

「局方製剤処方」の再検討

吸水軟膏およびチンク油の薬剤学的検討

東京通信病院 永瀬 一郎

第10改正日本薬局方第Ⅱ部には124品目の製剤が収載されている。しかし、その処方内容の検討はあまりなされておらず現在に至っているものがほとんどであり、常用されているいくつかの製剤については製造する側からも改善の要のあることが指摘されている。

今回はその例として吸水軟膏およびチンク油を取りあ

げ、組成、製法の改善を目的として実験をすすめた。そもそも吸水軟膏は東京通信病院において創製されたものであるが、もっとよい処方ものが望まれており、また、チンク油についてもすでに宮崎らの界面活性剤加チンク油の検討がなされているが、さらに広く見直す必要があると考え、この2製剤を取りあげたわけである。

吸水軟膏の薬剤学的検討

吸水軟膏は原処方では乳化剤として非イオン性界面活性剤のエマルゲン408（花王、ポリオキシエチレンオレイルエーテル）を使用していたが、エーテル結合のため刺激作用が若干みられるので、日局7収載にあたってセスキオレイン酸ソルビタンとラウロマクロゴールに変更した。その処方は次のとおりである。

10局 吸水軟膏	白色ワセリン	400 g
	セタノール	180 g
	セスキオレイン酸ソルビタン	50 g
	ラウロマクロゴール	5 g
	パラオキシ安息香酸エチル	
	またはパラオキシ安息香酸	
	メチル	1 g
	パラオキシ安息香酸ブチル	
	またはパラオキシ安息香酸	
	プロピル	1 g
	精製水	適量
全 量		1000 g

このうち、乳化剤であるラウロマクロゴールは欠点として、1) 乳化の不安定性の原因となる、2) 耐薬剤性が弱い、3) 他の乳化剤との親和性が悪い、4) 皮膚刺激がある、などがあげられる。これらのことを考慮した上で、界面活性剤の組み合わせ、配合比および新規原料（油相分、固形分）を加えたときの乳化・硬さ・安定性の変化などに基づいて改良を試みた結果、ある程度の成果が得られたので報告する。

実験の部

実験 1

できるだけ日局吸水軟膏の原形をとどめながら、界面活性剤のうち w/o 型の NIKKOL SO-15（セスキオレイン酸ソルビタン, HLB=3.7）はそのまま採用し、o/w 型活性剤の方を NIKKOL TO-30（ポリオキシエチレントリオレイン酸ソルビタン, HLB=11.0）、NIKKOL HCO-20（ポリオキシエチレン（20）硬化ヒマン油, HLB=10.5）、NIKKOL HCO-30 SF（ポリオキシエチレン（30）硬化ヒマン油誘導体, HLB=11.5）、NIKKOL PBC-41（ポリオキシエチレン（11）ポリオキシプロピル（8）セチルエーテル, HLB=9.5）、NIKKOL GO 430（テトラオレイン酸ソルビット, HLB=11.5）、NIKKOL MYO-10（モノオレイン酸ポリオキシエチレン（10）、HLB=11.0）を単独または組み合わせて用い、安定化剤として NIKKOL コレステリン（日局コレステロール）、NIKKOL レオパール KE（デキストリン脂肪酸エステル）を用い、界面活性剤の配合比は

w/o 型 : o/w 型

A) 4.0 : 1.0

B) 4.5 : 0.5

とした。

軟膏の調製法

300ml のビーカーに固形分、油相分および界面活性剤を秤取し、水浴上で 80° に保ちながら、あらかじめ同温に加温した精製水を徐々に加え、プラスチック製軟膏へらでかき混ぜ、加温をやめ 35° になるまで攪拌して製す

る。軟膏はプラスチック製軟膏壺に詰める。

実験機器

スプレッドメーター：離合社，ペネトロメーター：ASTM ミクロペネトロメーター，離合社。

安定性試験

軟膏を 40° の孵卵器に入れて 2 週間放置し，日局吸水軟膏と比較して分離の著しいものは除外した。

実験結果と考察

約 330 種の組み合わせ処方を作り，それぞれ安定性試験を行った結果，日局吸水軟膏は 40° で分離し，他の多くの組み合わせ処方による吸水軟膏の安定性もあまりよい結果は得られなかった。そこで安定化剤を配合した結果，安定性は若干改良された。安定化剤としてはレオパール KE よりコレステリンの方が有効であった。この実験の結果，比較的良好な組成として表 1 の 3 処方が得られた。このうち Rp. 1 が一番よいものと考えられる。

表1. 実験 1 における吸水軟膏の比較的良好な組成

	Rp. 1	Rp. 2	Rp. 3
脱臭セタノール 50	12	12	10
ワセリン	33.6	33.6	39.6
パラフィンワックス 135° F	5	5	5
Trifat S-308	5	5	
SO-15	5.0	4.5	4.5
TO-30	1.0		
MYO-10		1.5	0.5
コレステリン	0.4	0.4	0.4
精製水 全量	100	100	100

この 3 処方のスプレッドメーターによる物性試験結果は図 1 のとおりで，このグラフにおいて直線と縦軸との交わりの点は粘度に関する点で，この値が低いほど粘度は大となるから，Rp. 1, Rp. 2, Rp. 3 の粘度は，Rp. 3 > Rp. 1 > Rp. 2 となる。また，直線と横軸との勾配 ($\tan \alpha$) を比較すると，この勾配が大きくなるほど「延び」は大となるから，図 1 では Rp. 1 > Rp. 3 > Rp. 2 の順に「延び」は小さくなる。「稠度」を測定するペネトロメーターの結果は表 2 のとおりで，変動係数は 3% 以下であった。Rp. 1, Rp. 2, Rp. 3 の稠度はそれぞれ 281, 267,

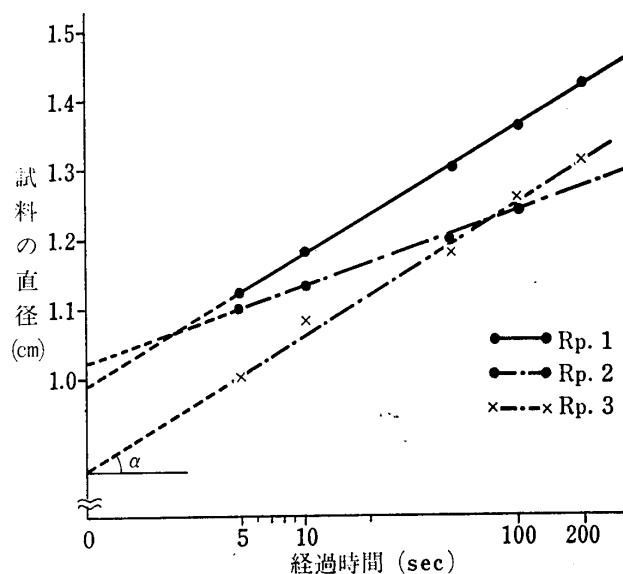


図1. Rp. 1, Rp. 2, Rp. 3 における試料直径の経時変化 (スプレッドメーター)

244 で，稠度の大きい値順に Rp. 1 > Rp. 2 > Rp. 3 となった。

また，医薬品の配合変化試験では，配合時の乳化の安定性は Rp. 1 > Rp. 2 > Rp. 3 の順に良好であった。

Rp. 1 との配合により軟化する医薬品の多くは，日局吸水軟膏では水分分離，あるいは乳化破壊するものである。このことは水分分離，あるいは乳化破壊に至る時間が延長され，乳化系の安定性が増したものと考えられる。

Rp. 2 は日局吸水軟膏に比して大きな差異は認められず，配合時の乳化系の安定性はあまり改善されなかった。

Rp. 3 は乳化破壊する医薬品が多く，配合変化しないものは数少ない。したがって，配合変化試験では日局吸水軟膏に劣ると思われる。

3 処方を比較してみると，Rp. 1 と Rp. 2 は界面活性剤の違いのみであるから，NIKKOL SO-15 と TO-30 の組み合わせが良いと考えられる。Rp. 2 と Rp. 3 は種々の相違点があり，比較は難しいが，大きな違いは Trifat S-308 (油成分グリセリントリイソオクタネート) が Rp. 3 に処方されていないことである。したがって，適量の Trifat S-308 は乳化の安定に役立っていると考

表2. ペネトロメーターの測定値

(単位: 1=1/10 mm)

	1	2	3	4	5	$\bar{x}$	σ	変動係数 (%)	稠度
Rp. 1	282	290	278	282	272	280.8	6.573	2.341	281
Rp. 2	254	271	272	270	270	267.4	7.537	2.818	267
Rp. 3	245	244	244	244	242	243.8	1.095	0.449	244

えられる。これらの点を総合して、この3処方の中ではRp. 1が一番よい処方と考えられるが、まだ満足すべきものではなかった。

実験 2

実験1においてRp. 1が良好な処方であることがわかったが、Rp. 1は日局吸水軟膏に比べて乳化状態、安定性という点で特に優れているわけではない。そこで、これらの点をさらに向上させるため、実験2として次の諸点を検討した。

- 1) Rp. 1の界面活性剤の組み合わせ、配合比、新規安定化剤に変更した上での界面活性剤の組み合わせ、配合比をそれぞれ変化させて乳化・硬さ・安定性を検討すること。
- 2) 日局吸水軟膏に安定化剤を導入し、さらに他の要因(固形分、油層分、界面活性剤の組み合わせ、配合比)を変化させて乳化、硬化、安定性を検討すること。
- 3) 新規処方を作り、その乳化、硬さ、安定性を検討すること。

なお、実験2においては、固形分としてNIKKOL 脱臭セタノール(日局セタノール)、NIKKOL パラフィンワックス 135°Fのほかにサラシミツロウを、界面活性剤としてw/o型はNIKKOL SO-15(セスキオレイン酸ソルビタン, HLB=3.7)、NIKKOL DGMO(モノオレイン酸ジグリセリル, HLB=5.5)のほかにNIKKOL SI-10T(モノステアリン酸ソルビタン, HLB=5.2)をo/w型として、実験1で使用したもの以外に、NIKKOL HCO-10(ポリオキシエチレン(10)硬化ヒマシ油, HLB=6.5)、NIKKOL BL-9EX(ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル, HLB=14.5)を、安定化剤としてNIKKOL コレステリン(日局コレステロール)、NIKKOL レオパール KE(デキストリン脂肪酸エステル)のほかにコレステリンステアレート、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、NIKKOL SLP-ホワイト(レシチン)を追加し検討を加えた。

実験 2-1

実験1の結果から一番良好と判定されたRp. 1の改良を試み、試作処方数は約80種類に達した。

実験 2-2

日局吸水軟膏の改良を試み、試作処方数は約40種類に達した。

実験 2-3

新規処方72種類を試作した。その処方形態は日局吸水軟膏の成分であるセタノールを削除し、サラシミツロウ、パラフィンワックス135°Fを固形分とし、安定化剤を配合したものである。

実験結果と考察

実験 2-1

実験結果は表3～5に示すとおりで、表3では、(1)界面活性剤の種類についての変化は、o/w型界面活性剤としてTO-30を使った方が安定であり、(2)界面活性剤の

表3. 実験2の吸水軟膏の組成I(斜線は安定性良好)

(単位: g)

Paraffin Wax	135°F	5				
脱臭セタノール		12				
Trifat	S - 308	5				
ワセリン		33				
コレステリン	0.6					
Al-ステアレート		0.6				
Mg-ステアレート			0.6			
コレステリンステアレート				0.6		
レオパール					0.6	
精製水	全量	100	100	100	100	100
SO-15	A	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
TO-30	B	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
SO-15	A	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)
HCO-20	B	(16)	(17)	(18)	(19)	(20)

w/o型 : o/w型

注: 活性剤の配合比 { A) 5.0 : 1.0
B) 4.0 : 2.0

表4. 実験2の吸水軟膏の組成II(斜線は1ヵ月後も安定性の良かったもの)

(単位: g)

Paraffin Wax	135°F	5			
脱臭セタノール		12			
Trifat	S - 308	5			
ワセリン		33			
コレステリン	0.4				
Al-ステアレート		0.4			
Mg-ステアレート			0.4		
コレステリンステアレート				0.4	
精製水	全量	100	100	100	100
SO-15	A	(1)	(2)	(3)	(4)
MYO-10	B	(5)	(6)	(7)	(8)
	C	(9)	(10)	(11)	(12)

w/o型 : o/w型

注: 活性剤の配合比 { A) 4.5 : 1.5
B) 5.0 : 1.0
C) 5.5 : 0.5

表5. 実験2の吸水軟膏の組成III
(斜線は安定性の良好のもの)

(単位: g)

Paraffin Wax 135°F	5	
脱臭セタノール	12	
Trifat S-308	5	
ワセリン	33	
コレステリン	0.4	
コレステリンステアレート		0.4
精製水 全量	100	100
SO-15 MYO-10	(1)	(6)
SO-15 TO-30	(2)	(7)
SO-15 PBC-41	(3)	(8)
SO-15 GO-430	(4)	(9)
SO-15 BL-9	(5)	(10)

注: 活性剤の配合比 w/o型: o/w型
 5.5 0.5

配合比の違いによる変化はほとんどみられていない。安定化剤としてはコレステリン系統とステアリン酸アルミニウム系統が良好であり、レオパール系統はすべて分離が著しかった。さらにSO-15とMYO-10との界面活性剤の組み合わせは表4に示すように、(1)Cタイプ(活性剤の比率がw/o型:o/w型=5.5:0.5)が最も安定性がよく、(2)コレステリン、ステアリン酸コレステリンの両系統が見かけ上、軟膏よりの白みをもちクリーム状になった。また安定性も比較的良好であった。次にSO-15は一定にし、o/w型界面活性剤を種々変えてみた結果は表5に示すように、(1)安定性はすべて良好、(2)乳化状態はコレステリン系統が比較的良好であり、(3)o/w型界面活性剤の違いによる変化はほとんどみられなかった。

実験 2-2

実験結果は表6、7に示した。日局吸水軟膏の改良は表6に示すように、o/w型界面活性剤ではMYO-10およびTO-30が比較的良好でよく、安定化剤としてはステアリン酸コレステリン系が良好であった。

なお、ステアリン酸コレステリンを倍量にしても安定性に顕著な差異はみられていない。さらに、乳化中泡を生じやすいものが多いので、処方からo/w型活性剤を削除した結果、表7にみられるように発泡も少なく、安定性もきわめて良好なものが得られた。

実験 2-3

日局吸水軟膏から全く離れた新規処方を検討した。す

表6. 実験2の吸水軟膏の組成IV (斜線は安定性のよいもの)

(単位: g)

脱臭セタノール 50	18			
ワセリン	40			
コレステリン	0.2			
Al-ステアレート		0.2		
Mg-ステアレート			0.2	
コレステリンステアレート				0.2
精製水 全量	100	100	100	100
SO-15 HCO-10	(1)	(2)	(3)	(4)
SO-15 HCO-20	(5)	(6)	(7)	(8)
SO-15 MYO-10	(9)	(10)	(11)	(12)
SO-15 TO-30	(13)	(14)	(15)	(16)
SO-15 PBC-41	(17)	(18)	(19)	(20)
SO-15 GO-430	(21)	(22)	(23)	(24)

注: 活性剤の配合比 w/o型: o/w型
 5.0 0.5

表7. 実験2の吸水軟膏の組成V
(単位: g)

脱臭セタノール 50	18
ワセリン	40
コレステリンステアレート	0.2
精製水 全量	100
SO-15	5

なわち、サラシミツロウとパラフィンワックス135°Fを固形物とし、白色ワセリンを基本処方とするものを考えた。種々検討の結果、表8に掲げた処方と比較的良好な乳化、安定化を示した。

表8. 実験2の吸水軟膏の組成VI

(単位: g)

Bees Wax	1	1
Paraffin Wax 135°F	3	4
Trifat S-308		10
ワセリン	40	30
コレステリン	2	2
SO-15	5	5
TO-30		0.5
蒸留水 全量	100	100

以上、実験2の結果をまとめると、表9に示す処方の日局吸水軟膏の欠点を克服した比較的良好な処方であることを確認することができた。なお、表9の4処方のスプレッドメーターによる物性試験結果は図2のとおりで、このグラフにおいて、y切片は粘度に関する点で値が小さいほど粘度は大となる。4処方でy切片は、Rp. 7 (=1.075), Rp. 4 (=1.042), Rp. 5 (=1.015), Rp. 6 (=0.9630)であるから、粘度はこの順に大きくなる。

表9. 実験2の吸水軟膏の良好な組成VII

	Rp. 4	Rp. 5	Rp. 6	Rp. 7
脱臭セタノール50	18	18		
Bees Wax			1	1
Paraffin Wax 135°F			3	4
Trifat S-308				10
ワセリン	40	40	40	30
コレステリン			2	2
コレステリンステアレート	0.2	0.2		
SO-15	5.2	5	5	5
MYO-10	0.3			
TO-30				0.5
精製水	全量	全量	全量	全量

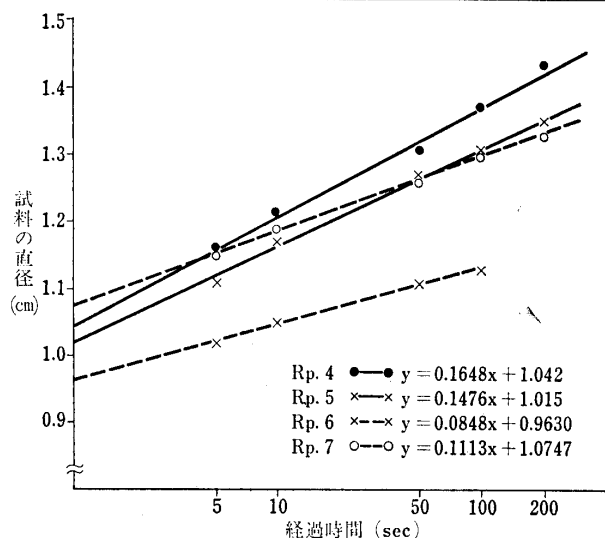


図2. Rp. 4, Rp. 5, Rp. 6, Rp. 7における試料直径の経時変化 (スプレッドメーター)

実験1の結果に比べると一般に粘度は小さくなっている。また、グラフの傾きは「延び」に関する点で、この値が大きいほど「延び」は大となる。

4処方では表10のとおりとなり、Rp. 6, Rp. 7, Rp. 5, Rp. 4の順に「延び」は大きくなる。Rp. 6以外は実験1の結果と似かよっている。この実験ではRp. 6は100秒で「延び」がとまってしまい、粘度が大きくて「延び」の小さい処方といえよう。

表10. スプレッドメーターの測定値

	傾き ($=\tan \alpha$)	$\alpha(^{\circ})$
Rp. 4	0.1648	9.358
Rp. 5	0.1476	8.396
Rp. 6	0.0848	4.847
Rp. 7	0.1113	6.351

4処方について、ペネトロメーターでそれぞれの稠度を各5回ずつ測定を行ったところ、表11のような結果を得た。すなわち、測定値のバラツキは少なく、Rp. 5, Rp. 6, Rp. 4, Rp. 7の順に「稠度」は大きい値を示し、実験1の結果に比べると一般に「稠度」は小さくなっている。軟膏の最適稠度は200~240であるが、4処方のうちRp. 5以外はほぼこの範囲内におさまっている。しかし、一般にこの処方群は硬めのものが多かったといえる。

以上、スプレッドメーターとペネトロメーターによる結果から、実験1の結果に比べて粘度が小さく、硬いという傾向を示した。4処方のうちで、両結果とも良好（「延び」があり、適度な「稠度」を有する）なものはRp. 4とRp. 7であった。

次に4処方の各医薬品に対する配合変化試験の結果は表12-a, 表12-bに示した。すなわち、Rp. 4では経時変化として水分の分離がみられ、またRp. 5では練合直後の乳剤破壊がみられている。

以上、実験2の総合判定によれば、医薬品との配合変化試験、物理的試験法の結果と照らしあわせてみて、Rp. 4とRp. 5は配合変化試験の結果から不適であり、

表11. ペネトロメーターの測定値

(単位: 1=1/10 mm)

	1	2	3	4	5	標準偏差 (%)	$\bar{x}$	変動係数 (%)	稠度
Rp. 4	206	214	200	208	200	5.899	205.6	2.869	206
Rp. 5	180	176	180	182	182	2.449	180.0	1.361	180
Rp. 6	200	202	196	196	194	3.286	197.6	1.663	198
Rp. 7	230	234	236	236	234	2.449	234.0	1.047	234

表12-a. 医薬品の配合試験

処方番号	Rp. 4									Rp. 5								
医薬品	レゾルシン	β -ナフトール	デルマトール	ピロガロール	タンニン酸	サリチル酸	サリチル酸 メチル酸	アクリノール	グリテール	レゾルシン	β -ナフトール	デルマトール	ピロガロール	タンニン酸	サリチル酸	サリチル酸 メチル酸	アクリノール	グリテール
濃度(%)	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5
練合直後 乳剤破壊										〇〇	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇		〇〇
練合直後 軟化	〇〇			〇〇			〇		〇〇									
練合直後 硬化								〇〇									〇〇	
練合直後 粘稠			〇		〇〇													
練合直後 変化なし		〇〇	〇			〇〇	〇											
日時経過 変色				〇〇	〇													
日時経過 水分分離	●●	●●	●●	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇									
日時経過 軟化									〇〇									
日時経過 変化なし																	〇〇	

注：●は試験管下へ流れおちたものを示す。

表12-b. 医薬品の配合試験

処方番号	Rp. 6									Rp. 7								
医薬品	レゾルシン	β -ナフトール	デルマトール	ピロガロール	タンニン酸	サリチル酸	サリチル酸 メチル酸	アクリノール	グリテール	レゾルシン	β -ナフトール	デルマトール	ピロガロール	タンニン酸	サリチル酸	サリチル酸 メチル酸	アクリノール	グリテール
濃度(%)	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5
練合直後 乳剤破壊	〇			〇						〇			〇					
練合直後 軟化	〇								〇				〇					〇
練合直後 硬化						〇		〇〇							〇		〇〇	
練合直後 粘稠					〇〇							〇		〇〇				
練合直後 変化なし		〇〇	〇〇	〇		〇	〇〇		〇	〇	〇〇	〇	〇		〇	〇〇		〇
日時経過 変色			〇	〇	〇						〇		〇〇	〇				
日時経過 水分分離				〇					〇〇			●〇	●	〇				
日時経過 軟化				〇					〇〇				〇〇					〇〇
日時経過 変化なし	〇	〇〇	〇		〇	〇〇	〇〇	〇〇		〇	〇			〇	〇〇	〇〇	〇〇	

注：●は試験管下へ流れおちたものを示す。

Rp. 5 はまた「稠度」が小さすぎる点がみられるので、Rp. 7 が一番よいと考えられる。今後、臨床試験の結果をみて最終の判定をしたいと考えている。

結 論

日局吸水軟膏の改良を目的として、界面活性剤の種類とその組み合わせ、配合比および新規原料を使用した多数の処方を作り試作し、乳化の状態、硬さ（稠度、延び）および安定性（40°における分離状態と医薬品配合時の安定性）を調べた。

- 1) 日局吸水軟膏の処方のうち、ラウロマクロゴールを他の界面活性剤にかえた約 330 種の試作品ではよい成績は得られず、ただ安定化剤の添加によりやや良好な製剤が得られた。安定化剤としてはレオパール KE よりコレステリンの方が有効であった。
- 2) さらに上記処方の改良を試み、約 80 種類を試作した。また日局吸水軟膏に安定化剤を導入し、その他の固形分、油層分、界面活性剤の組み合わせ、配合比をかえて約 40 種類の試作品を作った。さらに日局吸水軟膏の成分セタノールを削除し、サラシミツロウ、パラフィンワックス 135° F を固形分として、新規処方 72 種類を試作し検討した。そのうちから比較的良好な 4 処方を選び、スプレッドメーターとペネトロメーターによる物理的試験および医薬品との配合変化試験から、次の処方のものが一番良いと考え

られる。

改良吸水軟膏

サラシミツロウ	10 g
パラフィンワックス 135° F	40 g
トリファット S-308	100 g
白色ワセリン	300 g
コレステロール	20 g
セスキオレイン酸ソルビタン	50 g
ポリオキシエチレントリオレイン酸 ソルビタン	5 g
精製水	全量 1000 g

さらに臨床試験の結果をまわって最終判定をしたい。

謝辞 本研究は当薬剤部の高野正彦、研究生 宗円仁恵、池田紀美子、清水由美子、斉藤勝之、難波千織の各氏の努力によるところが大きく、さらにご協力を賜った三好義明氏ならびに日光ケミカルズ社に対し深謝の意を表するものである。

参 考 文 献

- 1) 宮崎順一、高野正彦、南部紀子：薬剤部長会年報, 12, 156 (1953).
- 2) 宮崎順一、高野正彦、南部紀子：通信医学, 5, 1 (1953).
- 3) 第10改正日本薬局方解説書, 広川書店, 1981.
- 4) 宮崎順一、高野正彦：皮膚外用剤, p. 292, 1966.

チンク油の薬剤学的検討

——ヒマシ油及びポリソルベート20添加による有用性の検討——

チンク油は日局5では亜鉛華オレフ油として収載され、日局6ではオレフ油の代わりに植物油が用いられ、名称もチンク油と改められた。日局10においても植物油を用いることになっているが、製剤総則(1)製剤通則の(4)には「製剤に使用する植物油とは医薬品各条に収載する植物性脂肪油中、通例、食用に供するものをいう。」となっている。しかし、局方収載の食用植物油だけではチンク油の品質保持が十分でないといわれている。

岩崎¹⁾は食用とするものに限ることなく、メンジツ油、アマニ油、ツバキ油、ケン油、ヌカ油、あるいはヒマシ油などの植物油を用いてチンク油を製した報告をしており、宮崎ら²⁾は乾性油は乾燥膜を形成して刺激を与えるので適当でなく不乾性油または半乾性油が望ましいと述べ、不乾性油の一つにヒマシ油を例示している。また、岡野ら³⁾は植物油としてゴマ油、ダイズ油、オリーブ油およびヒマシ油をあげている。さらに宮崎らは界面活性剤を添加することにより、粘度が上昇し、沈降分離が抑制されることを報告している。そこでチンク油の品質向上を図る目的で、食用植物油（ダイズ油、ナタネ油およびオリーブ油）の他にヒマシ油あるいはポリソルベート20（界面活性剤の代表として）を添加して実験を行い、添加の有用性を認めたので報告する。

実験の部

1. 実験材料

実験材料として次のものを使用した。

酸化亜鉛（白水化学 亜鉛華1号）、ダイズ油（大豆白絞油）、ナタネ油（ナタネ白絞油）、オリーブ油（スペイン産精製油）、ヒマシ油（精製ヒマシ油）以上日局10適合。ポリソルベート20（日光ケミカルズ）粧原基適合。

2. チンク油の組成

次の二種のものを用いた。

(1) 酸化亜鉛	50%	(2) 酸化亜鉛	50%
植物油	50%	ダイズ油	適量
全量	100%	ポリソルベート20	適量
		全量	100%

ただし、植物油は次の組み合わせを用いた。

また、ポリソルベート20は0～0.5%とした。

オリーブ油	50 45 40 25		
ダイズ油		50 45 40 25	
ナタネ油			50 45 40 25
ヒマシ油	0 5 10 25	0 5 10 25	0 5 10 25
計	50 50 50 50	50 50 50 50	50 50 50 50

3. 製法

約70°に加温した植物油またはポリソルベート20を添加したダイズ油を少量ずつ酸化亜鉛に加え、石川式攪潰機または品川式ミキサーにて研和練合し、全体が均等になるまで練合攪拌を続けた後、100メッシュのステンレススクリーンを通し、減圧で脱気して製する。1回の製造量は2～5kgである。

4. 検討項目

- (1) 酸化亜鉛の吸油量
- (2) 経日分離度
- (3) 遠心分離度（分離性の評価）
- (4) 塑性粘性

5. 実験条件及び方法

温度を規定しない実験は室温（20°±2°）で行った。

(1) 酸化亜鉛の吸油量

JIS K 5101 顔料試験法に準じ、次の方法で行った。

酸化亜鉛 3.00 g をとり、ガラス板（20×20 cm）上で20°の植物油をビューレットから少量ずつ滴加し、その都度ステンレススパーテルでよく練り合わせる。滴加および練合の操作を繰り返し、全体がはじめて硬いパテ状の一つの塊となり、スパーテルでラセン状に巻き起こされる程度になったときを終点とし、それまでに使用した植物油の量を求め、吸油量を(1)式により算出する。

$$\text{吸油量 (\%)} = \frac{\text{植物油の量 (ml)}}{\text{試料の量 (g)}} \times 100 \dots\dots\dots(1)$$

(2) 経日分離度

室温（20°±2°）および40°で放置する場合の沈降分離度を(2)式により求める。

$$\text{分離度 (\%)} = \frac{\text{沈降分離した油層の高さ (mm)}}{\text{全体の高さ (mm)}} \times 100 \dots\dots\dots(2)$$

方法：新たに製し脱気した試料を、一端を平たくしたガラス棒を用いて気泡が入らないように注意しながら静かに約2分間上下左右に攪拌した後、予め目盛り（mm

単位)を付したネスラー管に高さ 150 mm になるように注意して充てんし、密せんして垂直に保ち、一定温度で放置し経日分離度を測定する。

(3) 遠心分離度(分離性の評価)

チンク油の沈降分離性は自然沈降では長期の日数を必要とするため、短時間で分離性を調べる方法として遠心力を用いる方法を試みた。

遠心力は単に回転数のみでは遠心機の機種により遠心力が一定化しないため、JIS K 2503 航空潤滑油の沈殿価試験方法における相対遠心力 f を一定にし、負荷時間ならびに試料の処理方法を検討し、次の方法で測定した。

方法：試料をガラス棒で上下左右に攪き混ぜてできるだけ均質にした後、ホモミキサー(特殊機化工業株式会社HV-M型)で20分間、または家庭用ミキサー(東芝MX-450G)の低速で5分間攪拌し、全質均等な懸濁剤とする。100メッシュのステンレススクリーンを通し減圧で一夜放置して脱気する。一端を平たくしたガラス棒(経日分離度の項参照)で上下左右に約2分間気泡が入らないように注意しながら静かに攪拌する。共せん遠心沈降管(径 35 ± 2 mm, 容量 50 ml)に予め目盛り(mm単位)を付し、これに前記試料を器壁に附着しないように注意して高さ 60 mm になるまで充てんする。垂直の状態60分間静置した後、全量の高さを測定し直ちに一定の相対遠心力(f)と一定の時間を負荷した後、分離した油層の高さを測定し、経日分離度における式により分離度を求める。

ただし、相対遠心力は(3)式によって算出する。

$$f = \frac{n^2}{1335^2} \times a \dots\dots\dots (3)$$

n : 回転数

a : 回転状態において相対する2本の遠沈管の先端の間の距離、すなわち回転直径(mm)

(注意) 一夜放置後の操作は連続で行う。

(4) 塑 粘 性

チンク油の塑粘性を調べるため、下記の実験を行った。

i) 流 動 性

試料を 10 ml のバイアルにバイアルの高さの約 $\frac{1}{8}$ の一定の高さまで入れ、 30° で1時間放置した後、バイアルを倒立し、試料がバイアルの口から流下しはじめるまでの時間を測定する。また、10分間経過しても流出しない場合にはもとに戻し、ガラス棒で1~2回かき混ぜて再び倒立して流出しはじめるまでの時間を測定する。

ii) 流 動 曲 線

レオマット15(contraves)を用い、ダイズ油—ヒマシ油系のチンク油について 7° および 25° で測定する。

iii) 見かけ粘度の変化

定速回転粘度計(エミラー)を用いて5, 15, 30, 60, 120, 180, 240 および 300 秒における粘度を連続して測定しグラフ上にプロットする。測定温度は 5° , 15° , 25° および 30° とする。

実験結果と考察

1. 酸化亜鉛の吸油量

結果は表1に示すとおりで、ほとんど差がみられていない。しかし、練合の難易では官能的にヒマシ油が最も練合しやすく、スラリー形成が容易であり、吸油後の稠度も最も軟らかく感じられた。

表1. 酸化亜鉛の各植物油に
対する吸油量

($n=3$)

植 物 油	吸 油 量
オ リ ブ 油	31.6%
ダ イ ズ 油	31.8%
ヒ マ シ 油	31.2%

2. 経日分離度

実験結果は図1~図4に示した。ヒマシ油単独のときが最も分離しにくく、ヒマシ油/植物油の比が25/25、すなわち等量混合油では明らかに分離抑制効果がみられている。オリブ油とダイズ油での差はなく、温度が高い場合には経日的に分離度が室温の場合より大となっている。なお、ヒマシ油/植物油比が0~10/50~40においては本実験では分離度にはほとんど差がない結果を得ている。

3. 遠心分離度(分離度の評価)

(1) 遠心条件の検討

JIS K 2503 航空潤滑油の沈殿価試験方法では f の値を600~700として10分間遠心沈降することを規定しているが、この条件ではチンク油はほとんど分離しない。そこで本実験に適した f 値と時間を設定する必要があるので、ポリソルベート20添加チンク油系で条件の検討を行った。結果は図5~図7に示すとおりで、ポリソルベート20の添加量の差が大きく分離度に現れる点は $f=673.3$ 60分間、 $f=1052$ 30分間~60分間、 $f=1515$ では20分間~30分間であった。この実験結果からはポリソルベート20の添加量が0.03%と0.06%では分離抑制効果は認められず、0.09%添加によってはじめて分離度の低下が認め

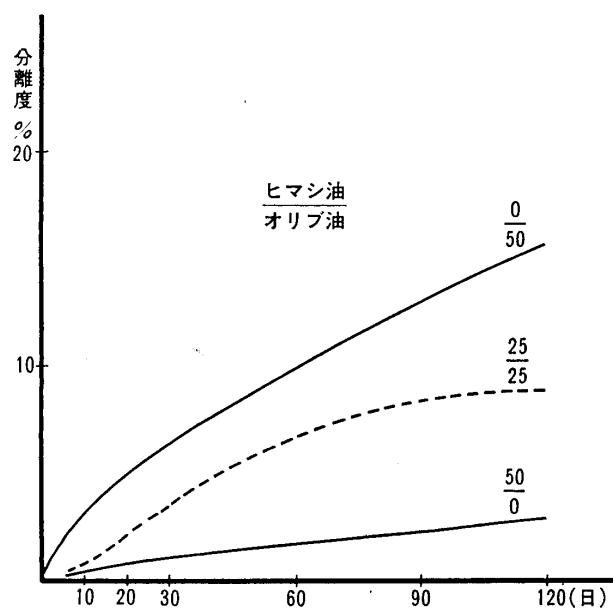


図1. オリーブ油—ヒマシ油系チンク油の経日分離度 (室温)

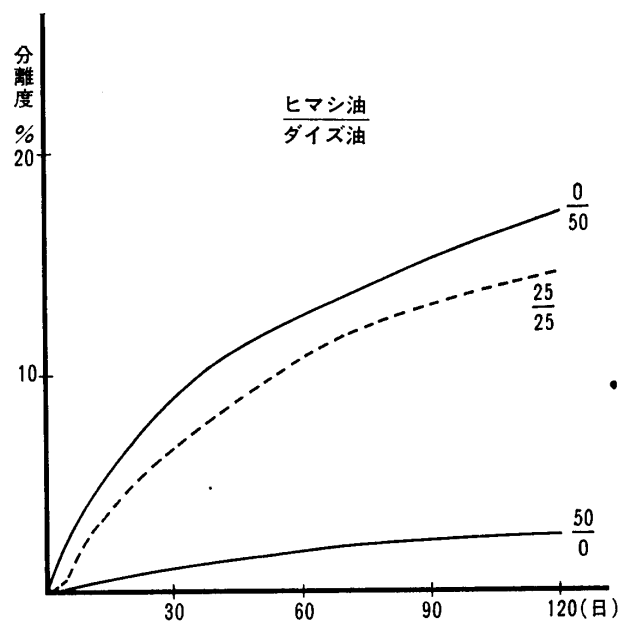


図2. ダイズ油—ヒマシ油系チンク油の経日分離度 (室温)

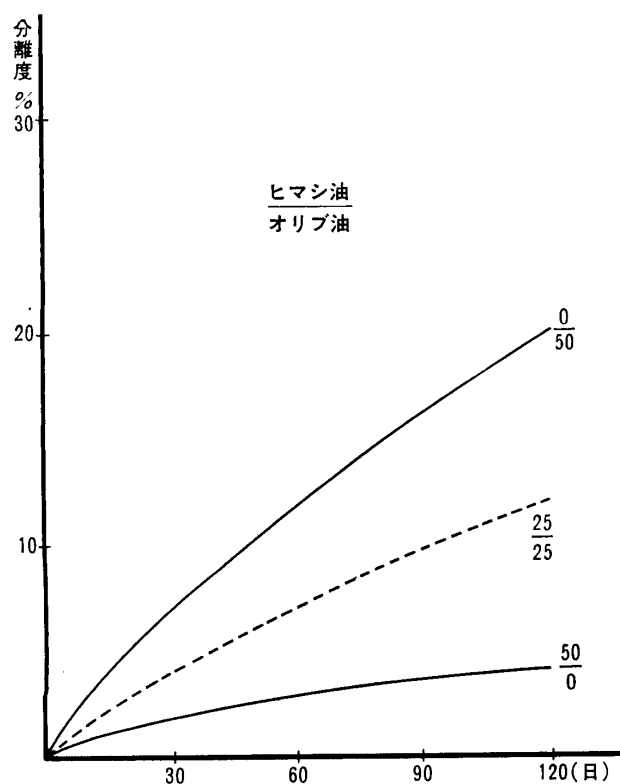


図3. オリーブ油—ヒマシ油系チンク油の経日分離度 (40°)

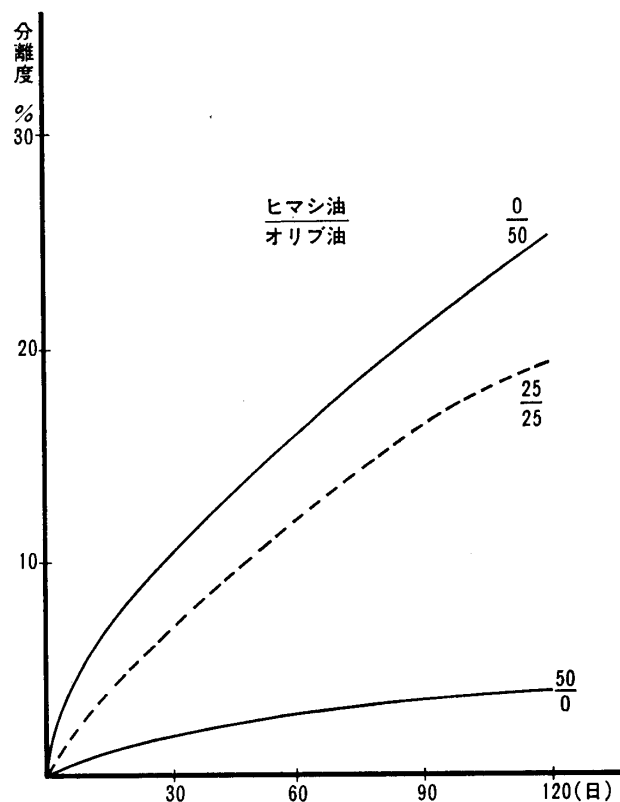


図4. ダイズ油—ヒマシ油系チンク油の経日分離度 (40°)

られた。

次に試料を遠心沈降管に入れた後、遠心力負荷までの放置時間が測定値のバラツキに影響すると考えられるの

で、放置時間5分と60分で測定した結果、表2 (75頁参照) に示すとおり、60分間放置して遠心分離した方がバラツキは少なかった。この原因は充てん時のわずかな気

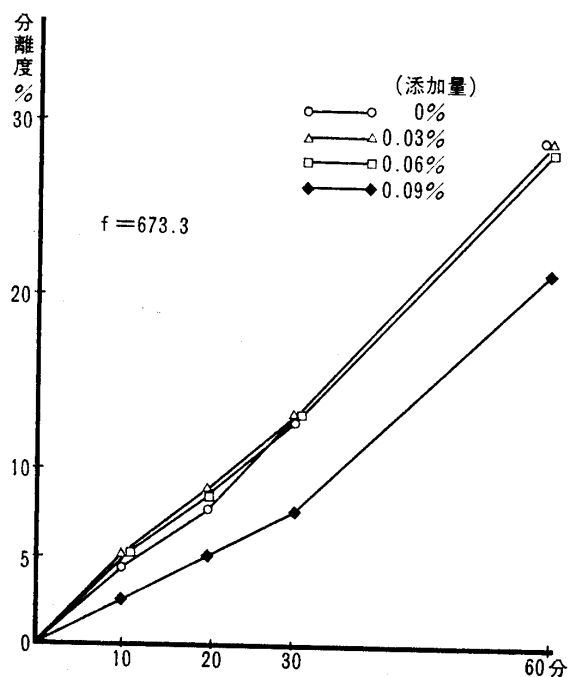


図5. ポリソルベート20添加チンク油の遠心分離度 (n=3)

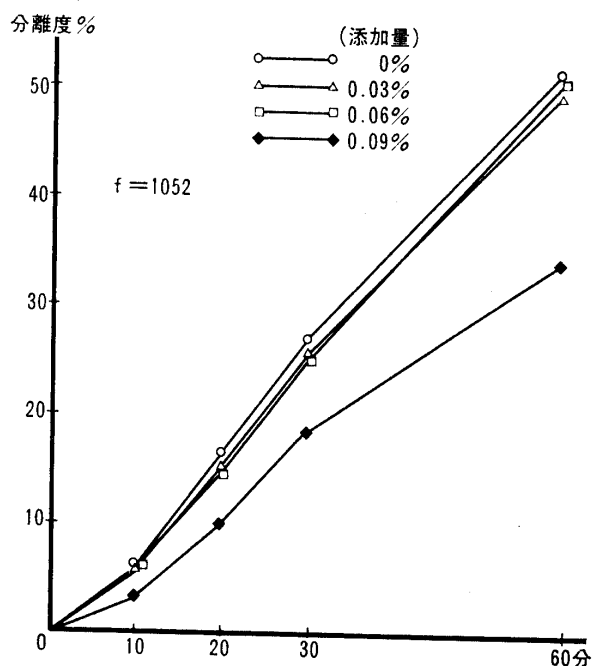


図6. ポリソルベート20添加チンク油の遠心分離度

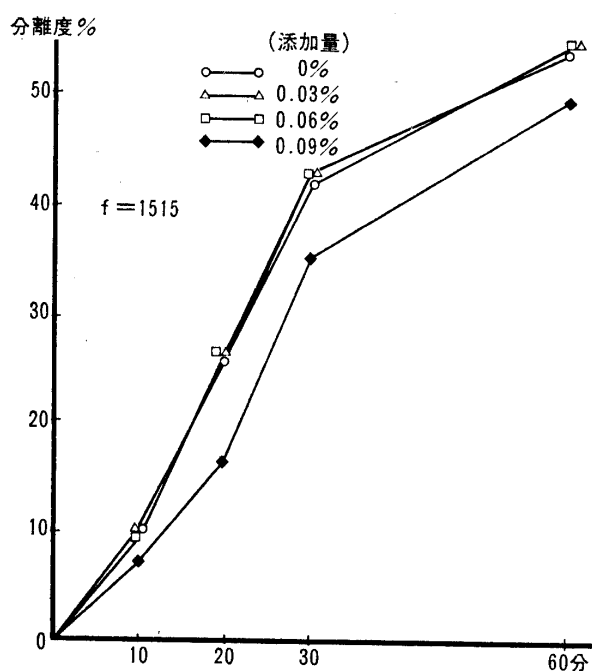


図7. ポリソルベート20添加チンク油の遠心分離度

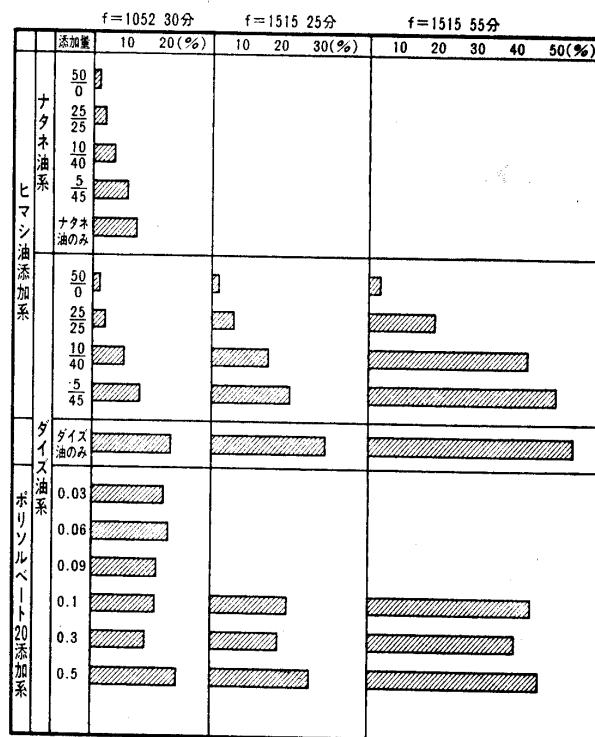


図8. ヒマシ油使用チンク油及びポリソルベート20添加ダイズ油使用チンク油の遠心分離度

泡が影響しているものと考えられる。

(2) ヒマシ油使用のチンク油およびポリソルベート20添加のチンク油の遠心分離度の測定

ナタネ油およびダイズ油にヒマシ油を添加して製したチンク油およびダイズ油を用い、ポリソルベート20を0.03~0.5%添加して製したチンク油を試料とし、f=

表2. 放置時の差による分離のパラッキ

(ポリソルベート20添加量 0~0.09%)
(条件: $f=1052$ 30分間)

遠沈前放置時間		0%	0.03%	0.06%	0.09%
5分	1	17.74%	17.74%	17.36%	13.22%
	2	19.35%	18.03%	19.17%	12.20%
	3	20.97%	20.63%	20.97%	14.52%
$\bar{x}$		19.35%	18.80%	19.17%	13.31%
σ		1.62%	1.59%	1.81%	1.16%
CV(%)		8.35%	8.47%	9.42%	8.74%

遠沈前放置時間		0%	0.03%	0.06%	0.09%
60分	1	22.31%	23.39%	22.95%	15.57%
	2	22.31%	23.58%	22.95%	16.67%
	3	23.77%	22.58%	23.33%	15.83%
	4	22.22%	21.26%	23.02%	14.52%
$\bar{x}$		22.65%	22.70%	23.06%	15.65%
σ		0.75%	1.05%	0.181%	0.89%
CV(%)		3.29%	4.65%	0.79%	5.66%

1052 30分間, $f=1515$ 25分間および55分間の条件で遠心分離度を測定した。結果は図8に示すとおりで、ヒマシ油については添加量が大きくなるほど遠心分離度が小さい値を示すが、ポリソルベート20では、添加量0.09~0.3%の間で効果がみられ、0.06%以下では無添加のものとの差はなく、0.5%では逆に遠心分離度が大きくなる傾向がみられた。

4. 塑粘性

(1) 流動性

結果は表3に示すとおりで、ヒマシ油/植物油比が10/40以上にヒマシ油の混合が大となるときはバイアルに入れたチンク油は1時間後には倒立しても流下しなかった。しかし、これをごくわずかに混ぜると直ちに流動化した。

表3. 倒立バイアル瓶からの流出性

添加比	ヒマシ油 植物油	バイアル瓶倒立後の 流下時間	ガラス棒でゆるく2回転 攪拌後倒立流下時間
ダイズ油系	50/0	流れでない	3秒
	25/25	同上	3秒
	10/40	同上	2秒
	5/45	3秒	
	0/50	2秒	
オリブ油系	50/0	流れでない	3秒
	25/25	同上	3秒
	10/40	同上	3秒
	5/45	同上	3秒
	0/50	3秒	

(2) 流動曲線

7°および25°におけるダイズ油-ヒマシ油系のチンク

油の流動曲線は図9~図10に示した。流動曲線からわかるようにチンク油は非ニュートン流動を示すが、ヒステリシスループ(図10における点線)は上昇曲線(実線)とあまり変わらずほぼ平行線となり、いわゆるチキソトロピック域は大へん小さいことがわかる。

また、回転速度の変化による見かけ粘度の低下を図11~図12に示した。回転初期における見かけ粘度の低下は大きく現れ、ある程度まで低下すれば回転速度を増しても見かけ粘度は急激には低下しない。初期の急激な低下の速度勾配をグラフ上から求めて併記したが、ヒマシ油0/ダイズ油50とヒマシ油5/ダイズ油45では速度勾配はあまり変わらず、特に7°におけるグラフから明らかである。しかし、ヒマシ油25/ダイズ油25では明らかに角度 θ が大きくなり、ヒマシ油が見かけ粘度低下の抑制を作用していることがわかる。

(3) 見かけ粘度の変化

流動曲線から見かけ粘度の低下の速度勾配は油によって異なることから、一定速度の攪拌を連続して与えるときは時間と共に粘度が低下して一定値となるであろうと推測し、定速回転粘度計(エミラー)を用いて見かけ粘度と時間の関係を観察した。結果は図13-1~13-8に示す。ヒマシ油を混合したチンク油〔図14-1~14-5〕では、ヒマシ油単独および植物油(ダイズ油、オリブ油)単独使用のチンク油〔図13-6~13-8〕よりも初期の見かけ粘度が大きく、時間経過と共に一定値に落ち着くが、単独使用のチンク油では初期粘度の値と一定値の差はあまりなかった。このことはヒマシ油を混合することでチンク油の構造粘性の形成が強くなるのではないかと考えられる。

また、ポリソルベート20についても同様に行い結果を図14-1~14-2に示した。すなわち、ポリソルベート20添加のチンク油では添加量0.09%, 0.1%および0.3%において無添加のチンク油よりも初期粘度が大きい値を示し、このことは先に記した遠心分離度における分離抑制効果の認められた添加量とほぼ一致している〔図14-1〕。次にポリソルベート20の添加量を0~0.09%とし、ダイズ油を用いたチンク油を調製し、2日、6日、14日後に見かけ粘度を測定した結果、添加量0~0.06%のものでは見かけ粘度にほとんど差がみられなかったが、添加量0.09%では経日するにつれて見かけ粘度が大きくなり塑粘性の増加が認められた〔図14-2〕。

チンク油は調製時の練合攪拌の強さにより粘性や流動性が異なった製品となることが知られている。そこで練合強度を変えた場合、初期の見かけ粘度の現れ方が異なるか否かをみるため、ポリソルベート20を0.09%添加し

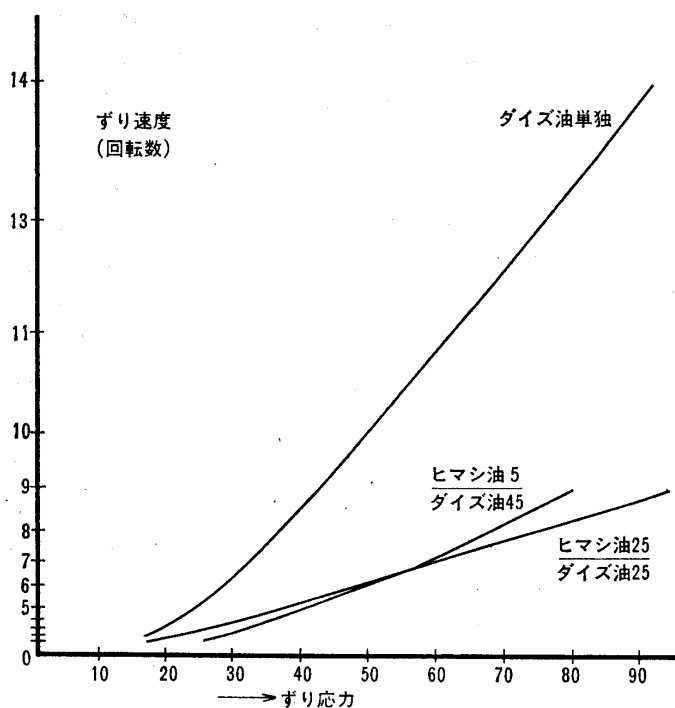


図9. チンク油のレオグラム (7°)

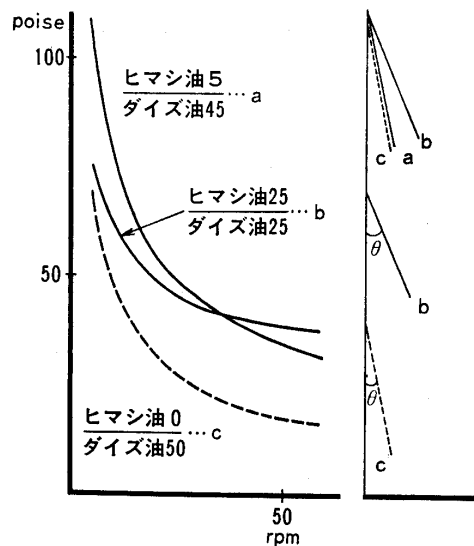


図11. 見かけ粘度と回転速度の関係 (7°)

回転による見かけ粘度の低下速度勾配

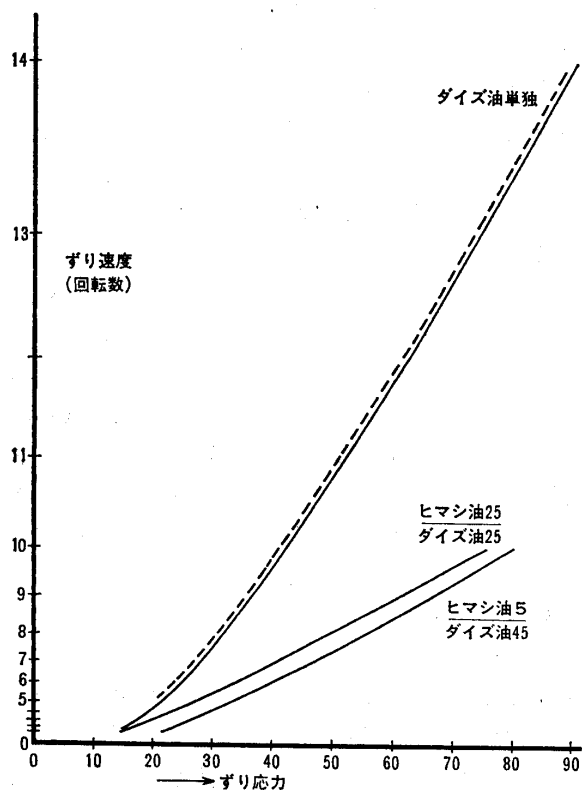


図10. チンク油のレオグラム (25°)

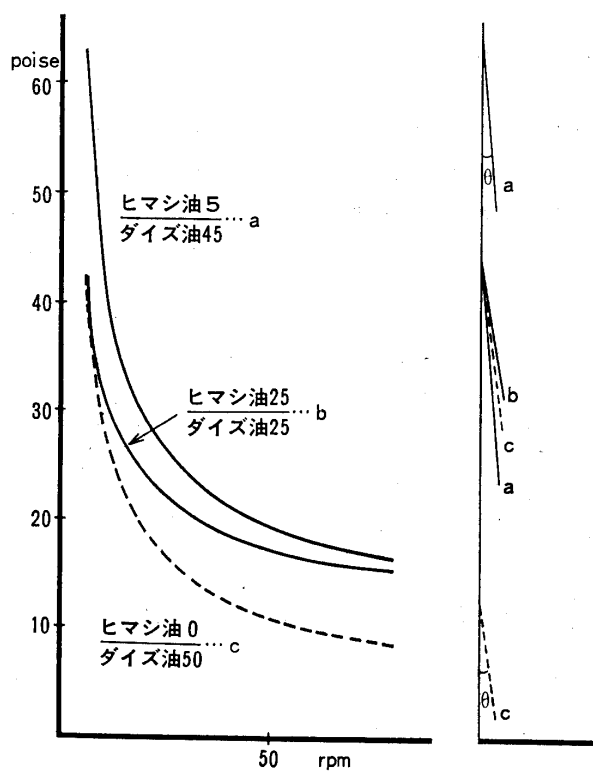


図12. 見かけ粘度と回転速度の関係 (25°)

回転による見かけ粘度の低下速度勾配

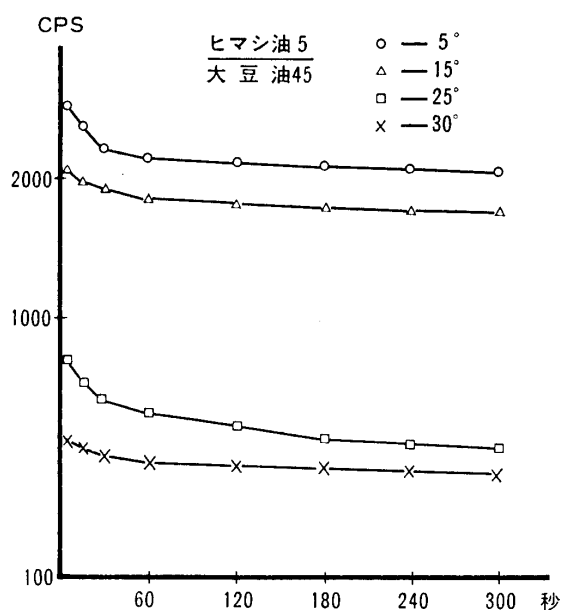


図13-1. 回転粘度計による見かけ粘度と時間との関係

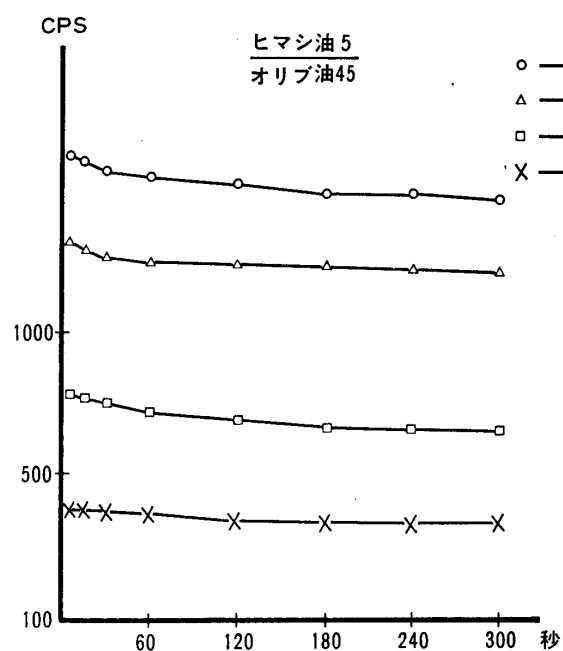


図13-3. 回転粘度計による見かけ粘度と時間との関係

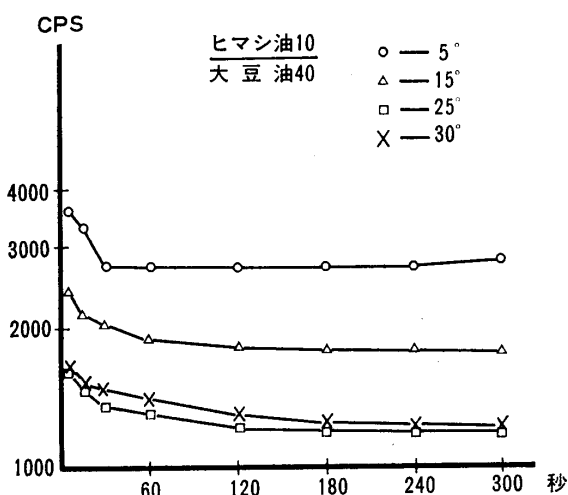


図13-2. 回転粘度計による見かけ粘度と時間との関係

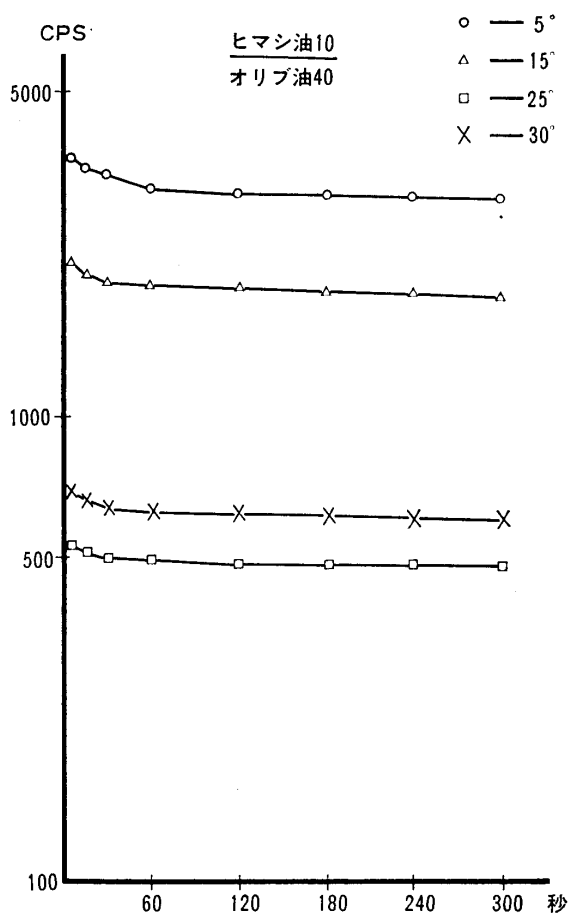


図13-4. 回転粘度計による見かけ粘度と時間との関係

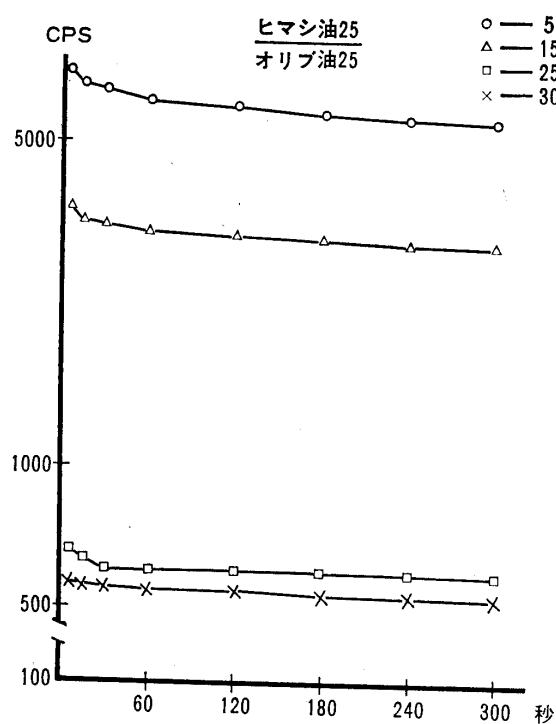


図13-5. 回転粘度計による見かけ粘度と時間との関係

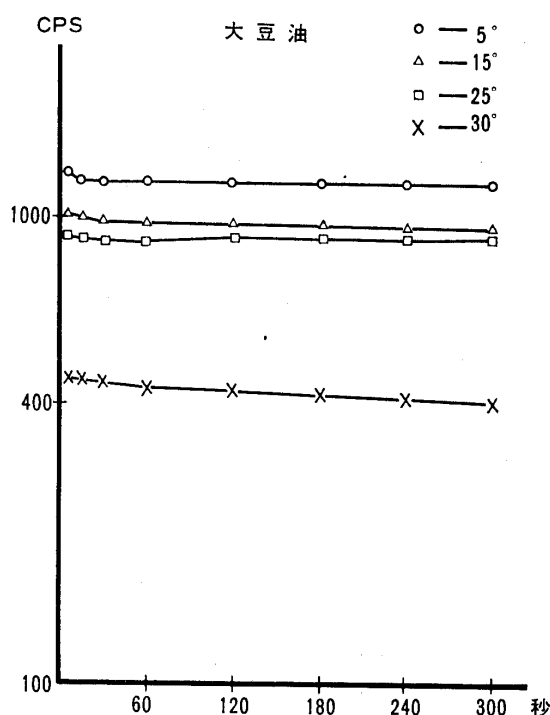


図13-7. 回転粘度計による見かけ粘度と時間との関係

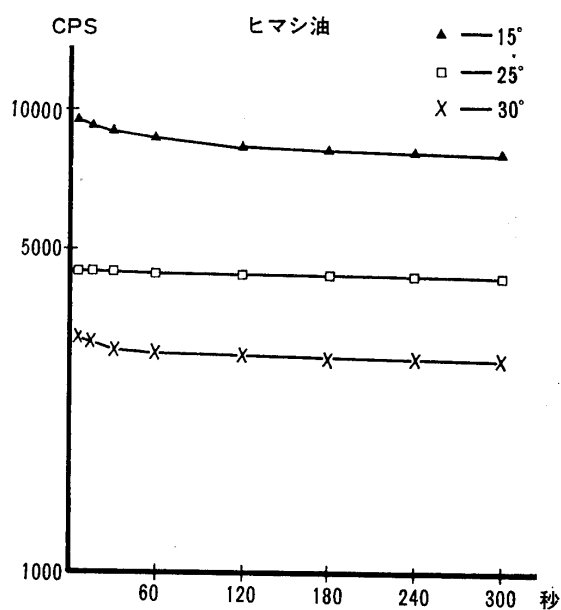


図13-6. 回転粘度計による見かけ粘度と時間との関係

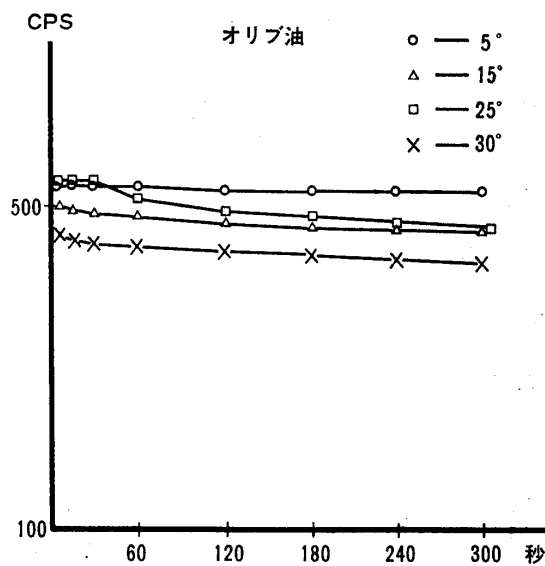


図13-8. 回転粘度計による見かけ粘度と時間との関係

たダイズチンク油について同一条件で調製し、均等な流動体とした後、さらに10分間および20分間高速ミキサーで攪拌したものについて篩過および減圧で脱気し、1日放置したものについて観察した。その結果は図15に示すとおりで、20分間の攪拌を行ったものでは10分間の攪拌のものより明らかに見かけ粘度が低下しており、初期粘

度の変化では両者にあまり差がみられない。すなわち、攪拌条件によっても粘度の差が生じるが、塑粘性には変わりがないことがわかった。

チンク油の塑粘性については、岡野ら³⁾は「チンク油を長期保存すると固くなって容易に流出しなくなり、これをかき混ぜると、再び流動しやすくなることを経験す

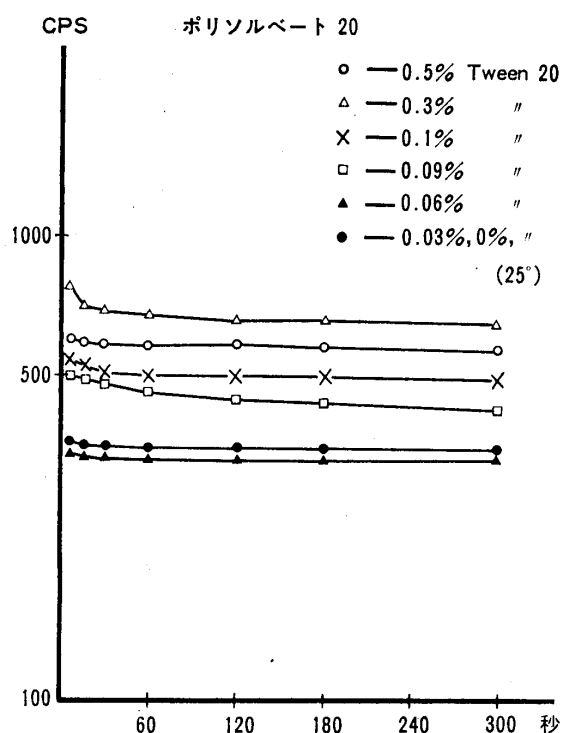


図14-1. ポリソルベート20添加チンク油の回転粘度計による見かけ粘度と時間との関係

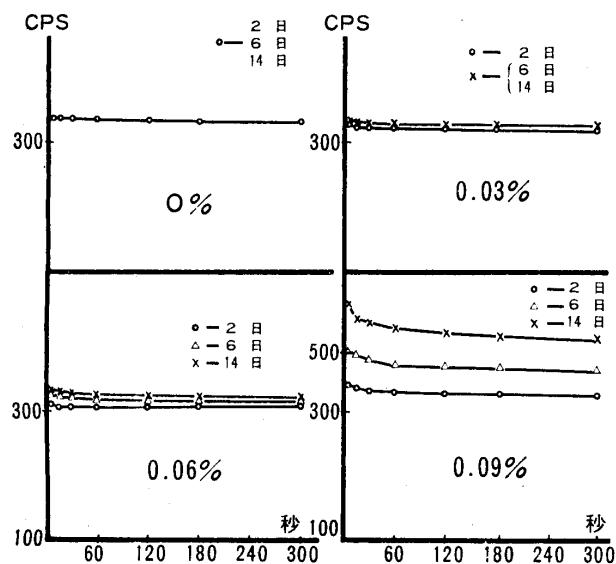


図14-2. ポリソルベート20添加チンク油の回転粘度計による見かけ粘度の経日による変化と初期粘度の低下 (25°)

る。これを静置するとき、再び固くなってしまふ。」と述べている。これはチンク油には何らかの塑性粘性流体の性質があることを示唆している。また梅村⁴⁾は軟膏剤の解説の中でオリーブ油のレオグラムにおいて回転速度 Ω 〔ずり速度 rate of shear, $D \text{ (sec}^{-1}\text{)}$ 〕とトルク θ 〔ずり応力

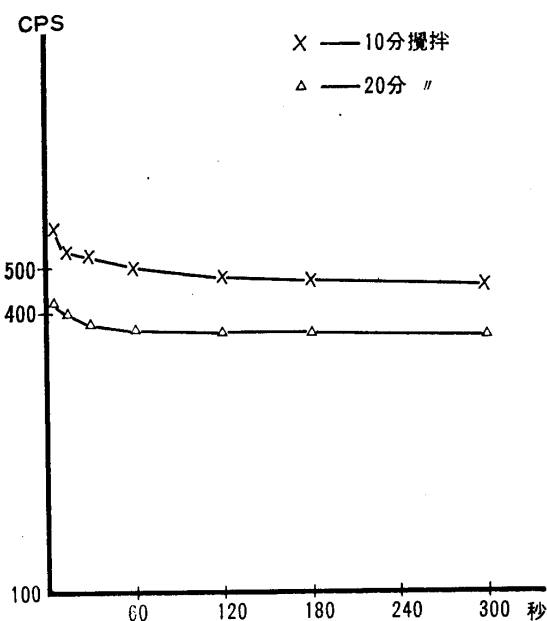


図15. 調製時の練合強度差による見かけ粘度の初期粘度の低下 (25°)

shearing stress (dyne/cm^2)〕は原点を通る直線となるニュートン流動を示すが、これに酸化亜鉛を混ぜたチンク油では固体的な性質が出て原点を通る直線にならない非ニュートン流動を示すと述べ、回転速度の小さいところでは θ/Ω は大きくなり、しかも θ/Ω は粘度に比例するため回転速度 Ω の小さいところでは見かけ粘度が大きくなると述べ、チンク油の中に固体的構造が生じるためであると解説している。

また、青木ら⁵⁾は、粒度分布の異なる3種の炭酸カルシウムをオリーブ油に懸濁させるときは構造粘度指数 N はほぼ1.0に近いものであるが、完全に1.00ではなく固体の含量が50%になるときは高くなることを報じ、 $N=1.00$ のニュートン流動に完全には一致していないと述べている。第10改正日本薬局方解説書では分離を防ぐための処方例として酸化亜鉛 500 g, ポリソルベート20 5 g, 植物油適量で、全量 1000 g をあげており、また、Munzel の提唱として、酸度5—7.5となるよう脂肪酸を配して調節することを掲げている。遊離脂肪酸と酸化亜鉛が反応し脂肪酸亜鉛が生成し、酸化亜鉛の懸濁が良好となるためであるとしている。

本実験では、チンク油の塑性粘性、分離度の評価方法について、現局方処方の改善を目的として、まずヒマシ油添加およびポリソルベート20添加のチンク油について検討を行ったが、製造条件、特に実験室内での試験の製造と工場での大量生産とでは製品に大きな差がみられることがあるので、処方の選定には十分留意すべきであり、さらに検討を加える必要がある。

チンク油の調製は酸化亜鉛を可及的に一次粒子まで植物油中に分散させ、均質な油性懸濁剤とすることである。この懸濁剤は経日的に沈降分離を起こすので、できるだけこれを抑制すると共に、たとえ沈降分離を生じてもわずかな攪拌や振り混ぜによって、もとの均一な分散の状態に戻ることが望ましい。しかし、ダイズ油など単独の植物油でチンク油を調製する場合は酸化亜鉛の粒子間の摩擦が大きいため、均等分散させるには練合に時間がかかる。この場合、ヒマシ油や界面活性剤を加えると均等分散が容易になる。

一方、沈降分離はチンク油の粘度、塑性性、酸化亜鉛の粒度および粒度分布、製造条件などが関与すると考えられるが、チンク油の分離性を評価するのは長期の日数を必要とするため予測することは容易ではない。しかし重力の負荷を大きくすることにより、分離しやすいか分離しにくいかの程度をみることでできると考えた。そして相対遠心力 f および負荷時間を検討したわけである。この遠心分離度の試験方法は、静置状態における構造粘性を一たん破壊して調製直後の状態に戻し、条件を整えて測定するため、必ずしも経日分離度を評価する方法とはならない。従ってあくまでも均一分散系の第1次の分離の難易性を評価する程度にとどまるものと考えた。

次に、本実験結果からも明らかなように、チンク油は非ニュートン流動を示し塑性性があることがわかる。塑性性の程度が大きければ大きいほど、酸化亜鉛の沈降は起こりにくいと思われる。しかしチンク油のヒステリシスループが示すようにほとんどチキソトロピック域をもたない非ニュートン流動を示す流体といわねばならない。すなわち塑性性は小さく、主として酸化亜鉛粒子の分散系の変化に伴う構造粘性を示すと考えられ、このことは梅村もすでに述べているところである。従ってわずかな攪拌を加えても直ちに流動化しはじめるのはこの構造粘性が破壊されるためと考えられ、チンク油の再分散は比較的容易であると思われる。この構造粘性の強さは見かけ粘度の低下の速度勾配として考えれば、本実験でのヒマシ油および0.09~0.3%の割合でポリソルベート20を添加するとき、勾配 θ が単独油または無添加のチンク油よりも鈍化する傾向があり、このことは増粘作用と相まって分離抑制的に有効であろうと考えられる。

結 論

チンク油の品質向上をはかる目的で、食用油のほかに

ヒマシ油またはポリソルベート20を添加してその有用性を検討した。原料酸化亜鉛については吸油量を測定し、実験に供したチンク油の組成は食用植物油としてダイズ油、ナタネ油およびオリブ油をとりあげ、これらとヒマシ油の混合油を用いて製したものとポリソルベート20を添加したものについて、経日分離度、遠心分離度、塑性性を調べた結果、次のことがわかった。

1. 酸化亜鉛の吸油量は植物油の種類によって差がみとめられることはなかった。
2. 経日分離度では室温および40°で130日間放置したとき、ヒマシ油単独が一番分離しにくく、ヒマシ油/植物油の比が25/25のときは明らかに植物油のみの場合より分離度が低くなることがわかった。温度が大であれば分離度は大となり、植物油（オリブ油とダイズ油）間の差はみられなかった。
3. 遠心分離度については、相対遠心力 f および負荷時間を一定とし、試料処理条件を選定すればチンク油の初期分離についての評価は可能であることがわかった。また、この方法を用いてヒマシ油添加およびポリソルベート20添加の有用性が調べられた。
4. 塑性性については、流動性、流動曲線、見かけの粘度の変化について検討した。その結果、すでに報告のあるようにチンク油は非ニュートン流動を示し、塑性性のあることがわかった。また、この実験からもヒマシ油添加チンク油およびポリソルベート添加チンク油が植物油のみのチンク油と差のあることが証明された。
5. 本実験の結果のみでチンク油の改良処方および製造方法を選定することはできないが、改善の方向づけはできるものと考えている。今後さらに検討を加えてゆく予定である。

文 献

- 1) 岩崎由雄：薬剤学, 21 (2), 112 (1961).
- 2) 宮崎順一, 高野正彦, 佐藤和子, 稲垣美智子, 坪井美奈子, 藤岡千恵子, 小堀辰治：薬剤学, 17 (3), 151 (1957).
- 3) 志内賢彦, 庄司行法, 岡野定輔：薬剤学, 30 (3), 168 (1970).
- 4) 梅村甲子郎：月刊薬事, Vol. 13 (10), 1881 (1971).
- 5) 青木 大, 福地 坦, 中家節子：薬剤学, 27 (2), 111 (1967).