

高分子物質を含むリファンピシゲル軟膏からの リファンピシンの放出特性^{*1}

安生紗枝子, 松尾直枝, 近藤由利子^{*2}, 野呂俊一^{*3}

東邦大学医学部附属大森病院薬剤部^{*2}
明治薬科大学物理化学研究室^{*3}

The Release of Rifampicin from Rifampicin Gel Containing Polymer^{*1}

SAEKO ANJO, NAOE MATSUO, YURIKO KONDO^{*2}, and SHUNICHI NORO^{*3}

Department of Pharmacy, Toho University Omori Hospital^{*2}
The Department of Physical Chemistry, Meiji Pharmaceutical College^{*3}

(Received December 25, 1986)

Rifampicin(RFP) gels were prepared by using polymer, surfactant and water, and their pharmaceutical characteristics were evaluated. Sodium polyacrylate (PAA-Na) and sodium carboxymethyl cellulose (CMC-Na) were used as polymers, and polysorbate 80 (Tween 80) and hydrogenated castor oil-polyoxyethylene castor oil (HCO-60) were used as surfactants. The release of RFP from the gel was measured through a cellulose membrane (Millipore Co.) using a dissolution test instrument (Toyama Sangyo Co.). Furthermore, the gel's characteristics in viscosity were evaluated with a viscometer.

The following results were obtained:

1. As the viscosity of the gel base is increased, the release of RFP from the gel base decreases. 2. The RFP release rate from gel base containing PAA-Na was higher than that containing CMC-Na. 3. No significant effect of surfactant concentration on the release of RFP from the gel base was found. 4. The pharmaceutical design of RFP gel including a polymer may be possible by further studies of stability, rheology and bioavailability.

Keywords—rifampicin; hydrogel; polymer; polyacrylate; carboxymethylcellulose; surfactant; polysorbate 80; polyoxyethylene castor oil-hydrogenated castor oil; release rate; viscosity

リファンピシン (RFP) は経口剤として開発されたが, 1970年, 結核性膿胸の注入液として用いられた¹⁾のを始めとして, 種々の剤形^{2~4)}の検討が行われるようになった。著者らは前報⁵⁾で注入液として用いるために界面活性剤で可溶化した RFP 液の安定性について報告した。この RFP 液を結核性膿孔の注入液として用いた結果, 液状のため, 膿孔からの漏出が認められた。そこ

で, これらの漏出を防ぐことを目的として増粘性のある製剤の開発を試みた。

基剤からの薬物の放出特性や生体内への吸収性は主薬, 基剤, 添加剤により大きく影響を受ける。そこで, 本研究では増粘効果が大きく, また, 薬物の分散に対しても安定性作用を有している水溶性高分子物質を用いて, RFP ゲルを調製し, ゲル基剤から RFP の放出性に対する水溶性高分子及び非イオン型界面活性剤の影響について実験的考察を行い, 若干の知見を得たので報告する。

実験の部

1. 使用物質

主薬には RFP (第一製薬) を用いた。高分子物質に

^{*1} 本報を「リファンピシンの製剤学的応用」第2報とする。日本薬学会第102年会(神戸, 1982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} 東京都田無市谷戸町1丁目22-1; 22-1, Yato-cho 1-chome, Tanashi-shi, Tokyo, 188 Japan

はポリアクリル酸ナトリウム (以下 PAA-Na, 分子量 6.6×10^6 , 和光純薬) 及びカルボキシメチルセルロース (和光純薬 K.K) 及びカルボキシメチルセルロースナトリウム (以下 CMC-Na, 分子量 8.0×10^4 , 和光純薬) を用いた. 界面活性剤にはポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート (以下 Tween 80, 関東化学) 及びポリオキシエチレンヒマシ油, 硬化ヒマシ油誘導体 (以下 HCO-60, 日光ケミカルズ社) を用いた.

2. RFP ゲルの調製方法

高分子物質を一定量の精製水中に加え, 一昼夜膨潤させゲル基剤とした. 高分子濃度は 0.3~10% (w/v), また界面活性剤濃度は 0.3~10% (w/v) の水溶液とした. この界面活性剤水溶液に主薬を加え, 先に調製しておいたゲル基剤中に懸濁させ RFP ゲルを製した. なお, 主薬の濃度は 0.3% (w/w) 一定とした. ゲル中に気泡が存在する場合は減圧により除去した.

3. 放出試験

坐剤放出試験器(富山産業)を用いた. 放出相は 0.05M リン酸緩衝液 (pH 7.0) とし, 温度 $37^\circ\text{C} \pm 1$, 回転数 100rpm で行った. 試料相には人工膜 (Millipore SSWO 4700, Millipore Co.) を使用し, 試料 2.5g をのせ, 回転速度 25 rpm で行った. 60分まで一定時間毎にサンプリングし, サンプリング後は同量の試験液を補充した. 溶出した RFP の濃度は分光光度計 (島津ダブルビーム 200S) により励起波長 475nm で測定した.

4. 粘度測定

単一円筒型回転粘度形ビスマトロソ VS-A1 型 (芝浦システム製) 及びレオメーターシマズ RM-1 型 (島津)

を使用した.

結果及び考察

RFP ゲルの粘度特性に対する高分子物質の種類と濃度の影響を Fig. 1 に示した. ずり速度の増加に伴い, 基剤の粘度は減少し, ゲル基剤としてのレオロジー特性がみられた. また, 高分子濃度を増加させることにより, ゲルの粘度は著しく増加し, ずり速度の増加に対する粘度の減少率は PAA-Na の方が CMC-Na より大きかつ

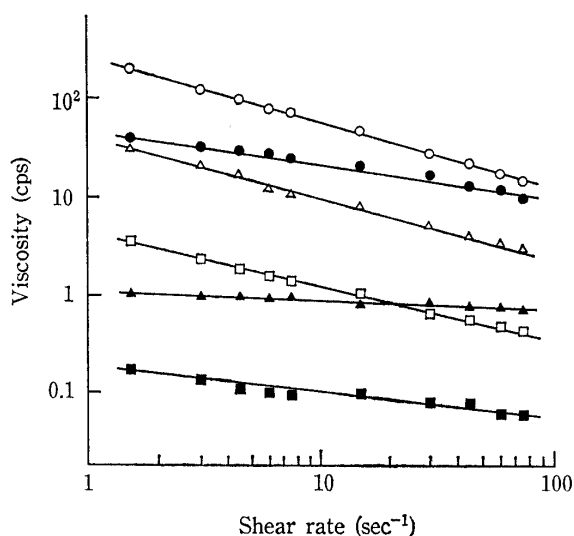


Fig. 1. Rheological Characteristics of RFP Gel Containing Various Polymers

■; 0.1% CMC-Na, ▲; 1% CMC-Na, ●; 3% CMC-Na, □; 0.1% PAA-Na, △; 1% PAA-Na, ○; 3% PAA-Na

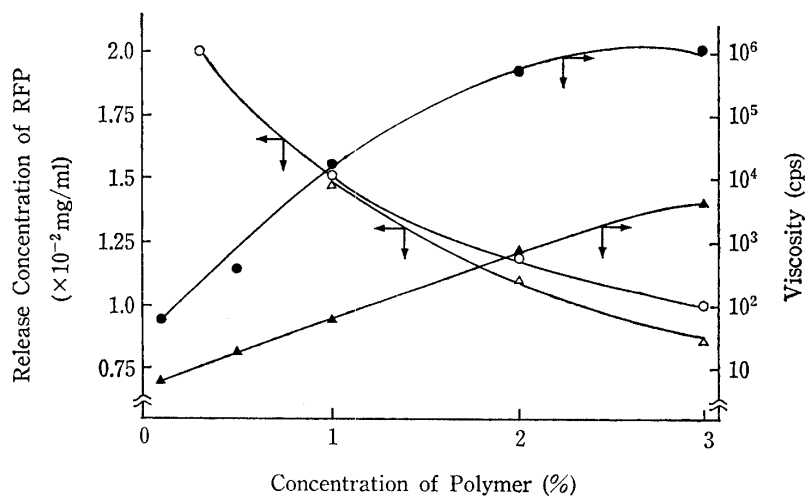


Fig. 2. Effect of the Concentration of Polymer on the Release of RFP and on the Viscosity of RFP Gel
○●; PAA-Na, △▲; CMC-Na

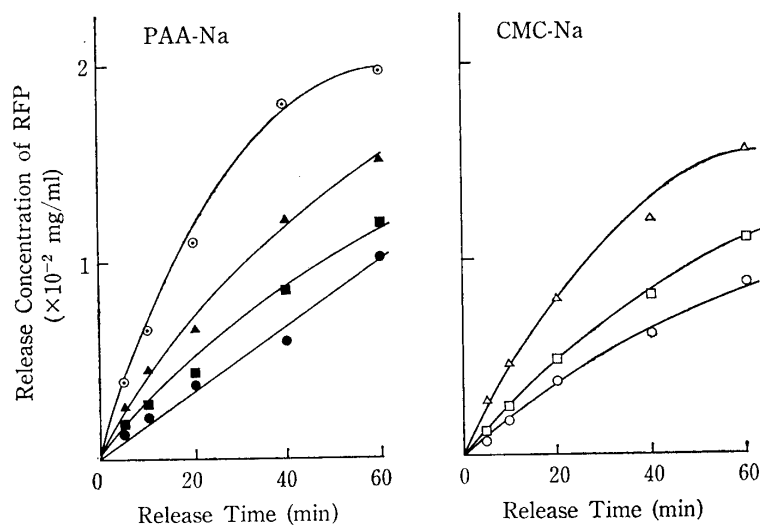


Fig. 3. Effect of Polymer on the Release of RFP from RFP Gel

○; 0.3% PAA-Na, ▲; 1% PAA-Na, ■; 2% PAA-Na, ●; 3% PAA-Na, △; 1% CMC-Na, □; 2% CMC-Na, ○; 3% CMC-Na

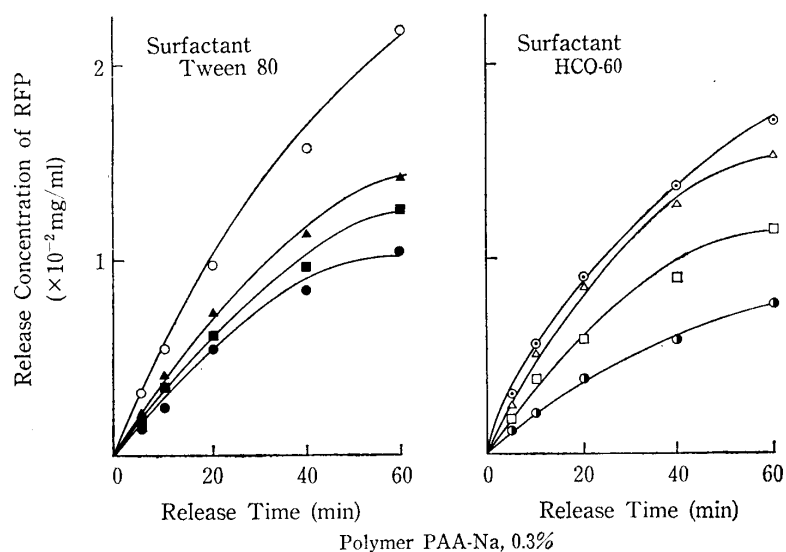


Fig. 4. Effect of Surfactant on the Release of RFP from Gel Containing 0.3% PAA-Na

○; 0.3% Tween 80, ▲; 1% Tween 80, ■; 3% Tween 80, ●; 10% Tween 80, ◎; 0.3% HCO-60, △; 1% HCO-60, □; 3% HCO-60, ○; 10% HCO-60

た.

RFP 放出量及びゲル基剤の粘度に対する高分子濃度の影響は Fig. 2 に示すように、高分子濃度の増加にともないゲル基剤の粘度も増加したが、一方、薬物放出量は減少した。この薬物の基剤からの放出速度が高粘度性の基剤では低粘度性の基剤よりも遅い^{6,7)}という現象は水性ゲル基剤を用いた Brunner ら⁶⁾の報告と同じ傾向を

示した。

ゲル基剤からの RFP の放出特性は Fig. 3 に示すように、高分子濃度が 1～3% の範囲では両基剤間では放出時間に対し類似した薬物放出曲線を示し、両基剤間での *in vitro* における薬物放出特性はほぼ同等であることが明らかになった。なお、CMC-Na を 0.3% 使用した場合、ゲル基剤が低粘性すぎるため、放出実験の初期にお

いて人工膜を通過し、測定不能であった。

RFP のゲル基剤からの放出特性に対する界面活性剤の影響を Fig. 4 及び Fig. 5 に示した。RFP ゲルは界面活性剤の種類に関係なくその濃度の増加に伴い RFP の放出速度は減少したが、CMC-Na の方が濃度依存性が少なかった。また、界面活性剤の添加濃度が0.3~10% の範囲では、とくに薬物放出効果は認められず、無添加と比較するとむしろ抑制傾向が認められた。そこで、薬物放出速度と界面活性剤濃度の相関をみるために、さら

に0.3% 以下について検討を加えた。その結果、Fig. 6 に示すように、界面活性剤濃度が0.01~0.1% の範囲において RFP の放出量は最大値を示した。

以上の結果より、界面活性剤濃度と RFP の溶解性について考察する。界面活性剤の基剤への添加濃度がミセル形成臨界濃度付近までは薬物粒子の分散性またはぬれをよくする作用を有している。しかし、ミセル形成濃度以上に界面活性剤が添加されると薬物が界面活性剤の数十分子会合したミセル内に包含され安定化するため、む

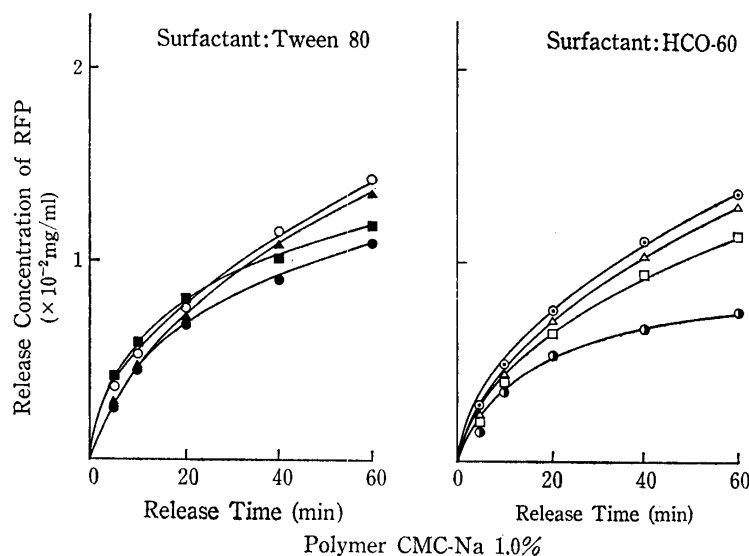


Fig. 5. Effect of Surfactant on the Release of RFP from Gel Containing 1% CMC-Na
 ○; 0.3% Tween 80, ▲; 1% Tween 80, ■; 3% Tween 80, ●; 10% Tween 80, ◎; 0.3% HCO-60, △; 1% HCO-60, □; 3% HCO-60, ○; 10% HCO-60

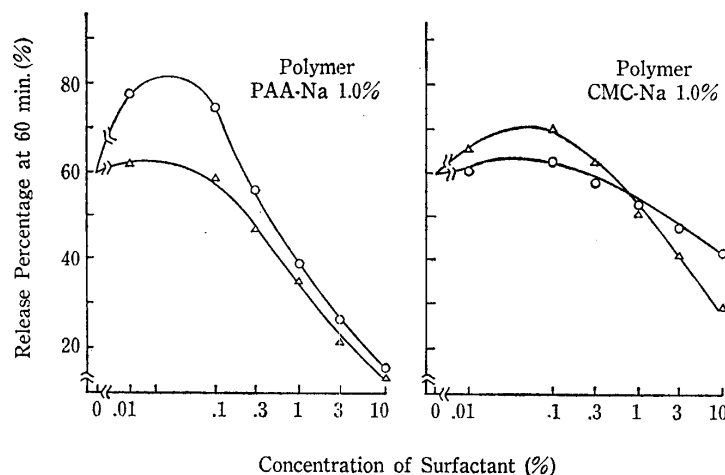


Fig. 6. Relation between the Release of RFP at 60 Minutes and Surfactant Concentration
 ○; Tween 80, △; HCO-60

しろ、基剤から放出されにくくなる⁸⁾ためであろうと考えられる。

結 論

RFP のゲル基剤からの放出性に及ぼす高分子物質及び界面活性剤の影響を調べた結果、下記の結論が得られた。

1. 高分子物質の濃度の増加にともない、ゲル基剤の粘度は著しく増加した。一方、高粘度のゲル基剤ほど薬物放出速度は減少した。

2. 高分子物質は PAA-Na の方が CMC-Na より高い薬物放出を示した。

3. 前報⁵⁾で記述したように、界面活性剤は固体薬物粒子の溶解性を増大させているが、界面活性剤添加による基剤からの薬物放出効果はとくに認められなかった。界面活性剤の濃度が 0.1~0.01% の範囲内で RFP 放出速度は最大値を示した。

4. 今後、さらに製剤の安定性、レオロジー特性及び *in vivo* のバイオアベイラビリティなどを検討するこ

とにより、RFP ゲルの製剤設計が可能になるものと考えられる。

引 用 文 献

1. P. Czanic, L. Levendel: *Prax. Pneumol*, **24** (12), 764 (1970).
2. 古賀良平, 吉村輝仁永, 渡辺 康, 永井忠之: *日胸*, **34** (5), 369 (1975).
3. 前川喜平, 小野友道, 藤原邦彦: *西日本皮膚*, **35** (2), 153 (1973).
4. 植田君年, 吉田弘道: *医薬ジャーナル*, **17** (4), 47 (1981).
5. 安生紗枝子, 松尾直枝, 近藤由利子, 野呂俊一: *病院薬学*, **13**(5), 288 (1987).
6. B.H.S. Brunner & P.P. Speiser: *J. Pharm.*, **28**, 23 (1976).
7. R.D. Schoenwald, R.L. Wald, L. M. Desantis and R.E. Roehrs: *J. Pharm. Sci.*, **67**(9), 1280 (1978).
8. G. Levy, et al.: *J. Pharm. Sci.*, **55**, 394 (1966).