることが予測される。実際に、針入度計の設置位置により軟化時間にばらつきが生じた。

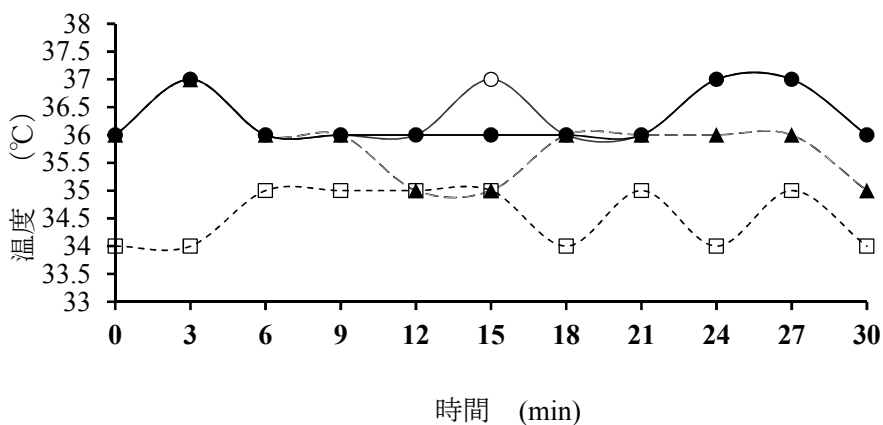


図3 恒温槽の位置別 温度モニター結果

□ : 恒温槽下部 (右側) ▲ : 恒温槽下部 (左側)
 ○ : 恒温槽上部 (右側) ● : 恒温槽上部 (左側)

そこで、恒温槽の温度条件を一定にするための計器の設置位置を上部とし、さらに針入度計の周囲に円筒形の遮蔽板を設置して水流の影響を最小限にする工夫をした改良型針入度試験器を作成した。図4にその模式図とその恒温水槽内の配置図を示す。改良型針入度試験器を用いた軟化時間の測定結果を改良前と比較し、図5に示した。

まずはアセトアミノフェンの先発品である坐剤⑤を用いて、従来器と軟化時間を比較した。図5の結果からもわかるように、軟化時間は9.7-13.1分が14.8-16.5分と有意に遅延($p < 0.01$)し、CV値は従来器が12%であったのに対して、改良型針入度試験器では3%と、ばらつきが大きく低下した。

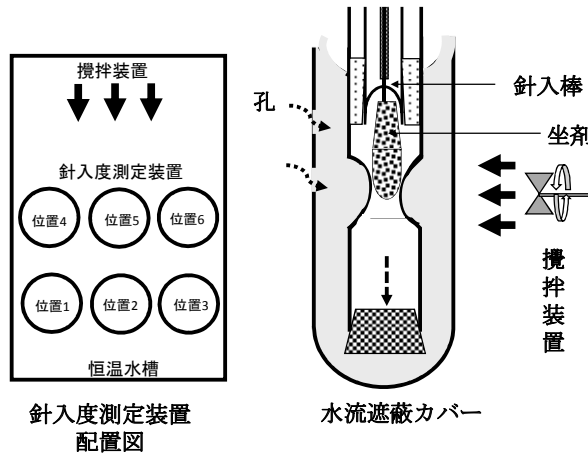


図4 針入度試験器改良型 模式図と配置図

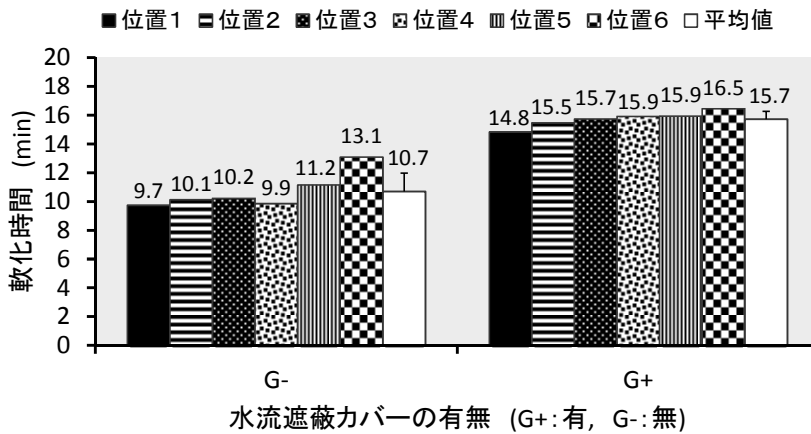


図5 坐剤⑤の軟化時間に及ぼす水流遮蔽カバーの影響
平均値±S.D. (n=6)

次いでアセトアミノフェン坐剤①、インドメタシン坐剤⑧、ジクロフェナクナトリウム坐剤⑩についても、軟化時間を測定して従来器の結果と比較した。その結果を図6に示す。坐剤①の軟化時間は約13分から約18分に延長し、CV値は5%から3%に減少した。坐剤⑧も軟化時間が11分から16分に遅延し、CV値は6%から1%に減少した。最もばらつきの大きかった坐剤⑩では、目標とするCV値10%以下には僅かに及ばなかったものの、26%から12%と半分以下になった。また、軟化時間は約1.5倍の30分に遅延した ($p < 0.01$)。これらの結果から、改良型針入度試験器は従来器よりも軟化時間を延長するものの、データのばらつきを低減することが判明した。

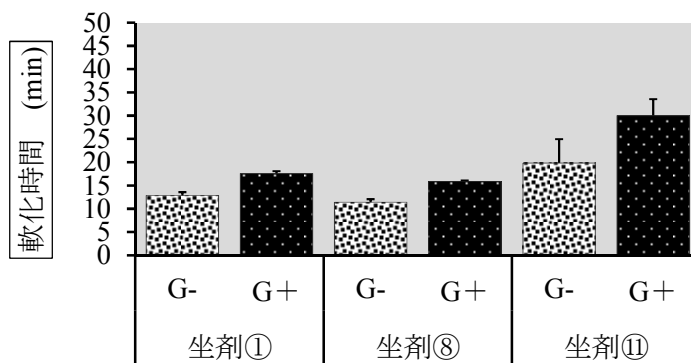


図6 坐剤軟化時間に及ぼす水流コントロールの影響
 平均値±S.D. (n=6)
 G+ : 遮蔽有, G- : 遮蔽無

今回作成した改良型針入度試験器は、従来器よりも試験時間が長くなるものの、データ（軟化時間）のレンジが広がり、またデータの再現性が高くなるため、製剤間の差を精度よく測定する方法であると考えられた。この方法で、坐剤の品質管理上の識別能力が向上し、さらに測定間のバラツキを抑制できることが期待される。欧州では軟化時間測定のための全自動製品 SPT-6 が市販されている。しかしながら、それらを購入しなくても、今回のような従来ある器具装置を工夫して測定方法を改良することで十分に実用に供せられることが明らかとなった。今後は、恒温槽の温水流や攪拌を真下から発生させることで、ばらつき低減の改善のみならず、軟化時間遅延に及ぼす試験器遮蔽の影響を少なくすることもできるものと考えており、更に試験方法の改良を検討していきたい。

4. 結 論

- 1) 市販の解熱鎮痛坐剤について針入度試験器を用いて、軟化時間を測定した結果、油性基剤を用いた坐剤の多くは概ね 15 分以内に軟化することが明らかになった。
- 2) 軟化時間が大きく逸脱した 2 種の坐剤のうち、ジクロフェナクナトリウム坐剤⑩は坐剤の長さなど形状の影響があったものと推察された。一方、アセトアミノフェン坐剤②の逸脱理由は不明であった。
- 3) 水溶性基剤を使用した坐剤⑨および水溶性基剤を含んだ中間型の坐剤⑩は 42°C の wet および dry 条件でも軟化しなかった。
- 4) 針入度試験は恒温槽中の温水流の変化に影響されることが観察された。水流変化に対応するための遮蔽板を取り付けた改良型針入度試験器を用いたところ、軟化時間は有意に遅延したものの、ばらつきは著しく減少した。

- 5) 遮蔽を取り付けた改良型針入度試験器では、対照群を置いて軟化時間の測定を行うことで、坐剤間の軟化比較が精度良くできるものと考えられた。

謝 辞

坐剤針入度計をご提供いただきました前兵庫医療大学薬学部教授・伊藤壮一先生に感謝申し上げます。また、今回測定にご協力を頂きました薬学部薬物動態研究室配属生の塩川侑里、福地陽介、岩間武男三氏にお礼申し上げます。

【引用文献】

- 1) 第17改正日本薬局方、製剤総則、9. 直腸に適用する製剤、A-121-123.
- 2) 「坐剤」製剤から臨床応用まで、村西昌三編 南山堂（1985）第1版 p.64-65.
- 3) 黒田裕子、徳田真美、井上舞鳥、増田克哉、寺島朝子、前澤佳代子、松元一明、木津純子、溶出性・分割性からみた市販アセトアミノフェン坐剤の比較、医療薬学、41(10)714-721(2015).
- 4) 医薬品インタビューフォーム (医薬品に関する情報, <http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>).
- 5) Nakajima T, Takashima Y, Furuya A, Ozawa Y and Kawashima Y. Study on Slow-Release of Indomethacin from Suppositories Containing Hydrogenated Soybean Lecithin. *Chem. Pharm. Bull.*, 36(9) 3696-3701(1988).
- 6) Woyczikowski B, Szule J, Sznitowska M, Janicki S, Pilichowski J and Urbanska A. Feasibility of the Ph.EUR. Flow-through cell for dissolution testing of the compounded rectal suppositories containing indomethacin or sodium diclofenac. *Acta Polonica Pharmaceutica-Drug Research*, 60(3), 169-172 (2003).

Softening (Penetration) Time Test for Commercially Available Suppositories

Seiichi Hori, Kaori Matsumoto, Kenji Mori
Tetsuya Hasegawa, Masayuki Akimoto

Abstract

Anti-pyretic and analgesic suppositories are semi-solid, single-dose preparations. They contain one or more active substances dispersed or dissolved in a suitable basis. The suppository bases could be soluble or dispersible in a rectal fluid or could melt at body temperature for drug release. A softening time test is intended to determine, under defined conditions, the time which elapses until a suppository being maintained in a dry or wet condition to the extent that it no longer offers resistance when a defined weight is applied.

Suppository penetration apparatus is used to determine the softening time of six samples at the same time. At 37 °C, suppositories were penetrated and the softening time was shorter in most lipophilic suppositories. At even 42 °C, however, hydrophilic suppositories were not penetrated under both conditions. Some of lipophilic suppositories, hard fat suppository base system, showed high variation in the softening times. This phenomenon was thought to be causally related to a temperature fluctuation in a water bath. A closure equipment was installed around the penetrometer and kept away from water temperature turbulences. As a result, although the softening times for lipophilic suppositories became longer than those without the equipment installed, there was not great variability among the suppositories.

Key words: suppository, softening time, penetrometer, lipophilic base, closure equipment