

TETRAETHYLTHIURAMDISULFIDE 及びその 関係化合物の皮膚科的応用に関する実験的研究

第 II 編 TETRAETHYLTHIURAMDISULFIDE 軟膏の 安定性について

昭和34年12月23日 受付

信州大学医学部薬理学教室 (主任: 赤羽治郎教授)

丹 羽 源 之 助

Experimental Studies on Dermatological Application of TETRAETHYLTHIURAMDISULFIDE and its Related Compounds

II. On the Stability of TETRAETHYLTHIURAMDISULFIDE-Ointment

Gennosuke Niwa

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director; Prof. J. Akabane)

緒 言

著者は第 I 編において, Thiuram 系有機硫黄化合物 Tetraethylthiuramdisulfide (TETD) の各種白癬菌にたいする *in vitro* 抗菌作用を実験し, 有効性を認めた。臨床に供する場合には, 薬剤の剤型と, この剤型中における主薬の安定性, とくに配合による性質の変化または抗菌力の低下が生じないことが大切である。軟膏基剤の安定性の試験方法は種々報告されているが^①, 今回は PH の変化を指標として各配合基剤について, 長期間その PH 値の変化を追求した。さらに外観的観察により臭気・着色および粘稠度などについて実験した。また TETD が膏薬材料中にて分解, あるいは遊離して抗菌力に変化をきたすことをおそれ, 抗菌力浸透について実験した。さらに軟膏の示す PH 値より範囲を広くした酸, アルカリ性の水溶液中における TETD の安定性についても実験した。

実験材料

軟膏基剤: Polyethylene glycol Ointment (PEGO), Hydrophilic Ointment (HO), Absorption Ointment (AO), Lotion Ointment (LO), White Petrolatum (WP), Wool Fat (WF), Simple Ointment (SO),

賦形薬溶剤: Glycerin, Liquid Petrolatum (LP), Propylene glycol (PG), Polyethylene glycol 400, 300 (PEG), Alcohol,

界面活性剤: Emalgen 非106, 非408, Emasol

非310, 非113, Cetylalcohol, Sodium lauryl sulfate,

培基: 4% Sabouraud glucose agar,

被検薬: 星芒状菌, 趾間菌, 猩紅色菌, Trichophyton fubrus (T. fubrus),

以上実験材料については第 I 編参照。

実験方法および成績

I 軟膏基剤および賦形薬溶剤との配合による PH の変化について

実験方法: 被検薬は各種軟膏基剤に TETD 粉末を 5% の率で配合して, 日本薬局方の軟膏調製法によつて製剤した^②。

実験にあつて, 脂肪性基剤にたいしては 2:8, 乳化性基剤にたいしては 1:9 の割合に, PH 5.8 の蒸溜水で稀釈し, 重湯煎上で 50°C (WF のみ 35°C) に加温かつ均一にかきまぜて, 各基剤が泥状になつたのち, 脂肪性基剤は冷却後固結したもののうちから下層の液状の部分を取り, 乳化性基剤は 2000R. P. M. で約 10^m 間づつ遠心沈澱し, 基剤が上部に凝集したのち, 下層の液状の部分の部分を速かに駒込ピペットにて採取し, できるだけ清浄に水洗した脱脂綿 (線維が認められなくなつた脱脂綿) を用いて濾過し, それぞれの液層の PH 値を東洋 PH 比色液試薬によつて測定した。また各基剤単独と被検薬軟膏について, 外観試験により臭い・色調・粘稠度・主薬の遊離の有無などの変化について比較観察した。

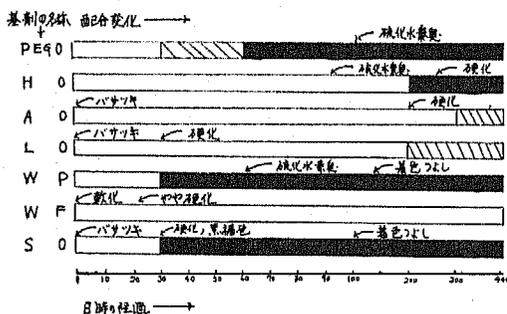
実験期間は1954年5月12日より1955年6月16日までのあいだである。このあいだ被検薬を常温常湿に放置保存したが、室温は-5~32°C、湿度は57~85%で、年間平均気温は11.7°C、同湿度は72%（いずれも実験室）であつた。

実験成績

a). 各軟膏基剤に TETD を配合した場合

TETDと各軟膏基剤とを配合した結果、第1表に示すごとき成績をえた（第1表）。

PHの変化：AO および LO においては、全期間を通じて全く変化を示さなかつた。PEGOは4.3より5.0と酸性を弱めた。HO と WF は同じく5.8より4.8とわずかに酸性を強めた。その他 WP, SO の油脂性基剤は5.6より5.9, 4.5より4.8ときわめてわずかに酸性を弱めた。このうち WP, SO の2例は第2日目に酸性に傾き、ふたたび第1日目のPH値にもどり、それぞれPH 5.9, 4.8を示した。



(註) □: 変化のないもの
 ▨: わずかに着色
 ■: 淡黄色

第1図 TETD と各種軟膏基剤配合による外観的变化

外観試験：各種軟膏基剤におよぼす影響について外観的にみると、第1図に示す結果をえた（第1図）。

PEGO においては約30日目ごろよりわずかに黄変した。粘稠度は TETD と基剤の練りあわせ直後よりやや軟化し、展延性にとんでいる。さらに60日目より淡黄色に着色し、100~150日目よりわずかに硫化水素臭を認めた。HO においては PEGO 基剤の例より黄変がはるかにおそく、200日目ごろよりわずかに淡黄色に着色し、それ以後は日数による変化は認めなかつた。粘稠度は不変といえる程度のものである。250日目以後わずかに硬化を示した。臭気としては90日目ごろよりわずかに硫化水素臭を発したが、そののちも強い臭気を認めなかつた。AO については、極微の黄変が300日目ごろより認められた。粘稠度は練りあわせ直後よりバサツキやすく、150日目よりやや硬化する。その他の変化は認められなかつた。LO については TETD と練りあわせ直後よりバサツキ30日目よりやや硬化しはじめ、200日目ごろより微黄色に変化するていどで、悪臭を感じない安定性を示した。WP については黄変が比較的やくあらわれ、30日目より着色し、150日目よりやや黄変をました。粘稠度は不変であつた。硫化水素臭は60日目よりわずかに感じられた。WF については、基剤がもつ淡褐色にほとんど変化を認めず、粘稠度は練りあわせ直後、軟化し日時の経過とともにやや硬化を認めた。臭気はやはり30日目ごろより感じられた。SO については30日目ごろから基剤の色調にわずかに黒色をまし、褐色を呈した。のち100日目ごろにいたり、その度をわずかに増した。粘稠度は練りあわせ直後よりバサツキ30日目よりやや硬化し、そののち変化を認めなかつた。

以上の外観的变化をまとめると、いずれも黄変のていどはわずかであり、おそらく TETD によるわずかな硫化水素臭があつた。粘稠度も多少の差異はある

第1表 TETD と各種軟膏基剤配合によるPH値の変化

基剤の種類	検体の採取量	測定日																	
		1	2	5	10	15	20	25	30	40	50	60	70	80	90	100	200	300	400
PEGO	1:9	4.3	〃	〃	〃	4.6	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	5.0	〃	〃	〃	〃
HO	1:9	5.8	〃	〃	5.6	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	5.4	〃	〃	4.8	〃	〃
AO	1:9	5.8	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
LO	1:9	5.8	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
WP	2:8	5.6	3.2	5.4	5.8	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	5.9	〃	〃	〃	〃	〃	〃
WF	2:8	5.8	〃	〃	5.6	〃	〃	〃	〃	5.0	4.8	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
SO	2:8	4.5	4.0	4.4	〃	〃	〃	4.5	4.6	〃	〃	〃	〃	〃	4.8	〃	〃	〃	〃

(註) 検体の採取量は (TETD軟膏量:蒸溜水量) を示す。
 温室年間平均 11.7°C, (-5~32°C), 湿度年間平均 72%, (69~85%)。

が、剤型の上からとくに著しい変化はなかつた。そのほか主薬の遊離とか泥状化などは認められなかつた。

b). TETD-PEGO と各種賦形薬溶剤を配合した場合

TETD-PEGOに各種賦形薬溶剤を配合した場合の変化について、第2表に示す結果をえた(第2表)。

PH 値の変化: 全例において多少の差異はあるが、いずれも賦形薬溶剤を配合しない対照よりPHの変化が大で、わずかながら酸性を弱め、Glycerin とLPをのぞいては約15日目より変化しはじめている。比較的变化が少く、PH 値にも大きな差異を示さなかつたのは、Alcohol, PEG 300 および PG の場合で、400日の経過によつても、PH 値の変化は0.5以下であつた。Glycerin および PEG 400 においては1.0以下の変化であつた。もつとも変化のあつたものはLPの場合で、1.2だけ酸性を弱めた。

外観試験: 色調の変化をみるといずれも10日ごろより黄変しはじめたが、400日目におけるときと比較す

ると大差はなかつた。粘稠度はいずれも対照例より軟化の傾向を認めた。このうち Glycerin においては比較的軟化性が強かつた。もつとも変化の少なかつたのは、Alcohol における場合である。

c). TETD-HO と各種賦形薬溶剤を配合した場合

上記実験における基剤を可洗性のHOにかえたもので、溶剤はPEGOの場合と同じである。第3表に示す成績をえた(第3表)。

PH 値の変化: 対照として用いたHOの例とGlycerin 配合の2例がそれぞれPH 値において1.0および0.6だけ酸性に移行したが、そのほかはいずれもPH 値0.5以下の変化で、酸性を弱くした。またPH 値の移行は対照がもつとも大きく、溶剤を配合した本実験例の方がかえつて変移が少く安定性を示している。

外観試験: 着色度は全例ともわずかに黄変を認めた。粘稠度は対照例の場合より、いずれの場合もよく保たれた。臭気もきわめて弱く、遊離状態はまつたくなかつた。水分の喪失もみられず、カビの発生も認め

第2表 TETD-PEGOと各種賦形薬溶剤配合によるPH値の変化

溶剤の名称	検体採取量	測定日																			
		1	2	5	10	15	20	25	30	40	50	60	70	80	90	100	200	300	400		
対照(5% TETD-PEGO)	1:9	4.3	〃	〃	〃	4.6	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	5.0	〃	〃	〃	〃	〃		
Glycerin	1:9	4.7	〃	〃	4.8	〃	〃	〃	〃	5.0	〃	〃	〃	5.2	〃	〃	5.4	〃	〃		
Lig. Petrola.	1:9	4.0	4.2	4.4	〃	〃	〃	〃	〃	4.8	〃	〃	〃	〃	5.0	〃	5.2	〃	〃		
P G	1:9	4.6	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4.8	〃	〃	〃	〃	〃	〃		
PEG 400	1:9	4.3	〃	〃	〃	4.6	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4.8	〃	〃	5.2	〃	〃	〃		
PEG 300	1:9	4.3	〃	〃	〃	4.4	〃	〃	〃	4.6	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4.8	〃		
Alcohol	1:9	4.2	〃	〃	〃	4.4	〃	〃	〃	4.6	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃		

(註) 検体の採取量は(TETD軟膏量:蒸溜水量)を示す。
室温年間平均 11.7°C, (-5~32°C), 湿度年間平均 72%, (69~85%)。

第3表 TETD-HOと各種賦形薬溶剤配合によるPH値の変化

溶剤の名称	検体採取量	測定日																			
		1	2	5	10	15	20	25	30	40	50	60	70	80	90	100	200	300	400		
対照(5% TETD-HO)	1:9	5.8	〃	〃	5.6	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	5.4	〃	〃	4.8	〃	〃		
Glycerin	1:9	5.0	〃	〃	4.8	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4.4	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃		
Lig. Petrola.	1:9	4.6	〃	〃	4.8	〃	〃	5.0	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃		
P G	1:9	4.6	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4.8	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃		
PEG 400	1:9	4.2	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4.4	〃	〃	〃	4.6	〃	〃	〃		
PEG 300	1:9	4.2	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4.4	〃	〃	〃	〃	4.6	〃	〃	〃	〃		
Alcohol	1:9	4.2	4.4	〃	〃	〃	〃	4.6	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃		

(註) 検体の採取量は(TETD軟膏量:蒸溜水量)を示す。
室温年間平均 11.7°C, (-5~32°C), 湿度年間平均 72%, (69~85%)。

なかつた。

d). TETD-AO と各種賦形薬溶剤を配合した場合

上記各実験にならい TETD-AO に各種溶剤を配合した実験の結果、第 4 表に示す成績をえた (第 4 表)。

PH 値の変化: PEGO, HO における場合の PH 値よりすべてに変化が少く、80~100日目および200日目にわずかに酸性に移行を示した程度であつた。うちでも PG の場合は第 1 目の 5.2 であつた PH 値が、そのまま変化しない。その他は各種溶剤ともだいたい同様で、LP と PEG 400 をのぞいては 5.4 程度の PH 値を示した。

外観試験: 着色の度合は前回の 2 種の基剤の場合と同程度であつた。粘稠度は比較的軟化に傾き、対照に比してバサツキがみられなくなつた。臭気もわずかであつた。水分喪失、カビの発生はまったくみられなかつた。

e) TETD-PEGO に界面活性剤を配合した場合

溶剤のかわりに各種界面活性剤を配合した実験の結果、第 5 表に掲げる成績をえた (第 5 表)。

PH 値の変化: Emalgen #106 と #408 の 2 例は酸性に、そのほかは、わずかに酸性を弱めた。Emalgen #408, Emasol #310 および #113 の 3 例はそれぞれ PH 5.0~4.8, 4.4~4.6 および 4.0~4.4 と 10 日目ごろまでに PH 値に変化を認めたが、それ以後の経過によつては変化を示さなかつた。Emalgen #106 および Cetylalcohol においては、80日以後において、それぞれ PH 4.3~5.0, 4.4~4.8 とわずかに酸性を弱くした。Sodium lauryl sulfate が界面活性剤中もつとも安定性を示し、まったく変化がなく 4.4 のままで終つた。

外観試験: Emalgen および Emasol をのぞいては、わずかに黄色を呈した。粘稠度においては、Emalgen および Emasol はやや軟化状態を示した。そのほかは変化を示さなかつた。また臭気の変化はいずれも認められなかつた。

第 4 表 TETD-AO と各種賦形薬溶剤配合による PH 値の変化

溶剤の名称	測定日		検体採取量																
	1	2	5	10	15	20	25	30	40	50	60	70	80	90	100	200	300	400	
対照 (5% ^{TETD} - _{AO})	1:9	5.8	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Glycerin	1:9	5.8	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	5.4	〃	〃	〃	〃	〃
Lig. Petrola.	1:9	5.4	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	5.2	〃	〃	〃
P G	1:9	5.2	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
P E G 400	1:9	5.8	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	5.4	〃	〃	〃
P E G 300	1:9	5.8	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	5.0	〃	〃
Alcohol	1:9	5.8	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	5.6	〃	〃	5.4	〃	〃

(註) 検体の採取量は (TETD軟膏量:蒸溜水量) を示す。
室温年間平均 11.7°C, (-5~32°C), 湿度年間平均 72%, (69~85%)。

第 5 表 TETD-PEGO と各種界面活性剤配合による PH 値の変化

界面活性剤の名称	測定日		検体採取量																
	1	2	5	10	15	20	25	30	40	50	60	70	80	90	100	200	300	400	
対 照 (5% ^{TETD} - _{PEGO})	1:9	4.3	〃	〃	〃	4.6	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	5.0	〃	〃	〃	〃	〃
Emalgen #106	1:9	3.8	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4.0	〃	〃	4.2	4.4	〃	〃
Emalgen #408	1:9	5.0	4.8	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Emasol #310	1:9	4.4	〃	4.6	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Emasol #113	1:9	4.0	4.2	4.4	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Sodium lauryl sulfate	1:9	4.4	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Cetylalcohol	1:9	4.4	〃	〃	4.6	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4.8	〃	〃	〃	〃	〃

(註) 検体の採取量は (TETD軟膏量:蒸溜水量) を示す。
室温年間平均 11.7°C, (-5~32°C) 湿度年間平均 72%, (69~85%)。

II PH 値の変化と抗菌力浸透の変動

実験方法：第1編における抗菌力浸透の実験方法と同様、PaPer 法によつて被検葉の各種軟膏について4種の白癬菌を用いて実験した。

各種軟膏基剤配合により、時日の経過後 PH の変化を生じたとき、抗菌力浸透試験を行い、配合当日における効果と比較した。信頼限界95%において算出した。

実験成績：第6～12表に示すように、PEGO では4種の菌にたいして第1日、15日、80日および400日と測定せるもほとんど対照と差異を認めなかつた(第6表)。

HO の場合もまったく同様であり、各白癬菌との差異もほとんどない(第7表)。AO と LO は PH の変

化がないので、第1日と400日の測定を行つた。このさいわずかに前者の抗菌力はすぐれているが、経過日数による差はみられなかつた(第8、第9表)。WP においては PH の変化はやや著しいが、第1日、10日、60日および400日の4回の抗菌作用において、対照とくらべとくに差異は認められなかつた。また T. fubrus をのぞいては3種の菌種にほとんど差を認めなかつた(第10表)。

WF は WF 25g と WP 75g を練り合わせた基剤であるが、WP のときの抗菌力浸透値よりわずかにすぐれている(第11表)。SO においては PH の変化が比較的大きいが、抗菌力浸透値におよぼす影響はない。また T. fubrus をのぞくと、3者ほとんどひとしい値をえた(第12表)。

第6表 TETD-PEG軟膏のPH値の変化と抗菌力浸透の変動

菌種名	測定日	第1日	第15日	第80日	第400日
	PH	4.3	4.6	5.0	5.0
星芒状菌		7.7 ± 0.82	7.8 ± 0.21	7.8 ± 0.6	7.9 ± 0.76
趾間菌		7.1 ± 0.22	7.4 ± 0.16	7.4 ± 0.22	7.4 ± 0.13
猩紅色菌		8.2 ± 0.66	8.2 ± 0.39	8.3 ± 0.39	8.3 ± 0.24
T. fubrus		5.0 ± 0.16	5.1 ± 0.22	5.1 ± 0.22	5.1 ± 0.16

(註) 単位mm, Paper 法

第7表 TETDとHOとの配合によりPH値の変化と抗菌力浸透の変動

菌種名	測定日	第1日	第10日	第70日	第400日
	PH	5.8	5.6	5.4	4.8
星芒状菌		2.1 ± 0.1	2.1 ± 0.2	2.2 ± 0.2	2.3 ± 0.1
趾間菌		2.1 ± 0.1	2.1 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1
猩紅色菌		2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1
T. fubrus		1.8 ± 0.2	1.9 ± 0.1	1.9 ± 0.1	1.9 ± 0.2

(註) 単位mm, Paper 法

第9表 TETDとLOとの配合によるPH値の変化と抗菌力浸透の変動

菌種名	測定日	第1日	第400日
	PH	5.8	5.8
星芒状菌		1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.1
趾間菌		1.1 ± 0.2	1.3 ± 0.2
猩紅色菌		1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1
T. fubrus		0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.1

(註) 単位mm, Paper 法

第8表 TETDとAOとの配合によるPH値の変化と抗菌力浸透の変動

菌種名	測定日	第1日	第400日
	PH	5.8	5.8
星芒状菌		2.1 ± 0.9	2.2 ± 0.1
趾間菌		2.1 ± 0.2	2.1 ± 0.1
猩紅色菌		2.1 ± 0.1	2.1 ± 0.2
T. fubrus		1.8 ± 0.2	1.9 ± 0.1

(註) 単位mm, Paper 法

第10表 TETDとWPとの配合によるPH値の変化と抗菌力浸透の変動

菌種名	測定日	第1日	第10日	第60日	第400日
	PH	5.6	5.8	5.9	5.9
星芒状菌		2.2 ± 0.3	2.1 ± 0.2	2.2 ± 0.8	2.2 ± 0.14
趾間菌		2.1 ± 0.2	2.1 ± 0.3	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1
猩紅色菌		2.2 ± 0.3	2.2 ± 0.2	2.3 ± 0.1	2.3 ± 0
T. fubrus		1.9 ± 0.1	1.9 ± 0	1.9 ± 0.1	1.9 ± 0.1

(註) 単位mm, Paper 法

以上のように各軟膏基剤のいずれについても、経過日数、PH 値の変化は抗菌力浸透へほとんど影響をおよぼさない。また菌種別にみると、T. fubrus にたいする抗菌力がもつとも弱いほか、同一菌種には各基剤

第11表 TETDとWFとの配合によるPH値の変化と抗菌力浸透の変動

菌種名	測定日	第1日	第10日	第140日	第400日
	PH	5.8	5.6	5.0	4.8
星芒状菌		2.4±0.2	2.4±0.1	2.4±0.1	2.6±0.1
趾間菌		2.2±0.1	2.3±0.0	2.2±0.1	2.4±0.1
猩紅色菌		2.5±0.1	2.4±0.1	2.4±0.0	2.5±0.1
T. fubrus		2.1±0.1	2.0±0.1	2.0±0.1	2.1±0.1

(註) 単位mm, Paper 法

第12表 TETDとSOとの配合によるPH値の変化と抗菌力浸透の変動

菌種名	測定日	第1日	第5日	第30日	第90日	第400日
	PH	4.5	4.4	4.6	4.8	4.8
星芒状菌		5.0 ± 0.4	5.1 ± 0.1	5.2 ± 0.1	6.1 ± 0.1	6.2 ± 0.1
趾間菌		5.0 ± 0.3	5.0 ± 0.1	5.3 ± 0.1	6.3 ± 0	6.4 ± 0.1
猩紅色菌		5.4 ± 0.1	5.4 ± 0.1	6.3 ± 0	6.4 ± 0.1	7.1 ± 0.1
T. fubrus		4.6 ± 0.2	4.6 ± 0.1	5.1 ± 0	5.3 ± 0.4	5.4 ± 0.2

(註) 単位 mm, Paper 法

第13表 酸性およびアルカリ性液中におけるTETDの再秤量 酸性溶液 (PH3.0)
(註) 1.000mgを混和した溶液よりの再秤量 (乾燥TETD)

実験例	即 時		10 日目	
	室 温	38°C	室 温	38°C
1	0.996	0.996	0.996	0.996
2	0.997	0.996	0.997	0.995
3	0.998	0.995	0.897	0.995
4	0.998	0.996	0.996	0.996
平均値	0.997	0.996	0.997	0.996

アルカリ性溶液 (PH 7.6)

実験例	即 時		10 日目	
	室 温	38°C	室 温	38.°C
1	0.997	0.997	0.996	0.996
2	0.998	0.998	0.998	0.997
3	0.998	0.997	0.996	0.996
4	0.998	0.997	0.996	0.996
平均値	0.998	0.997	0.997	0.996

による差異はほとんど認められなかった。

III 酸性および塩基性溶液中におけるTETDの安定性について

実験方法: HClとNaOHを用いてそれぞれPHを3.0と7.6の溶液をつくり、各溶液50ccにH₂SO₄乾燥器中で2h乾燥したTETDの1,000mg(±0.3mg)を懸濁した。検体は10日間室温(常温 常湿)、または38°C恒温フ卵器中に密栓保存した、それぞれについて第1日と第10日に、室温と38°Cの各環境ごとにPH値とTETDの不溶解量を測定した。TETDの秤量は5^m間軽く振盪した溶液について、東洋濾紙No.5Bの恒量を求めたものを用いて、溶液中にTETDが残ることのないように蒸留水で水洗しながら濾過する。濾過し終った検体を清浄な時計皿に濾紙ともとのせ、

38°C恒温乾燥器中に24h間放置し、濾紙の水分を除去せるのち、H₂SO₄乾燥器中に2h間放置して秤量した。測定はおのおの4例ずつ行い、その平均値を求めた。

実験成績: 酸、塩基性の各TETD溶液のPH値およびTETDの不溶解量の測定値を第13表に示す(第13表)。

HCl, NaOH 塩基性の常温および38°C保温放置の各溶液のPHは、10日間経過したのちも第1日と同じ値で、とくに変化を認めなかった。

またTETDの各液性中における変化を見るために、溶解量の変化をしらべてみたところ10日間保存のちも、ほとんど変化を認めなかった。わずかながら即時より10日目、また室温より38°Cの環境の方がTETDの減量が見えた。

考 察

1) TETD軟膏の安定性実験の結果、各種軟膏基剤のPH値の変化は、400日間を通じて、大きな変化を示さなかった。また臭気・色調および粘稠度などの変

化についてみると PEGO, SO にたいしてわずかに変化がみられるが、これは TETD が他の可洗性基剤、鉱物性油脂基剤にたいするよりやや溶解し易いための結果であると考えられる。このていどの変化は抗菌力あるいは皮膚刺激性にたいしてはほとんど影響はないと考えられる。

つぎに TETD-PEGO に各種賦形薬溶剤を加えた実験では、PH 値の変化は約15日後より変化がみられるが、その後400日間の経過においてほとんど変化せず、ことに抗菌力浸透における効果のすぐれている TETD-PG-PEGO の配合軟膏はほとんど変化を示さなかつた。なお TETD-HO および TETD-AO の2種の可洗基剤にたいする各種賦形薬溶剤の影響は、TETD-PEGO の場合とほとんど差異がなかつた。外観的には AO, HO, および PEGO の順に安定である成績がえられた。賦形薬溶剤としては粘固性、水分蒸発作用の抑制さらに薬物の溶解性のために PG が必要であると思われる。

さらに TETD-PEGO に各種界面活性剤を配合した場合についても、上記の PEGO, HO および AO の3つの基剤の配合試験と大差ない成績がえられた。PEGO はすぐれた水溶性基剤であるが、使用する薬物によっては、水溶性以外に薬物の浸透性にも関係するから、界面活性剤を配合してみたが、Laurylether, Oleylether などの乳化剤も変化なく、臨床面への応用にも役だちうることを知りえた。実際に軟膏として PEGO に上記界面活性剤の配合は必要でない。しかし TETD のような不溶性薬物の場合は有用であろうと考えられ、とくに Sodium lauryl sulfate がよいと思われる。ようするに安定性からみると TETD-PG-PEGO がもつともすぐれた配合であることを知りえた。

以上の実験において PH 値に変化の生ずることは主薬の溶解による場合と、軟膏基剤の腐敗によるものの2通りの場合が考えられるが、この場合は前者の例に属するものと思われる。これは腐敗臭のない、また TETD は自体防カビ性のある薬物であるから、基剤の腐敗はないと考えられる。

2) 以上のように TETD 軟膏は長期間よく安定性を保つが、わずかながら PH 値は変動する。この程度の PH の変化による抗菌力浸透への影響の有無についても実験した結果、各種膏薬材料と配合して、400日間の経過において、すべてが 3.8~5.9 の範囲における PH 値を示し、この PH 値内における抗菌力浸透は対照とくらべ明らかな変化を認めなかつた。むしろ経過日数とともにわずかながら抗菌力浸透を増す傾向をえ

た。各種軟膏基剤のうち比較的 PH 値に変化のあつた WP, WF さらには SO にしても抗菌力浸透にはほとんど影響なく、SO においてはむしろ3日時の経過とともに抗菌力浸透を増大した。

可洗性の HO, AO, LO の各基剤さらに油脂性の WP, WF (WF 25g+WP 75g) はいずれもわずかの差異はあるが、この範囲内の PH の変化によつて抗菌力浸透に大きな影響はなかつた。

Domar^③ また Linderholm^{④⑤} はアルカリ性では TETD が分解して Carbamate のかたちとなり、作用すると考察しているが、著者の実験では、酸性でもあるていど溶解して有効となることが考えられる。

3) なお TETD の結晶を、PH 3.0 と PH 7.6 の各液性中にいれ、その溶液の PH 値の変化をしらべたところ、日時の経過中なんらの変化を示さなかつた。さらに TETD の溶解性をしらべたところ、最初に秤量したより、わずかに減量する結果をえたにとどまつた。

総括

1) 各種軟膏基剤に Tetraethylthiuramdisulfide (TETD) を配合して、400日間室温に放置し、日時の経過による PH 値の変化と外観的变化を観察したところ、多少の差異はあるが、いずれの基剤も配合不適でないことを認めた。とくに軟膏基剤として Polyethylene glycol 軟膏が利用性の大きいことを認めた。

2) TETD 軟膏へ各種賦形薬溶剤あるいは界面活性剤を配合したところ、とくに配合不適は認められなかつた。溶剤としては Propylene glycol, 界面活性剤として Sodium lauryl sulfate がそれぞれ利用性の大きいことを認めた。

3) 日時の経過および PH 値の変化は TETD 軟膏の抗菌力浸透に不利な影響を生じなかつた。

4) 酸性 (PH 3.0) あるいはアルカリ性 (PH 7.6) の液性中にも TETD は著しい変化を認めなかつた。

参考文献

- ①宮崎順一;第8回日本薬学会大会学会賞受賞研究要旨, 32, 昭和32年 ②第六改正日本薬局方, 503, 東洋書館, 昭和26年 ③Domar, G., Fredga, A., Linderholm, H.; Acta. Chem. Scand., 3: 1441, 1949 Abst. in Quart. J. Stud. Alc., 12: 299, 1951 ④Linderholm, H., Berg, K.; Received for Publication, Dec., 24, 1950 ⑤Linderholm, H., Berg, K.; Scand. J. Clin. Lab. Invest. 3: 96, 1951, Abst. in Quart. J. Stud. Alc., 12: 622, 1951