

難治性皮膚潰瘍治療に適した軟膏基剤の開発とその臨床評価に関する研究

重山 昌人

Preparation of a Gel-Forming Ointment Base Applicable to the Recovery Stage of Bedsore and Clinical Evaluation of a Treatment Method with Different Ointment Bases Suitable to each Stage of Bedsore

Masato SHIGEYAMA

*Department of Pharmacy, Takayama Red Cross Hospital, 3-11 Tenman-cho,
Takayama City 506-8550, Japan*

(Received November 7, 2003)

An ointment base for better treatment of bedsores was developed to improve the release rate of minocycline hydrochloride (MH) and the water absorption capacity using various types of hydrophobic to hydrophilic ointment bases. The effect of purified lanolin (PL) on the release behavior of MH from a hydrophilic ointment (HO) base was the primary focus. It was found that the drug release rate from the ointment base was modified according to the method of preparation of the ointment base and the type of cyclodextrins admixed. The physicochemical properties, such as viscosity, elution volume, and water absorption, of the ointment base were also modified by those factors. To develop an ointment formulation suitable for the recovery stages of bedsores, including the proliferation period of granulation and the formative period of epidermis, the physicochemical properties of Macrogol ointment containing various hydrophilic polymers, which have gel-forming ability, were tested. A novel ointment base suitable for the treatment in the recovery stage of bedsores was developed using hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose (HM-HPMC). Considerably sustained release of MH (T_{50} of 170 at a min) was attained with a macrogol ointment mixed with HM-HPMC and Carbopol formulation ratio of 3 : 7. We clinically evaluated the effectiveness of bedsore treatment by applying different ointment bases to patients with different stages of bedsores.

Key words—gel-forming ointment; bedsore; carbopol; hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose; controlled release

1. はじめに

皮膚は諸臓器の中でも常に外気に曝されており、抵抗性も強く容易に壊死に陥るものではない。しかし、これが破壊された場合には、早急にこれを補修しようとする創傷治癒過程が働く。しかし、創傷が大きすぎる場合や深すぎる場合、あるいは治癒を妨げる循環傷害、栄養障害、細菌感染がある場合には、自然治癒過程がうまく進まずに難治性皮膚潰瘍となる。¹⁻⁴⁾ 褥瘡、難治性皮膚潰瘍の治療は、高齢化社会を迎えて、長期病臥する老人が増えつつある現代の医療で、益々重要な問題となってきた。

そのため、褥瘡の院内治療における合理的な製剤設計法の開発が待たれている。

従来の褥瘡治療は、皮膚潰瘍の病期を検討せず、画一的に保存的治療として線維素溶解酵素剤^{5,6)}や抗潰瘍剤、^{7,8)} 殺菌目的として局所への抗生剤や、⁹⁻¹³⁾ ポピドンヨード・シュガー等^{14,15)}が使用されてきた。しかし、これら薬剤単独の使用では優れた治療成績を得ることができなかった。また、褥瘡の各病期に最適な軟膏基剤が市販されていないのが現状である。そこで筆者は、褥瘡の各病期に対して最適な軟膏基剤を設計する課題に取り組み、効果的な軟膏基剤を開発し、その臨床的有用性を見出した。以下にこの病期分類に基づいた軟膏基剤の開発経緯と製剤学的評価結果¹⁶⁻¹⁹⁾について説明する。

高山赤十字病院薬剤部 (〒506-8550 高山市天満町 3-11)

e-mail: eroshige@hidanet.ne.jp

*本総説は、平成15年度日本薬学会東海支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

2. 薬物放出挙動及び吸水性に及ぼす軟膏基剤の影響

2-1. 各種軟膏基剤からの塩酸ミノサイクリン (MH) の放出挙動 軟膏基剤に配合された薬物が治療効果を発揮するためには、基剤から放出された薬物が皮膚深部に浸透しなければならない。したがって、基剤からの薬物放出性は皮膚吸収に影響を与える重要な因子の1つである。そこで、Franz型拡散セルを用いて、軟膏基剤からのMHの放出挙動を試験液に蒸留水を用いて検討した。6種類の性質の異なる基剤からMHの放出を測定した結果がFig. 1(a)である。

次に、Fig. 1(b)に示すように、各種軟膏基剤からのMHの放出量を時間の平方根に対してプロットするとマクロゴール軟膏 (MO) を除いていずれも良好な直線関係が得られた。この現象について軟膏からの薬物の放出が拡散律速であるとするW. I. HiguchiのEq.(20,21)を適用した。すなわち、薬物が基剤に完全に溶解しておりしかも放出量が30%以下のときは、放出量はEq.(3)で表される。すなわち、時間 t における薬物の放出量： Q 、基剤中の初濃度： C_0 、基剤中の薬物の拡散定数： D とすると

$$Q = 2C_0\sqrt{Dt/\pi} \quad (3)$$

一方、薬物が基剤中において懸濁系での基剤から

の薬物放出に関しては、T. Higuchi²²⁾の考察があり、薬物濃度： A 、薬物の基剤外層への溶解度： C_s とするとEq.(4)で表さ

$$Q = \sqrt{2ADC_s t} \quad (4)$$

れる。

$2C_0\sqrt{D/\pi}$ 及び $\sqrt{2ADC_s t}$ をみかけの放出速度定数： k とすると、Eqs.(3)及び(4)はEq.(5)で表される。

$$Q = \sqrt{kt} \quad (5)$$

Equation (5)に従ってFig. 1(b)の直線の傾きより求めた各種軟膏基剤からのMHのみかけの放出速度定数(k)をTable 1に示す。Fig. 1(b)及びTable 1から明らかのように、MHの基剤からの放出性に優れたものから順にMO>親水軟膏(HO)>吸水軟膏(AO)>親水ワセリン(HP)>白色ワセリン(WP)>プラスチックベース(PO)であった。MOは、実験開始後短時間で薬物を放出してしまうため実験は90分までとしたが、この時間内では極めて良好な放出が認められた。

今回の結果では、親水性の大きい順に放出が大きい傾向が認められた。すなわち、乳剤性基剤でも外相が水であるHOが最も放出がよく、W/O型で水相を有するAOはHOとHPの中間程度の放出がみられた。また、疎水性基剤であるWP、POは放出が悪いことが判明した。次に、試験液をより生体

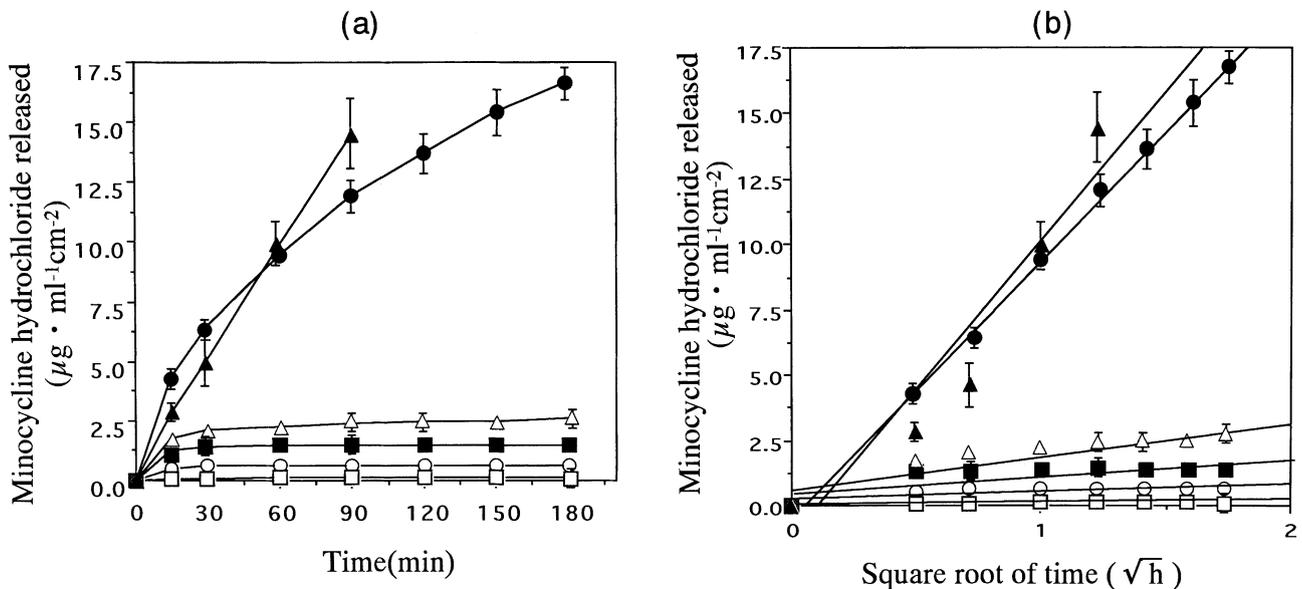


Fig. 1. Release of Minocycline Hydrochloride (a) and Drug Release Plots according to Higuchi's Equation (b) from Various Ointment Bases in Distilled Water

○ : white petrolatum (WP), ● : hydrophilic ointment (HO), □ : petrolatum polyethylene ointment (PO), ■ : hydrophilic petrolatum (HP), △ : absorptive ointment (AO), ▲ : macrogol ointment (MO). Measurement temperature: 37°C. Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

Table 1. Apparent Release Rate Constant of Minocycline Hydrochloride from Various Ointments (Distilled Water and Lactated Ringer's Injection)

Ointment	k_w	k_l
WP	0.29 ± 0.057	0.22 ± 0.071
HO	9.86 ± 0.459	6.10 ± 0.502
PO	0.09 ± 0.021	0.04 ± 0.018
HP	0.65 ± 0.106	0.50 ± 0.072
AO	1.28 ± 0.268	1.02 ± 0.212

k_w : apparent release rate constant ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \text{cm}^{-2} \text{h}^{-1/2}$) in water.
 k_l : apparent release rate constant ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \text{cm}^{-2} \text{h}^{-1/2}$) in lactated Ringer's injection. Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

に近い状態にするため、蒸留水を乳酸リンゲル液に変更して上記と同様の試験を行った。

各軟膏基剤からのMHの放出性の結果をFig. 2に示す。Table 1に示すように、MHの各基剤からの放出速度定数は、試験液が蒸留水の場合と同様順位に変更はなかった。しかし、全体に放出性が低い傾向が認められた。MHの各基剤からの放出速度定数は、試験液が蒸留水の場合よりも乳酸リンゲル液の方が全体に放出性が低い傾向が認められた。この現象を明らかにするため、拡散セルを用いて薬物溶解液から、セルロース膜を透して試験液中に溶出されるMHを定量した。その結果、3時間内においては乳酸リンゲル液よりも蒸留水を試験液に用いた方がセルロースメンブラン膜からMHの溶出性が高いことが判明し、この溶出性の差がFranz型拡散セルを用いて放出試験を行ったときの放出性の差の原因と考えられた。そこで、蒸留水及び乳酸リンゲル液中のHMの拡散係数を求めた。

本実験の拡散式はEqs. (6)及び(7)で表される。

$$V \cdot dc/dt = D \cdot S(C_0 - C)/h \quad (6)$$

$$\ln \{C_0/(C_0 - C)\} = D/h \cdot S/V \cdot t \quad (7)$$

ここで、 C_0 =基剤中の初濃度、 C =薬物放出後の濃度、 V =容量、 S =セルロースメンブラン膜の面積、 h =セルロースメンブラン膜の厚さである。Equation (7)で示されるように、 t と $\ln \{C_0/(C_0 - C)\}$ との間に直線関係が成立するので、その直線の傾きから拡散係数 D を求めることができる。その結果、軟膏のマトリックスのポーアに満たされた乳酸リンゲル液 ($0.124 \times 10^{-6} \text{cm}^2/\text{sec}$) よりも、蒸留水 ($0.627 \times 10^{-6} \text{cm}^2/\text{sec}$) での薬物拡散係数が高いことが判明した。したがって、軟膏マトリックス

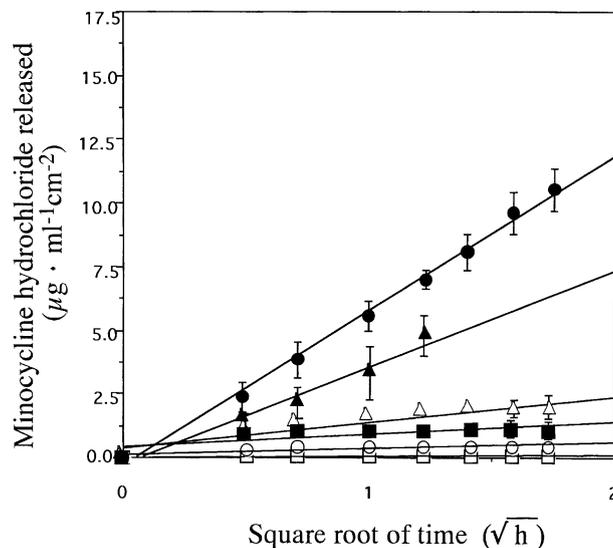


Fig. 2. Release of Minocycline Hydrochloride from Various Ointment Bases in Lactated Ringer's Solution

○: white petrolatum (WP), ●: hydrophilic ointment (HO), □: petrolatum polyethylene ointment (PO), ■: hydrophilic petrolatum (HP), △: absorptive ointment (AO), ▲: macrogol ointment (MO). Measurement temperature: 37°C. Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

中の水路網（水性チャネル）におけるMHの拡散速度が乳酸リンゲル液に比べて蒸留水中の方が速く、薬物放出速度も高くなったものと思われる。

2-2. 薬物放出挙動に及ぼす精製ラノリンの影響
 当院において、炎症性皮膚疾患にヨードカリ軟膏が使用されているが、軟膏中の精製ラノリン(PL)は患部の膿瘍を吸水する目的で配合されている。そこで、薬物放出性が優れていたHOにPLを各濃度で添加することにより、MHの放出に及ぼす影響について検討を行った。Figure 3に示すように、各種軟膏基剤からのMHの放出量を時間の平方根に対してプロットすると、PLの濃度の違いにより薬物の放出性が異なることが判明した。つまり、Table 2に示すごとく、PLを各濃度で添加すると放出速度定数が高くなり、HO70%PL30%の混合基剤が最も薬物放出速度定数が高くなることが判明した。この結果は、PLを30%HOに添加することにより吸水性が高まり、基剤中の水溶性物質の溶出が促進されることにより水性チャネルが構成されて薬物放出性が促進されたと考察した。また、軟膏基剤からの薬物放出速度定数と軟膏基剤の粘度との間には負の相関関係があり、軟膏基剤の粘度が低いほど薬物放出速度定数が高いことが判明した。

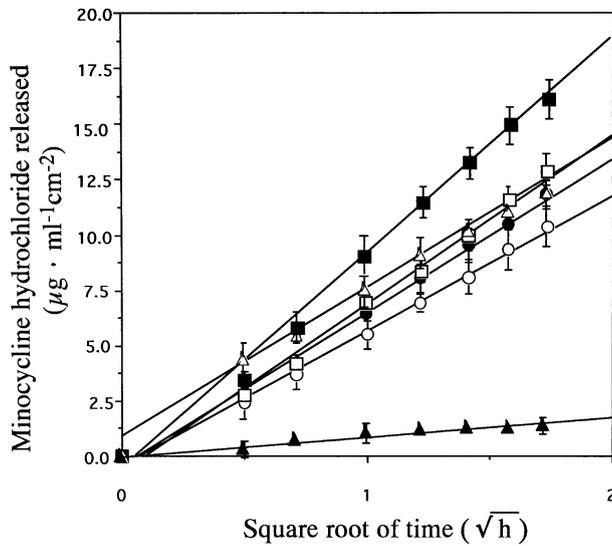


Fig. 3. Effects of Purified Lanolin Concentration on the Release Behavior of Minocycline Hydrochloride from Hydrophilic Ointment in Distilled Water

○ : hydrophilic ointment 100% (HO100), ● : hydrophilic ointment 90% : purified lanolin10% (HO90 : PL10), □ : hydrophilic ointment 80% : purified lanolin20% (HO80 : PL20), ■ : hydrophilic ointment 70% : purified lanolin 30% (HO70 : PL30), △ : hydrophilic ointment 60% : purified lanolin 40% (HO60 : PL40), ▲ : purified lanolin 100% (PL100). Measurement temperature: 37°C. Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

Table 2. Effect of Composition of Ointment Base on Its Apparent Viscosity and the Release Rate of Minocycline Hydrochloride from the Ointment

HO : PL ^{a)}	$k^b)$	$V^c)$
100 : 0	6.10 \pm 0.502	1.121 \pm 0.161
90 : 10	6.95 \pm 0.372	1.085 \pm 0.079
80 : 20	7.59 \pm 0.488	0.995 \pm 0.163
70 : 30	9.72 \pm 0.528	0.926 \pm 0.106
60 : 40	6.73 \pm 0.543	1.110 \pm 0.183
0 : 100	0.83 \pm 0.121	1.651 \pm 0.353

a) HO: hydrophilic ointment, PL: purified lanolin. b) k : apparent release rate constant ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \text{cm}^{-2} \text{h}^{-1/2}$) in lactated Ringer's injection. c) V : apparent viscosity (Pa·s). Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

3. 褥瘡治療により効果のあるシクロデキストリン添加塩酸ミノサイクリン軟膏の物理化学的特性的改良

3-1. 薬物放出性 HOにPLを各濃度で添加すると、放出速度定数が高くなり、HO70%PL30%の混合基剤が最も薬物放出速度定数が高く、かつ吸水性がよい基剤であることを報告した。したがって、今回の実験では基剤はHO70 : PL30の処方を用いMHの放出挙動に及ぼす各種CyD及びデキス

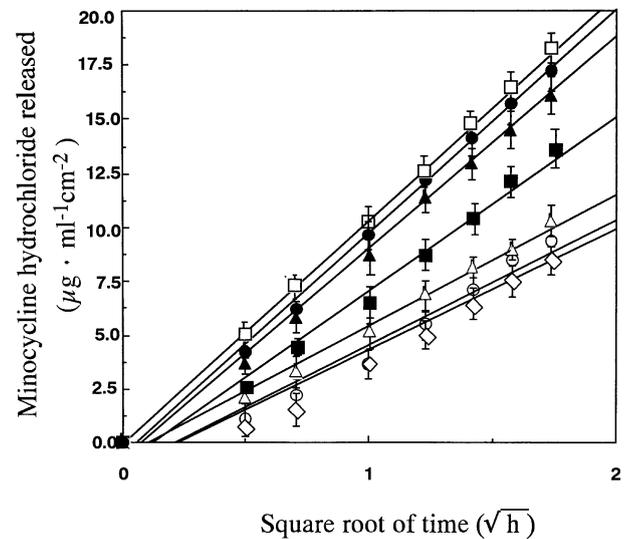


Fig. 4. Higuchi Plots of Release Profiles of Minocycline Hydrochloride from Ointment Containing Various Cyclodextrins Prepared by Fusing Method

● : α -CyD, □ : β -CyD, ■ : γ -CyD, △ : DM- β -CyD, ○ : TM- β -CyD, ◇ : dextrin, ▲ : none. Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

トリンの影響について検討を行った。Figure 4に示すように、各種CyD添加軟膏基剤からのMHの放出量を時間の平方根に対してプロットするといずれも良好な直線関係が得られた。この現象について軟膏からの薬物の放出が拡散律速であるとするT. HiguchiのEq.²²⁾を適用した。Figure 4の直線の傾きより求めた各種CyD及びデキストリン添加軟膏基剤からのMHのみかけの放出速度定数(k)をTable 3に示す。Figure 4及びTable 3から明らかなように、基剤に各種CyD及びデキストリンを5%濃度で添加すると、各種CyD添加軟膏基剤からのMHの放出速度定数は、デキストリン < TM- β -CyD < DM- β -CyD < γ -CyD < None < α -CyD < β -CyDの順に増大した。すなわち、軟膏基剤に β -CyD ($p < 0.05$)を添加することにより、MHの放出促進、 γ -CyD ($p < 0.05$), DM- β -CyD ($p < 0.01$), TM- β -CyD ($p < 0.05$), デキストリン ($p < 0.05$)で放出抑制効果が認められた。ところが、軟膏基剤にCyDを添加し物理混合した場合、薬物放出性には影響を及ぼさず、薬物放出速度定数は低下した。CyD類と軟膏基剤を物理混合した場合と溶融分散した場合とは、薬物放出挙動に差異が生じた。すなわち、 α -CyD ($p < 0.01$), β -CyD ($p < 0.05$)添加軟膏基剤を溶融分散した場合、物理混合した場合よ

Table 3. Apparent Release Rate Constant and Viscosity of MH Ointment Containing Various Additives

Additives	k^a	k^b	V^c	Solubility (g/100 ml)
None	9.72±0.53	9.38±0.49	0.93±0.11	—
α -CyD	10.16±0.22	7.12±0.18 ^d	0.90±0.18	14.5
β -CyD	10.93±0.31 ^e	5.22±0.35 ^d	0.89±0.11	2.0
γ -CyD	8.05±0.49 ^e	7.93±0.39	1.02±0.22	23.2
DM- β -CyD	6.06±0.59 ^f	6.19±0.46	1.09±0.16	57
TM- β -CyD	5.79±0.67 ^e	5.86±0.62	1.18±0.13	31
Dextrin	5.37±0.69 ^e	5.31±0.67	1.66±0.23	—

a) k , apparent release rate constant (fused mixture) ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\text{cm}^{-2}\text{h}^{-1/2}$). b) k , apparent release rate constant (physical mixture) ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\text{cm}^{-2}\text{h}^{-1/2}$). c) V , viscosity (Pa·s) of fused mixture. Composition of ointment base: HO 70: PL 30. Data represent the mean \pm S.E. of three experiments. d) $p < 0.01$ vs. fused mixture. e) $p < 0.05$ vs. none. f) $p < 0.01$ vs. none.

りはるかに放出性が高くなった。 γ -CyD ではその差が少なく、DM- β -CyD、TM- β -CyD でもその差が少ないことが判明した。

3-2. 物理化学的特性（吸水量・溶出量・みかけの粘度） 各種 CyD を軟膏基剤に添加することにより、粘度・溶出量・吸水量を変化させ、これらの物理化学的性質と薬物放出性とは相関性があることが判明した。軟膏基剤に各種 CyD を添加し、溶融分散したときの軟膏基剤の粘度を Table 3 に示す。軟膏基剤に各種 CyD を添加することにより、軟膏基剤の粘度に影響を与えることが判明した。CyD 類添加軟膏基剤を溶融分散し、レオメーターを用いて粘度を測定した。その結果、軟膏基剤を溶融分散することによりみかけの粘性に変化が生じ、CyD 類添加軟膏基剤のみかけの粘度は、 β -CyD < α -CyD < γ -CyD < DM- β -CyD < TM- β -CyD < デキストリンとなった。Fig. 5 に示すように、みかけの粘度が高くなると薬物放出速度定数が低下する結果となった。軟膏基剤に、DM- β -CyD・TM- β -CyD・デキストリンを添加すると薬物放出性が抑制された。その理由として、軟膏基剤の粘度が高くなることとマトリックス基剤からの薬物拡散係数が低下するためと考えられた。それに反して、 β -CyD を軟膏基剤に添加することにより、粘度が低下し薬物放出性が促進された。37°C の水溶液中で MH の溶解度を測定した結果、 β -CyD を添加してもその溶解度には変化がなかった。この現象は、薬物放出速度定数を促進させるために軟膏基剤中に添加した β -CyD が、薬物と包接化されている可能性がないことを示している。溶出試験中の β -CyD 及び DM- β -CyD 添加軟膏基剤の溶融分散時及び物理混合時の

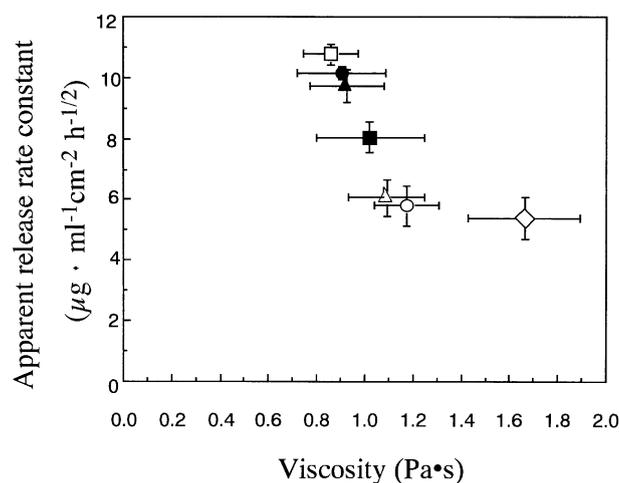


Fig. 5. Relationship between Viscosity and Release Rate

●: α -CyD, □: β -CyD, ■: γ -CyD, △: DM- β -CyD, ○: TM- β -CyD, ◇: dextrin, ▲: none. Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

基剤自体の溶出量と吸水量について検討を行った。その結果、Fig. 6(a)に示すように DM- β -CyD 添加軟膏基剤は、溶融分散時及び物理混合時において軟膏基剤自体の溶出量も吸水量もそれほど変化は認められなかった。それに対して Fig. 6(b)に示すように β -CyD 添加軟膏基剤の場合、溶融分散時及び物理混合時において、吸水量に関してはほとんど差がないものの、軟膏基剤自体の溶出量が溶融分散した場合と物理混合した場合とでは大きな差が生じた。以前の研究から、軟膏基剤の溶出性は精製ラノリンが 30% の処方時最も大きいことが証明されている。軟膏基剤の吸水性は、PL の濃度が高くなる程、一様の増加を示した。しかし、PL の割合が 30% 以上になると、溶出量は低下した。したがって、軟膏基剤中の PL が吸水することにより軟膏基剤の

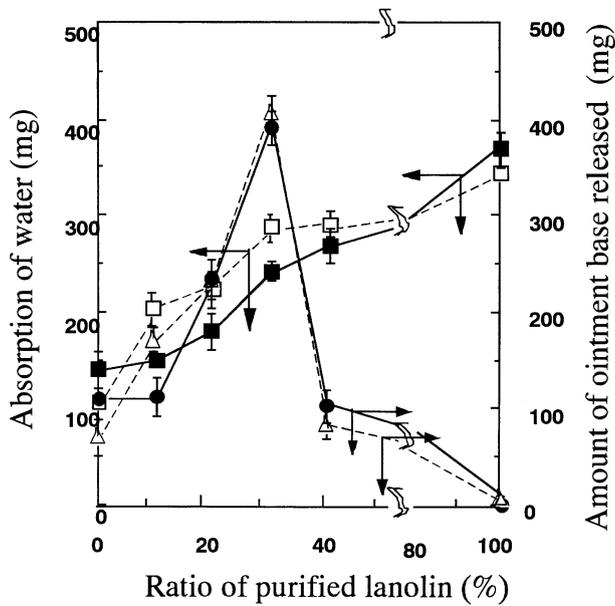


Fig. 6(a). Effect of Concentration of Purified Lanolin on Absorption of Water and Amount of Released Ointment Base with DM- β -CyD

● : DM- β -CyD, ■ : DM- β -CyD (— fused mixture), △ : DM- β -CyD, □ : DM- β -CyD (--- physical mixture). Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

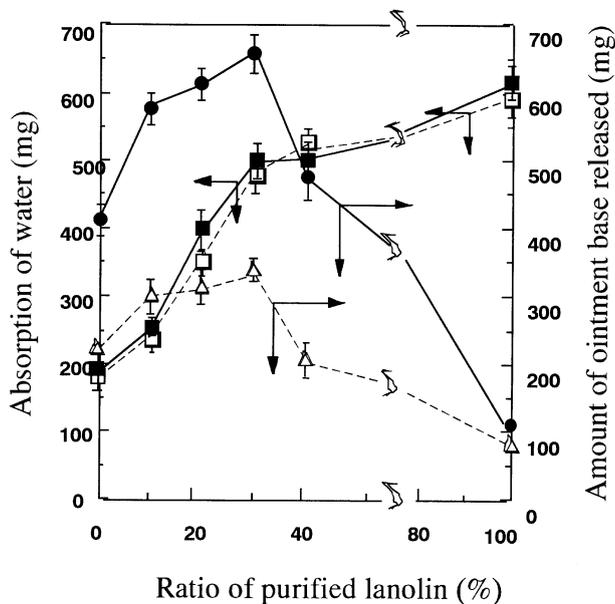


Fig. 6(b). Effect of Concentration of Purified Lanolin on Absorption of Water and Amount of Released Ointment Base with β -CyD

● : β -CyD, ■ : β -CyD (— fused mixture), △ : β -CyD, □ : β -CyD (--- physical mixture). Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

マトリックス構造は膨潤し、軟膏基剤中の水溶性物質の溶出が薬物の拡散と同様促進されたものと考えられた。軟膏基剤の調製方法の区別をなくせば、軟

膏基剤中の PL 濃度が増加すれば軟膏基剤の吸水量は増加する。軟膏基剤に 30% PL と β -CyD を添加し、熔融分散することにより粘度を低下させ、溶出量・吸水量を増加させ、褥瘡患部に対して刺激性を抑えさらに水洗いできやすくなるため、褥瘡治療には最適な軟膏基剤であると考えられる。

3-3. 軟膏基剤の構造 各種 CyD を軟膏基剤に添加したときの軟膏基剤の構造変化を起こす物理化学的性質のメカニズムを、光学顕微鏡を用いて明らかにした。Figure 7 に示すように軟膏基剤に α -CyD, β -CyD を添加し熔融分散して調製すると乳滴が観察され、薬物放出速度定数が高くなった。それに反して、DM- β -CyD, TM- β -CyD では構造変化はわずかであり、乳滴は観察されなかった。水溶性色素アマランス及び疎水性色素ズダン III により着色検査した結果、この液滴は油滴であることが判明した。したがって、 α -CyD, β -CyD を軟膏基剤に添加し熔融分散するとエマルジョン構造が不安定化し、油滴が合一することが判明した。この構造変化の結果、軟膏の粘性が低下したと思われる。油滴ができる状態を図式的に表示したものが Fig. 8 である。HO70% : PL30% を混合したものを基剤として、それに、 α -CyD, β -CyD を添加し熔融分散すると油滴ができ、それに反して DM- β -CyD, TM- β -CyD を添加し熔融分散しても油滴ができなかった。また、各種 CyD 及びデキストリンをそれぞれ軟膏基剤に添加し、物理混合した場合はいずれの基剤も油滴が観察されなかった。

したがって、軟膏基剤中に乳化状態で溶解していた HCO-60 が、 α -CyD, β -CyD との間で相互作用が起きたことが示唆された。これは、油滴の界面張力を下げることにより、油滴を遊離させることに導いたと考えられる。ところが、DM- β -CyD, TM- β -CyD は水溶性が高い CyD である。DM- β -CyD, TM- β -CyD は油滴の表面よりはどちらかといえば、水相側に選択的に分布していると考えられる。デキストリンを軟膏基剤に添加しても、物理化学的性質を変化させることができなかった。その理由として、デキストリンは分子内に空洞がなく、界面活性剤と相互作用を起こすことがないためと考えられた。Figure 9 (a) に示すように、 β -CyD と DM- β -CyD を HCO-60 水溶液に混和すると、界面張力が変化することが確認された。DM- β -CyD を各濃度

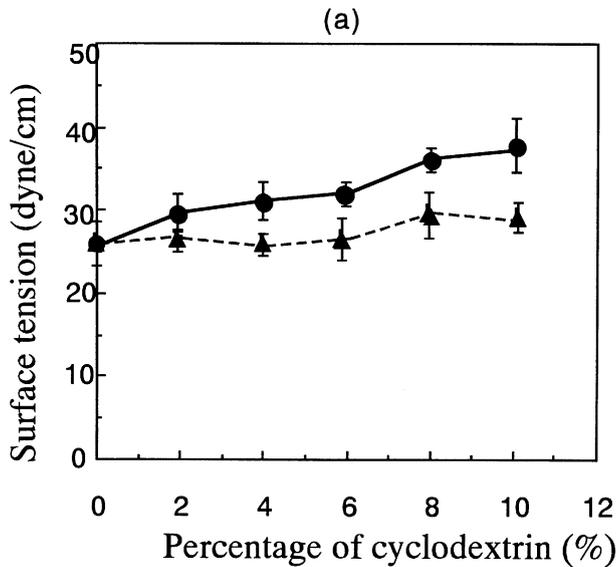


Fig. 9(a). Effect of Concentration of Cyclodextrin on Surface Tension of 10% Concentration of HCO-60
 ● : β -CyD, ▲ : DM- β -CyD. Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

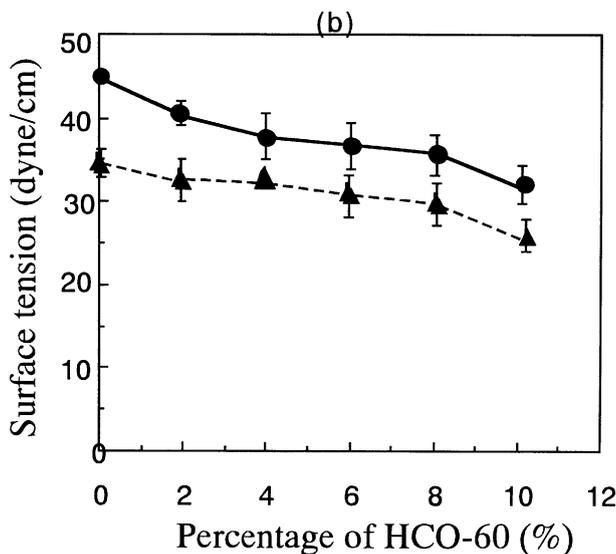


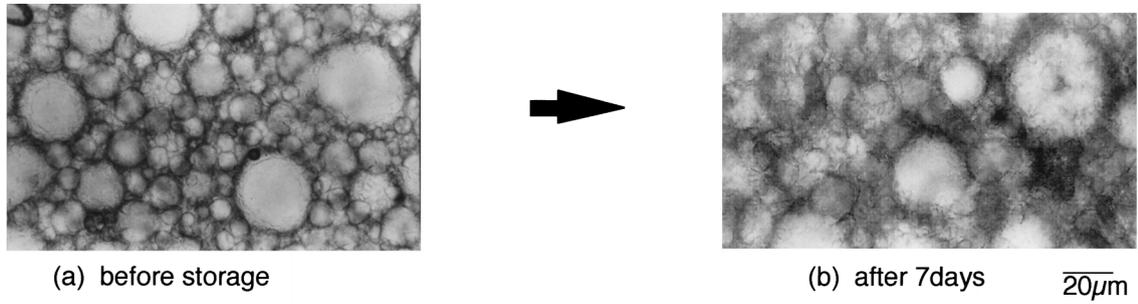
Fig. 9(b). Effect of Concentration of HCO-60 on Surface Tension of 5% Concentration of Cyclodextrins
 ● : β -CyD, ▲ : DM- β -CyD. Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

て薬物放出速度定数が増加したものと考えられた。TM- β -CyD 及び DM- β -CyD は Fig. 9 (b) に示すように、 β -CyD よりも界面活性作用が高いため油滴が合一されず、 β -CyD が軟膏基剤中に含有している場合よりも、TM- β -CyD 及び DM- β -CyD が軟膏基剤中に含有している場合の方が粘度が高い値を示した。

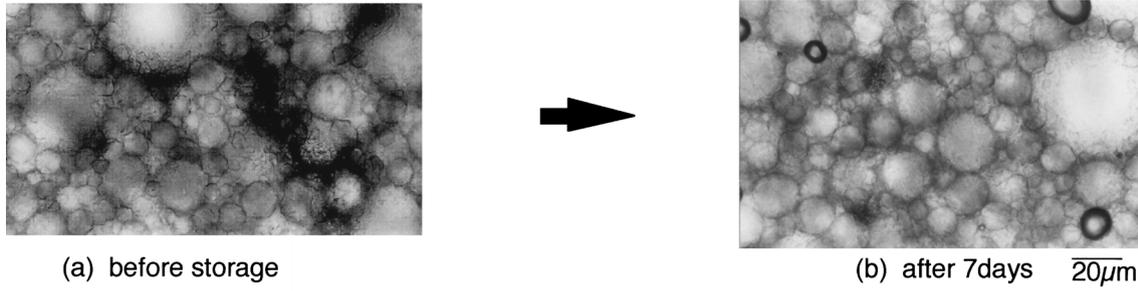
3-4. 軟膏基剤中の安定性評価 Figure 10 は、軟膏基剤を室温及び冷所で保存後、光学顕微鏡を用いて軟膏基剤の構造変化を観察した。室温で保存した場合油滴の合一化が若干認められた。それに対して、冷所で1週間保存した場合エマルジョンの構造上の変化は認められなかった。Figure 11 は、 β -CyD 添加軟膏基剤を溶融分散し冷所及び室温保存後、薬物の放出性の変化を調べるため、薬物放出速度定数の変化について検討を行った結果である。冷所で7日間、室温で3日間までは、薬物放出速度定数の低下は認められず安定であることが判明した。したがって、 β -CyD により再構築されたエマルジョン系は、実用上の安定性は保証できることが明らかとなった。その理由として、臨床の場で使用される軟膏剤は、病院薬剤部で用時調製し供給しているからである。

4. 回復期の褥瘡治療に適した部分疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HM-HPMC) 及びカーボポール (CP) 添加塩酸ミノサイクリン軟膏の設計

4-1. HM-HPMC 添加 MO 基剤の特性 褥創部の浸出液を吸水保持する機能を検討するため、各種 HM-HPMC 添加 MO 基剤の吸水力試験を重量法にて行った。MO に各種 HM-HPMC を 5% 添加し、蒸留水を 0.5% 添加後混合した軟膏基剤の 1g 中当たりの吸水量を測定した。なお、蒸留水を 0.5% 添加した理由は少量の水分を軟膏基剤に添加することにより水溶性高分子のゲル化が促進され、薬物放出性をさらに延長させることができたためである。その結果、Fig. 12 に示すように、HM-HPMC の中で唯一水溶液に溶解する T-5059 を使用した軟膏基剤が、各種 HM-HPMC 添加 MO 基剤中最も吸水性が高かった。しかし、既に報告した HPC 添加 MO 基剤と比較すると、LA 基の置換度が最も大きい T-5062 を使用した軟膏基剤でも同程度の吸水量を示した。各種 HM-HPMC を MO 基剤に添加し、その基剤を溶融分散後、カードテンションメーターを用いて硬度を測定した。その結果、Fig. 13 に示すように HPC 添加 MO 基剤よりも各種疎水化 HPMC 添加 MO 基剤の方が硬度が低く、軟膏基剤としては適度な硬度であることが判明した。MO に各種 HM-HPMC を 5% 添加することによる、薬物の放出特性の変化を調べた。モデル薬物の MH の



Fused mixture : 5% β -CyD (w/w), 1% Minocycline Hydrochloride
 Ointment base : HO 70 : PL 30
 Stored at room temperature



Fused mixture : 5% β -CyD (w/w), 1% Minocycline Hydrochloride
 Ointment base : HO 70 : PL 30
 Storage temperature : 5°C

Fig. 10. Photomicrographs of (a) freshly Prepared Ointment and (b) Stored Ointment for 7d

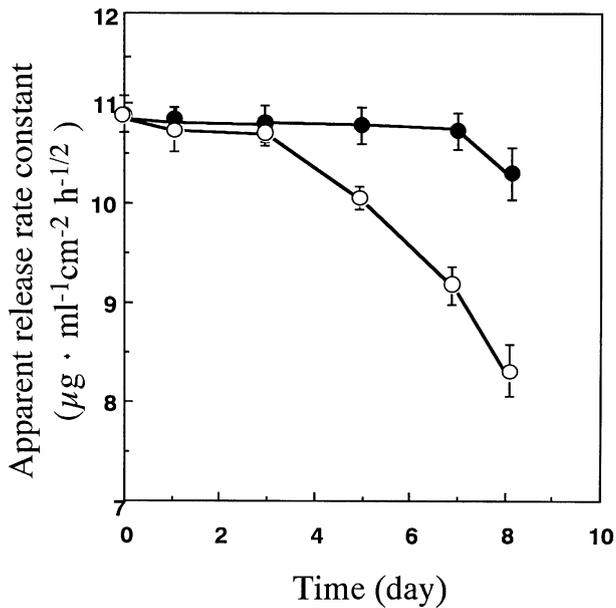


Fig. 11. Changes in Apparent Release Rate Constant of Fused Ointments with β -CyD during Storage

Storage temperature: ● : 5°C, ○ : room temperature. Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

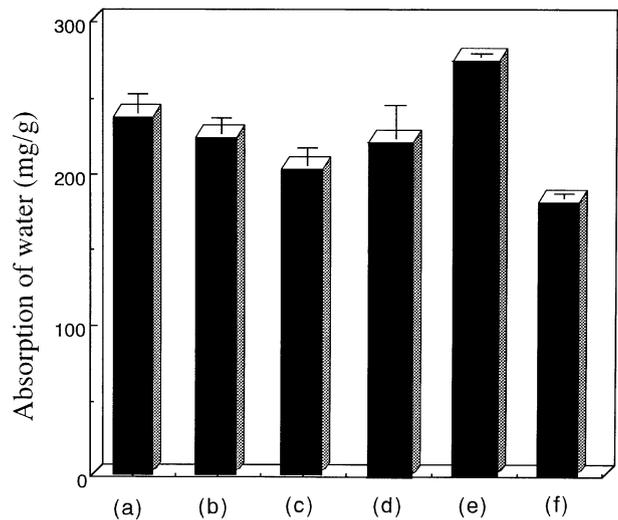


Fig. 12. Effect of Addition of Hydrophobically Modified Hydroxypropyl Methylcellulose on Absorption of Water

(a) HM-Hydroxypropyl methylcellulose (T-5059), (b) HM-Hydroxypropyl methylcellulose (T-5060), (c) HM-Hydroxypropyl methylcellulose (T-5061), (d) HM-Hydroxypropyl methyl cellulose (T-5062), (e) Hydroxypropyl cellulose, (f) None, Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

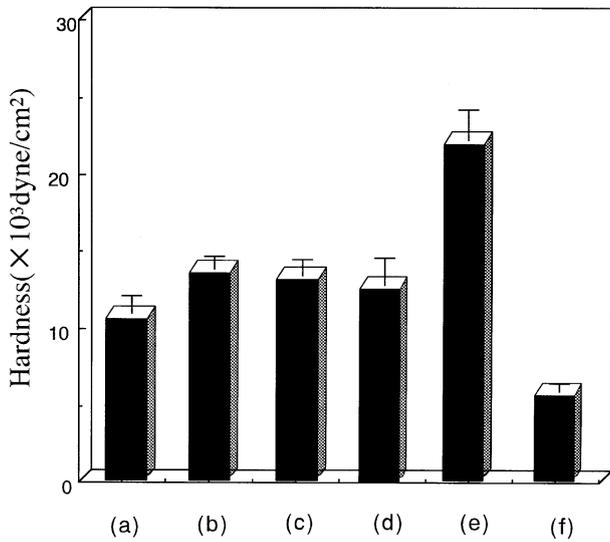


Fig. 13. Effect of Type of Hydrophobically Modified Hydroxypropyl Methylcellulose on the Hardness of Macrocol Ointment Base

(a) HM-Hydroxypropyl methylcellulose (T-5059), (b) HM-Hydroxypropyl methylcellulose (T-5060), (c) HM-Hydroxypropyl methylcellulose (T-5061), (d) HM-Hydroxypropyl methylcellulose (T-5062), (e) Hydroxypropyl cellulose, (f) None. Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

放出性は、回転ディスク法を用いて評価を行った。その結果、Fig. 14 に示すごとく各種 HM-HPMC 添加 MO 基剤で 50% 薬物溶出時間 (T_{50}) を約 22 分までにしか延長することができず、HM-HPMC 単独では薬物の放出を徐放化することができなかった。そこで、新たな処方設計の検討を行った。

4-2. CP 及び HM-HPMC 添加 MO 基剤の特性
 今回、HM-HPMC の 4 種類のサンプルのうち、LA 基の置換度が最も大きい T-5062 を選択した。MO に HM-HPMC (T-5062) と、CP を種々の割合で添加し調製した軟膏基剤からの薬物放出試験を、回転ディスク法にて評価を行った。Figure 15 に示すように HM-HPMC に CP を種々の割合で混合し、MO に添加することによりゲル形成能力を高め、HM-HPMC : CP = 3 : 7 の処方において T_{50} を約 171 分にまで遅延化することができた。これは、今まで報告してきた中で最も徐放化能力に優れた HPC : CP = 3 : 7 添加 MO 処方基剤 (T_{50} = 約 90 分) よりはるかに優れた徐放機能であった。また、HPC : CP の濃度比を変化させることにより、 T_{50} をコントロールできることが明らかとなった。上記の薬物放出機構は、軟膏基剤中の HM-HPMC 及び

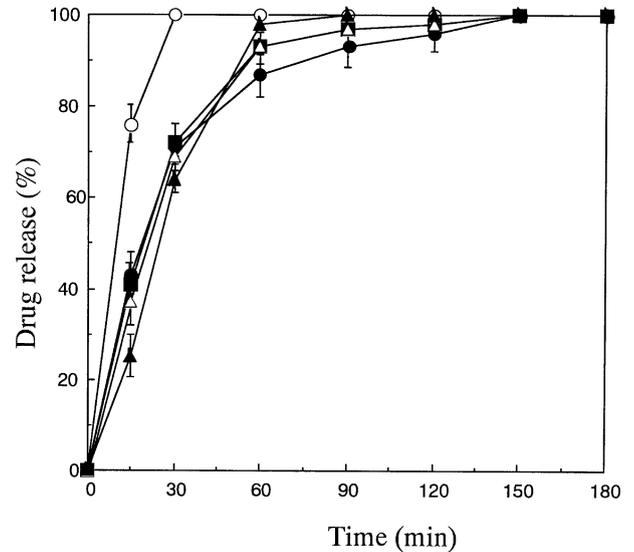


Fig. 14. Release Behavior of Minocycline Hydrochloride from Macrocol Ointment Containing Various Content of Hydrophobically Modified Hydroxypropyl Methylcellulose

○ : None + MO, ● : 5% HM-Hydroxypropyl methylcellulose (T-5059) + MO, ■ : 5% HM-Hydroxypropyl methylcellulose (T-5060) + MO, △ : 5% HM-Hydroxypropyl methylcellulose (T-5061) + MO, ▲ : 5% HM-Hydroxypropyl methylcellulose (T-5062) + MO. Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

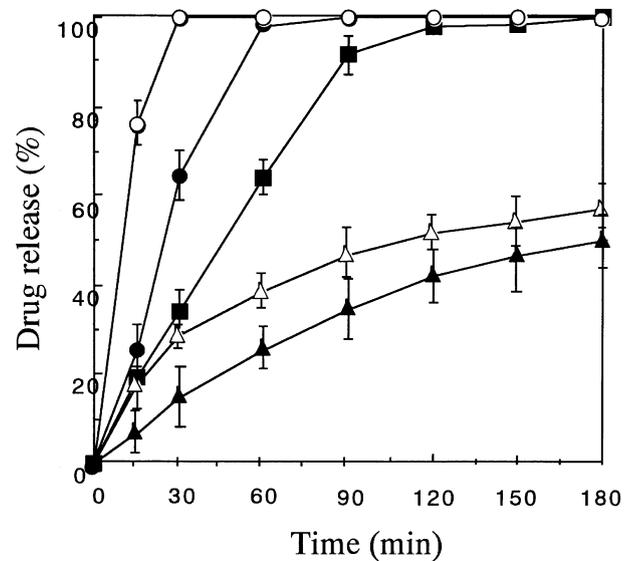


Fig. 15. Effect of the Composition Ratio of HM-HPMC: CP on the Release of Minocycline Hydrochloride from Ointment

○ : None, ● : HM-HPMC (T-5062): CP10 : 0, ■ : HM-HPMC (T-5062): CP5 : 5, △ : HM-HPMC (T-5062): CP4 : 6, ▲ : HM-HPMC (T-5062): CP3 : 7. Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

CP が迅速に水分を吸収して膨潤してゲル層を形成した後、薬物がこのゲル層を拡散しながらゲルの溶解とともに徐々に放出されるものと考えられる。薬物放出試験の結果から、薬物の水に対する放出は

CP 含量の増大に伴い遅延する傾向を示した。これは CP 含量が多いほど吸水が速く、ゲル層の溶解が遅くなったためと思われる。また、同量の CP 含量で HPC より HM-HPMC を添加した方が溶出が遅延したのは、後者が前者より疎水性の高いゲル層を形成したためと推定された。

Figure 16(a)は MO に HM-HPMC (T-5062) と CP を各種割合で添加した軟膏基剤の吸水性を検討した結果である。吸水量は、HM-HPMC 添加 MO 基剤 1 g あたりの量を示している。CP の割合が増加するにつれて吸水性が高くなることが判明した。HPC-CP 添加 MO 基剤と比較してみると、*t*-検定により HM-HPMC 添加 MO 基剤と HPC-CP 添加 MO 基剤の両者には、吸水力において有意差がなく、良好な吸水力を有していると判断された。

Figure 16(b)はこれら軟膏基剤の硬度を検討した結果である。CP の割合が増加するにつれて硬度が高くなり、硬い基剤になることが判明した。HPC-CP 添加 MO 基剤と比較してみると、*t*-検定により HM-HPMC 添加 MO 基剤と HPC-CP 添加 MO 基剤の両者には、固さにおいても有意差がなく、臨床使用上は問題のない硬度であることが明らかとなった。²³⁾

4.3. 軟膏基剤の硬度と薬物放出速度

薬物の溶出は基剤の溶解とともに起こる。水溶性高分子を添加することにより、薬物溶出が遅延する理由は、軟膏基剤中で水溶性高分子が水分を吸水し膨潤した後、基剤内で徐々に溶解しゲル層を形成する現象と密接に関係する。このゲル層は薬物の基剤中の拡散

を押さえるとともに、基剤の溶解速度を低下させる。これらの効果により、薬物の溶出速度は抑制される。したがって、基剤硬度が高くなるほど薬物溶出は遅くなると考えられる。Figure 17 には、今までに我々が調製した種々の水溶性高分子添加 MO 基剤について、硬度及び薬物放出時間との相関関係をプロットした。今回、報告した HM-HPMC : CP=3 : 7 添加の処方は、以前に報告した HPC : CP=3 : 7 添加の処方と同様、CP 単独添加の場合

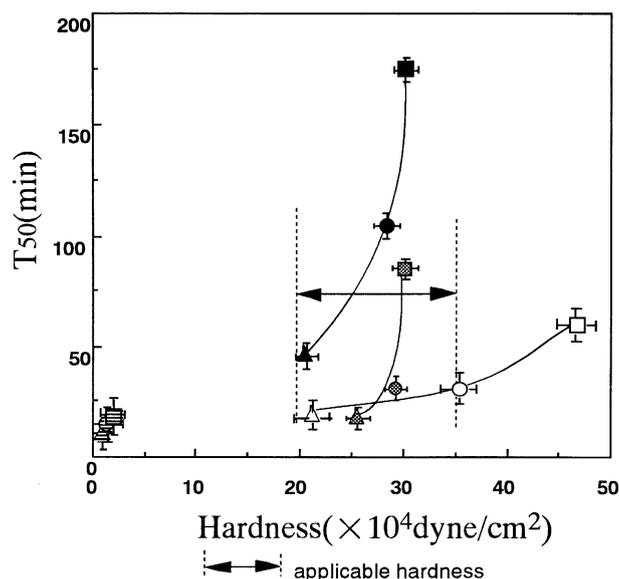


Fig. 17. Relationship between Drug Release Rate and Hardness of Macroglol Ointment

▲ : HM-HPMC5 : CP5, ● : HM-HPMC4 : CP6, ■ : HM-HPMC3 : CP7, △ : 3%CP, ○ : 4%CP, □ : 5%CP, ▲ : 3%HM-HPMC, ● : 4%HM-HPMC, ■ : 5%HM-HPMC, ▲ : HPC5 : CP5, ● : HPC4 : CP6, ■ : HPC3 : CP7. Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

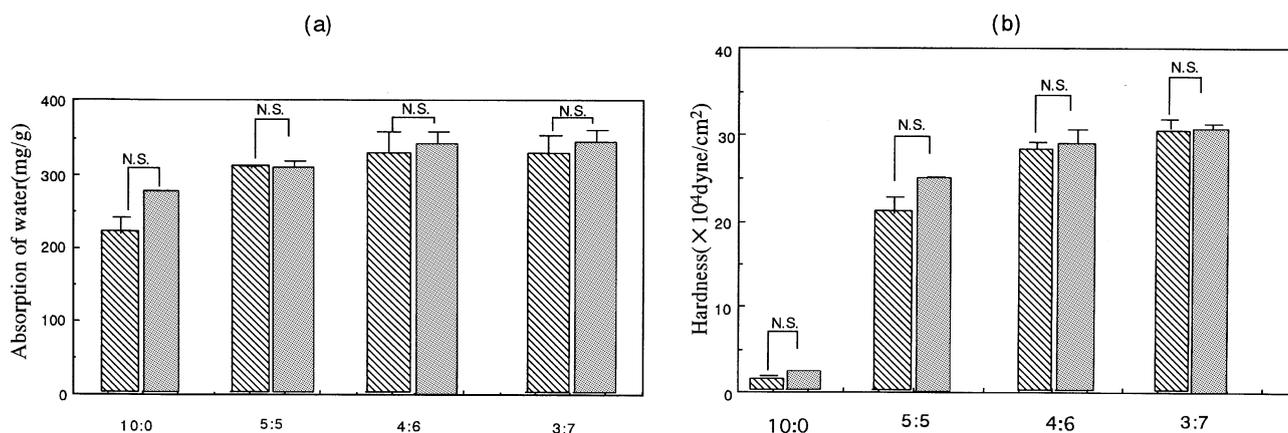


Fig. 16. Effect of the Composition Ratio of HM-HPMC: CP and HPC: CP on the Absorption of Water (a) and on the Hardness (b) ■ : HM-HPMC (T-5062): CP, ■ : HPC: CP. Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

Table 4. Healing Index of the Treatment with Alteration of Ointment Base according to the Stage of Bedsore and Conventional Treatment

Grade	II ^{a)}	III ^{b)}	IV ^{c)}	V ^{d)}
①	0.04±0.01	0.15±0.10	0.14±0.03	0.07±0.08
②	0.17±0.02*	0.21±0.11	0.31±0.06**	0.25±0.17**

①: conventional treatment, ②: treatment with alteration of ointment base according to the stage of bedsore. a) n=2, b) n=2, c) n=4, d) n=3. *: <0.05 vs conventional treatment, **: <0.01 vs conventional treatment.

より適切な硬度を保ちながら薬物溶出速度を制御していることが明らかである。HM-HPMC 単独の水の進入速度係数は 0.65 ml/min と小さいが、CP の存在により吸水速度が改善され、速やかにゲルを形成し、HM-HPMC の疎水性が影響し溶出性を制御したものと推定された。また、HM-HPMC : CP = 3 : 7 添加系の吸水時の硬度は、HM-HPMC ゲルの存在により軟化し、経験的な適正軟膏強度 (Fig. 17) の範疇となった。

5. 各種軟膏基剤の病期別選択による褥瘡治療成績の向上

5-1. 治療成績 イソジンシュガーゲルを使用し画一的治療を行った 11 症例と、各種軟膏基剤の病期を重視した病期別使い分け治療 (筆者らが開発した、感染期、壊死付着期、肉芽増殖期、上皮形成期に適した軟膏基剤を臨床使用) を行った 11 症例計 22 症例において、治療効果の比較検討を行った。

Cambel の分類による grade 別症例数は、各々 grade II 2 症例, grade III 2 症例, grade IV 4 症例, grade V 3 症例であった。Healing index による治療効果比較は、Table 4 に示すように grade IV・grade V という難治性の褥瘡において、各種軟膏基剤の病期を重視した病期別使い分け治療を行った症例の方が、イソジンシュガーゲルを使用し画一的治療を行った症例よりも治療効果が有意 ($p < 0.01$) に高いことが判明した。また、grade II の症例に対しても、治療効果が有意 ($p < 0.05$) に高かった。

6. おわりに

褥瘡の病期に対して製剤設計した最適な基剤をそれぞれ選択し、特に肉芽増殖期、上皮形成期に対しては湿潤環境を保つゲル化軟膏基剤を使用し、高山赤十字病院において病期別治療を行った。従来の画一的に感染期、壊死付着期、肉芽増殖期、上皮形成期に対してイソジンシュガーゲル及び油脂性基剤に抗生物質を添加した軟膏を局所的に投与を行ってき

た治療法と比較検討し、筆者が開発した軟膏基剤の優位性を確認した。イソジンシュガーゲルを使用し画一的治療を行った 11 症例と、各種軟膏基剤の病期を重視した病期別使い分け治療を行った 11 症例計 22 症例において、治療効果の比較検討を行った。その結果、grade IV・grade V という難治性の褥瘡において、各種軟膏基剤の病期を重視した病期別使い分け治療を行った症例の方が、イソジンシュガーゲルを使用し、画一的治療を行った症例よりも治療効果が優れていることが判明した。これは、褥瘡の病期に対して最適な基剤をそれぞれ選択し、木目の細やかな治療を行ったことと、さらに肉芽増殖期、上皮形成期に対しては湿潤環境を保つ基剤を使用し、肉芽組織の増殖と創収縮の促進を行った結果であると考えられる。したがって、これらの結果からも我々が開発した褥瘡のそれぞれの病期に使用した軟膏基剤は、褥瘡治療に有効であることが示唆された。

謝辞 本研究に際し、終始御懇篤なる御指導御鞭撻を賜りました岐阜薬科大学製剤学研究室川島嘉明教授に深く感謝いたします。また多くの貴重なご助言を賜りました同、竹内洋文助教授、山本浩充助手、徳島大学薬学部日野知証助教授に厚くお礼申し上げます。さらに、終始有益なご指導と御協力を頂きました、ファイザー製薬丹羽敏幸博士、日本たばこ株式会社芹ヶ野孝則博士、山之内製薬保地毅彦博士に感謝いたします。

REFERENCES

- 1) Kawai S., *Acta Dermatol.*, **89**, 693-714 (1994).
- 2) Takehara K., Sannomiya F., *Med. Drug J.*, **30**, 1853-1855 (1994).
- 3) Victoria M. D., Roberta J. M., Matsuoka J.,

- Gary R. G., *Surg.*, **112**, 18–23 (1992).
- 4) Matsuoka J., Gary R. G., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **86**, 4416–4420 (1989).
 - 5) Shigemoto Y., Yoshioka Y., Matsuoka T., *J. of New Reme. Clin.*, **33**, 454–459 (1984).
 - 6) Hori Y., *J. New Reme. Clin.*, **34**, 846–848 (1985).
 - 7) Tanoue H., Tanida Y., Kumasaka W., Hashimoto I., *J. Clin. Ther. Med.*, **6**, 2469–2479 (1990).
 - 8) Izumi Y., Honda M., Watanabe H., Hatano M., *Gendai Iryo*, **15**, 161–165 (1983).
 - 9) Iida H., Ishiguro S., Ito H., *Orthop. Traum. Surg.*, **42**, 709–712 (1999).
 - 10) Nohara N., *Nishinohon J. Derm.*, **46**, 582–591 (1983).
 - 11) Fukuda K., *Diag. Treat.*, **72**, 175–180 (1983).
 - 12) Sawada K., *Surg. Diag. Treat.*, **18**, 1117–1120 (1984).
 - 13) Sawada K., Edamatsu M., Ikegami S., *Surg. Diag. Treat.*, **10**, 694–698 (1984).
 - 14) Sone K., Nakamura Y., Ikeda T., Hanada Y., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **10**, 315–322 (1984).
 - 15) Miyachi Y., Imamura S., *Med. Drug J.*, **26**, 43–48 (1990).
 - 16) Shigeyama M., Ohgaya T., Kawashima Y., Takeuchi H., Hino T., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 744–748 (1999).
 - 17) Shigeyama M., Ohgaya T., Kawashima Y., Takeuchi H., Hino T., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 617–622 (2000).
 - 18) Shigeyama M., Ohgaya T., Kawashima Y., Takeuchi H., Hino T., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 129–133 (2001).
 - 19) Shigeyama M., Ohgaya T., Kawashima Y., Takeuchi H., *Yakuzaigaku*, **60**, 253–260 (2000).
 - 20) Higuchi W. I., Higuchi T., *J. Am. Pharm. Assoc.*, **49**, 598–606 (1960).
 - 21) Higuchi W. I., *Pharm. Sci.*, **51**, 802–806 (1962).
 - 22) Higuchi T., *J. Soc. Cosmetic Chemists*, **11**, 85–97 (1960).
 - 23) Shigeyama M., Ohgaya T., Yoneyama T., Futamura M., Murakawa K., Shibata H., Kawashima Y., Takeuchi H., *Yakugaku Zasshi*, **121**, 441–450 (2001).