ステロイド軟膏からの主薬の放出性 (III)*¹

—放出性におよぼす亜鉛華単軟膏の組成比の影響—

安達秀夫, 大島和夫, 町島 啓
防衛医科大学校病院薬剤部*²

Release of Ingredients from Corticosteroid Ointments (III)*¹—Effect of Constitution Rate of Zinc Oxide Ointment
on Release of Corticosteroid from Ointment Bases—

HIDEO ADACHI, KAZUO OSHIMA, and HIRAKU MACHIJIMA
Department of Pharmacy, National Defense Medical College Hospital*²

(Received June 23, 1987)

The effect of the constitution rate of zinc oxide ointment (ZO) in the various mixtures of Rinderon DP ointment (RDPO) and ZO on the release of betamethasone dipropionate (BM-DP) was studied. Zinc oxide was added in the concentrations of 0, 10 and 20% to the vehicle of beeswax and soybean oil, which were mixed in the ratio of 20: 70, 25: 65 and 30: 60, to obtain ZO in nine different concentrations for determination of the viscosity, penetration and extensibility. The release of BM-DP from the ointment containing equivalent volumes of ZO and RDPO were measured by HPLC.

The release of BM-DP fitted well into Higuchi's equation, and was shown to be linear in function against square root of time. The release rate constant (K) was greater for mixtures in any of the aforementioned constitution rates than that for RDPO alone. Furthermore, K increased specifically when the content of beeswax was less, soybean oil greater and zinc oxide content greater. However, there was no correlation between the material value of ZO and the rate constant K, suggesting that this increase is attributable to the interactions of constituents of ZO.

As a result, it was suggested that the therapeutic effect might be expected of ZO containing 10 to 20% of zinc oxide, as it retained the physical integrity as an ointment and allowed good release of steroids when mixed with a steroid ointment.

Keywords—Release; Higuchi's equation; constitution rate of zinc oxide ointment; betamethasone dipropionate

緒 言

副腎皮質ホルモン(ST)軟膏は、皮膚科領域において欠かすことのできない治療薬である。当院皮膚科では、市販 ST 軟膏と亜鉛華単軟膏(ZO)との混合軟膏が多く処方され、先に著者らは、これら混合軟膏中の ST の放出量は市販 ST 軟膏単独よりも多く、また、この時の放

出量の増加率は ST 軟膏の基剤の違いや混合比率によって異なることを報告^{1,2)}したが、ZO の組成比率の違いによる ST の放出量の変動は検討されていない。

そこで、今回、組成比を変えた 9 種類の ZO を調製し、ST 軟膏と各種 ZO を混合した軟膏からの ST の放出量の変動とその要因について検討した。

実 験 の 部

1. 試 料

ST 軟膏はリンデロン DP 軟膏 (RDPO) を、また、

*¹ 日本薬学会第107年会(京都, 1987年4月)で発表。

*² 埼玉県所沢市並木3-2; 3-2, Namiki, Tokorozawa-shi, Saitama, 359 Japan

Table 1. Formulation of Zinc Oxide Ointment (ZO)

Formula No.	Component	Beeswax (g)	Soybean Oil (g)	Zinc Oxide (ZnO) (%)
I		20	70	0
		20	70	10
		20	70	20
II		25	65	0
		25	65	10
		25	65	20
III		30	60	0
		30	60	10
		30	60	20

RDPO の主薬であるジプロピオン酸ベタメタゾン (BM-DP) は塩野義製薬㈱から提供されたものを標準品として用いた。アセトニトリルは高速液体クロマトグラフ用溶媒 (関東化学) を用いた。

実験に用いた ZO は軟膏としての物性を損なわない範囲で、Table 1 に示す基剤組成比率の 9 種類の ZO を調製した。

2. ZO の物性試験

9 種類の ZO について物性試験を行った。

a) 粘度

粘度の測定にはビスコテスター (リオン社製, VT-04 型), ローターは 100 から 4000 ポアズの測定範囲をもつ 2 号ローターを用い, 約 90 g の容器に ZO をつめ, その中

に直接 2 号ローターを差し込み 10 秒後の値を求めた。

b) 針入度

針入度の測定にはペネトロメーター (日本油試験工業社製, AN-201 型) を用い, 約 50 g の容器に ZO をつめ, その中に直接 5 g の針を落とし 10 秒後の値を求めた。

c) 展延性

展延性の測定にはスプレッドメーター (離合社製, 419 型) を用い, ZO 0.5 g に 115 g のガラス板をのせ, 10 分後の円の 4 方向の半径を加重平均し, その 2 倍の直径値を求めた。

3. 混合軟膏の調製

RDPO と ZO との混合軟膏からの BM-DP の放出量は等量混合時が一番多いため¹⁾, 実験は等量混合軟膏で行った。なお, ZO は調製後 1 カ月間経過したものを用い, 混合軟膏は主薬及び基剤間の経時変化を考慮して用時製した。

4. BM-DP の定量条件

前報に準じて行った²⁾。

5. 各種混合軟膏からの BM-DP の放出性試験

前報と同じ方法で行った²⁾。

結果及び考察

1. 各種 ZO の物性

各種 ZO の粘度, 針入度及び展延性におよぼす組成比の影響は Fig. 1 に示すとおりである。粘度におよぼす ZO の組成比の影響は酸化亜鉛の配合比が高い場合, すべての ZO に粘度増加がみられ, また, ミツロウとダイ

Fig. 1. Effect of Constitution Rate of ZO on Viscosity, Penetration and Extensibility

○: I, △: II, □: III

(Roman numerals refer to the Table 1)

ズ油の比においてはミツロウの量が多いⅢが一番大きくなった。針入度は酸化亜鉛を加えていない場合、組成比の違いにより差が認められるが、10%, 20%配合した場合には差は減少した。また、酸化亜鉛を10%配合すると針入度は小さくなるが、10%から20%ではほとんど変化しなかった。展延性は酸化亜鉛を10%配合すると小さく

なるが、10%と20%とでは差はない。しかし、ミツロウの量により差が認められた。

2. 混合軟膏からの BM-DP の放出量と時間の関係

RDPO 単独と9種類のZOとの混合軟膏からの BM-DP の放出試験の結果、求められた放出量を Higuchi³⁾ によって提唱された拡散理論より、放出量は時間の平方

Fig. 2. Effect of ZnO Concentration on the Release of Betamethasone Dipropionate from Rinderon DP Ointment (RDPO) Admixed with I
○ : ZnO 0 %, △ : ZnO 10%, □ : ZnO 20%,
□ : RDPO only
(Roman numerals refer to the Table 1)

Fig. 3. Effect of ZnO Concentration on the Release of Betamethasone Dipropionate from Rinderon DP Ointment (RDPO) Admixed with II
○ : ZnO 0 %, △ : ZnO 10%, □ : ZnO 20%,
□ : RDPO only
(Roman numerals refer to the Table 1)

Fig. 4. Effect of ZnO Concentration on the Release of Betamethasone Dipropionate from Rinderon DP Ointment (RDPO) Admixed with III
○ : ZnO 0%, △ : ZnO 10%, □ : ZnO 20%,
□ : RDPO only
(Roman numerals refer to the Table 1)

根に比例するという式にしたがって計算した値をプロットしたものを Fig. 2 から Fig. 4 に示す。RDPO 単独及び ZO の組成比率を変化させた各種混合軟膏共に BM-DP の放出量は直線性を示した。このことは軟膏からの BM-DP の放出が拡散律速で進行しているものと思われた。また、すべての混合軟膏にラグタイムが認められたが、これは、BM-DP が RDPO の基剤に含有されている流動パラフィンと親和性が強く、軟膏表面と放出液との間が定常状態になるまでの時間を要したためと考えられる。

3. BM-DP の放出におよぼす ZO の組成比の影響

Fig. 2, 3 及び 4 に示すように、いずれの場合でも BM-DP の放出は直線性を示した。これらの直線の傾きから放出速度定数 K を求めた (Fig. 5)。

酸化亜鉛の配合比が高い場合、 K は大きくなり、また、酸化亜鉛が同濃度の場合、いずれの濃度においても K はミツロウの配合比の少ない軟膏が大きく $I > II > III$ であった。RDPO 単独と混合軟膏の K を比較すると、酸化亜鉛が配合されていない場合は 6.1 倍から 8.2 倍、10% 配合で 8.4 倍から 9.2 倍、そして 20% 配合で 9.0 倍から 10.5 倍となり、いずれの配合も高い放出率を示した。

結 論

RDPO と ZO との混合軟膏において、ZO の組成比率が BM-DP の放出性におよぼす影響を検討した結果、各軟膏からの BM-DP の放出性は Higuchi の式によく

Fig. 5. Release Rate Constant of Betamethasone Dipropionate from Admixed Ointment Containing Various Constitution Rate of ZO

□ : I, ▨ : II, ■ : III,
▨ : Rinderon DP Ointment only

(Roman numerals refer to the Table 1)

適合し、BM-DP の放出が拡散律速であることが示唆された。

放出速度定数は混合軟膏の方が RDPO 単独に比べ、いずれの ZO の組成比率でも大きくなった。また、ミツロウの量が少なく、かつ、ダイズ油の量が多く、そして

酸化亜鉛が多く含有されているときに増大を示したが、ZO の粘度、針入度及び展延性の物性値は放出速度定数に特に関連性がなく、ZO の組成成分の配合比による影響が大と思われた。

以上の結果、ST 軟膏と各種 ZO との混合軟膏からの ST の放出性は ST 軟膏単独に比べよいことから、酸化亜鉛を10%から20%含有する ZO は軟膏としての物性を損なうこともなく、ST 軟膏と ZO との混合軟膏は临床上、用いることが可能であり、治療効果が期待できることが示唆された。

謝辞 本試験に用いた亜鉛華単軟膏を調製し、提供していただいた吉田製薬㈱に感謝いたします。

文 献

- 1) 安達秀夫, 大島和夫, 黒澤嘉幸: 病院薬学, 13 (3), 143 (1987).
- 2) 安達秀夫, 松本直人, 大島和夫, 黒澤嘉幸: 病院薬学, 13(3), 137 (1987).
- 3) W.I. Higuchi, T. Higuchi: J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 49, 598 (1960).