

薬剤の非同等性に関する研究 (第 9 報¹⁾) インドメタシンの結晶多形と直腸吸収²⁾

横山照由, 梅田常雄, 黒田耕司,^{3a)} 永福尚子, 山本智子, 浅田昌三^{3b)}

神戸大学医学部附属病院薬剤部,^{3a)} 神戸女子薬科大学^{3b)}

Studies on Drug Nonequivalence. IX.¹⁾ Relationship between Polymorphism and Rectal Absorption of Indomethacin²⁾

TERUYOSHI YOKOYAMA, TSUNEO UMEDA, KOJI KURODA,^{3a)} TAKAKO NAGAFUKU, TOMOKO YAMAMOTO and SHOZO ASADA^{3b)}

Hospital Pharmacy, Kobe University School of Medicine^{3a)} and
Kobe Women's College of Pharmacy^{3b)}

(Received March 17, 1979)

Absorption of indomethacin from the rabbit rectum was examined in comparison with the suppositories containing indomethacin polymorphs (α - or γ -form). Rectal suppositories were made with Witepsol H₁₂. Plasma levels of α -form indomethacin was higher than that of γ -form. The commercial product (Inteban suppository) made with polyethylene glycol (PEG) base was also examined. Plasma level of Inteban was similar to that of α -form.

The relationship between the thermodynamic activities of indomethacin polymorphs and their rectal absorption was discussed.

Keywords—indomethacin; polymorphism; rectal absorption; suppository; thermodynamic activity; elimination rate; biological half-time

インドメタシンの経口および直腸投与と吸収の関係についてはすでに多くの報告があり、いずれも吸収量においては十分な bioavailability が期待しうることでほぼ一致している。しかし、吸収速度については直腸投与が経口より遅いとする報告⁴⁾と、反対に直腸が早いとする報告⁵⁾とがあって必ずしも一致していない。また直腸投与は血中濃度のバラツキが経口より少なく、安定した薬効を期待できるとする報告⁶⁾や消化管粘膜刺激が避けられるため、坐薬による直腸投与、あるいは坐薬投与と経口投与の併用が安全であるとする報告⁵⁾もある。インドメタシンを含め、非ステロイド系消炎剤に共通する副作用として胃腸障害(潰瘍, 出血)があり、これらの副作用は多量の投与、高い血中濃度の場合程強く現われるとされている。⁴⁾しかし、その発生機序にはいろいろの説があって一定しておらず、薬物による局所刺激説⁷⁾も有力な説の一つにあげられている。Taylor ら⁸⁾はインドメタシンによる潰瘍は経口投与のみならず、直腸投与でも起ることを報告しており、また坐薬による直腸投与においてもまれに直腸刺激や直腸出血,^{9,10)}ショック死や喘息発作誘発¹¹⁾等も報告されており、さらに適切な副作用の防止法の確立が望まれている。

1) 第 8 報: 黒田耕司, 横山照由, 梅田常雄, 喜多良昭, 小西 明, 黒田 勤, 薬誌, 99, 745 (1979).

2) 第 28 回日本薬学会近畿支部大会において発表, 西の宮, 1978 年 10 月.

3) Location: a) Kusunoki-cho, Ikuta-ku, Kobe; b) 4-19-1, Motoyamakitamachi, Higashinada-ku, Kobe.

4) G. Alvan, M. Orme, L. Bertilsson, R. Ekstrand, L. Palmer, *Clin. Pharm. Therap.*, 18, 364 (1975).

5) L.P.J. Holt, C.F. Hawkins, *Brit. Med. J.*, 1, 1354 (1965).

6) H.P.M. Kerckhoffs, T. Huizinga, *Pharm. Weekblad*, 102, 1183 (1967).

7) J.L.A. Roth, A. Valdes-Dapena, P. Pieses, E. Buchman, *Gastroenterology*, 44, 146 (1963).

8) R.T. Taylor, E.C. Huskisson, G.H. Whitehouse, F.D. Hart, D.H. Trapnell, *Brit. Med. J.*, 4, 734 (1968).

9) D.L. Woolf, *Brit. Med. J.*, 1, 1497 (1965).

10) N. Levy, E. Gaspar, *Lancet*, 1, 577 (1975).

11) 厚生省, “医薬品副作用情報,” No. 15 (1975).

このような局所刺激による副作用の防止には結晶多形を利用し、溶解と吸収速度の速い結晶形を得て、消化管と薬物の接触時間と面積を小さくするのも一つの方法であろう。

インドメタシンに3種の多形のあることは山本¹²⁾によって報告されており、これらのうち実用上問題となるのは α 形と γ 形であるが、Naciazekら¹³⁾はラットを用い、Brodie法による小腸からの吸収を検討し、両者のbioavailabilityには有意の差はなかったと報告している。

直腸投与における多形と吸収の関係を検討した報告は著者らの知る限りないが、さきに著者らはスルファチアゾールの多形について、準安定形に転移の速い結晶と遅い結晶があり、転移の速い結晶においては多形間の熱力学的アクティビティー差は小さく、家兎を用いたその経口投与では吸収に差がないにもかかわらず¹⁴⁾この結晶をWitepsol H₁₂ (以下単にWitepsolと記す)を基剤とする坐薬により直腸投与すると吸収に有意の差が認められることを報告した¹⁵⁾。

本報ではインドメタシンの多形の α 形、 γ 形と直腸吸収との関係について実験を行ない、さらに熱力学的アクティビティー差との関連性を検討し得られた知見を報告する。

実験の部

試料の調製 住友化学工業より提供を受けた試料 (Lot 70747) を用い、山本¹²⁾の方法に準じて結晶多形を調製した。

1) α 形は試料 500 mg を 30% EtOH に熱時溶解、ろ過後、放冷して晶出させた。

2) γ 形は試料 5 g をアセトン-蒸留水 (7:5) の混液に熱時溶解、ろ過後、放冷して得た。

これらの多形はいずれも篩過により粒子径 62—75 μ の範囲に調製した。

結晶多形の同定 多形の同定は赤外吸収 (IR) スペクトル (日立 EPI-G2), X線回折 (理学電機 Geigerflex, Ni-filter, CuK α 線) および DSC (理学電機 8001) により行なった。

Fig. 1 に多形の IR スペクトルを、Fig. 2 に X線回折パターンを示す。また DSC 法により融点は α 形で 153—154°, γ 形は 160—161°であった。これらの結果はいずれも山本の報告¹²⁾と一致した。

坐薬の調製 Witepsol を基剤として、長さ 31 mm, 底部直径 8 mm, 円すい型の坐薬調製器で熔融法により調製した。試料は坐薬 1 個中に 50 mg 含有されるようにした。

坐薬調製時に基剤中で多形が転移しないかどうかは偏光顕微鏡法¹⁶⁾により調べ、転移の起らないことを確認した。

市販品としては Inteban® (基剤ポリエチレングリコール (PEG), 1 個 50 mg 含有) を使用した。

In Vitro 放出試験 放出試験は村西の方法¹⁷⁾にしたがって行なった。すなわち 1/15 M リン酸緩衝液 (pH

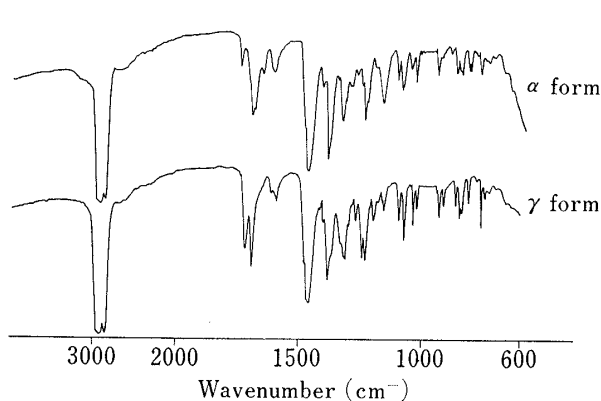


Fig. 1. IR Spectra of Indomethacin Polymorphs in Nujol

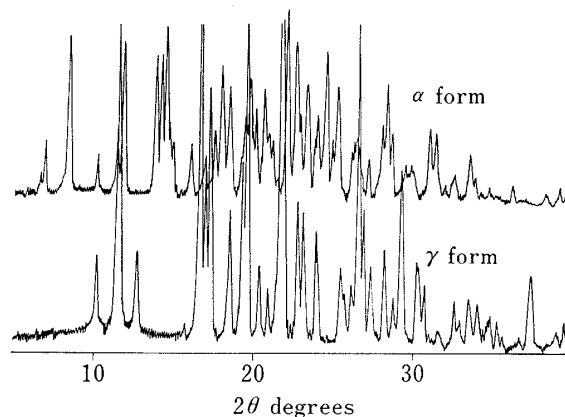


Fig. 2. X-Ray Diffraction Patterns of Indomethacin Polymorphs

12) H. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **16**, 17 (1968).

13) A. Naciazek-Wieniawska, I. Wilczynska-Wojtulewicz, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **27**, 245 (1975).

14) 黒田耕司, 横山照由, 梅田常雄, *薬誌*, **97**, 143 (1977).

15) K. Kuroda, T. Yokoyama, T. Umeda, *Kobe J. Med. Sci.*, **22**, 189 (1976).

16) T. Yokoyama, T. Umeda, K. Kuroda, A. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **26**, 1044 (1978).

17) 村西昌三, *薬局*, **18**, 69 (1967).

7.3) 1.2.1 を入れ、 $40 \pm 0.1^\circ$ に保ったビーカー中に、坐薬を添加した円筒ろ紙 (東洋ろ紙 No. 84) を懸垂させた。放出量はビーカーとフローセルを連結し、分光計 (日立 200-20) により連続的に波長 318 nm で吸光度を測定した。

血中濃度の測定 白色雄性家兎 (2.0—2.5 kg) 6 匹を用い、two way crossover 法で坐薬を投与した。血液試料は投与後一定時間毎に耳静脈より採血し、血漿を遠心分離後、測定までの間冷蔵庫に保存した。血漿中のインドメタシンは Hucker ら¹⁸⁾ の蛍光法により分光けい光光度計 (島津 RF-500) を用い測定した

溶解度測定 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 150 ml を入れ、一定温度に保った 500 ml 三角フラスコ中に、試料を過飽和になる量約 (200 mg) 添加し、80 ストローク/min で振とうした。振とう開始後、一定時間毎に溶液を採取し、0.45 μ の millipore filter でろ過した。ろ液を蒸留水で希釈後、分光計 (波長 318 nm) で吸光度を測定し溶解度を求めた。

結果ならびに考察

インドメタシンの坐薬からの *In Vitro* 放出試験および直腸吸収

坐薬による直腸投与の場合、使用する基剤の種類が主薬の吸収を支配することはよく知られているが、インドメタシンは PEG によく溶け、⁶⁾ 著者らの目的には適しないので乳剤性基剤の Witepsol を用いた。この基剤中ではインドメタシンは結晶状態で分散しており、また坐薬調製等の操作で多形間の転移や粒子径の変化のないことが偏光顕微鏡法で確かめられた。

In vitro の放出試験の結果は、Fig. 3 に示すごとく α 形は γ 形より約 2 倍放出の速いことがわかった。

次に家兎直腸投与の結果について、Fig. 4 に直腸投与後の血中濃度-時間曲線を、Table I にその bioavailability のパラメータを示した。5% 点において有意差検定を行なった結果、Witepsol 基剤を用いた時、 α 形と γ 形では最高血中濃度、AUC とも有意の差が認められ、 α 形が良く吸収されることがわかった。

医薬品の坐薬による直腸投与において、直腸粘膜透過は小腸に比べて単純であり、¹⁹⁾ 基剤中に懸濁している薬物は直腸の分泌液に放出された後、吸収の過程へ入る。直腸粘膜の透過性はいろいろの因子によって支配されることが知られているが、²⁰⁾ 本実験の場合、放出を支配するのは多形間の溶解性の差であり、上述のインドメタシン多形の坐薬からの *in vitro* 放出試験の結果が示すごとくに、 α 形および γ 形の間で吸収に明らかな差を生じたものと考えることができる。

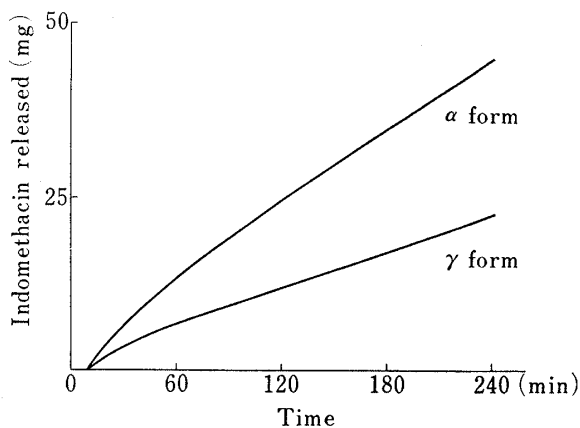


Fig. 3. *In Vitro* Release of Indomethacin Polymorphs α and γ from Suppositories at 40°

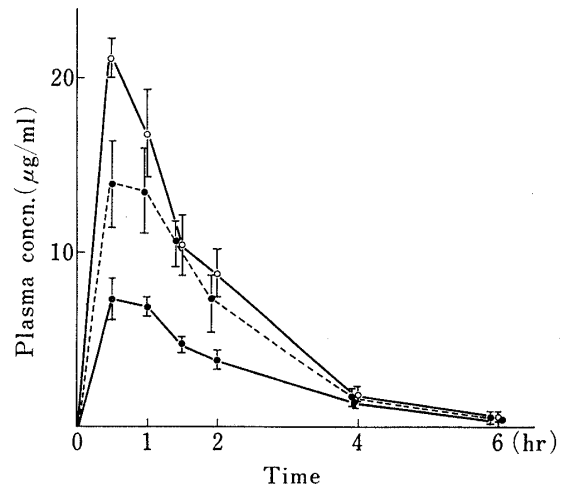


Fig. 4. Plasma Levels of Indomethacin following the Rectal Administration

—○—: α form, —●—: γ form, ---●---: Inteban® (base, PEG).
Points are given the mean \pm S.E. of six experiments.

18) H.B. Hucker, A.G. Zacched, S.V. Cox, D.A. Brodie, N.H.R. Cantwell, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **153**, 237 (1966).

19) 村西昌三, 薬局, **18**, 1199 (1967).

20) 村西昌三, 薬局, **18**, 507 (1967).

TABLE I. Plasma Levels of Indomethacin following the Rectal Administration

Drug administered	Peak time (hr)	Peak levels ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\mu\text{g hr/ml}$)
α form	0.58 ± 0.08	22.6 ± 1.3	39.9 ± 4.5
γ form	0.75 ± 0.10	8.4 ± 0.89	18.2 ± 1.2
Inteban®	0.92 ± 0.14	18.4 ± 2.0	32.3 ± 3.9

AUC was measured until 6 hr after administration.
The values are given as the mean \pm S.E. of six experiments.

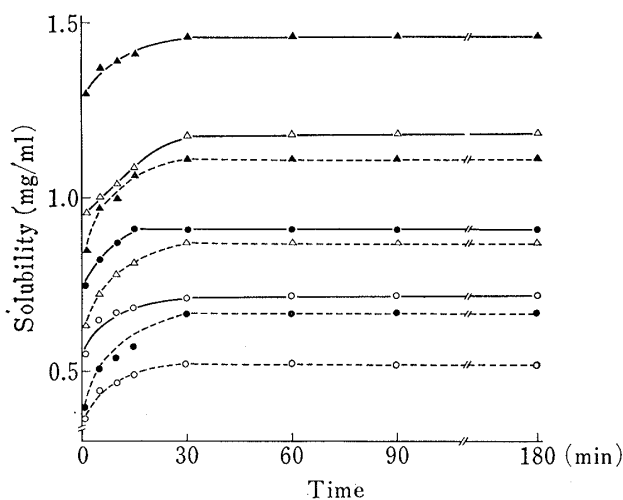


Fig. 5. Solubility Curves for Indomethacin Polymorphs α and γ in 1/15 M Phosphate Buffer Solution at pH 7.0 at Various Temperatures

—: α form, ----: γ form, ○: at 20°, ●: at 25°,
△: at 30°, ▲: at 35°.

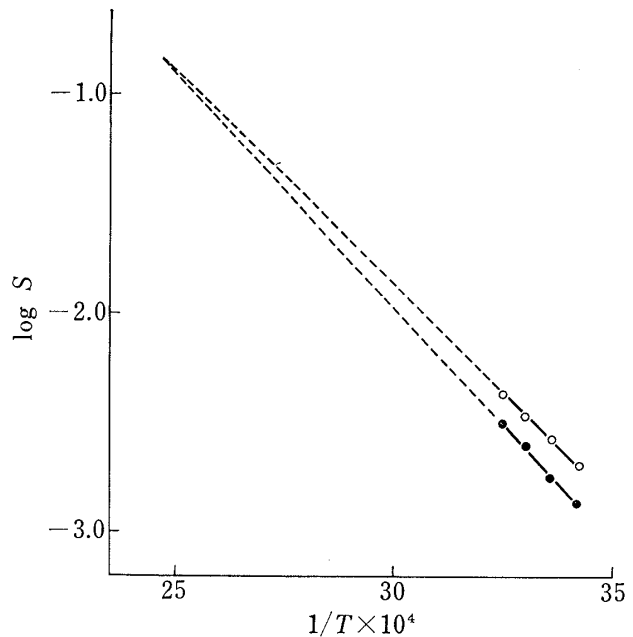


Fig. 6. Van't Hoff's Plot for Indomethacin Polymorphs α and γ in 1/15 M Phosphate Buffer Solution at pH 7.0

S: solubility, ○—○: α form. ●—●: γ form.

次に PEG を基剤とした市販商品についても直腸吸収を測定したが、Fig. 4 に示すごとく、Witepsol 基剤を用いた α 形とでは有意の差は認められなかった。しかし PEG 基剤そのものの局所刺激性が不可避である点を考慮すると、乳剤性基剤を使用する本実験の優位性は考えられる。

溶解曲線と熱力学的アクティビティー

Fig. 5 は α 形、 γ 形の各温度における溶解曲線、Fig. 6 は各溶解度について van't Hoff plots を行なったものである。 α 形、 γ 形もほぼ直線となり、この van't Hoff plots より求めた熱力学的アクティビティーを Table II に示す。

α 形、 γ 形の溶解熱はそれぞれ 8.7 kcal/mol、および 9.3 kcal/mol で、両者のギブスの自由エネルギー差 ΔG として 165 cal/mol を得た。

Aguiar²¹⁾ は多形間の熱力学的アクティビティー差と消化管吸収に関する推論で、自由エネルギー差の少ない場合 (例えばメフェナム酸 $\Delta G = -251$ cal/mol) は多形による消化管吸収に差を生じないであろうと推定している。この推論に従うとインドメタシンの場合 ($\Delta G = 165$ cal/mol) もアクティビティー差は小さいので、多形間の消化管吸収に差がないであろうと推定され、この事は Naciazek¹³⁾ らのラットを用いた小腸からの吸収実験が裏づけている。

21) A.J. Aguiar, J.E. Zelmer, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 983 (1969).

TABLE II. Thermodynamic Values calculated for Indomethacin Polymorphs α and γ

	Transition temperature	Heat of solution kcal/mol	Heat of transition cal/mol	ΔG cal/mol
α form	125°	8.7	620	165
γ form		9.3		

TABLE III. Elimination Rate Constants and Extent of Bioavailability of Indomethacin Polymorphs following Balus Rectal Administration in Rabbits

Drug administered	k (hr ⁻¹)	$t_{1/2}$ (hr)	EBA (%) ^{a)}
α form	0.663 ± 0.015	1.05	126.4
γ form	0.452 ± 0.007	1.53	41.7
Inteban®	0.645 ± 0.012	1.07	100

a) Calcd. by using k ($[AUC]^{0-\infty} + C_{res}/k$).

しかし、前報のスルファチアゾールの場合¹⁵⁾と今回の実験結果を併せて考えると、多形間の熱力学的アクティビティー差の少ない場合でも坐薬による直腸投与では吸収に差を生じることから、Aguiarらの推論は坐薬による直腸吸収には適用されないようである。その原因としては消化管吸収の場合は結晶が消化管液等にふれることによって転移が促進されたり、消化酵素による代謝をうける等、吸収に影響を及ぼす条件が複雑である。これに対して坐薬による直腸吸収の場合は条件が単純であり、このため熱力学的アクティビティーの差がかなり小さい場合でも吸収に差を生じるものと推定される。このことについてはさらに他の薬物の多形を用い実験を続行中である。

多形による吸収率の差異

医薬品が、たとえば消化管内投与や筋肉内注射など一次吸収過程を経て体循環血に吸収移行する場合、薬物投与量 X と血中濃度曲線下面積 $[AUC]$ 間には式 (1) の関係の成り立つことが知られている。²²⁾

$$[AUC] = \frac{FX}{kV_d} \tag{1}$$

ここで F は吸収率、 k は血中消失速度定数、 V_d は分布容量である。分布容量を単位体重 (BW) あたりに換算した値を用いることにし、異なった製剤間の吸収率、 F_I 、 F_{II} を比較するとき、bioavailability は式 (2) で示される。

$$\text{Extent of bioavailability (EBA) (\%)} = \frac{F_I}{F_{II}} \times 100 = \frac{\frac{k_I[AUC]_I}{X_I/BW}}{\frac{k_{II}[AUC]_{II}}{X_{II}/BW}} \times 100 \tag{2}$$

Fig. 7 は血中濃度対数値を時間に対しプロットしたものであり、吸収が完了した以後ではほぼ直線が得られる

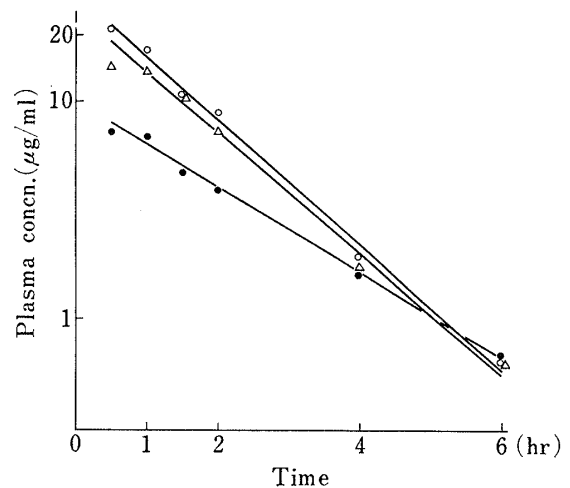


Fig. 7. Semi-logarithmic Plot of Plasma Concentration following the Rectal Administration

○: α form, ●: γ form, △: Inteban®.

22) 鈴木徳治, “薬物のバイオアベイラビリティ,” 薬業時報社, 東京, 1976, p. 207.

ことからインドメタシンは一次速度式にしたがって家兎血中より消失することがわかる。Table III には α 形、 γ 形および市販品に関して、 k 、生物学的半減期、 $t_{1/2}$ および市販品に対する EBA 値を示した。この場合、投与量は各 50 mg、家兎の体重差は無視した。

In vitro 放出試験において、より放出の遅い γ 形について、直腸投与後の血中濃度曲線ではより低い peak, peak 値出現の遅れが認められたが、放出の遅れることが、またより小さい k 値を与える結果となっていることが認められた。

EBA は市販品に比べ、多形の安定形である γ 形は 43% となったのに比し、 α 形は 130% となり、相対的に極めて高い体内血中への吸収移行が認められた。

以上の実験結果をまとめると次のようになる。

1) インドメタシン坐薬による直腸投与の際、基剤に Witepsol を用いたとき、 α 形は γ 形より有意によく吸収され、高い血中濃度が得られる。

2) 熱力学的アクティビティ差と吸収に関する Aguiar らの推論は坐薬による直腸吸収の場合には適用されないようである。

3) Witepsol を基剤とした α 形と、水溶性基剤 PEG 用いた市販製品とでは AUC で吸収に有意差は認められない。しかし、吸収率の観点からは明らかに Witepsol を基剤とした α 形の方が市販品よりも体内血中への吸収、移行において優位であるといえる。

謝辞 試料の提供および文献検索の便宜をうけた住友化学工業 K.K. に感謝します。