

4. ステロイドエアロゾル剤の鼻腔内分布

佐藤良暢（神戸常盤短大）

兵 昇（京都市）

高野 頌、奥田 聡（同志社大）

われわれはすでに鼻用エアロゾル剤の粒度分布および鼻腔内捕集効率の測定についての基礎的研究を試み、新薬剤検定に応用しうる測定法を検討してきたが、今回は噴霧エアロゾルの鼻腔内分布を知る目的で、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を応用した微量定量法を用い、ステロイド・エアロゾルサンプルにつきこれを用いて測定したのでその結果につき報告した。

<方 法>

実験用サンプルとして使用したものは Beclomethasone-17, 21-dipropionate (以下BDと略記)製品2剤すなわち米国 Shering 社製の Aldecin Nasal®(以下A剤と略記)および英国 Allen & Hanburys 社製の Beconase® (以下B剤と略記)である。両者とも、1回定量噴霧中のBD量は50 μ gで同じであるが、1投与量の平均がA剤85mg、B剤32mgと、プロペラントの量が異っている。蒸留水でしめらせた8mm平方の濾紙片をヒト屍体鼻腔より鑄型をとって作成したプラスチック製模型鼻腔の内面20個所に貼付ける。A剤またはB剤を30秒間よく振ったのち、患者使用時の方向に前鼻孔に当てて噴射する。1回噴射30秒後鼻中隔部をとりはずし、部位番号別の小瓶内に濾紙片を移す。この操作を計3回繰返し、同一部位の濾紙片3枚を一部位の測定試料とした。クロロホルムによるBD抽出液各2mlをとり、N₂ガス気流下で溶媒を留去した後、BD純品0.5 μ gを含む内部標準溶液500 μ lを加えよく振り混ぜて試料溶液とする。これと、別に作成したBD標準溶液、夫々50 μ lを、 μ -Bondapak C-18カラムに注入する。試料溶液および標準溶液中のBDのピーク面積比をインテグレーター法により測定し、試料溶液中のBD量を算出した。なお、本定量法の回収率を測定した結果は平均103.7%であった。また、ブランク試験の結果から、濾紙による妨害は認められなかった。本定量法の最低検出感度は0.01 μ gであった。

<結 果>

1回噴霧による分布量は、一部位濾紙片3枚の平均値として算出した(表1)。A剤では、鼻提および対向鼻中隔部(部位12および14)に1回噴霧50 μ gの約2%と最も多く沈着した。以下、これらを一定の沈着量規準の下に図示したものが図1である。ついで、鼻限および対向鼻中隔部(部位13、15)、中鼻道、上鼻道、中鼻甲介付近、下鼻道、下鼻甲介付近の順で、耳管開口部(部位11)にも噴霧量の約0.04%の沈着が認められた。B剤(図2)では、やはり部位12、14の鼻提部および対向鼻中隔部が多く、ついで部位13、15の鼻限および対向鼻中隔部、そして上鼻道、上鼻甲介付近、中鼻道の順であるが、中鼻甲介、下鼻道、下鼻甲介付近の沈着量はごく微量、耳管開口部には全く沈着が認められなかった。

表2は、前回発表したピエゾバランス粉塵計による鼻入口部と後鼻孔における粒子濃度からの鼻腔内捕集効率測定を今回の鼻腔モデルとBDサンプルを用いて行った実験結果であるが、噴射前に30秒間よく振り混ぜた場合の濃度変化量中のBD量をこの方法で求めると、A剤(7.05)とB剤(5.93)の比は1:0.84となり、表1の濾紙20部位1回噴霧時の沈着総量A剤2.3 μ g、B剤1.9 μ gの比1:0.81とよく一致した。

<考 按>

表3は宇田ら¹⁾によるWistar系ラットを用いた³H-labelled BD点鼻投与後の全身 autoradiographyによる radioactivityの体内分布であるが、鼻腔内投与5分後の鼻の皮膚、鼻腔および口腔に存在する放射能の総量が点線で囲んであるが、これが投与量の31.5%であって、人体鼻腔モデルによる表2(A剤、well shaken)の30%と近似している。なお、A剤がB剤に比し、このように沈着量、分布範囲ともに大きく出た理由は、プロペラント含量の差のほか、スプレー・アダプターの長さ、形状の差などにもよると考えられ、噴射方向とも併せ、さらに今後実験的に検討したいと考えている。

<文 献>

1) 宇田文昭ほか：応用薬理20(5)：833-847, 1980.

表1 DISTRIBUTION of B.D. in NASAL CAVITY

Admini- stration	Drug	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3 times	ALDECIN	0.27	0.14	0.31	0.08	0.41	0.13	0.05	0.04	0.03	0.05
	BECONASE	0.41	0.19	0.03	0.03	0.06	0.08	0.01	0.01	0.00	0.01
1 time	ALDECIN	0.090	0.047	0.103	0.027	0.137	0.043	0.017	0.013	0.010	0.017
	BECONASE	0.137	0.063	0.010	0.010	0.020	0.027	0.003	0.003	0.000	0.003
Drug	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	計
ALDECIN	0.06	1.81	0.92	1.09	0.48	0.76	0.31	0.02	0.04	0.03	6.95
BECONASE	0.00	1.43	1.27	1.07	0.67	0.30	0.08	0.02	0.02	0.01	5.70
ALDECIN	0.020	0.603	0.307	0.363	0.160	0.253	0.103	0.007	0.013	0.010	2.343
BECONASE	0.000	0.477	0.423	0.357	0.223	0.100	0.027	0.007	0.007	0.003	1.900

(μg) (n = 2)

図1 DISTRIBUTION of B.D. in NASAL CAVITY (ALDECIN Nasal)

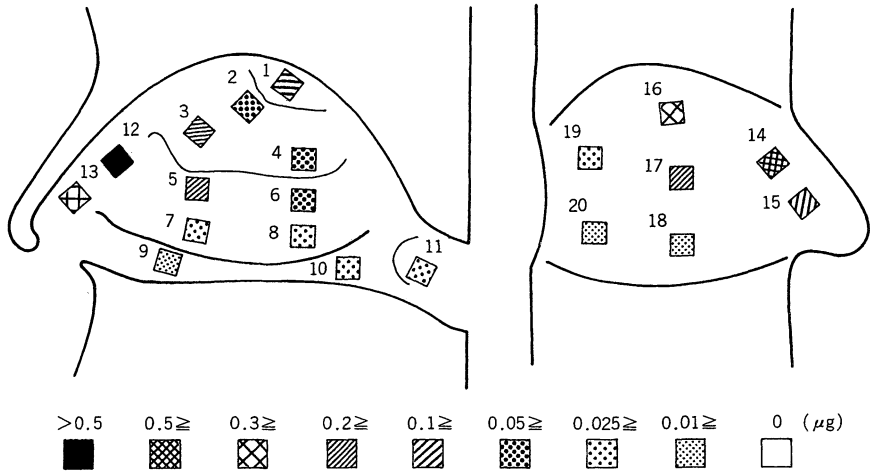


図2 DISTRIBUTION of B.D. in NASAL CAVITY (BECONASE)

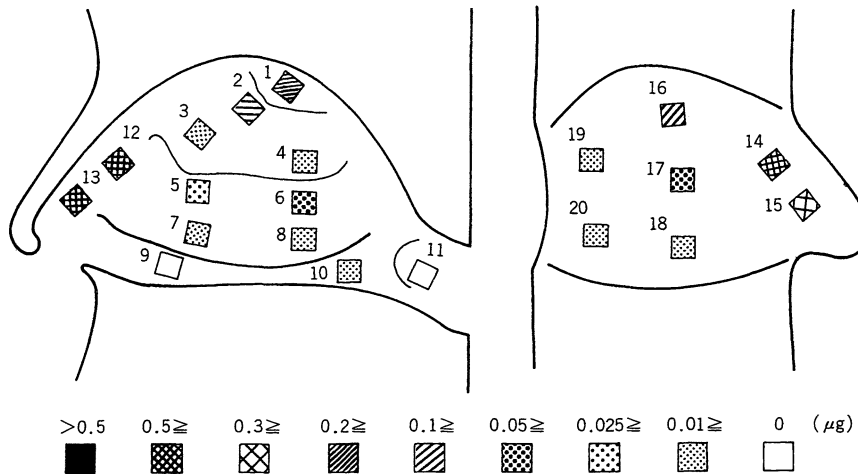


表 2 DEPOSITION

		Well shaken (30 sec.)	Not shaken
ALDECIN	Concentration at Inlet	0.40±0.10 (n = 4)	0.06±0.059 (n = 5)
	Concentration at Outlet	0.28±0.19 (n = 6)	0.04±0.042 (n = 5)
	Collection Efficiency (%)	30.0	33.3
	Difference between Inlet and Outlet	0.12	0.02
	BD in Difference	7.05×10 ⁻⁵	1.17×10 ⁻⁵
BECOMASE	Concentration at Inlet	0.088±0.067 (n = 4)	0.034±0.048 (n = 5)
	Concentration at Outlet	0.05±0 (n = 5)	0.02±0.027 (n = 5)
	Collection Efficiency (%)	43.2	41.2
	Difference between Inlet and Outlet	0.038	0.014
	BD in Difference	5.93×10 ⁻⁵	2.18×10 ⁻⁵

(Mean ± S.D.)

表 3 Distribution of radioactivity in rat organs after intranasal administration of ³H-BD

Organs	Radioactivity	% of dose in each organ					
	Time	5 min.	30 min.	1 hr.	3 hr.	6 hr.	12 hr.
Head		9.80 ± 7.84	9.25 ± 3.49	5.64 ± 0.509	1.64 ± 0.515	0.601 ± 0.188	0.210 ± 0.061
Nose		13.2 ± 2.88	0.516 ± 0.649	0.508 ± 0.274	0.244 ± 0.273	0.013 ± 0.004	0.011 ± 0.004
Washings of nasal cavity		4.01 ± 2.58	1.31 ± 0.182	0.735 ± 0.053	0.414 ± 0.192	0.072 ± 0.025	0.036 ± 0.010
Washings of oral cavity		4.47 ± 1.85	0.637 ± 0.356	0.320 ± 0.049	0.102 ± 0.027	0.040 ± 0.018	0.021 ± 0.010
Trachea		3.23 ± 4.67	0.103 ± 0.068	0.032 ± 0.018	0.009 ± 0.001	0.007 ± 0.003	0.001 ± 0.000
Esophagus		1.56 ± 0.816	0.160 ± 0.056	0.086 ± 0.008	0.031 ± 0.006	0.016 ± 0.006	0.003 ± 0.001
Stomach		1.11 ± 0.662	0.560 ± 0.079	0.344 ± 0.080	0.204 ± 0.047	0.446 ± 0.253	0.015 ± 0.003
Gastric contents		20.6 ± 2.53	29.5 ± 4.11	21.9 ± 6.13	11.6 ± 8.63	4.29 ± 3.11	0.055 ± 0.025
Intestine		0.045 ± 0.017	1.27 ± 0.311	1.95 ± 0.490	4.43 ± 1.85	3.05 ± 0.491	0.594 ± 0.171
Intestinal contents		0.061 ± 0.029	5.69 ± 2.56	15.6 ± 3.27	32.4 ± 1.52	55.7 ± 4.36	37.5 ± 11.3

Data are expressed as mean ± S.D. of three or four rats (body wgt. 193–223g).
Dose of ³H-BD was 1.1–1.3mg/kg (25μCi/head).

(F. Uda. et al.)