Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.
ノート 32(9) 964—969 (2006)

白色ワセリンと混合したステロイド軟膏剤の品質評価 －レオロジー特性および安定性－

深水啓朗*[1], 山本佳久[2], 中村裕美子[2], 鎌野　衛[2], 梅田由紀子[3],
牧村瑞恵[3], 古石誉之[1], 鈴木豊史[1], 伴野和夫[1]
日本大学薬学部薬剤学ユニット[1]
若葉調剤薬局桜木薬局[2]
日本大学医学部附属板橋病院薬剤部[3]

Quality Testing of Steroidal Ointment Mixed with White Petrolatum : Rheological Properties and Stability Testing

Toshiro Fukami*[1], Yoshihisa Yamamoto[2], Yumiko Nakamura[2], Mamoru Kamano[2],
Yukiko Umeda[3], Mizue Makimura[3], Takayuki Furuishi[1],
Toyofumi Suzuki[1] and Kazuo Tomono[1]
Research Unit of Pharmaceutics, College of Pharmacy, Nihon University[1]
Sakuragi Pharmacy, Wakaba Pharmacy Co. Ltd.,[2]
Department of Pharmacy, Nihon University, Itabashi Hospital[3]

Received April 28, 2005
Accepted June 28, 2006

We investigated the uniformity of content, rheological properties and chemical stability for prescription of Kindavate® ointment diluted with white petrolatum. When the ointment was levigated with white petrolatum (Propeto® for dilution) by a pharmacist or mixed by an autorotation/orbital mechanical mixer, a uniform ointment having the precise drug content could be prepared for all conditions. However, as the dilution ratio increased, the hardness of the ointment seemed to decrease based on the yield point measured with a spread meter and apparent absolute viscosity. Also, using a polarizing microscope, we observed a dispersion of oil droplets (consisting of liquid paraffin in clobetasone butyrate) in petrolatum for both Kindavate® ointment and the diluted ointment showing that the internal structure of ointment had not been affected by preparation of the diluted ointment either manually by pharmacists or using the mechanical mixer. When the diluted ointment was stored at 4 or 25℃ in tight container in the absence of light, it was chemically stable for at least a month.

Since our results showed that Kindavate® ointment diluted with petrolatum had a precise drug content and was stable over time, it should be feasible to prepare the ointment in advance of use.

Key words —— ointment, dilution, mixing, clobetasone, rheological property

緒　　言

病院薬局製剤(院内製剤)の調製は，医師・患者の要望に答え，薬剤師の職能を発揮できる機会と考えられる[1)]．しかしながら，その規範となる病院薬局製剤第5版[2)]に収載されている616品目のうち，約3割の品目で使用期限について記載がなされていない．さらに，使用期限が明記されていても用時調製が必要である場合や，根拠となる安定性試験のデータがあったとしても，その参照先が示されているものは品目全体の1割にも満たない．保険薬局においては，一般の医薬品製造業の許可に基づいて385品目(2005年12月現在)が承認されており[3,4)]，その製法を遵守することにより製剤の安定性は確保できると考えられる．

従来から皮膚科領域では，アトピー性皮膚炎に対して，ステロイド剤の併用療法が頻繁に行われてきた[5)]．皮膚科医師へのアンケート調査[6)]によると，約85%の医

* 千葉県船橋市習志野台7－7－1；7－7－1, Narashinodai, Funabashi-shi, Chiba, 274-8555 Japan

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

師がステロイド外用剤と他外用剤の混合を行っている．その主な目的は，塗布回数を減らすことによるコンプライアンスの向上や，作用を緩和にすることによる副作用の回避であるが，他の施設ではない独自の外用剤としての処方をすることの重要性を強調する回答が20％程度挙げられている[7]．このことは，外用剤に関しても患者の要望に即したテイラーメイド医療の進展を表していると考えられる．しかしながら，ステロイド軟膏剤の希釈または他剤との混合によって基剤の粘度や展延性などの物理化学的特性が変化すると，主薬の安定性に影響を与える可能性がある．したがって，繁忙な調剤業務を効率化するために予製剤を調製する際には一定の基準を設け，主薬含量やその安定性に関する品質試験を実施する必要性があると考えられる．

そこで本研究では，保険薬局で汎用されているキンダベート®軟膏を白色ワセリンで希釈する処方を一例として，キンダベート®軟膏の主薬である酪酸クロベタゾンの定量法を確立し，主薬の均一分散性，レオロジー特性（硬さ，延び）および化学的な安定性について検討することから，その品質評価を試みた．

方　法

1. 試薬

キンダベート®軟膏（グラクソ・スミスクライン㈱），プロペト®（丸石製薬㈱），白色ワセリン（宮澤薬品㈱），酪酸クロベタゾン（SIGMA-ALDRICH Inc.），ヘキサン（特級，関東化学㈱），アセトニトリル（HPLC用，関東化学㈱）を使用し，その他の試薬は特級品を用いた．

2. 軟膏試料の調製

キンダベート®軟膏とプロペト®を，質量比1：1（50.0％），1：2（33.3％）および1：5（16.7％，全量30g）となるように秤量し，磁製の軟膏板（18×18cm）とステンレス製の軟膏へら（全長210mm）を用いる研和法，またはミキサー（あわとり練太郎™AR-250，㈱シンキー）により練合した．研和法は軟膏練合歴8年の薬剤師が調製し，練合時間は30秒および1分とした．ミキサーの操作条件は装置の標準設定とし，自転および公転速度はそれぞれ800および2000rpm，また練合時間は30秒とした．

また，キンダベート®軟膏中に含まれる酪酸クロベタゾンの定量法を確立するため，酪酸クロベタゾン2.5mgとプロペト®5.0gを50℃で攪拌しながら溶融後，放冷して軟膏試料を調製し，酪酸クロベタゾンの添加回収実験を行った．

3. 軟膏試料の定量および均一性試験

軟膏の表面より5mm毎にA点，B点およびC点とし，それぞれのポイントから軟膏約0.20gを共栓付試験管にとり，ヘキサン2.5mLを加えてボルテックスミキサーで分散させた．その分散液にアセトニトリル2.5mLを加えて積層し，振とう機を用いて毎分120回で5分間振とうした．静置後下層のアセトニトリル層を試料溶液とし，HPLC法で定量した．得られた定量値の標準偏差を比較し，均一性について評価した．

HPLC測定は以下の条件で行った．

装置：LC-2000（日本分光㈱），カラム：Inertsil ODS-3（4.6φ×150mm，5μm，ジーエルサイエンス㈱），移動相：50mmol/Lリン酸緩衝液/アセトニトリル混液（35：65），流速：1.0mL/min，検出波長：233nm，カラム温度：室温付近の一定温度，注入量：10μL

4. 軟膏の製剤学的物性

軟膏の展延性はスプレッドメーター（離合社）を用いて評価した．軟膏試料0.5（cm^3）について，5～200秒後の試料直径Dを目視により測定し，最終測定時点である200秒の値D_∞（cm）から市川らの式[9]により降伏値S_0（$dyne/cm^2$）を算出した（Scheme 1）．

$$S_0 = \frac{48PVG}{\pi^2 D_\infty^5} \cdots\cdots (1)$$

ここで，Gは重力加速度（$980 cm/s^2$），Pはガラス板の質量（g），Vは試料の容積（cm^3）である．

見かけの絶対粘度は回転粘度計（BM，㈱東京計器）を用い，30秒ごとに3回ずつ測定した．軟膏の微視的な性状は，偏光顕微鏡（E-600-Pol，Nikon㈱）を用い，試料をスライドガラスに少量採取し，カバーガラスをかけて500倍で観察した．

5. 安定性試験

希釈した軟膏を冷蔵庫（4℃），室温下（25℃）または加速条件（40℃・75％RH）で1カ月遮光ならびに気密保存した後，軟膏試料中に含まれる酪酸クロベタゾンの主薬含量を測定した．主薬含量の測定は，3．軟膏試料の定量および均一性試験で記述した方法に従った．また，得られた定量値と標準偏差から軟膏試料中に含まれる主薬の均一性についても評価した．

結果および考察

1. キンダベート®軟膏を希釈したときの主薬均一性

HPLCを用いた定量法について検討した結果，主薬である酪酸クロベタゾンは，0.2～20（μg/mL）の濃度範囲内において，ピーク面積との間に良好な正の直線性（R^2＝1.000）を示すことがわかった．酪酸クロベタゾンの添

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

加回収率は99.5±1.04(%)，キンダベート®軟膏の定量値は，98.7±0.59(%)であり，いずれの値からも軟膏試料中の酪酸クロベタゾンを測定するための感度良く精度の高い定量法が確立できたものと考えられた．

薬剤師による研和法，あるいは自転・公転式ミキサー(あわとり練太郎[8])によるキンダベート®軟膏の希釈練合後，主薬含量の均一性について評価したところ，いずれの調製条件においても94%以上の主薬含量を示し，均一かつ正確に調製されていることが確認された(**Table** 1)．また，1：5のように希釈するプロペト含量が増加した場合，ミキサーの方が薬剤師による研和法より高い含量均一性が得られることがわかった．

軟膏を機械で調製する際に，回転数や混合時間が過剰になると軟膏が液状化し，冷えて固まっても乳化が破壊されるために軟膏中の主薬の均一性が失われることがあり，軟膏板と軟膏へらを用いた混合の方が空気の混入や乳化の破壊が起こりにくいことが，大谷らによって報告されている[10]．しかしながら，保険薬局で軟膏の調製にかかる時間と労力を考慮すれば，ミキサーによる練合は研和法と比較して十分に有用であると考えられた．

Table 1. プロペト®で希釈したキンダベート®軟膏の含量均一性

Kindavate®/ Propeto®	Pharmacist 30s	Pharmacist 1min	Mixer 30s
1:1	101.7 ± 1.30	98.9 ± 0.87	99.5 ± 0.40
1:2	98.1 ± 1.00	98.6 ± 0.99	97.7 ± 0.37
1:5	93.5 ± 0.80*	97.1 ± 0.45*	99.4 ± 0.86

Each value represents the mean±S.D. of three experiments.
*Significantly different from the content diluted with mixer by Student's t-test ($p<0.05$).

2. 軟膏希釈のレオロジー特性に及ぼす影響

本研究で用いたプロペト®は皮膚科領域だけではなく眼科領域にも用いられており，白色ワセリンの中でも比較的軟らかい基剤に分類されていることが知られている．そこで混合操作が軟膏の展延性に及ぼす影響について，スプレッドメーターを用いて検討した．**Fig.** 1に展延された試料の直径と測定時間のプロットから算出された降伏値を示す．スプレッドメーターを用いた降伏値の算出法にはいくつかの報告があり，本研究ではJISに採用されている市川の式で算出した[9,11]．石崎[12]や安野[13]のグループは市販および院内で調製した軟膏について降伏値を測定し，4000(dyne/cm^2)を境界値として軟らかいものと硬いものに分類しており，この値を市川の式で再計算すると約350(dyne/cm^2)となる．これはプロペト®単独の測定で得られた降伏値と同様であった(Fig. 1B)．今回の検討で使用したプロペト®や白色ワセリンは，キンダベート®軟膏の基剤と比べて軟らかい基剤であるため，希釈率の増大とともに降伏値は下がる傾向が認められた(Fig. 1A)．プロペト®と白色ワセリンとの間には，降伏値で約2倍の差があり(Fig. 1B)，プロペト®での希釈は展延性，すなわち皮膚に塗布する際の簡便性に適していることが示唆された．

さらに見かけの絶対粘度を測定した結果，スプレッドメーターによる検討と同様に，軟膏試料の希釈率の増大とともに絶対粘度の減少傾向が認められた(**Fig.** 2)．また，研和法において練合時間の間には粘度の差が認められないこと，ミキサー練合においては粘度が著しく低下していることがわかった．したがって，自転と公転を組み合わせたミキサーの特徴的な撹拌による強力な剪断力が，軟膏基剤に加わっていることが推察された．

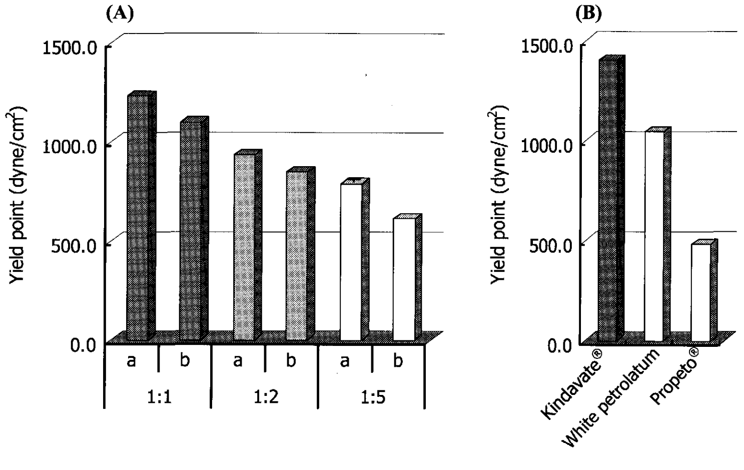

Fig. 1. 軟膏の降伏値
(A)プロペト®で希釈したキンダベート®軟膏(a)薬剤師による希釈，(b)ミキサーによる希釈，(B)キンダベート®軟膏，白色ワセリンおよびプロペト®，平均値±標準偏差(n＝3)

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

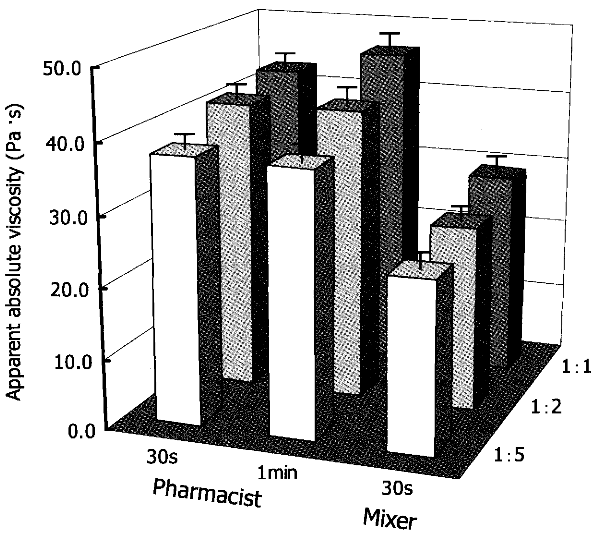

Fig. 2. 数種類の条件で希釈した軟膏の見かけの絶対粘度における変化
平均値±標準偏差(n＝3)

このような強力な剪断作用，また市販製剤と異なるグレードの基剤を用いることが，軟膏の内部構造にどの程度影響を与えているかについて，偏光顕微鏡を用いて観察した(**Fig. 3**)．キンダベート®軟膏の添付文書[14]によると，添加剤として流動パラフィンと白色ワセリンが用いられていることから，O/O 型の油中分散型であることが推察される．キンダベート®軟膏とプロペト®を顕微鏡下で比較したところ，主薬である酪酸クロベタゾンが流動パラフィンに分配し，基剤中に分散していると考えられる油滴が観察された(Fig. 3 の点線内)．また，研和法およびミキサーによる希釈によっても O/O 型の油滴が認められたことから，軟膏の内部構造は希釈後も保持されているものと考えられた．

3. 希釈した軟膏の安定性試験

希釈した軟膏を冷蔵庫(4℃)，室温下(25℃)および加速条件(40℃，75%RH)で1カ月保存し，化学的な安定性について検討した(**Table 2**)．冷蔵および室温では開始時から主薬含量の変化が認められず，主薬である酪酸クロベタゾンが希釈した軟膏中で安定に保存されていることがわかった．ワセリンの中には微量の芳香核含有化合物や過酸化物などの不純物が混入していることが知られており，特に過酸化物は皮膚への刺激性だけでなく，主薬の安定性も問題となる可能性があることから，キンダベート®軟膏は基剤として過酸化物を除去した高精製ワセリンであるサンホワイト®(日興リカ㈱)を使用している[15]．したがって，軟膏を希釈する際に用いるワセリンとしては，品質維持の観点からもプロペト®のような純度の高いワセリンを用いることが妥当であると考えられた．

しかしながら，加速条件では約5－15%程度の主薬含量の低下が認められたことから，希釈した軟膏の長期保存については注意が必要であることが示唆された．臨床に使用されているステロイドのうち，モノエステルタイプの17位にエステル基を持ち，21位に OH 基をもつものは混合による刺激や pH の変化により，転移による加水分解を起こし，主薬含量の低下が生じることが報告され

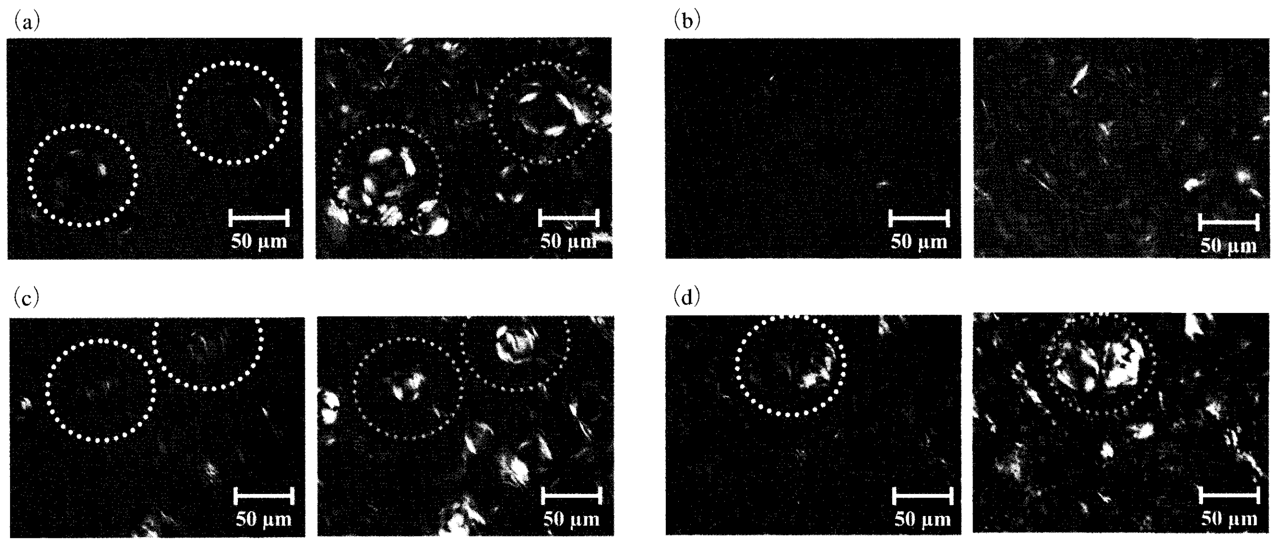

Fig. 3. 軟膏の偏光顕微鏡写真，(a)キンダベート®軟膏，(b)プロペト®，(c)薬剤師の調製したキンダベート®軟膏とプロペト®の1：1混合物，(d)ミキサーで調製したキンダベート®軟膏とプロペト®の1：1混合物

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

Table 2. 希釈したキンダベート®軟膏の1カ月安定性試験

	Weight ratio (Kidavate®/ Propeto®)	Drug contents (%) in diluted ointments			
		Initial*	4°C	25°C	40°C, 75%RH
Pharmacist	1:1	101.7 ± 1.33	99.8 ± 0.15	100.7 ± 1.28	90.0 ± 0.81
	1:2	98.1 ± 1.01	99.7 ± 0.91	100.5 ± 1.15	91.7 ± 0.62
	1:5	93.5 ± 0.80	93.8 ± 1.11	93.9 ± 0.72	86.6 ± 1.35
Mixer	1:1	99.5 ± 0.40	99.9 ± 0.67	99.8 ± 0.15	94.7 ± 1.59
	1:2	97.7 ± 0.37	97.9 ± 0.44	97.4 ± 1.10	87.0 ± 0.29
	1:5	99.4 ± 0.86	98.9 ± 0.52	96.9 ± 1.04	85.9 ± 1.35

*** Initial values were determined after preparation immediately.**

Each value represents the mean±S.D. of three experiments.

ている[16]．本処方は油脂性基剤であるプロペト®で希釈しているため，混合による基剤中のpHの変化は生じないものの，キンダベート®の主薬である酪酸クロベタゾンは17位にエステル基を持つことから，加速条件下において加水分解を受けた結果，主薬含量が低下したものと推察された．

また，早崎らは処方された軟膏が車中等の高温環境下(実測で82℃)で保管された場合を想定し，基剤が溶融した際に主薬の均一性が損なわれる可能性について検討している[17]．その報告の中で，溶融後に再固化した軟膏剤中において主薬の均一性が保持されるためには，主薬と基剤，あるいは基剤間の相溶性が高いことが重要であると結論づけられている．本検討においては，低温(4℃)や室温(25℃)，あるいは加速条件(40℃，75%RH)で1カ月間保存した後も，主薬と基剤が分離している様子は認められず，主薬の均一性は保たれていると考えられた．このことは，キンダベート®軟膏の製剤としての融点が49℃であることから溶融はしていないこと，またプロペト®で希釈したために主薬および基剤間の相溶性が保たれたことによるものと推察された．

以上の結果より，研和法およびミキサーによる希釈する軟膏を調製する場合，いずれにおいても主薬含量は正確かつ均一に調製されていることが確認された．また，希釈された軟膏は，室温あるいは冷蔵庫に保存しておけば，少なくとも1カ月は化学的に安定であることが明らかとなった．したがって，キンダベート®軟膏の混合希釈に際して，調製の精度は確保され，長期保存に関しては注意が必要であるが予製剤化が可能であると判断した．このように，希釈した軟膏剤をはじめとする製剤の品質を多面的に評価すること，および市販製剤に調剤的な工夫を施す際に理化学的な検討を行うことの必要性が示唆された．今後さらに，副作用を軽減する目的で希釈され汎用されているステロイド軟膏の臨床効果という視点から，生体皮膚に適用した際の薬物透過性や薬理作用についても検討していく予定である．

謝辞　本研究は文部科学省学術フロンティア推進事業(平成14年度～平成18年度)の一貫として実施したものである．本研究の遂行にご協力いただいた大塚清晴氏と井村政也氏に心より感謝申し上げます．

また，あわとり練太郎™を貸与していただいたシンキー株式会社に厚く御礼申し上げます．

引用文献

1) 米持悦生，「物理薬剤学」からみた病院薬局製剤－病院でできる製剤の品質管理－，*Pharm. Tech. Japan*, **21**, 123–126 (2005).
2) 日本病院薬剤師会，“病院薬局製剤第5版”，薬事日報社，東京，2003, pp.1–277.
3) 日本薬剤師会，“作ってみよう薬局製剤”, 薬事日報社，東京，2003, pp.7–9.
4) 日本薬剤師会，“薬局製剤新添付文書集－薬局製剤業務指針第4版”，薬事日報社，東京，2003, pp.3–9.
5) 大谷道輝，ステロイド軟膏の混合による臨床効果と副作用の影響への評価，医療薬学，**29**, 1–10 (2003).
6) 江藤隆史，ステロイド外用剤の使い方－混合の是非，臨床皮膚科，**55**, 96–101 (2001).
7) 大谷道輝，皮膚外用剤の混合，薬局，**53**, 2739–2751 (2002).
8) 宮松洋信，関根祐介，添田博，松澤克次，畝崎榮，明石貴雄，軟膏調製における自転・公転式ミキサーの有用性評価，日本病院薬剤師会雑誌，**40**, 395–399 (2004).
9) 市川家康，“わかりやすい紙・インキ・印刷の科学”，印刷朝陽会，東京，1977, pp.133–135.
10) 大谷道輝，“スキルアップのための皮膚外用剤Q&A”，南山堂，東京，2005, pp.56–61.
11) 日本規格協会編，JISK 5701-1 : 2000平板インキー

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

第1部：試験方法, 日本規格協会, 東京, 2000, pp.37–39.
12) 石崎智子, 藤丸千恵, 高野正彦, 市販コルチコステロイド軟膏・クリームの展延性からみた製剤学的評価, 日本病院薬剤師会雑誌, **20**, 955–958 (1984).
13) 安野伸浩, 土屋雅勇, 木津純子, 宇津園子, 長谷川豊, 小野秀樹, 奥田理, 手島泰治, 口腔用2%エテンザミド軟膏の調製と臨床適用, 病院薬学, **22**, 556–563 (1996).
14) グラクソ・スミスクライン㈱, キンダベート®軟膏添付文書第5版 (2004).
15) 大谷道輝, "スキルアップのための皮膚外用剤Q&A", 南山堂, 東京, 2005, pp.35–37.
16) 川野泰明, ハイドロコルチゾン17–ブチレートの安定性および分解機構, 薬剤学, **41**, 71–78 (1981).
17) 早崎孝則, 浅尾武志, 加藤満, チューブ入り軟膏剤の加温溶融後の主薬均一性について, 病院薬学, **18**, 22–27 (1992).

NII-Electronic Library Service