

摩郡上松), 岐阜県 (郡上郡白鳥, 高鷲村, 北濃, 奥明方, 牧戸: 武儀郡杉原村, 白谷村, 洞戸, 三輪村, 美山村: 揖斐郡根尾村, 水鳥谷, 横蔵村, 久瀬村: 高山市外: 益田郡平湯: 不破郡, 関ヶ原, 垂井町: 養老山), 滋賀県 (霊仙岳), 三重県 (藤原岳: 大台ヶ原山), 愛知県 (犬山市, 岡崎市), 奈良県 (大字陀森野薬園=栽培), 京都府 (宮津市, 比良), 鳥取県 (八頭郡山県村), 岡山県 (英田郡: 雪彦山), 島根県 (仁多郡横田町), 山口県 (山口市外仁保村: 玖珂郡) 愛媛県.

**Palisade ratio の測定** Fig. 4 に示す各部分を  $1\text{ mm}^2$  切りとり, 常法にしたがって測定した. 各部分10回ずつを測定し, 10株以上の検体から平均値を算出して Palisade ratio とした (Table 1).

加藤好夫, 杉浦 衛, 坪内全二; 軟膏剤の研究 (第2報) 経皮吸収について

Yoshi Katō, Mamoru Sugiura and Zenji Tsubouchi:

Studies on the Ointment Bases. II. On the Absorbtion of Sulfacetamide Sodium Ointment through the Intact Skin.

Absorption of sulfacetamide sodium ointments through the intact skin was studied by using hydrophilic ointment (J. P. VI), white ointment (U. S. P. XV), hydrophilic petrolatum (J. N. F. II) and polyethyleneglycol ointment (J. N. F. II) as ointment bases.

Penetrating agents, hyaluronidase (0.03~0.04%), mesotartaric acid (0.3%) and mesooxalic acid (0.3%), were added in those ointments in optimum concentrations.

Addition of the penetrating agents into the ointment bases increased the rate of absorbtion of sulfacetamide sodium 2~3 times of the control.

The highest degree of excretion of the medicine into urine was shown after nine hours in hydrophilic ointment, six hours in white ointment, twelve hours in hydrophilic petrolatum and three hours in polyethyleneglycol ointment.

軟膏剤を皮膚疾患部に応用する場合, 主薬の奏効は軟膏剤の患部への親和性と浸透性の良否に関係するから, 基剤に対する主薬の性質, 溶解性および分散度を考慮し, さらに患部の状態, 部位によって適切な基剤を選択することが肝要である.

著者等はこれらの各条件を考慮に入れ, 各種の代表的基剤について人体の経皮吸収による浸透度を測定した.

従来軟膏の浸透度の予備的な測定法として *in vitro* における寒天法が多く応用された. Lockie<sup>1)</sup>等はヨウ素, スルファミン軟膏の浸透力測定のためこの寒天法を応用して好結果を得た.

動物または人体の経皮吸収についての照介は野上等<sup>2)</sup>の綜説に詳述されているが, Gemmell<sup>3)</sup>等はスルファミン軟膏の経皮吸収を知るため家兎について主薬の血中濃度を測定してその浸透性をしらべた.

このように経皮吸収による浸透度は浸透して移行する主薬の血中濃度を測定することにより求めるか, 尿中に排泄される主薬の量によるか, あるいは塗布した軟膏中に残存する主薬を定量するか, いずれかの方法によって測定することができる.

1) Lockie *et al*: J. Am. Pharm. Ass. Sci. ed. **38**, 222 (1949), **40**, 72 (1951).

2) 野上等: 薬剤学, **16**(2) 3 (1956), **16**(3) 10 (1956).

3) Gemmell *et al*: J. Pharm. and Pharmacol. **10**, 167 (1958).

著者等<sup>4)</sup>はさきに軟膏剤に浸透剤を添加したものの *in vitro* における浸透度増強率の測定結果について報告したので、本報においては、経皮吸収における浸透度が如何なる相異を現わすかを検討するため人体皮膚を応用して一定時間後尿中に排泄される主薬量を定量した。

使用した基剤としては親水軟膏、親水ワセリン、白色軟膏およびポリエチレングリコール軟膏（以下 PEG 軟膏と略す）の4種を選び、主薬としてアセトスルファミンナトリウム（以下ASと略す）を用い、これを10%軟膏に調製した。さらに主薬の浸透性を増加するため、浸透剤としてヒアルロニダーゼ（以下HYAと略す）を0.02~0.04%、メゾ酒石酸ナトリウム（以下MTAと略す）およびメゾシユウ酸ナトリウム（以下MOAと略す）を0.1~0.4%の濃度となるようにそれぞれその軟膏に添加して各軟膏剤の浸透度を測定した。またこれら浸透剤の使用至適濃度についても検討した。

因に軟膏剤の浸透性に関する研究用主薬として、サリチル酸が用いられることがあるが、野北によればサリチル酸は皮膚の粗鬆化、角層の腫脹等組織の変性を起し、浸透力に不調をきたすので経皮吸収の実験には不適當であることを認め、これらの障害を生起しない水溶性のAS<sup>5)</sup>を選択した。

最後に本実験中軟膏の貼布および採尿に協力された教室の学生諸君に感謝する。

## 実 験 の 部

実験に使用した基剤の種類、浸透剤の濃度、採尿検液の調製および定量法は次の各項に従って実施され、各尿中の排泄主薬量を比色定量して浸透度を測定した。

### (1) 基剤の種類、主薬および浸透剤の濃度

基剤は次の4種類の各基剤形から選定した。

- 乳剤性基剤：親水軟膏 (J. P. VI)
- 吸水性基剤：親水ワセリン (J. N. F. II)
- 油脂性基剤：白色軟膏 (U. S. P. XIV)
- 水溶性基剤：PEG軟膏 (J. N. F. II)

主薬としてはASを使用して、その濃度は10%として軟膏を調製した。

浸透剤は拡散因子として知られるHYAと細胞の浸透圧を増大するというMTA及びMOAを次の濃度に上記各軟膏剤に添加した。

- HYA: 0.02~0.04%
- MTA: 0.1~0.4%
- MOA: 0.1~0.4%

主薬及び浸透剤を上記濃度に各軟膏基剤に均等に混和したものを検体軟膏とした。

### (2) 検体軟膏の貼布と採尿

検体軟膏44種類を調製し、これらのうちからそれぞれ5gをとり、これを面積50cm<sup>2</sup> (10×5) のリント布に均等に展延したものを貼布直前に排尿させた学生の上膊部内側に貼布し、それ以後3時間毎に採尿して得た12時間(4回)分の尿を検体尿として各時間毎の尿中に排泄された総AS量を定量した。なお同種の軟膏検体は3

4) 加藤等：薬剤学，18(3)，45 (1958)。

5) 野北：皮性誌，66，160 (1956)。

人1組として貼布し, その定量結果の平均値をとった. また実験貼布中はスルファミン類その他類似薬品の内用及び外用をさげ, かつ多量の水分の摂取を禁じた.

### (3) 定量法<sup>6)</sup>

まず AS の検量線の作成を次の方法で行った.

#### i) AS の検量線

AS10mg を 100cc のメスコルベンに入れ, 約 80cc の水に溶解後標線まで水を加えて 100cc とする. この溶液 25cc を 100cc のメスコルベンにとり, 水を加えて 100cc とする次に, 50cc のメスコルベン 6 本をとり, その各々に上記溶液を 0, 2, 4, 6, 8, 10cc ずつ入れた後 15% トリクロル酢酸溶液 8cc ずつを加え各々を全量 50cc とする. これら各液 10cc を 25cc のメス試験管にそれぞれとり, 0.1%  $\text{NaNO}_2$  溶液 0.5cc ずつ加え 10 分間放置後各々に 0.5% のスルファミン酸アンモニウム溶液 0.5cc を加え, 2 分間放置した後 0.1% の N-(1-N1phthyl)-Ethylendiamine Dihydrochloride 溶液 0.5cc を加え, 2 分間放置してから水を加えて全量を 25cc とする. 次いで濃度 0% のものを Blank として上記各溶液の透過率を 545m $\mu$  にて測定すると原点を通る AS の検量線が得られる.

#### ii) 検体尿の定量

150cc のメスコルベンに検体尿 2cc, 水 32cc および 15% トリクロル酢酸 16cc を加えてよく振盪して (除蛋白) から 5 分間放置後濾過する. 25cc のメス試験管 1 本にはその濾液 2cc および 2.4% トリクロル酢酸溶液 8cc を加え, 他の 1 本は Blank 用として 2.4% トリクロル酢酸溶液 10cc を入れて, その各々に 4N-HCl 0.5cc を加え, 煮沸水浴中に 60 分間放置し, 放冷後水を補って 10cc とする. 次に各々に 0.1%  $\text{NaNO}_2$  溶液 0.5cc を混和し, 10 分間放置後は i) の AS 検量線の作成の場合と同様の操作を行い最後の呈色検液は全量 25cc として各検液の透過率を同様に測定し, 検量線より得た値より総 AS 量を求める.

### (4) 浸透度の測定結果

#### a) 浸透剤を添加しない場合の各軟膏剤の浸透度の比較

Table 1 に示すように主薬の浸透度は親水軟膏 (HO) が最大で, 親水ワセリン (HP) は 12 時間後においては白色軟膏 (WO) より優るが, 各時間では WO が良好である. PEG はいずれのものよりも浸透性は少ない.

Table 1 Controls

Time(hr)	3	6	9	12
Bases				
HO	0.77	0.84	1.00	0.89
WO	0.74	0.80	0.76	0.57
HP	0.56	0.61	0.67	0.71
PEG	0.62	0.53	0.50	0.44

貼布後主薬が最高に尿中に排泄される時間は各軟膏により異り, 特長的である. すなわち HO は 9 時間後, WO は 6 時間後, HP は 12 時間後, PEG は 3 時間後に最高となることが認められる. これらの結果を以後実験の対照として浸透剤を添加した場合と比較する.

(註) 表中の数字は AS の mg 数を表わす.

#### b) 浸透剤を添加した場合の各種基剤の浸透度の比較

##### i) 親水軟膏

Table 2 を参照すると, 対照に比較して浸透度はいずれも増大が著しく, 殊に HYA はすぐれている. 次いで MTA および MOA の順で, この場合における各浸透剤の最適濃度は HYA は 0.04%, MTA および MOA は

6) 斎藤正行: “光電比色計による臨床化学検査” p.256. 6 版 (南山堂)

それぞれ0.3%である。吸収の最高度は貼布後9時間である。

Table 2 Hydrophilic Ointment

	Time (hr.)→		3	6	9	12
	Penet. Agnts. ↓	Conc. ↓				
Control			0.77	0.84	1.00	0.89
MOA	0.1%		1.20	1.46	1.61	1.34
	0.2		1.52	1.89	2.10	1.82
	0.3		1.71	1.98	2.32	2.11
	0.4		1.72	1.97	2.32	2.13
MTA	0.1		1.42	1.72	1.99	1.80
	0.2		1.74	1.99	2.31	2.14
	0.3		1.91	2.18	2.52	2.31
	0.4		1.90	2.19	2.50	2.32
HYA	0.02		1.50	1.88	2.26	2.02
	0.03		1.78	2.10	2.42	2.22
	0.04		1.98	2.39	2.69	2.40

Table 3 White Ointment

	Time (hr.)→		3	6	9	12
	Penet. Agnts. ↓	Conc ↓				
Control			0.74	0.80	0.76	0.57
MOA	0.1%		1.00	1.42	1.32	1.10
	0.2		1.40	1.82	1.68	1.52
	0.3		1.42	1.80	1.68	1.58
	0.4		1.38	1.84	1.70	1.54
MTA	0.1		1.12	1.58	1.34	1.20
	0.2		1.49	1.90	1.78	1.60
	0.3		1.50	1.88	1.82	1.66
	0.4		1.54	1.92	1.80	1.74
HYA	0.02		1.23	1.60	1.42	1.26
	0.03		1.25	1.58	1.48	1.28
	0.04		1.26	1.60	1.50	1.24

## ii) 白色軟膏

Table 3 に示されるように浸透度は対照に比較していずれも増加しているが、親水軟膏のように良好ではない。Table 2 の場合と異なり MTA がすぐれていて、HYA が良好でないのは特長的である。この場合の各浸透剤の最適濃度はいずれの濃度でも大差はないが、HYA は 0.02%、MTA および MOA は 0.3% で必要かつ充分である。

貼布後の吸収量は 6 時間後に最高に達する。

Table 4 Hydrophilic Petrolatum

	Time (hr.)→		3	6	9	12
	Penet. Agnts. ↓	Conc ↓				
Control			0.56	0.61	0.67	0.71
MOA	0.1%		0.64	0.87	1.03	1.26
	0.2		1.02	1.35	1.60	1.78
	0.3		1.32	1.59	1.78	2.04
	0.4		1.32	1.58	1.80	2.00
MTA	0.1		0.76	0.96	1.24	1.40
	0.2		1.12	1.39	1.68	1.88
	0.3		1.40	1.72	1.90	2.26
	0.4		1.38	1.70	1.94	2.20
HYA	0.02		0.78	0.92	1.22	1.56
	0.03		1.16	1.43	1.74	1.94
	0.04		1.24	1.33	1.72	1.99

Table 5 Polyethyleneglycol Ointment

	Time (hr.)→		3	6	9	12
	Penet. Agnts. ↓	Conc ↓				
Control			0.62	0.53	0.50	0.44
MOA	0.1%		0.88	0.77	0.66	0.51
	0.2		1.42	1.13	0.96	0.70
	0.3		1.73	1.48	1.21	1.04
	0.4		1.76	1.46	1.20	1.00
MTA	0.1		1.00	0.92	0.70	0.56
	0.2		1.64	1.42	1.17	0.78
	0.3		1.86	1.68	1.49	1.10
	0.4		1.87	1.66	1.50	1.06
HYA	0.02		1.28	1.12	0.80	0.52
	0.03		1.60	1.44	1.27	0.82
	0.04		1.89	1.62	1.46	1.14

## iii) 親水ワセリン

Table 4 によれば各検体の浸透度は Table 3 の白色軟膏の場合に概して近似している。各浸透剤の濃度は

HYA では 0.03%, MTA および MOA は 0.3% にて適当である。貼布後の吸収度はいずれの場合も12時間後に最高に達する。これは親水ワセリンは主薬の吸収が徐々に行われる基剤であるためと考えられる。

#### iv) PEG 軟膏

Table 5 に示されるように対照に比較すれば良好ではあるが、前3者に比べると使用後早くも3時間後に浸透度が最高に達し、その後次第に減少して12時間後には著しく減少するという速効的特長がある。

各浸透剤の浸透度については、特に特異性は認められず、殆んど同様の結果を示す。これらの使用濃度は HYA においては 0.04%, MTA および MOA では 0.3% の添加が適当であると認められる。

### (5) 考 察

上記の結果により各基剤の浸透性の相異を各基剤の組成および性質から考察して見ると次のように推論することができる。

#### i) 親水軟膏について

親水軟膏のように O/W 型の乳剤性基剤においては、主薬の AS をよく溶解し、乳化状態として皮膚組織への親和性を高め、皮膚を湿润軟柔にして主薬の吸収を容易にするため、他の基剤よりすぐれた浸透性をもつものであると考えられる。更に水溶性の浸透剤である HYA, MTA および MOA を添加すると各々のもつ特性によって浸透性がさらに増大されるものと認められる。

#### ii) 白色軟膏について

白色軟膏 (U. S. P. XIV) は白ロウと白色ワセリンよりなる上皮性基剤で、皮膚の保護作用はあるが親和性は少ない。それに水溶性の AS を混和しても基剤中に分散が均等にできないために浸透性も顕著でない。しかしこの軟膏に浸透剤を添加した場合には対照と比較して浸透度が約2倍に増す。この事実は浸透剤を添加することが有効であることを示すものである。

#### iii) 親水ワセリンについて

吸水性基剤である親水ワセリンは塗布後皮膚より分泌される水分等を徐々に吸収して分散されている AS を溶解乳化し、W/O 型となって皮膚への親和性を高め、皮膚組織を透して徐々に主薬が移行するものと考えられる。それ故に移行能力の最高度は貼布12時間後に到達し、どの基剤よりもおそい。この場合、どの浸透剤もすぐれた浸透性を現わすが、殊に前述の軟膏基剤において、浸透性が最も増大された HYA が比較的悪い結果を示したことは注目される。

#### iv) PEG軟膏について

水溶性基剤である PEG 軟膏は急速に大気中の湿気および皮膚より分泌される水分等を吸収して次第に液状化し、主薬である AS をよく混和溶解するために浸透作用は短時間に行われるのである。そのため使用後3時間にして最高吸収度を示し、次第に時間の経過と共に減少するのである。この基剤における浸透剤の効果はいずれの検体について見ても大差はないが、対照に比べると最高の浸透度では約3倍増大することが認められる。