[薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
106 (2) 176-182 (1986)]

W/O 型抗炎症エマルジョン製剤のコロイド化学的安定性に関する誘電的研究¹⁻⁵⁾

金子英雄,* 広田貞雄

第一製薬株式会社 中央研究所

Dielectric Studies of Colloid-Chemical Stability of W/O Type Anti-inflammatory Emulsive Preparations¹⁻⁵⁾

HIDEO KANEKO* and SADAO HIROTA

Pharmaceutical Formulation Research Center, Research Institute,
Daiichi Seiyaku Co., Ltd., 16-13, Kitakasai 1-chome,
Edogawa-ku, Tokyo, 134, Japan

(Received September 21, 1985)

The purpose of the present study was to develop the W/O type anti-inflammatory emulsive preparation with the high volume fraction of dispersed phase and high colloid-chemical stability.

The dielectric measurement was used to evaluate the degree of particle aggregation of W/O emulsion during preparation or storage. It was found that the values of limiting dielectric constant at low frequency, ϵ_l , increased or decreased and parameter of distribution of relaxation frequencies, α , decreased with the rotation time of paddle- and homomixer during preparation. During the storage test, in the case of W/O type emulsive preparation whose surfactant concentration was low, the value of ϵ_l became larger with storage time and soon the W/O emulsion separated into two phases. It was considered that the particle aggregation progressed and particle coalescence gave rise to in the W/O emulsive preparation. The W/O emulsion prepared with the sorbitol solution was colloid-chemically more stable than with water alone. This stabilizing effect may be due to the orientation of sorbitol molecules onto the interface between dispersed particles and oil phase.

Keywords—anti-inflammatory drug; interfacial polarization; dielectric relaxation; dielectric measurement; colloid-chemical stability; particle aggregation; W/O type emulsion

結 言

W/O 型エマルジョンは W/O 型エマルジョンに比較して、皮膚における脱水和の防御⁶⁾や皮膚の柔軟性の維持の点で優れているといわれている。このことは特に、角質層の水和が薬効面に影響を与える合成副腎皮質ホルモン含有のエマルジョン製剤⁷⁾を開発するにあたっては、製剤設計上有利と考えられる。しかし、この W/O 型エマルジョンにはベタツキ、油っぽさといった使用感上の欠点があり、その欠点を除くために高い分散相比率をもつ W/O 型エマルジョンが望まれる。また、エマルジョンの凝集、クリーミング、2 相分離は主薬の含量不均一を来すので、これらの変化をそのごく初期のうちに検出することは安定性予測のために必要なことである。特に含量偏析が重大な結果を招く恐れのある合成副腎皮質ホルモン含有のエマルジョン製剤では、エマルジョン粒子の分散状態の変化を予測することは極めて重要である。

エマルジョンのコロイド化学的安定性を調べる方法としては、室温に静置してエマルジョンの粘性や粘弾性の経時変化をみる方法^{8,9)}、高温、低温に保存して、合一速度をみる方法¹⁰⁻¹⁴⁾あるいはエマルジョンを遠心分離して、凝集の最終段階の情報を得る方法^{15,16)}がある。しかしこれらの方法は安定性の判定について一定の基準がなく、またエマルジョンの安定性の予測に特に重要な微少凝集の早期検出は不可能である。今回、W/O 型抗炎症エマルジョン製剤の早期における微少凝集の程度の数量的評価を誘電的手法を用いて行った。この誘電的手法に

においては、実測値と分散粒子の凝集がない場合の値(理論値)とのかい離の大きさが凝集度と関係しており、このかい離の大きさを調べるにより、製造時及び保存時の W/O 型エマルジョンの分散状態を把握することができる。

理 論 の 部

記号

ϵ^* : 複素誘電率

ϵ : 誘電率

ϵ_p : 分散相の誘電率

ϵ_m : 連続相の誘電率

ϵ_h : 誘電率の高周波収れん値

ϵ_l : 誘電率の低周波収れん値

κ : 導電率 (U/cm)

κ_p : 分散相の導電率 (U/cm)

κ_m : 連続相の導電率 (U/cm)

ϕ : 分散相の体積分率

f : 測定周波数 (Hz)

f_0 : 緩和周波数 (Hz)

τ : 緩和時間 (s) $\tau = \frac{1}{2\pi f_0}$

ω : 角周波数

γ : 誘電損失

$$\gamma = \frac{\kappa}{\omega \epsilon_v} = \frac{\kappa}{f} \times 1.7975 \times 10^{12}$$

$$(\epsilon_v = 8.8541 \times 10^{-14} \text{ F/cm})$$

j : 虚数単位 $\sqrt{-1}$

α : 緩和周波数の分布の広さを示すパラメータ

1. Wagner 理論¹⁷⁾

$$\epsilon = \epsilon_h + \frac{\epsilon_l - \epsilon_h}{1 + (\omega\tau)^2} \quad (1)$$

$$\gamma = \frac{\kappa_l}{\omega \epsilon_v} + \frac{(\epsilon_l - \epsilon_h)\omega\tau}{1 + (\omega\tau)^2} \quad (2)$$

$$\epsilon_h = \epsilon_m \frac{\epsilon_p + 2\epsilon_m + 2\phi(\epsilon_p - \epsilon_m)}{\epsilon_p + 2\epsilon_m - \phi(\epsilon_p - \epsilon_m)} \quad (3)$$

$$\epsilon_l = \epsilon_m \frac{1 + 2\phi}{1 - \phi} \quad (4)$$

$$f_0 = \frac{\kappa_p(1 - \phi)}{\epsilon_p + 2\epsilon_m - \phi(\epsilon_p - \epsilon_m)} \times 1.7975 \times 10^{12} \quad (5)$$

2. Cole と Cole の実験式¹⁸⁾

$$\epsilon^* = \epsilon - j\gamma = \epsilon_h + \frac{\epsilon_l - \epsilon_h}{1 + (jf/f_0)^{1-\alpha}} \quad (0 < \alpha < 1) \quad (6)$$

実 験 の 部

1. 試料 本報で用いた合成副腎皮質ホルモンであるジプロピオン酸ベタメタゾンは、市販品よりエタノール抽出後、再結晶して使用した。またスクワラン(粧原基)はクラレ製、白色ワセリン(日局)はベンレコ製、マイクロクリスタリンワックス(粧原基)は日本石油製、ソルビタンセスキオレエート(粧原基)は日光ケミカルズ製を使用した。水はイオン交換後、逆浸透法により得られたものを、またソルビトール溶液の調製に用いたソルビトール(食添)は東和化成工業製を使用した。その他の試薬は試薬特級を用いた。

2. W/O 型抗炎症エマルジョン製剤の調製 実験に用いたエマルジョン製剤の組成を Table I に示す。クリーンブースのある準無菌室内でアジホモミキサー(特殊機化工業製, M型)を使用し, 11 スケールで調製した。スクワラン, 白色ワセリン, マイクロクリスタリンワックス, ソルビタンセスキオレエートを 70°C に加温溶解し油相とした。別に, 1,3-ブチレングリコールをとり, プロピオン酸ベタメタゾン, パラヒドロキシ安息香酸プロピルを加え, 70°C まで加温し溶解した。これを 70°C の水あるいはソルビトール溶液に加え水相とした。次にこの水相を先の油相中に加え, エマルジョン中に気泡が入らないように槽中の真空度を 250 mmHg とし, 30 分間バドルミキサー(100 rpm)により乳化を行った。このとき 10 分間おきに W/O 型エマルジョンを採取した。採取したエマルジョンはエマルジョン中に気泡が入らないように注意しながら手で緩かに攪拌し, 室温まで冷却

TABLE I. Formulation of W/O Type Anti-inflammatory Emulsive Preparations

Ingredients	Formulation				
	A	B	C	D	E
Water phase					
Betamethasone-17,21-dipropionate	0.064 g	0.064 g	0.064 g	0.064 g	0.064 g
1,3-Butylene glycol	10.0 g	10.0 g	10.0 g	10.0 g	10.0 g
Propyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g
Water	ad. 66.0 ml	ad. 66.0 ml	ad. 66.0 ml	—	—
25 w/v% sorbitol solution	—	—	—	ad. 66.0 ml	—
50 w/v% sorbitol solution	—	—	—	—	ad. 66.0 ml
Oil phase					
Petrolatum	5.0 g	5.0 g	5.0 g	5.0 g	5.0 g
Microcrystalline wax	2.0 g	2.0 g	2.0 g	2.0 g	2.0 g
Sorbitan sesquioleate	0.5 g	2.0 g	5.0 g	2.0 g	2.0 g
Squalane	ad. 34.0 ml	ad. 34.0 ml	ad. 34.0 ml	ad. 34.0 ml	ad. 34.0 ml
Total	100.0 ml	100.0 ml	100.0 ml	100.0 ml	100.0 ml

した。パドルミキサーで 30 分間攪拌した後、直ちに槽中の真空度を 250 mmHg として、5 分間ホモミキサー (5000 rpm) 処理を行い、さらにパドルミキサー (100 rpm) による攪拌を行いながら、室温まで冷却し、W/O 型抗炎症エマルジョン製剤を調製した。なおこのエマルジョン製剤についての顕微鏡観察の結果、気泡は見当らなかった。

水を用いた水相の誘電パラメータは、 $\epsilon_{p1}=71.38$, $\kappa_{p1}=1.86 \times 10^{-6}$ V/cm, 25 w/v% ソルビトール溶液の場合は、 $\epsilon_{p2}=67.58$, $\kappa_{p2}=3.15 \times 10^{-6}$ V/cm, そして 50 w/v% ソルビトール溶液の場合は、 $\epsilon_{p3}=63.79$, $\kappa_{p3}=2.04 \times 10^{-6}$ V/cm である。油相はいずれも $\epsilon_m=2.20$, $\kappa_m=1.17 \times 10^{-8}$ V/cm である。また今回調製した W/O 型エマルジョンの分散相比率はすべて、 $\phi=0.66$ である。

調製した W/O 型抗炎症エマルジョン製剤はその保存安定性を調べるためにガラスビン中に密栓して、5°C、25°C 及び 40°C の各恒温室内に保存した。

3. 誘電測定 安藤電気(株)製、TR-1C 型誘電体損測定器を用いて、10 kHz から 3 MHz までの周波数範囲で 25°C で測定した。セルは空の電気容量が 15.84 pF で、ニッケルでコーティングされた真ちゅう製二重円筒型のものを用いた。

4. 粘度測定 石田技研(株)製コーンプレート型粘度計 (IGK-1) を用いて測定を行った。測定条件を以下に示す。

すり速度：0→1000→0 s⁻¹ (ループ)

試料温度：25±0.5°C

Sweep Time：2 分

コーン半径、角度：3.68 cm, 0.005818 rad.

結 果 及 び 考 察

1. W/O 型エマルジョン製剤の誘電特性に与えるパドル及びホモミキサーの攪拌時間の影響

5 種類の処方調製時の誘電特性値を Table II に示す。各処方間で誘電率の低周波収れん値 ϵ_l 、緩和周波数 f_0 、誘電パラメータ α に相違がみられた。分散している水滴に凝集がない場合、Wagner の理論式 (3)–(5) から求まる ϵ_h , ϵ_l 及び f_0 、また Cole-Cole の実験式中のパラメータ α は Table III に示す値となる。実測値と Table III に示した値との乖離は、いままでの研究から分散している水滴の凝集に関係していることが示唆されている。¹⁻³⁾

A—C の ϵ_l の値はバドル及びホモミキサーの撹拌により変化した。 ϵ_l の値の増加は水滴粒子の微細化による粒子クラスターの増大が、また ϵ_l の値の減少は水滴のまわりに吸着配向した界面活性剤や油相中のその他の成分が関係していると思われる。D、E では撹拌による ϵ_l の値の大きな変化がなかった。これは、撹拌による水滴粒子径の変化がなかったか、あるいは、上記した ϵ_l の値の増大効果と減少効果が均衡して、変化として現れなかったことが考えられる。また、B、D、E の比較から、界面活性剤濃度が同一でも、 ϵ_l の値は異なる値を示した。このことは、B、D、E 間で分散相の誘電率が大きく変わらないことから、水相中のソルビトール分子の水滴-油相界面での配向状態が関係しているものと推察される。

パラメータ α の値は、いずれの処方においても、バドル及びホモミキサーの撹拌により減少したが、このことは水滴の粒子径の均一化が進行していることを示唆していると考えられる。緩和周波数 f_0 の値は ϵ_l の値の増加とともに減少した。これは ϵ_l の値が水滴の凝集度に関係した値であること、そして f_0 はその凝集している水滴間の導電性に関係していることからよく理解できることである。

2. 保存時のコロイド化学的安定性

Fig. 1 及び Table IV に示したように、時間の経過とともに、A、B 及び D の ϵ_l の値は大きく変化した。A 及び B は保存温度が高温になるにつれて、 ϵ_l の値が増加し、保存 3 週間目には 40°C 保存のものが 2 相分離した。D は低温になるにつれて ϵ_l の値が減少した。C 及び E では ϵ_l の値はほとんど変化しなかった。保存時の ϵ_l の値の変化から界面活性剤濃度により温度安定性が異なることがわかったが、これは粘度測定の結果と合わせて考えてみると、界面活性剤の水滴-油相界面の保護効果の違いによると推察された。すなわち、低濃度の界面活性剤の処方では、高温において製剤の粘度が減少し、水滴の凝集が促進されたものと考えられる。また同一の界面活性剤濃度である B、D 及び E の誘電測定及び粘度測定結果の比較から、ソルビトール分子は分散している水滴をしっかり固定する作用があり、これにより E は高温低温どちらにも水滴の分散状態に大きな変化をおこさなかったと考えられる。

3. 誘電パラメータと粘度

ϵ_l の値の変化と粘度変化との関係をみると、1000 s^{-1} の粘度よりは 100 s^{-1} の粘度の方が ϵ_l の値の変化に対応していると思われる。このことは ϵ_l が水滴

TABLE II. The Effect of Rotation Time of Paddle-Mixer or Homomixer on Dielectric Parameters of W/O Type Anti-inflammatory Emulsive Preparations

Formulation	Rotation time (m)	Dielectric parameter			
		ϵ_h	ϵ_l	f_0 (kHz)	α
A	Paddle-mixer				
	10	20	508	44	0.080
	20	20	692	32	0.067
	30	25	810	26	0.057
	Homomixer				
B	5	25	679	30	0.056
	Paddle-mixer				
	10	22	230	200	0.076
	20	25	287	182	0.069
	30	23	252	526	0.052
C	Homomixer				
	5	23	339	162	0.044
	Paddle-mixer				
	10	22	162	603	0.044
	20	22	154	661	0.039
D	30	24	135	794	0.023
	Homomixer				
	5	20	208	661	0.044
	Paddle-mixer				
	10	28	502	79	0.063
E	20	25	431	79	0.059
	30	25	463	79	0.058
	Homomixer				
	5	20	453	79	0.058
	Paddle-mixer				
	10	22	332	40	0.043
	20	24	340	44	0.042
	30	25	387	38	0.033
	Homomixer				
	5	23	348	50	0.032

TABLE III. The Values of Dielectric Parameter Calculated from Wagner's Theoretical Equations and Parameter α in Cole-Cole's Empirical Formula without Particle Aggregation ($\phi=0.66$)

Dielectric parameter	Dispersed phase		
	Water	25 w/v% sorbitol solution	50 w/v% sorbitol solution
ϵ_h	12.20	12.08	11.94
ϵ_l	15.01	15.01	15.01
f_0 (kHz)	37.7	66.8	45.3
α	0	0	0

TABLE IV. The Values of ε_h , ε_l , f_0 , α and Viscosity of W/O Type Anti-inflammatory Emulsive Preparations

Formulation	Storage temperature (°C)	Storage time	ε_h	ε_l	f_0 (kHz)	α	Viscosity (poise)	
							100 (s ⁻¹)	1000 (s ⁻¹)
A	5	0d	25	679	30	0.056	6.49	4.17
		1d	25	642	30	0.033		
		1w	28	740	30	0.052	4.91	3.11
		3w	25	881	—	0.096		
	25	1d	25	723	28	0.037		
		1w	32	900	—	0.041	4.64	3.34
		3w	25	930	—	0.062		
	40	1d	25	770	28	0.032		
		1w	32	1230	—	0.028	4.45	3.11
		3w			(Separation)			
B	5	0d	23	339	162	0.044	9.92	3.62
		1d	24	353	158	0.047		
		1w	23	419	132	0.043	6.49	3.32
		3w	24	412	123	0.060		
	25	1d	22	376	158	0.044		
		1w	23	472	126	0.043	6.03	3.04
		3w	25	482	117	0.041		
	40	1d	22	382	158	0.040		
		1w	23	522	126	0.043	5.56	3.40
		3w			(Separation)			
C	5	0d	20	208	661	0.044	15.76	3.62
		1d	23	208	603	0.033		
		1w	23	252	437	0.044	14.83	3.58
		3w	20	233	562	0.067		
	25	1d	23	242	501	0.033		
		1w	28	292	398	0.022	11.12	3.11
		3w	20	250	603	0.054		
	40	1d	20	256	501	0.033		
		1w	28	292	501	0.022	10.20	3.08
		3w	26	270	794	0.054		
D	5	0d	20	453	79	0.058	11.12	3.43
		1d	22	363	126	0.048		
		1w	20	278	100	0.050	8.63	3.41
		3w	20	252	112	0.073		
	25	1d	22	389	126	0.047		
		1w	20	321	100	0.050	7.88	3.25
		3w	20	252	126	0.057		
	40	1d	22	355	120	0.044		
		1w	20	373	100	0.050	6.49	4.17
		3w	23	342	112	0.048		
E	5	0d	23	348	50	0.032	16.69	2.90
		1d	23	287	53	0.041		
		1w	23	318	53	0.032	14.83	2.83
		3w	25	277	71	0.058		
	25	1d	23	336	50	0.041		
		1w	23	328	53	0.032	14.55	2.62
		3w	25	292	71	0.056		
	40	1d	23	295	50	0.040		
		1w	23	340	60	0.032	14.18	3.34
		3w	25	337	63	0.050

Fig. 1. Complex Plane Plots of the Dielectric Constants, ϵ , and the Dielectric Loss Factors, γ , of W/O Type Anti-inflammatory Emulsive Preparations at 7d after Storage

(1) formulation A, (2) formulation B, (3) formulation C, (4) formulation D, (5) formulation E. ●: immediately after mixing by homomixer. a: in the case of 5°C, b: in the case of 25°C, c: in the case of 40°C.

の凝集を反映した値であること、そして一般に 100 s^{-1} 付近の粘度には凝集した水滴や油相から折出した固形成分による構造粘性が反映されることを考え合わせればよく理解できることである。しかし、粘度は連続相の粘度に大きく影響されることから、水滴自体の凝集を指標とした分散状態を調べるためには、粘度測定からだけでは十分把握できない。誘電測定のすぐれている点は、W/O 型エマルジョン製剤に何ら変化を与えずに、水滴自体の凝集に関する情報が得られる点にある。

結 論

1. W/O 型エマルジョンの誘電特性のうち、誘電率の低周波取れん値 ϵ_l は、水滴の凝集度すなわち、粒子クラスターの大きさと凝集粒子の粒子間距離の長短に関係した値であることから、 ϵ_l の値の増加はエマルジョンの不安定化を示唆していることがわかる。また、誘電パラメータ α は粒子クラスターを形成している水滴の粒子径の均一さの指標になることから、同一処方でスケールアップするときの攪拌エネルギーの与え方の目安となりうる。

2. 安定な W/O 型抗炎症エマルジョン製剤を得るには、分散相に水を用いる場合、界面活性剤は少なくとも 5% 必要である。また界面活性剤が 2% の場合、水のかわりに 50 w/v% ソルビトール溶液を用いることにより目的とするエマルジョン製剤が得られる。

3. 誘電的手法はいままで、分散している水滴が光学顕微鏡で観察できる W/O 型エマルジョンについて検討してきたが、本報のように光学顕微鏡では分散粒子が微細すぎて観察できないエマルジョン製剤の物性評価にも応用が可能であることが確かめられた。

引 用 文 献

- 1) H. Kaneko, S. Hirota, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1445 (1983).
- 2) H. Kaneko, S. Hirota, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1683 (1984).

- 3) H. Kaneko, S. Hirota, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1775 (1985).
- 4) H. Kaneko, S. Hirota, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 5167 (1985).
- 5) H. Kaneko, S. Hirota, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 5484 (1985).
- 6) D. H. Powers, C. Fox, *Drug Cosmet. Ind.*, **82**, 233 (1958).
- 7) B. Idson, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 901 (1975).
- 8) P. Sherman, *J. Colloid Int. Sci.*, **24**, 97 (1967).
- 9) P. Sherman, *J. Colloid Int. Sci.*, **24**, 107 (1967).
- 10) H. Bennet, J. L. Bishop, M. L. Wulfinghoff, "Practical Emulsions," Vol. 1, 3rd ed. Chemical Pub. Co., New York, 1968, p. 64.
- 11) H. P. Levius, F. G. Dromond, *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 743 (1953).
- 12) J. H. Wood, G. Catacalos, *J. Soc. Cosmetic Chemists*, **14**, 147 (1963).
- 13) W. S. Singleton, R. R. Benerito, J. L. White, *J. Am. Oil Chemists' Soc.*, **37**, 88 (1960).
- 14) W. Skoda, M. van den Temple, *J. Colloid Sci.*, **18**, 568 (1963).
- 15) A. J. Hayton, *J. Soc. Cosmetic Chemists*, **13**, 152 (1962).
- 16) P. Becher, "Emulsions, Theory and Practice," 2nd ed. Reinhold Pub. Co., New York, 1965, p. 331.
- 17) K. W. Wagner, *Arch. Electrotech.*, **2**, 371 (1914).
- 18) K. S. Cole, R. H. Cole, *J. Chem. Phys.*, **9**, 341 (1941).