Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

硫酸ジベカシンの軟膏製剤化における安定性*1

林 弘祐，笠野俊彦，須原清治
名古屋大学医学部付属病院薬剤部*2

Stability of Dibekacin Sulfate on Preparation of Ointment*1

HIROSUKE HAYASHI, TOSHIHIKO KASANO,
and KIYOHARU SUHARA
Pharmacy, Nagoya University Hospital*2

(Received September 3, 1979)

Stability of dibekacin sulfate in the ointment prepared with use of macrogol ointment, white petrolatum and hydrophilic ointment as base was examined in changes in external appearance and potency. Results are summarized as follows : 1) Change in appearance : The ointment prepared from dibekacin sulfate kneaded with macrogol ointment became moist and liquified with time when stored at 25° and relatative humidity 93%. Mixture of dibekacin sulfate with white petrolatum changed color from light yellow to yellowish brown on exposure to light, and the mixture with hydrophilic ointment became light yellow on the surface. 2) Potency: The potency of dibekacin sulfate, mixed with any of the 3 ointment bases, lowered by about 10 to 15% when irradiated with light for 3 months. The lowering of potency could not be prevented by antioxidant tocopherol. Dibekacin sulfate was almost stable under other conditions of temperature and humidity.

近年，ブドウ球菌，連鎖球菌あるいは混合感染さらには緑膿菌などによる伝染性膿痂疹の治療に硫酸ジベカシンが皮膚科領域において繁用されるようになった[1,2]．しかし硫酸ジベカシンの軟膏製剤は市販品がなく，各病院において自家製剤によらなければならない．硫酸ジベカシンの粉末，水溶液の安定性[3]は報告されているが，軟膏製剤についての報告はまだみられない．われわれも硫酸ジベカシンの軟膏製剤化にあたり，その基剤の選択と安定性を検討し，若干の知見を得たので報告する．

実 験 の 部

実験材料

硫酸ジベカシンは明治製菓株式会社の注射用パニマイシンを用いた．

基剤としては水性，油性，乳剤性基剤から一種ずつ選択してマクロゴール軟膏，白色ワセリン，親水軟膏の局方品を用いた．

抗酸化剤として天然トコフェロール（エーザイ株式会社），これは1 g中混合トコフェロール800mg以上含有しているものを用いた．

実験方法

硫酸ジベカシンを0.2%の割に各軟膏基剤に練合し，容器に入れ，各保存条件で14週間保存し外観の変化を肉眼的に観察し，力価の変動を測定した．

保存条件は光 2537Å 5 W の紫外線下20 cm，窓際の直射日光をさけた自然光による影響，湿度はシリカゲル乾燥剤による密封状態，Ammonium monophosphate の飽和溶液による[4]25°, RH 93%，温度は5°，37°，室温，これらの各条件の組み合せにより14週間保存してその変化を検討した．測定にあたってはその都度よく練合後，所定量を正確に秤取し測定した．すなわち各軟膏を2.5 g精秤し（理論力価5 mg），クロロホルム10mℓ中に溶解し，0.1M リン酸緩衝液にて抽出した試料を日抗基生物検定

*1 本報を「病院薬局における軟膏製剤に関する研究」第1報とする．日本薬学会第98年会（岡山，1978年4月）で発表．

*2 名古屋市昭和区鶴舞町 65；65, Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, 466 Japan

NII-Electronic Library Service

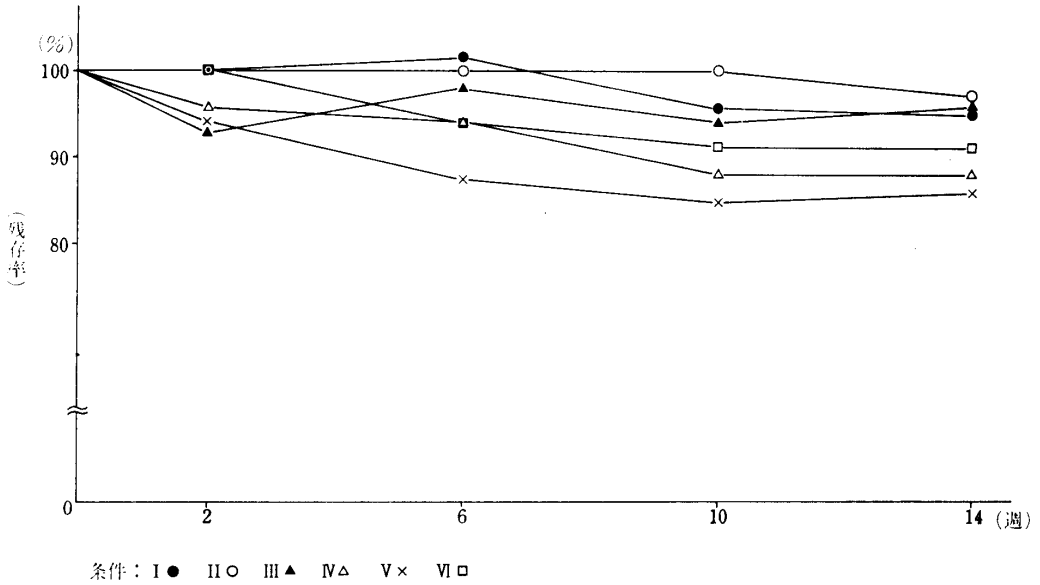
Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

法[5]により硫酸ジベカシンの力価を測定した．外観の変化は肉眼により観察した．

実験結果と考察

1. 各基剤と効力変化

マクロゴール基剤 硫酸ジベカシンをマクロゴール基剤に練合して，前記条件に放置した後の力価を測定しその結果を図1に示した．



条件：I● II○ III▲ IV△ V× VI□

図1．マクロゴール軟膏に練合した硫酸ジベカシンの安定性
（各条件は39頁の表1参照）

図1に示したように，硫酸ジベカシンは光の存在で約10～15%の力価の低下をみた．また，温度37°においてもやや力価が低下したが，その他の条件においては3カ月経過後も残存率95%以上でほとんど力価に変化はなかった．

白色ワセリン軟膏 白色ワセリン基剤に練合した場合の結果を図2に示した．

白色ワセリンに練合した場合も同様に14週後光により

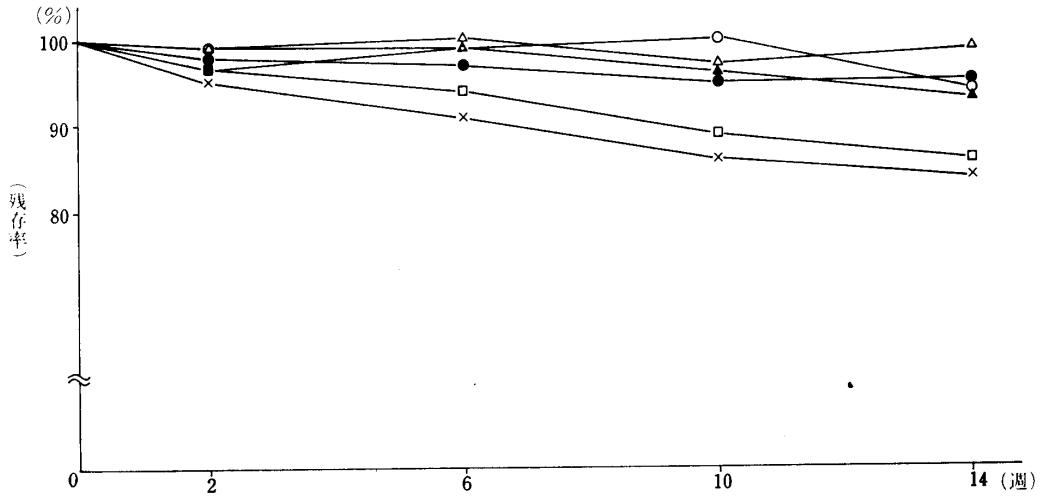


図2．白色ワセリンに練合した硫酸ジベカシンの安定性

約10～15%の力価の低下を見たが，その他の条件においては力価95%以上を示した．

親水軟膏基剤 親水軟膏基剤に練合した場合の力価の変化を図3に示した．

親水軟膏の場合も同様に，光にはわずかに不安定であったが，他の条件では力価は安定であった．

抗酸化剤による影響 一般に薬剤は空気中の酸素により酸化され，そのほとんどは自動酸化であり[6]，さらに

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

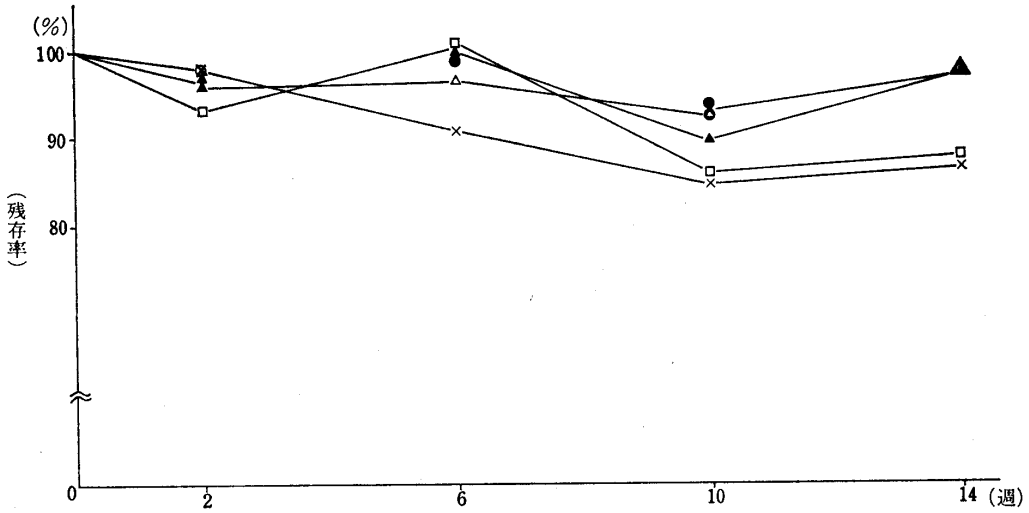


図3．親水軟膏に練合した硫酸ジベカシンの安定性

これは光，温度，金属イオン等により促進される．市販硫酸ジベカシンも注射剤として溶解している製剤（パニマイシン注明治）には酸化着色防止のため亜硫酸水素ナトリウムが添加されている．本実験に用いた注射用パニマイシンには亜硫酸水素ナトリウムの添加はなく，また図1～3に示したように，自然光，紫外線でともに力価がわずかであるが低下を示したので，光の存在化における自動酸化が考えられ，酸化防止剤を添加し，その効果を求めた．酸化防止剤としては軟膏基剤との親和性を考え，油性の酸化防止剤であるトコフェロール（ワセリンに対する添加剤として9局解説書に記載）を添加してその効果について図4に示した．

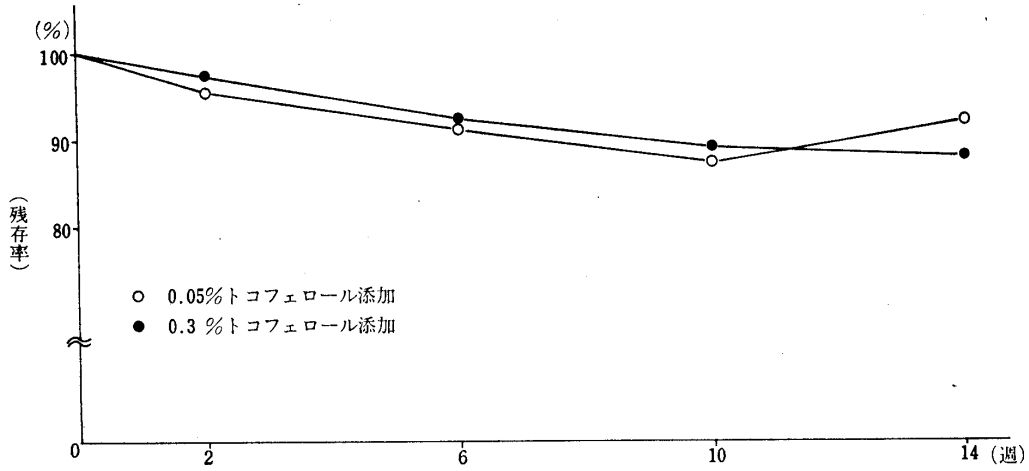


図4．抗酸化剤添加による硫酸ジベカシン軟膏の安定性

図4に示したように，硫酸ジベカシン軟膏（白色ワセリン基剤）は天然トコフェロールの0.05%，0.3%の添加においてはその力価の低下を抑制することはできなかった．これは基剤の白色ワセリンは光や湿気による酸敗は少なく比較的安定であり，硫酸ジベカシン軟膏の酸化は基剤中の空気によるものと考えられ，油性のトコフェロールはワセリンと親和性が強いため水性の硫酸ジベカシンとの接触が少なく，このため酸化防止の効果がなかったものと考える．

各基剤と外観変化　基剤に硫酸ジベカシンを練合し，各条件に放置した時の外観変化を表1に示した．

マクロゴール基剤　硫酸ジベカシンをマクロゴール基剤に練合した場合は25°，RH93%において2週間の経過で表面がクリーム状になり，4週間で水アメ状，8週間以上の経過でさらに粘性が低下し，湿潤液化の傾向を示した．RH93%以外の条件においては外観上の変化はなかった．

白色ワセリン基剤　白色ワセリンの練合においては紫

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

表1．各基剤練合による硫酸ジベカシン軟膏の外観変化

		2w	4w	8w	12w	備考
白色ワセリン	I	−	−	−	−	
	II	−	−	−	−	
	III	−	−	−	−	
	IV	−	−	−	−	
	V	+	+	＋	＋＋	(＋)淡黄色化 (＋)黄色化
	VI	+	+	＋	＋＋	(＋＋)茶褐色
マクロゴール軟膏	I	−	−	−	−	
	II	−	−	−	−	
	III	+	＋	＋＋	＋＋	(＋)上部クリーム状 (＋)水アメ状 (＋＋)液化
	IV	−	−	−	−	
	V	−	−	−	−	
	VI	−	−	−	−	
親水軟膏	I	−	−	−	−	
	II	−	−	−	−	
	III	−	−	−	−	
	IV	−	−	−	−	
	V	+	+	＋	＋＋	(＋)表面わずかに淡黄色化 (＋)わずかに淡黄
	VI	+	+	+	＋	色化 (＋＋)表面淡黄色化

条件：I 5°, 遮光, 湿度（シリカゲルデシケーター中）
II 室温, 遮光, 湿度（シリカゲルデシケーター中）
III 室温, 遮光, 湿度（93%）
IV 37°, 遮光, 湿度（シリカゲルデシケーター中）
V 室温, 紫外線
VI 窓際に放置（自然光）

外線の照射，自然光ともに2～4週間で表面が淡黄色となり，8週間で全体が黄色，12週間で茶褐色となった．他の条件下の保存はすべて外観変化はなかった．

親水軟膏 親水軟膏に練合した場合も紫外線照射，自然光ともに2週間以上たつと表面がわずかに淡黄色になった．またRH93%以外に保存したものはほとんど表面が水分を放散して，ややパサパサした状態となった．この結果は，各基剤単独においても同様の傾向を示したので硫酸ジベカシンの練合による結果とはいえないが，軟膏製剤としては以上の結果を注意した上で保存が必要であると考える．

以上，硫酸ジベカシン軟膏を製剤化するにはその基剤の選択により力価には大きな差はなかったが，三者とも光の存在で2カ月以上の保存によってやや力価の低下を見るので長期の保存には遮光の必要があるが，1カ月以内であれば外観，力価ともほとんど問題はないと考える．

結　論

硫酸ジベカシンを軟膏剤として製剤化するにあたりその安定性は，外観変化においてマクロゴール基剤に練合したものは高湿度下で保存した場合14日でクリーム状となり，日が進むとさらに湿潤液化の傾向を示した．また，光によって白色ワセリンは淡黄色～茶褐色に変色し，親水軟膏は表面がわずかに淡黄色になった．力価は3カ月経過後，光の存在によって各基剤に練合した場合とも10～15%効力を減じ，これは抗酸化剤（トコフェロール）では力価の低下を抑制することができなかった．その他の保存条件では，硫酸ジベカシンの力価はほぼ安定であった．このことは硫酸ジベカシンを軟膏剤に製剤化するにあたり，3カ月以上の長期に保存するときは遮光に注意するか，または1カ月以内の使用がのぞましいと考える．

謝辞 本研究にあたり，硫酸ジベカシンの定量についてご指導，ご援助を賜わった明治製菓株式会社に対し厚く感謝いたします．

文　献

1) 内山光明：薬物療法，10，73 (1977).
2) 梅田敬子，青山　久，井沢洋平：熱傷，3，19

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

(1977).
3) 中沢昭三，大槻雅子，中尾雅文，塚沢志津代，那波久彰，二木克己：CHEMOTHERAPY, 22, 779 (1974).
4) The Merck Index, Ninth Edition, MISC-71 (1976).
5) 日本抗生物質医薬品基準解説，217 (1978).
6) 西垣貞男：薬局，24，743 (1973).

セファランチン

白血球減少症
円形脱毛症
滲出性中耳カタル
毒蛇咬傷

薬理作用
細網内皮系機能亢進作用
免疫体産生作用
抗アレルギー作用
副交感神経緊張緩解作用
毒素中和作用

化研生薬株式会社
本社：東京都中央区日本橋室町2−1(三井本館) Tel. 03−241−4573
東京営業所：三鷹市下連雀3−37−10 Tel. 0422−44−3114
大阪営業所：大阪市東区瓦町2−55(瓦町三和ビル) Tel. 06−231−3916

マクロライド系抗生物質 〈健保適用〉
(日本抗生物質医薬品基準 ミデカマイシンカプセル)
ルビマイシン® カプセル 200

適応

ブドウ球菌
レンサ球菌・肺炎球菌
による感染症に……

扁桃炎，気管支炎
乳腺炎，リンパ節炎
気管支拡張症の感染時
肺炎，肺化膿症
骨髄炎

咽頭炎，喉頭炎
中耳炎，副鼻腔炎

癤，よう
膿痂疹，皮下膿瘍
感染性粉瘤，丹毒
蜂窩織炎，瘭疽

膀胱炎，尿道炎

麦粒腫
涙のう炎

抜歯後感染
歯根膜炎，智歯周囲炎
歯槽膿瘍，顎骨骨膜炎
蜂巣感染症，頬部膿瘍
歯肉膿症，歯槽骨炎

用法・用量及び使用上の注意は製品添付文書をご参照下さい

あしたの健康を考える
日研化学株式会社
本社 東京都中央区築地5−4−14

NII-Electronic Library Service