

Title	Sulpyrine坐劑に関する薬剂学的研究
Author(s)	田部, 和久
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/34736
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名・(本籍)	た	な	か	ひ
	田	部	和	久
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	6701	号	
学位授与の日付	昭	和	60	年
	2	月	20	日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	Sulpyrine坐剤に関する薬剤学的研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	鎌	田	皎
	(副査)			
	教授	近	藤	雅
	教授	岩	田	平
	教授	青	沼	繁

論 文 内 容 の 要 旨

小児科臨床において発熱は最も頻度の高い症状である。従来は確実な効果が期待できる注射が行われていたが、大腿四頭筋短縮症が発端となり、現在ではほとんど使用されていない。このような背景から乳小児の解熱鎮痛を目的とした製剤として坐剤が注目されてきている。

スルピリン(SP)は解熱鎮痛薬として古くから臨床の広い領域で繁用されてきている。そして最近では乳小児用のSP坐剤の使用が増加の傾向にある。このSP坐剤を乳小児に使用したときの体温低下については、多くの臨床医により報告されている。しかしSP坐剤からの放出や直腸吸収、いわゆる薬剤学的な面について詳細に検討した報告は非常に少ない。特に基剤からの放出性と直腸吸収の関係、および直腸吸収に及ぼす基剤の影響について明らかにし、臨床目的に適した坐剤を開発する必要がある。

そこで、まず市販されているSP坐剤について、それぞれの物理化学的性質ならびに直腸吸収を含めた製剤面の品質を検討した。

市販SP坐剤8品目の含量均一性試験では、変動係数が10%以上の製品が2品目あった。この坐剤を半分に輪切りにし、上部に対する下部の含量比は約1.5倍であることが分った。これは坐剤に使用されているSP結晶が100 μm以上の大きい粒子であるために、モールドに流し込んだのち固化するまでに、粗大粒子が坐剤下部に沈降したことが原因であると推察できた。

坐剤基剤の融点は36.5~39.8℃と3℃以上の幅があり、また37℃における粘度は87~738 cpsと幅があった。この基剤の融点と37℃での粘度の対数との間には良好な相関性がえられた。このことから、基剤の融点が高くなると粘度は指数的に増加することが明らかとなり、市販のSP坐剤では基剤の融点から粘度が予測できると考えられる。

市販坐剤からのS Pの放出試験では、製品間で極端な差がみられた。Thomas法と村西法の異なる試験方法でも放出傾向は同じであった。市販坐剤からのS Pの放出は、基剤の融点や粘度とは特に相関性が認められなかった。

市販のS P坐剤を家兎直腸に投与し、血漿中のS Pとその代謝物濃度から吸収に関する考察を行った。いずれの製品ともS Pは投与2時間後には血漿中から消失したので、血漿中では速やかに分解して4-methylaminoantipyrine (4MAA) になったと考えられる。S Pは基剤から放出したのち直腸内分泌液に溶解して吸収される。S Pは水溶液中では極めて不安定で4MAAに分解するので、直腸からはS Pと4MAAとが吸収されると考えられる。このことからS Pの吸収を解析するのに、血漿中のS Pと4MAAの和から吸収に関するパラメータ (C_{max} , T_{max} , AUC_{0-6}) を求めた。これらパラメータはいずれもin vitroの放出速度と良好な相関関係が認められた。したがってS P坐剤での直腸吸収は基剤からのS Pの放出が律速因子になっていることが示唆された。このin vitroの放出速度からbioavailabilityを予測することが可能となり、血漿中濃度の時間的推移についてもある程度は推測できることが分った。

市販のS P坐剤では基剤の種類が不明であるので、放出性および直腸吸収におよぼす基剤の影響を検討した。Witepsol基剤の種類により放出速度は大きく変化し、特にWitepsol E75ではS Pの放出はごくわずかであった。家兎直腸の投与によるbioavailabilityにおいて、Witepsol S55とE75とでは2倍以上の差が認められた。またWitepsol E75とH15またはS55との1:1の混合基剤では、どちらか一方の基剤の性質が大きく寄与していることが分った。混合基剤を使用する際、調製のしやすさだけでなく、bioavailabilityを含めた総合的評価が必要である。この放出や直腸吸収には基剤の粘度や融点よりも、基剤中の添加剤が大きい影響を及ぼしていることが示唆された。特にWitepsol E75に含まれるミツロウは、S Pの放出を抑制し、直腸からの吸収を低下させていた。

S P坐剤を乳小児に投与したときの臨床医の使用経験では、急激な体温低下を起こすことがあると述べている。そこで穏やかに体温を低下させて副作用を少なくし、安全性の高い製剤の開発が必要である。したがって速やかに吸収されて高い血漿中濃度を示すよりも、吸収が持続して4MAAの血漿中濃度を一定に保つことが望ましい。家兎直腸の温度である39°Cよりも高い融点を有する基剤によるS P坐剤では、39°CにおけるS Pの放出は顕著に低下した。そして家兎直腸に投与した場合には、血漿中の4MAAは10 μ M前後の濃度が6時間まで持続した。したがってS P坐剤において吸収を持続させるには、基剤からのS Pの放出を抑制することが必要条件であることが分った。

Witepsol H15にミツロウを添加したS P坐剤では、ミツロウが2%以上になるとS Pの放出は低下し、家兎直腸投与において吸収を持続化させていることが明らかとなった。ミツロウによる吸収の持続化では、坐剤だけでなくレクタルカプセル剤にも適用できる可能性が認められた。ミツロウを含むWitepsol H15によるS Pの放出は、基剤そのものの融点や粘度には関係なく、ミツロウが溶融する温度(48.5°C)付近より急激に放出は速くなる。そして基剤中のミツロウが溶融するまでは、ミツロウがS P結晶をコーティングした状態にあり、これがS P粒子と水との接触を阻害していることが明らかとなった。ミツロウを含むWitepsol H15においてミツロウの融点よりも低い人の体温域である36~42°Cでは、ミツロウの放出抑制効果は温度の影響をほとんど受けず、同じ効果が期待できることが分った。

したがって、SP坐剤ではミツロウと同様に適当なコーティング剤を基剤に配合することにより、基剤からの放出ならびに直腸投与による血中濃度を調節することができ、治療目的に適した坐剤を比較的簡単に調製できる可能性が示唆された。

論文の審査結果の要旨

小児科領域における解熱鎮痛の治療は、注射剤に代って坐剤を使用する機会が増加している。ピラゾロン系医薬品のスルピリンを含有する市販坐剤の物理化学的性質および家兎に投与した場合の体内動態について検討した。生物学的同等性の点で問題のある製品が市販されていることが分った。その原因を検討する過程で、主薬の坐剤からの放出性に影響する因子が明らかとなった。本研究は薬剤学領域において高く評価されるものである。