



坐剤という剤形

山 崎 勝*

今から20年以上も昔の話である。阪大病院薬局の製剤室にドイツから小型万能製剤機が届いた。使ってみると、さすがはドイツ製、いろいろの製剤にその威力を発揮した。なかでも、坐剤が一度に100個以上もつくれるのには、みんな驚いた。

「阪大病院で1年間に使う坐剤がいっぺんにできるやないか！」

「ドイツ人ゆーたら、痔が多いんやなあ。」ということで、大笑いになった。当時の日本では、坐剤は痔の薬という認識しかなかった。まさか欧米で坐剤を全身作用の薬として使われているとは、誰も気がつかなかったのである。

それから十数年が過ぎた。遅ればせながら日本でも鎮痛下熱薬の坐剤が製造されはじめた。当初は使うのをためらっていた患者も、確かに痛みがとれ、熱がさがるものだから、しだいに抵抗なく使用するようになった。そのころ、都会のあちこちに住宅公団の団地ができ、ついでマンションが続々と建てられた。私は、この高層住宅における洋式トイレの採用が、坐剤の普及に一役かっているとらんでいる。

パスに乗り遅れまいと、どの製薬会社も坐剤の製剤化に力を入れた。外国ではあまり例のない制ガン薬、抗生物質、抗テンカン薬、墮胎薬などの坐剤が考案された。なかには直腸から吸収されない薬を、強烈な吸収促進剤を使い、無理矢理に吸収させようという試みもあった。それに対して私が批判的な一文¹⁾を書いたところ、思いがけない方々から手紙を戴いてびっくりした。なかでも、国立衛生試験所の薬品部長がわざわざ訪ねて来られて、いろいろ私の意見を聞かれたのには、まったく恐縮した。

*山崎 勝 (Masaru YAMAZAKI), 大阪大学薬学部, 薬剤学教室, 助教授, 薬学博士, 生体薬剤学

ところが、熱しやすく冷めやすい国民性のゆえか、学会であれほど多かった坐剤に関する研究発表も、ちかごろでは影をひそめるようになった。こういうときにこそ基本的な坐剤の研究を行ない、5年10年後に役立てば、と私は考えている。坐剤なんて簡単な剤形と思われていたが、追究していくと、意外に複雑な要素を含むことが明らかになってきた。また文献を読んでもみると、坐剤投与により薬物の血中濃度をいかにして高くするかの報告ばかりが目立ち、基礎的研究はないがしろにされていたことが分かった。

坐剤はワックス状の塊のが多い。この中に主薬がねりこまれている。普通、ワックスを融解させておき、粉末状の主薬を加え、混合する。このとき、主薬がワックスに溶けてしまうと、その濃度分布に関しては問題がない。主薬が溶けない場合は、その粉末が懸濁したままのワックスをプラスチック製の型（モールド、またはコンテナという。包装もかねている）に流し込み、冷やして固める。主薬の結晶の粒子径が大きいと、坐剤の下部ではその含有率が高くなっているのではないかと、市販のスルピリン坐剤を調べてみたら、案の定そうだった（表1）。乳児には坐剤を半分に切って使うことがある。こういう製品の下部を使用すると、薬効が強く表われすぎる危険性もある。またそういう製品はロット全体の含有量偏差も大きいことが明らかとなった。私達の実験²⁾では、ワックスの温度、冷却速度などにより多少の違いはあるが、主薬は200号ふるい（目開き75 μm ）を通したものをを用いると、比較的均一に分散した坐剤が得られた。

アミノピリンは、ワックスの融点よりやや高い温度では、ワックス（以下、油脂性基剤という）に溶けない。粒子径の異なるアミノピリン原

表1 市販スルピリン坐剤 (100mg/sup.) の主薬含有量

製品	重量 (g)	粒子径 (μm)	含有量 (mg)	上部含有率 (mg/g)	下部含有率 (mg/g)
A	1.003 \pm 0.006*	30~150**	97.4 \pm 9.5***	116.7 \pm 13.3***	77.7 \pm 5.4***
B	0.997 \pm 0.009	20~120	100.5 \pm 12.7	119.8 \pm 19.1	81.2 \pm 8.5
C	0.931 \pm 0.007	10~50	99.7 \pm 2.8	105.1 \pm 3.4	104.2 \pm 2.5
D	1.214 \pm 0.005	8~50	98.6 \pm 1.2	82.2 \pm 1.0	80.5 \pm 1.2
E	1.180 \pm 0.005	8~40	96.8 \pm 2.3	81.7 \pm 1.3	82.1 \pm 2.2
F	0.943 \pm 0.005	3~20	98.4 \pm 2.0	105.5 \pm 3.4	103.4 \pm 1.1
G	0.957 \pm 0.003	2~10	99.3 \pm 1.5	103.8 \pm 1.6	103.6 \pm 1.7

* 10サンプルについて測定, 平均値 \pm 標準偏差

**顕微鏡写真によるおよその粒子径

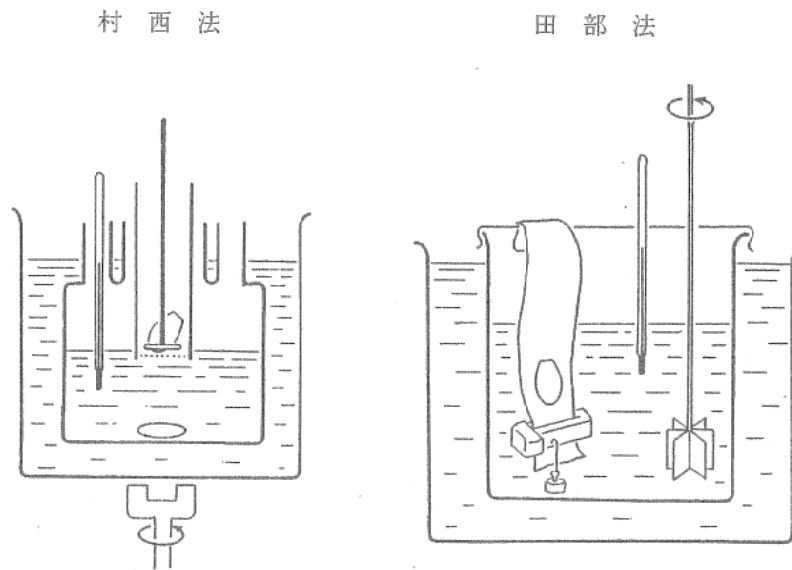
***5サンプルについて測定, 平均値 \pm 標準偏差

図1 坐剤の放出試験器

末を用意し, その50mgを38~40℃に加温した油脂性基剤 (Witepsol H 15[®], 飽和脂肪酸C₁₂~C₁₈のトリグリセリド, 融点33.5~35.5℃)0.8mlに懸濁させ, 冷却固化し, 成型した. 一方, この油脂性基剤を60℃以上に加熱し, アミノピリンを加えてよくかき混ぜると, 完全に溶解する. これも同様に成型した. 経口投与剤と異なり, 坐剤はまだ放出試験法が日本薬局方に記載されていない. 現在, 村西法や Thomas 法を改良した田部法などがよく実験に採用されている. 前者⁴⁾はプラスチック製の筒の底にミリポアフィルターをはめこみ, この上で坐剤をかきまわし, 主薬の外液への放出を測定する (図1左). 後者^{3,5)}はセロファンチューブに坐剤を入

れ, 緩衝液中に浸し, その外液への放出をみる方法である (図1右). 調製したアミノピリン坐剤をこの2つの方法で試験したところ, まるで逆のデータが得られた. 村西法では粒子径の大きいほど放出が速かったが (図2), 田部法では主薬が基剤に溶けているのが最も速く, 以下粒子径の小さい順であった (図3)³⁾.

この坐剤をウサギに投与し, その血漿中薬物濃度を測ってみた (図4). 粒子径の小さい坐剤ほど最高血漿中濃度に到達するのが速いことが分かった³⁾. この点に関しては田部法のほうがよく適合している. 主薬が基剤に溶けた坐剤は吸収がよくない. これについては村西法のほうが即している.

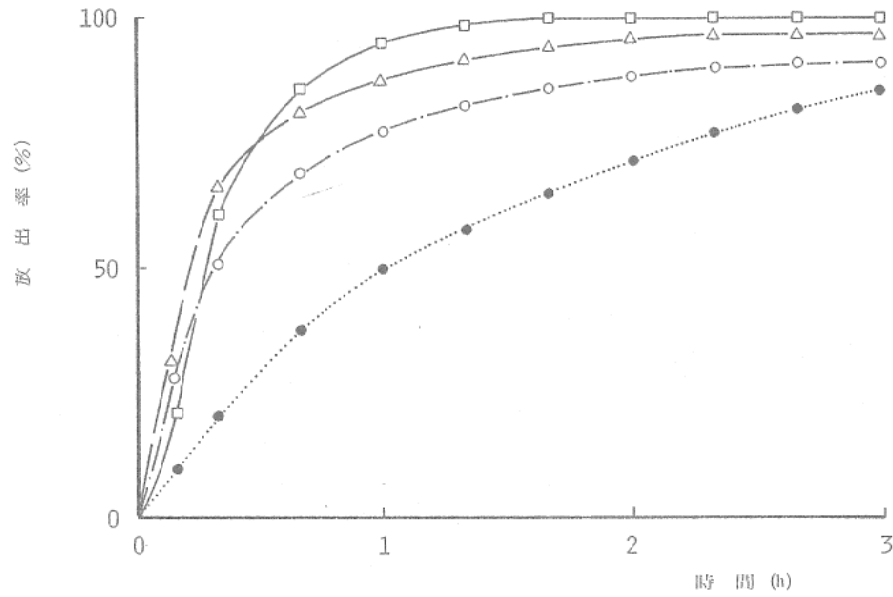


図2 村西法によるアミノピリン坐剤放出試験
 粒子径 □ : > 500 μm , \triangle : 180 ~ 300 μm , \circ : < 75 μm , \bullet : (溶解)

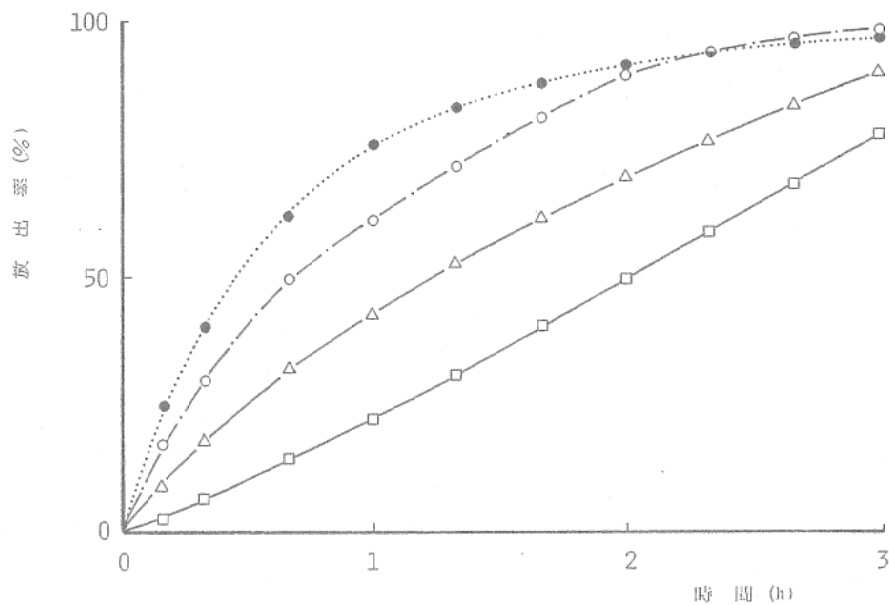


図3 田部法によるアミノピリン坐剤の放出試験
 記号は図2と同じ

油脂性基剤は体温でとろけ、挿入しやすいという特長があるが、夏にはべとついて扱いにくいという欠点がある。水溶性基剤（ポリエチレングリコールがよく使われる）は直腸内の分泌液に溶けて、主薬を放出する。融点は50℃以上

なので、冷蔵庫保存の必要もない。また私達の実験でも、一般に水溶性基剤を使った坐剤は主薬の吸収性が良い。図5左はアミノピリン坐剤の例⁹⁾である。こういう坐剤を投与すると、刺激性をうったえる患者がいる。その吸水性が原

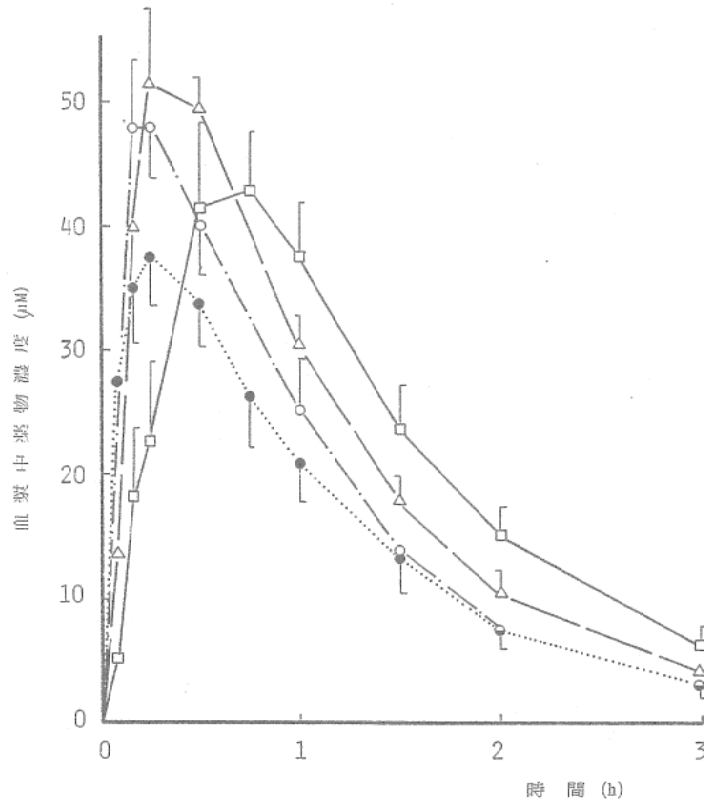


図4 アミノピリン坐剤 (50mg/sup.) を投与したウサギにおける血漿中薬物濃度
記号は図2と同じ。5例平均、縦線は標準誤差を表わす

因であろう。また粘膜を刺激することにより、吸収を促進している可能性もある。

この両者の特長を生かした坐剤を作ろうと、トリグリセリド (ファーマゾール B 115[®]) とポリエチレングリコール4000の等量に、ブロックポリマー型非イオン性界面活性剤 (ユニルーブ70 DP -950 B[®]) を5~20%を加えて三成分系基剤 (乳剤性基剤) を調製した。主薬にはアミノピリンを使った。図5右のようなデータ⁵⁾ が得られた。界面活性剤の量が多くなると、吸収が悪い。この機構については今のところはっきりしない。しかし、こういう基剤を上手に選ぶことにより、急いで最高血漿中濃度に到達したい薬物、比較的低濃度を長時間保ちたい薬物などに適した坐剤が設計できると思う。

薬物が直腸粘膜より吸収される際に影響を及ぼす因子を表2に掲げた。これらの因子がからみ合うものだから、直腸吸収の予測はむずかしい。放出試験と吸収実験とが一致しにくいのも、

そのためであろう。

薬物を、生体膜を通して体内に吸収させるには次のようなルートがある。

①消化管粘膜 最も自然な投与方法で、吸収量も多い。消化液に不安定な薬物や、胃腸障害を起こす薬物には向かない。

②口腔粘膜 門脈を通らず循環血に入るルートとして期待されたが、予想外に胃に流れ込んでいる量が多いことが分かった。

③直腸粘膜 吸収面積は200~400cm²くらいだが、経口投与に次いで多量の薬物を吸収できる。

④鼻粘膜 吸収量は少ないが、吸収は速い。長期連続投与には適さないと思う。

⑤皮膚 面積が広く、目で見ることができる。面積あたりの吸収量は少なく、吸収速度は遅い。

このほか陰粘膜、眼粘膜、肺胞なども考えられる。このように並べてみると、直腸投与は比較的安全で、手軽な投与方法といえる。また小腸のように分泌液が多くないから、わずかの吸

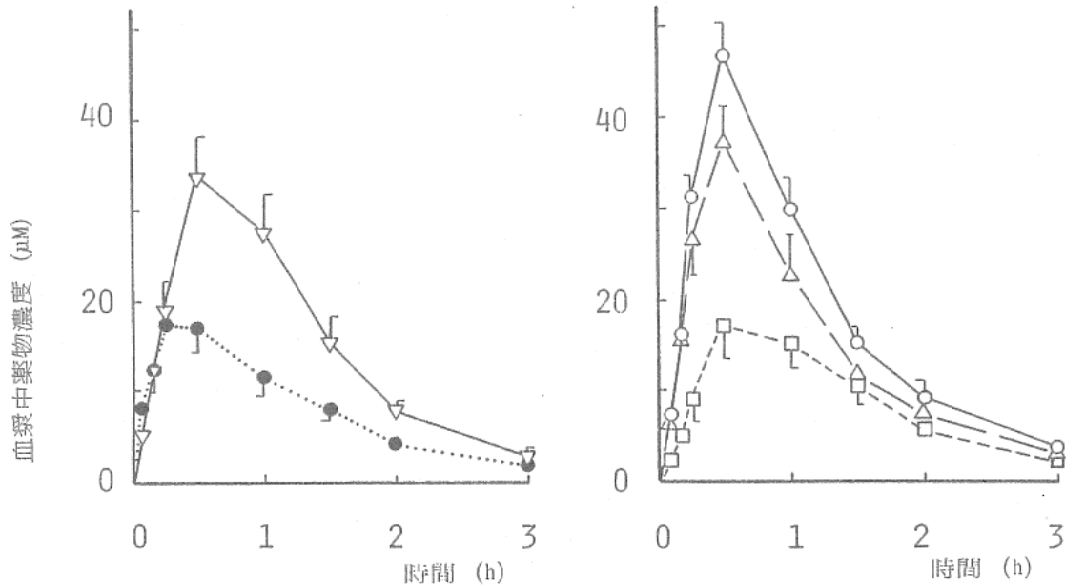


図5 アミノピリン坐剤 (50mg/sup.) を投与したウサギにおける血漿中薬物濃度
 基剤 ●: トリグリセリド, ▽: ポリエチレングリコール4000
 ○: 三成分系 (界面活性剤 5%), △: 同 (10%), □: 同 (20%)
 6 例平均, 縦線は標準誤差を表わす

表2 直腸吸収に影響を及ぼす因子

主薬	基剤	添加剤	直腸
粒子径	融点	融点	動物種差
溶解度	結晶多形	吸収促進性	分泌液
pKa (イオン化率)	吸水性	ミセル形成	pH
分配係数	粘度	溶解性促進	痔疾患
分子量	硬度	吸着性	排便
用量	収縮率	緩衝能	リンパ移行
粘膜刺激性			

収促進剤を加えることにより, その効果を一層あげることもできる. さらに基剤や添加剤をうまく選ぶことにより, 放出を制御し, 持効性製剤にすることも可能であろう. これからは直腸吸収の特長を生かした坐剤の開発が望まれる.

ここにあげたデータは, 阪大病院副薬剤部長田部和久博士との共同研究の結果であり, 動物実験に関しては当教室の伊藤壯一博士が中心となり遂行されたものである.

最後になりましたが, 発表の機会をお与えくださいました阪大薬学部教授三浦喜温先生にお礼申し上げます.

参考文献

- 1) 山崎 勝: 医薬ジャーナル, 19(12), 87(1983).
- 2) 田部和久, 古市由美, 稲場理恵子, 伊藤壯一, 澤ノ井政美, 山崎 勝, 鎌田 皎: 薬剤学, 44, 184(1984).
- 3) 田部和久, 伊藤壯一, 吉田聡子, 古市由美, 澤ノ井政美, 山崎 勝, 鎌田 皎: 薬剤学, 44, 155(1984).
- 4) 村西昌三, 大久保洋子, 瀬崎 仁: 薬剤学, 39, 1(1979).
- 5) S. Itoh, N. Morishita, M. Yamazaki, A. Suginaka, K. Tanabe, M. Sawanoi: J. Pharmacobio - Dyn., 10, 印刷中(1987).