
 課題研究発表

日局白色軟膏，亜鉛華軟膏及び複方アクリノール・チンク油の検討

日本大学医学部 ○幸保文治

日本薬局方第二部 製剤のうち，精製ラノリン（加水ラノリンを含めて，以下ラノリンという）を配合した製剤としては，白色軟膏，亜鉛華軟膏，亜鉛華イクタモール軟膏，アクリノール・亜鉛華軟膏及び複方アクリノール・チンク油の5製剤がある。

外用剤に配合されたラノリンは皮膚アレルギーを誘発する原因となり，ラノリンによるアレルギーについての報告¹⁻³⁾も少なくない。

そこで上記5製剤の処方からラノリンを削除し，しかも現状の製剤の品質に優るとも劣らない改良処方を作るべく検討した。

5製剤のうち，亜鉛華軟膏は白色軟膏が基剤であり，アクリノール・亜鉛華軟膏は亜鉛華軟膏にアクリノールを添加した製剤であるため，まず，白色軟膏の改良，続いて改良白色軟膏をベースとして亜鉛華軟膏の改良をすることにより，アクリノール亜鉛華軟膏を含めて3製剤の改良がなされることとなると考えた。亜鉛華イクタモール軟膏はその原料であるイクタモールが現在入手不可能のため検討の対象からはずさざるを得なかった。複方アクリノール・チンク油はチンク油にアクリノールを10%添加したアクリノール・チンク油にアミノ安息香酸エチルを配合して鎮痛性を付加し，さらにラノリンを加えて分泌物の吸収をよくしたものである。

そこで白色軟膏，亜鉛華軟膏，複方アクリノール・チンク油の3製剤についてラノリンを削除し，他の現局方収載品をもってこれに代え，物性，品質のよりよき製剤へと改良を試みた。

白色軟膏，亜鉛華軟膏についてはすでに報文として発表⁴⁾しているので，ここではその概要を述べ，複方アクリノール・チンク油については今回初めて報告する。

1. 白色軟膏，亜鉛華軟膏

1-1 試料の作成

日局白色軟膏は白色ワセリン：サラシミツロウ：精製ラノリン（90：5：5）からなり，日局亜鉛華軟膏は白色軟膏：酸化亜鉛：精製ラノリン（73：20：7）からなる。ラノリンを含有することは加水できることを意味し，このものと同等の物性を確保するためにはラノリンの代替品として局方収載の界面活性剤を用いるほかはないと考え，界面活性剤としてセスキオレイン酸ソルピタン，モノステアリン酸グリセリン，ポリソルベート80，ラウロマクロゴールの4種を選び，さらに日局及び米局の処方を対照として加え，表1に示す処方により試作品を調製した。

亜鉛華軟膏については，改良白色軟膏を中心に，これに流動パラフィンを加えたものについて，日局，米局の処方を対照として，表2に示す16種の試作品を調製した。

1-2 試作品の評価方法

試作品の評価は次の項目について行った。

1) 官能的评价

軟膏自体のきめの粗さのほか，手指または軟膏ヘラにて軟膏を取扱い，また手甲，腕などに塗布または塗擦したとき，ベタベタした感じ，全般的な不快感，のび，かたさ，ねばり，もろさ，可洗性などの感触を比較した。

2) 溶融温度，凝固温度

詳細は文献⁴⁾を参照。

3) 稠度

コーンペネトロメーター（離合社）を用いて温度変化性，経日変化性について観察した。

4) 展延性および降伏値

スプレッドメーター（離合社）を用いて展延性を測定し，その結果から降伏値を求めた。

表 1. 白色軟膏試作処方

処方 No.	白 ワセリン	サ ラ シ ミ ツ ロ ウ	精 製 ラ ノ リ ン	セスキオレイン 酸ソルビタン	モノステアリン 酸グリセリン	ポリソ ベート80	ラウロマ クロゴール	計
1 (JP)	90	5	5					100
2 (USP)	95	5						100
3	92	5		3				100
4	93	5		2				100
5	94	5		1				100
6	92	5			3			100
7	94	5			1			100
8	92	5				3		100
9	92	5		2.5			0.5	100

表 2. 亜鉛華軟膏試作処方

Rp No.	ZnO	白色 ワセリン	サラシ ミツロウ	精製 ラノリン	流動 パラフィン	セスキオレイン 酸ソルビタン	モノステアリン 酸グリセリン	ラウロ マクロゴール	計	備 考
Z1 (JP)	20	65.7	3.65	10.65					100	(白色軟膏：ZnO：精製ラノリン =73：20：7)
Z2 (USP)	20	61.75	3.25		15				100	
Z3	20	73.6	4			2.4			100	(Rp3 白色軟膏：ZnO=80：20)
Z4	20	73.6	4				2.4		100	(Rp6 白色軟膏：ZnO=80：20)
Z5	20	74.4	3.5			2.1			100	(Rp3 白色軟膏：ZnO：白色ワ セリン=70：20：10)
Z6	20	64.4	3.5		10	2.1			100	(Rp3 白色軟膏：ZnO：流動パ ラフィン=70：20：10)
Z7	20	74.4	3.5			1.75		0.3	100	(Rp9 白色軟膏：ZnO：白色ワ セリン=70：20：10)
Z8	20	64.4	3.5		10	1.75		0.3	100	(Rp9 白色軟膏：ZnO：流動パ ラフィン=70：20：10)
Z9	20	61.5	3.5		15				100	
Z10	20	66.5	3.5		10				100	(Rp2 白色軟膏：ZnO：流動パ ラフィン=70：20：10)
Z11	20	65.1	3.5		10	1.4			100	(Rp4 白色軟膏：ZnO：流動パ ラフィン=70：20：10)
Z12	20	73.47	3.95		1	1.58			100	(Rp4 白色軟膏：ZnO：流動パ ラフィン=79：20：1)
Z13	20	72.54	3.9		2	1.56			100	(Rp4 白色軟膏：ZnO：流動パ ラフィン=78：20：2)
Z14	20	71.61	3.85		3	1.54			100	(Rp4 白色軟膏：ZnO：流動パ ラフィン=77：20：3)
Z15	20	69.75	3.75		5	1.5			100	(Rp4 白色軟膏：ZnO：流動パ ラフィン=75：20：5)
Z16	20	74.4	4			1.6			100	(Rp4 白色軟膏：ZnO=80：20)

5) 水およびエタノール配合性

練合法により試料10gに水またはエタノールをビュレットから添加して行った。(詳細は文献⁴⁾を参照)

1-3 結果と考察

官能的評価を行った結果、次の所見を得た。

白色軟膏

1) 精製ラノリンをセスキオレイン酸ソルビタンなどの界面活性剤で置換すると軟膏の色は淡くなる。

2) 水の配合性からみるとセスキオレイン酸ソルビタンが良好で、その添加量は1～3%で十分で、それ以上の添加はベタベタした感じが太となり好ましくない。

3) モノステアリン酸グリセリンを添加すると現日局品に比べ官能的評価が下がり、融解時、澄明感に欠け、稠度が硬くなり、しかも配合性に乏しいことからこのものの配合は好ましくない。

4) 日局品の代替品としては処方No. 3～5がよい。

亜鉛華軟膏

1) 白色軟膏：酸化亜鉛＝80：20では官能的に日局品より低いレベルの評価しか得られず、補助剤として流動パラフィンの添加が官能的評価を高めるのに有効であった。

2) USP では流動パラフィンの添加量は15%であり、この処方では軟らかすぎるきらいがあり、5%でもまだ軟らかく、添加量は3%で十分であった。

次に官能的評価により比較的良好と考えられた試作処方について溶融温度、凝固温度、稠度、展延性、降伏値、水及びエタノール配合性について試験した結果、溶融温度は白色軟膏処方 No. 4 で日局処方よりわずかに高く、凝固温度は全く変わらなかった。亜鉛華軟膏(処方No. Z11, Z14)ではほとんど差がみられなかった。稠度については各処方とも差はみとめるが、温度、経日変化とも日局品と同じ傾向がみられた。展延性、降伏値については大差がなかった。水・エタノール配合性では白色軟膏(処方 No. 3, 4, 5, 9)は日局品に比べほぼ同等か、さらに優れた性質をもつことがわ

かった。亜鉛華軟膏では試作品(処方 No. Z11, Z14, Z16)において対照より水配合性が大きかった。

1-4 結論

上記試験結果より次の処方を選んだ。

白色軟膏

日局サランミツロウ	50 g
日局セスキオレイン酸ソルビタン	20 g
日局白色ワセリン	適量

全 量	1,000 g
-----	---------

亜鉛華軟膏

日局酸化亜鉛	200 g
日局流動パラフィン	30 g
上記白色軟膏	適量

全 量	1,000 g
-----	---------

2. 複方アクリノール・チンク油

日局複方アクリノール・チンク油の組成比はアクリノール：アミノ安息香酸エチル：チンク油：精製ラノリン＝1：5：65：29である。この処方から精製ラノリンを削除し、代替処方を考える場合、まず次の事項を配慮した。

1) 日局アクリノール・チンク油では規格として各成分の定量法は規定されていないが、アクリノール、アミノ安息香酸エチル、酸化亜鉛の確認試験が規定されている。

2) 日局第二部製剤において、定量法が規定されていない場合は、製法(成分・分量)の規定は重要な意味があることから、薬効成分は容易に変更できない。

したがって構成成分のうち、変更可能と考えられる成分・分量は精製ラノリンの29%のみで、他の3成分の分量は変更できないという考え方にもとづいて検討をすすめる。

3) また、次に上記3成分の確認試験のための試験を妨害するような処方変更も避けねばならない。例えば界面活性作用が大きすぎて分離抽出が不可能になることに注意しなければならない。

4) 入手し易く、しかも日局収載品であるこ

と。

以上の点を考慮して、精製ラノリンの代替として、単軟膏25部にセスキオレイン酸ソルビタン4部を添加したもの、親水ワセリン、前記改良白色軟膏の3種を選び、試作し官能的評価を行ったところ、単軟膏+セスキオレイン酸ソルビタンでは練合法ではうまく均質な製剤とならず、親水ワセリン、改良白色軟膏を代替品とすることが可能であることがわかった。そこでさらにこの2処方について物性試験、官能テストをくりかえし、その結果より精製ラノリンの代替品として親水ワセリンを選んだ。そして試作品を室温にて6カ月間保存したところ、著しく油分の分離することがわかった。そのため、さらに改良を要することとなり、親水ワセリンに界面活性剤としてセスキオレイン酸ソルビタンの添加、サラシミツロウの添加を考え、そのうちから分離の少ない、現日局品より質のよい処方を選んだ。

2-1 試料の作成

実験に供した試作品の処方表3のとおりである。

試料の調製は出来上り1kgとし、予め微粉化したアクリノールとアミノ安息香酸エチルを乳鉢に秤取し、約2倍量のチンク油を加え10分間練合し、これを基本とし、それぞれの処方に従い、次の条件で調製した。

A1: ステンレスタンクに残りのチンク油をとり、精製ラノリンを加え、約60°Cの水浴中で加

温溶解しながらプロペラ攪拌機で約1時間攪拌練合し、これに前もって調製した基本製剤を加え、室温でさらに3時間練合した。

A2: 前者と同様残りのチンク油をとり、親水ワセリンを加え、A1と同様の方法で調製した。

A3: A2の親水ワセリンの代わりに改良処方白色軟膏を用い同様な方法で調製した。

A4, A5: A1と同様の方法で親水ワセリンとセスキオレイン酸ソルビタンの処方量を加えて調製した。

A6, A7, A8, A9: ステンレスタンクにサラシミツロウの処方量を秤取し、約80°Cの水浴中で加温溶解し、これに予め80°C加温した残りのチンク油を加え、約1時間攪拌し、次に前もって調製した基本製剤を加え、室温でさらに3時間練合した。

2-2 試作品の評価方法

試作品の評価は次の項目について行った。

1) 官能的評価

色調、硬さ、のび、ねばり、ベタベタ感、きめの粗さについて比較した。

2) Bleeding Test

ガラス製ロート(φ6cm)と東洋ろ紙No.2を用い各試作品をロート上面より0.5cmのところまで充填し、25°Cの恒温機中に入れ、ロート先端より油分がたれるのをスピッツグラスにとり分離の程度を経時的に観察した。

3) 粘度

表 3. 複方アクリノール・チンク油試作処方

RP. No.	アクリノール (微末)	アミノ安息香酸エチル (微末)	チンク油	精製ラノリン	親水ワセリン	改良処方 白色軟膏	セスキオレイン酸ソルビタン	サラシミツロウ	計
A 1 (JP)	1	5	65	29					100
A 2	1	5	65		29				100
A 3	1	5	65			29			100
A 4	1	5	65		27		2		100
A 5	1	5	65		26		3		100
A 6	1	5	65		22			7	100
A 7	1	5	65		26			3	100
A 8	1	5	65		27			2	100
A 9	1	5	65		28			1	100

リオン社製ビスコテスター VT-04 型を用いて粘度を測定した。

4) 稠度

日本油試験機工業(株)製針入度試験器を用い、経日変化性について観察した。

2-3 結果と考察

官能的評価の結果は次のとおりである。

1) 色調は日局処方(A1)に比べ、A1～A9 は若干白くなる。

2) 硬さについては A6, A7 は日局処方より「かたい」感じが得られ、A8 は若干「かたい」。

3) 「のび」は A6 は悪く、A3, A7～A9 が日局処方より優れている。

4) 粘り、ベタベタ感については A6 が少ない。

5) 総合的な評価として A6, A7 は日局処方より劣るが他は大差がないかまたは若干すぐれている。その中では A8, A9 がよい。

次に bleeding Test の結果からサラシミツロウの添加により油分の分離が少なくなったが、添加量を多くすると硬くなりすぎることから 1～3 % の添加でよいと判断した。

そこで、日局処方(A1), 処方 A8, 処方 A9 で調製した試作品について、日局の確認試験を行ったところ、アクリノールについてはエーテル抽出時、エーテル層は日局処方では黄色澄明であったが、A8, A9 では白濁していた。しかし、いずれも水層分取上は何ら支障はなかった。酸化亜鉛および TLC によるアクリノール及びアミノ安息香酸エチルの確認試験についても何ら支障をきたすことはなかった。

2-4 結論

複方アクリノール・チンク油の改良について、官能的評価を主とし、物性をその裏付けとして検討した結果、成分組成中の精製ラノリンを親水ワセリンにサラシミツロウを添加したものと代替することにより、現日局品と同等以上の品質の製剤が得られた。処方 は次のとおりである。

アクリノール, 微末	10 g
チンク油	650 g
アミノ安息香酸エチル, 微末	50 g
親水ワセリン	270 g
サラシミツロウ	20 g

全 量	1,000 g
-----	---------

なお、性状については現局方では「長く静置するとき、成分の一部を分離する。」という文章が入っていないが、本実験の結果からこの文章を追加するのが望ましいと考える。

確認試験は現行どおりで何ら支障をきたさない。

文 献

- 1) 高野正彦, “今日の皮膚外用剤”, 南山堂, 1981, p.253～263.
- 2) Arthur, Osol, et al, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed. Mack Publishing Company (Pennsylvania), 1980, p.1250.
- 3) Norman, W. Blacow, Martindale The Extra Pharmacopoeia XXVI, The Pharmaceutical Press (London), 1972, p.1288.
- 4) 幸保文治, 医薬ジャーナル, 24 (11), 2470-2476 (1988).