ポリグリセリン脂肪酸エステルを用いたリファンピシゲル状 軟膏の物理化学的性状^{*1}

安生紗枝子, 松尾直枝, 近藤由利子^{*2}, 三好義明, 田端勇二, 松本宏一^{*3}, 野呂俊一^{*4}

東邦大学医学部附属大森病院薬剤部^{*2}

日光ケミカルズ株式会社^{*3}

明治薬科大学物理化学教室^{*4}

The Characteristics of Physico-chemical Properties of Rifampicin Gels Using Polyglycerol Ester^{*1}

SAEKO ANJO, NAOE MATSUO, YURIKO KONDO^{*2}, YOSIAKI MIYOSHI,

YUJI TABATA, KOICHI MATSUMOTO^{*3}, SHUNICHI NORO^{*4}

Department of Pharmacy, Toho University Omori Hospital^{*3}

Nikko Chemicals Co. Ltd.^{*3}

The Department of Physical Chemistry, Meiji Pharmaceutical College^{*4}

(Received November 2, 1987)

Rifampicin (RFP) gels were prepared with a new gel base consisting of polyglycerol ester (PGE), glycerin and oil. PGE used was decaglycerol ester (DGE) that was a monoester compound of decaglycerin and one of either lauric acid, myristic acid, stearic acid or oleic acid. Oils used were liquid paraffin, isopropyl myristate, isostearyl palmitate, octyl dodecanol and glycerin tri 2-ethyl hexanoate. 24 kinds of RFP gels were obtained by combination of these DGE and oil. These RFP gels were compared for their physico-chemical properties of stability, viscosity, hardness and dissolution rate. The results were as follows:

1. The preparation of RFP gel using a DGE gel base was affected by the kind of DGE and oils used. It was also affected by addition of propylene glycol. 2. The stability of RFP gel was affected by the kind of DGE and oils used and by the addition of propylene glycol. 3. The combination of DGE and liquid paraffin, or glycerin tri 2-ethyl hexanoate was more stable than others. 4. It was predicted that a concentration range of the optimum stable combination of DGE, oil and other additives existed in all RFP gels. 5. It can be assumed that these RFP gels possess the properties of ointment.

Keywords—rifampicin; dosage form design; gels; polyglycerol ester; decaglycerol ester; oil; non-ionic surfactant

リファンピシン (以下 RFP) は強力な抗菌力を有す

る経口の抗結核剤として広く使用される一方、1970年 Czanic ら¹⁾ により行われた RFP の局所療法が注目され、その後、軟膏剤²⁻⁷⁾、点眼剤³⁻¹⁰⁾、注入用ゲル¹¹⁾ など広範囲の剤形が用いられる傾向にある。1972年、青柳ら¹²⁾ が RFP の抗ウイルス作用¹³⁻¹⁵⁾ を局所に応用し、RFP を散布薬として使用して以来、わが国においては RFP 軟膏を带状疱疹に用いた臨床報告が多い。この RFP 軟膏の基剤としてはすべて白色ワセリンが用いられている。しかし、带状疱疹の皮疹が小水疱、膿疱化、痂皮の経過をたどることを考慮すると、白色ワセリン以外の基

^{*1} 本報を「リファンピシンの製剤学的応用」第3報とする。日本薬学会第103年会(東京, 1983年4月)で発表。

^{*2} 東京都大田区大森西6丁目11-1; 11-1, Omori-nishi 6-chome, Ota-ku, Tokyo, 143 Japan

^{*3} 東京都中央区日本橋馬喰町1丁目4-8; 4-8, Nihonbashi Bakuro-cho, Chuo-ku, Tokyo, 103 Japan

^{*4} 東京都田無市谷戸町1丁目22-1; 22-1, Yato-cho 1-chome, Tanashi-shi, Tokyo, 188 Japan

剤の選択が適切と考えられる。

そこで親水性が大でゲル化剤である非イオン型界面活性剤のポリグリセリン脂肪酸エステル¹⁶⁾ (PGE) と油から水分散性多価アルコール中油型非水ゲル¹⁷⁾ を作製し、この新しいゲル基剤を用いて RFP ゲル状軟膏を調製し、それらの物理化学的性状を検討し、若干の知見を得たので報告する。

実験の部

1. 使用薬剤

主薬には RFP (第一製薬), 界面活性剤には日光ケミカルズのデカグリセリン脂肪酸エステル (以下 DGE) のうち、デカグリセリンモノラウレート (以下 D-1-L), デカグリセリンモノミリステート (以下 D-1-M), デカグリセリンモノステアレート (以下 D-1-S) 及びデカグリセリンモノオレエート (以下 D-1-O), 油相には局方流動パラフィン (以下 LP) 及び局方ゴマ油 (以下 SO), 日光ケミカルズのミリスチン酸イソプロピル (以下 IPM), パルミチン酸イソステアeryl (以下 ISP), オクチルドデカノール (以下 OD) 及びトリ2-エチルヘキサン酸グリセリン (以下 GTEH) を用いた。また、多価アルコールとしてグリセリン, 溶解補助剤としてプロピレングリコール (関東化学, 以下 PG) を用いた。なお、基剤調製の原料は市販品をそのまま用いた。

2. RFP ゲルの調製

脂肪酸の異なる4種の DGE と油6種の組み合わせによる24種の処方を用いて RFP ゲルの調製を試みた。あらかじめ界面活性剤及びグリセリンを 70~80°C に加温し、150 rpm 一定で攪拌し、その中に油相を少量ずつ滴下させゲル基剤を調製した。この基剤に 100 メッシュ篩過の RFP を 0.3% 濃度になるように 40°C 以下で加え、RFP ゲルとした。基剤の組成比は DGE 5%, グリセリン 15%, 油 85% 一定とした。なお、PG を添加する場合は界面活性剤及びグリセリンの相に最初の段階で加えた。この組成比はグリセリン 10%, 油 85%, PG 5% で、グリセリンの一部を PG で置き換えた。

3. 温度耐性試験

温度条件 4°C, 25°C 及び 4°C と 40°C を 24 時間毎に循環させる温度サイクル試験により、ゲル基剤の分離状態を肉眼的に 2 週間観察した。なお、試料は調製後、一昼夜経過したゲルを一定量試験管に取り、3000 rpm, 1 時間、遠心脱気したものをを用いた。

4. ゲル中の RFP の分散

界面活性剤に D-1-O, 油相に LP を用いたゲル基剤に PG を添加した場合のゲル中の RFP 分散状態を光学

顕微鏡を用い、倍率 100 倍で観察した。

5. ゲル基剤からの RFP の放出量

溶出試験装置は富山産業坐剤放出試験器を用いた。放出相には 0.05M リン酸緩衝液 (pH 7.0), 放出温度は 37±1°C, 攪拌速度 100 rpm でそれぞれ一定とした。試料相には人工膜として 0.2 µm ミリポアフィルター (SSWO 4700, Millipore) を用い、試料 3.0 g, 回転速度 25 rpm とした。一定時間毎に採取した放出液は日抗基の方法に従い、島津ダブルビーム分光光度計 UV-200S で測定し、あらかじめ作製した検量線より放出量を算出した。

6. 流動特性

E 型粘度計 (東京計器) を用い、ずり速度 1.0 sec⁻¹, 回転数 0.5 rpm 一定下で RFP ゲルの粘度を測定し、37°C, 10 分後の値をセンチポアズ単位で示した。ゲルの硬度は不動工業社レオメーターを用い、アダプター直径 10mm, 荷重 200 g, 速度 5 cm/min で測定し、同様に、37°C における値をグラム単位で示した。

結果及び考察

Table 1 に、界面活性剤と油の各種組み合わせによるゲル化の結果を示した。界面活性剤 D-1-S と油相 IPM の組み合わせでは RFP ゲル化しなかったが、これら以外の組み合わせでは RFP ゲルの調製は可能であった。しかし、PG 添加ではさらに、D-1-L と LP, D-1-L と ISP 及び D-1-O と OD の 3 種の組み合わせが調製不能となった。

Fig. 1 に調製直後のゲル基剤とその基剤を水に入れた直後の状態を示した。この状態から基剤が微細なエマルジョンとなり、水に分散していく性質があることが判明した。

各ゲルの温度サイクル試験の結果を Table 2 及び 3 に示した。4°C, 25°C 一定下保存時ではいずれのゲルも全く変化は見られなかったが、サイクル試験では 96 時間以内に分離及び液状分離するものが見られた。さらに、安定であったこれらのゲルに、PG を添加した場合の影響を見ると、D-1-M と GTEH の組み合わせは調製後、保存温度 25°C で 24 時間以内に、また、D-1-M と LP 及び ISP の組み合わせはサイクル試験 48 時間以内に液状分離が観察された。LP は 4 種の界面活性剤との組み合わせで変化が見られなかったが、PG 5% 添加で D-1-M との組み合わせは不安定となった。最終的には D-1-S と LP, D-1-S と GTEH, D-1-O と LP, D-1-O と IPM 及び D-1-O と GTEH の 5 種類の組み合わせが安定なゲルとして得られ、界面活性剤では D-1-S 及び D-1-O

Table 1. Formulation of RFP Gels

Oils	Surfactants			
	D-1-L ¹⁾	D-1-M ²⁾	D-1-S ³⁾	D-1-O ⁴⁾
Liquid paraffin	x	○	○	○
Isopropyl myristate	○	○	—	○
Isostearyl palmitate	x	○	○	○
Octyl dodecanol	○	○	○	x
Glycerin tri 2-ethyl hexanoate	○	○	○	○
Sesame oil	○	○	○	○

Evaluation

○:Successful —:Unsuccessful x:Unsuccessful by addition of propylene glycol(5%)

1)Decaglycerol monolaurate 2)Decaglycerol monomyristate

3)Decaglycerol monostearate 4)Decaglycerol monooleate

Fig. 1. DPE Gel and DPE Gel+Water

が油との組み合わせが安定であることが示された。D-1-S 及び D-1-O は炭素数は同じであるが、D-1-O が二重結合を有する点が異なり、このことが安定性に何らかの影響があると考えられる。SO については特に分離は見られないが、ゲル表面に環状に濃厚な輪が見られた。

ゲル中の RFP の分散は Fig. 2 に示すように、PG 無添加に比べ PG 添加濃度の増加に伴い分散は良好となり、5%添加では RFP は溶解状態となり均一に分散することが確認された。なお10%添加では調製後、24時間以内に液状分離が見られた。

いずれの条件においても安定であった5種の RFP ゲルについて基剤からの RFP の放出量を Fig. 3 に示した。界面活性剤に D-1-S を用いた場合、油相の違いにより放出量に大きな差は認められなかったのに対し、D-1-O と IPM の組み合わせでは5時間後に LP の約1.5倍の放出量が認められた。また、GTEH では D-1-S 及び D-1-O の影響はほとんど見られないのに対し、LP で

Fig. 2. Dispersion of RFP by Propylene Glycol

Fig. 3. RFP Release from Various Gel Bases Prepared with Decaglycerol Ester and Oil

●: Liquid paraffin, ▲: Glycerin tri 2-ethyl hexanoate, ■: Isopropyl myristate

Table 2. Stability of RFP Gels

Oils	Surfactants			
	D-1-L ¹⁾	D-1-M ²⁾	D-1-S ³⁾	D-1-O ⁴⁾
Liquid paraffin	○	○	○	○
Isopropyl myristate	x	x	—	○
Isostearyl palmitate	○	○	x	x
Octyl dodecanol	x	x	x	○
Glycerin tri 2-ethyl hexanoate	x	○	○	○
Sesame oil	x	x	x	x

Evaluation(in a cycle test,at a temperature ranging from 4°C to 40°C during two-week test periods)

○:No change, x:Visible change, —:Unsuccessful

Table 3. Stability of RFP Gels by Addition of Propylene Glycol

Oils	Surfactants			
	D-1-L ¹⁾	D-1-M ²⁾	D-1-S ³⁾	D-1-O ⁴⁾
Liquid paraffin	—*	x*	○	○
Isopropyl myristate	x	x	—	○
Isostearyl palmitate	—*	x*	x	x
Octyl dodecanol	x	x	x	x*
Glycerin tri 2-ethyl hexanoate	x	x*	○	○
Sesame oil	x	x	x	x

Evaluation(in a cycle test,at a temperature ranging from 4°C to 40°C during two-week test periods)

○:No change, x:Visible change, —:Unsuccessful, *: by addition of propylene glycol(5%)

- 1)Decaglycerol monolaurate 2)Decaglycerol monomyristate
3)Decaglycerol monostearate 4)Decaglycerol monooleate

は界面活性剤による放出量の差が若干見られた。

粘度及び硬度は Table 4 に示した。一般に極性の低い油の方が高い粘度を示す傾向があるが、この新しいゲル基剤においても極性の低い LP の方が極性の高い GTEH より高い粘度を示した。また、粘度の高いもののほど高い硬度を示した。

ポリグリセリンとその脂肪酸のエステルによって得られた界面活性剤はポリグリセリンの分子量の増大とともに分散力が増大することが報告されている¹⁸⁾。今回用いた DGE はポリグリセリンの縮合度が10であるデカグリセリンとラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸及びオレイン酸のモノエステルがグリセリンと結合した非イ

オン型界面活性剤である。これらの界面活性剤は油との組み合わせでゲル基剤の調製が可能であることが示された。このゲル基剤は非水であるが水に分散する特徴を有し、このゲル基剤が界面活性剤及びグリセリン中に油が微細に取り込まれた多価アルコール中油型の非水ゲルであることも確認した。これら基剤から得られた RFP ゲルの若干は温度耐性試験で液状分離を認めたが、この傾向は界面活性剤、油及び添加剤の影響により異なり、他の一般の軟膏の調製に見られるように、界面活性剤、油及び添加剤の安定な組み合わせ範囲があることが予測された。非水性ゲル基剤として脂肪アルコール及び PG によるFAPGゲル基剤が報告¹⁹⁾されるが、今回用いたDGE

Table 4. Rheological Properties of RFP Gels

Combination of surfactant and oil	Viscosity ¹⁾ ($\times 10^2$, cp)	Hardness ²⁾ (g)
D-1-S ³⁾ : LP ⁵⁾	5850	34.60
: GTEH ⁶⁾	2200	10.46
D-1-0 ⁴⁾ : LP	5485	31.13
: IPM ⁷⁾	1415	6.73
: GTEH	3845	18.73

1) Shear rate 1.0 sec⁻¹, 0.5rpm, at 37°C

2) Load 200g, Velocity 5cm per minute

3) Decaglycerol monostearate

4) Decaglycerol monooleate

5) Liquid paraffin

6) Glycerin tri 2-ethyl hexanoate

7) Isopropyl myristate

基剤は水分散性である特徴とともに、ある組み合わせ濃度においては透明性を有し、使用感がよいことも確認した。軟膏における基剤の選択は病巣面への影響、刺激性あるいは主薬の安定性などの点を考慮することが重要である。軟膏中の RFP の安定性についての報告^{20,21)}は少ないが基剤により影響される。今後これら RFP ゲルの製剤学的検討をさらに加えることにより軟膏として使用可能と考えられる。

結 論

1. RFP ゲルの調製は DGE の種類と油の組み合わせ及び PG の添加により影響した。
2. RFP ゲルの保存温度に対する安定性は界面活性剤、油及び添加剤の種類により異なり、各界面活性剤は油相が LP あるいは GTEH の場合安定性が高かった。
3. ゲル組成比には界面活性剤、油及び添加剤の安定な組み合わせ範囲があることが予測された。
4. DGE 基剤から調製した RFP ゲルは軟膏として使用可能であることが示唆された。

引 用 文 献

- 1) P. Czanic, L. Levendel : *Prax. Pneumol.*, **24** (12), 764 (1970).
- 2) 前川嘉洋, 小野友道, 藤原邦彦 : *西日本皮膚*, **35** (2), 153 (1973).
- 3) 秋吉 要, 高橋佳代子 : *臨床と研究*, **50** (10), 3068 (1973).
- 4) 清水順也 : *臨床*, **29**(5), 407 (1975).
- 5) 矢代昭夫, 末次敏之, 森川孝雄, 島本正宏, 斎藤真理子 : *昭和医学会雑誌*, **36**(3), 267 (1976).
- 6) 高屋通子, 庄司紘史 : *臨床と研究*, **53**(12), 3816 (1976).
- 7) 清水順也, 平田摂子 : *西日本皮膚*, **44**(5), 864 (1982).
- 8) 三国政吉, 大石正夫, 高橋篁子, 滝沢 元 : *眼臨*, **65**(3), 239 (1971).
- 9) 庭山直子, 滝沢 元, 大石 正夫 : *眼臨*, **66**(5), 462 (1972).
- 10) S. Darougar, B.R. Jones, N. Viswalingam, J. Allami, D. Minassian, M.A. Farahmandian and A. Houshmand : *Br. J. Ophthalmol.*, **64**, 37 (1980).
- 11) 安生紗枝子, 松尾直枝, 近藤由利子, 野呂俊一 : *病院薬学*, **13**(5), 293 (1987).
- 12) 青柳昭雄, 鳥飼勝隆, 五味二郎 : *日本医事新報*, 第2491号, 1972年.
- 13) J.H. Subak-Sharpe, M.C. Timbury, and J. F. Williams : *Nature*, **222**, 341 (1969).
- 14) E. Heller, M. Argaman, H. Levy, and N. Goldblum : *Nature*, **222**, 273 (1969).
- 15) B. Moss, E.N. Rosenblum, and E. Katz : *Nature*, **224**, 1280 (1969).
- 16) U.S. Pat., 3,341,465.
- 17) 特開昭 56-37040.
- 18) 吉野道夫, 池田哲夫, 向井繁夫, *工業化学雑誌*, **68**(11), 2101 (1965).
- 19) U.S. Pat., 3,592,930, July 13 (1971).
- 20) A.A. Kassem, E.S.A. Ibrahim, I.A. Attia, S.I. Mohamed : *Ind. J. Pharma. Sci.*, **42**(3), 84 (1980).
- 21) 一川鶴宏, 直良浩司, 板倉忠則, 馬淵和英, 片桐義博, 山崎昭二, 野津芳正, 大塚昭雄 : *病院薬学*, **13**(3), 163 (1987).