

3% ビダラビン軟膏の製剤学的評価^{*1}

森田恭子, 土屋雅勇, 渡辺茂和, 山本滋子,

森 尚子, 今井一洋^{*2}, 川名 尚^{*3}東京大学医学部附属病院分院薬剤部^{*2}東京大学医学部附属病院分院産科婦人科^{*3}Pharmaceutical Evaluation on 3% Vidarabine Ointment^{*1}

KYOKO MORITA, MASAO TSUCHIYA, SHIGEKAZU WATANABE,

SHIGEKO YAMAMOTO, NAOKO MORI, KAZUHIRO IMAI^{*2},TAKASHI KAWANA^{*3}Branch Hospital Pharmacy, University of Tokyo^{*2}Branch Hospital Obstetrics and Gynecology, University of Tokyo^{*3}

(Received October 28, 1987)

For the topical application to the treatment of female herpes progenitalis, four different oleaginous ointments containing 3% of vidarabine were prepared with oleaginous bases; plastibase, plastibase with liquid paraffin, plastibase with white petrolatum, and white petrolatum. The amount of vidarabine in each ointment determined by high-performance liquid chromatography with UV detection, was maintained more than 99% of its initial content after 21 days storage at 20°C or 30°C, showing that vidarabine is very stable in each ointment. Consistency of four ointments measured with penetrometer, and spreadability measured with spreadmeter did not change when these ointments were kept at 20°C or 30°C for 21 days.

Among four oleaginous bases, plastibase was the most useful for clinical application, judging from several sensory tests. We also have obtained preliminary results that vidarabine ointment consisting of plastibase was most effective to the treatment of female herpes progenitalis among four ointments that we prepared.

Keywords—female herpes progenitalis; vidarabine ointment; plastibase; consistency; spreadability; stability; HPLC; sensory test; hospital preparation

ビダラビンは、1960年 Lee¹⁾ らにより合成されたアデニンアラビノシドで (Fig. 1), 単純ヘルペスウイルスや帯状疱疹ウイルスなどの DNA ウイルスに対する抗ウイルス剤である。現在、医薬品としては注射剤しか市販されていない。当院では女性の性器ヘルペス症の治療^{2,3)}のために、3% ビダラビン軟膏⁴⁻⁷⁾を調製している。

調製した4種類の油脂性基剤の軟膏⁸⁾について、均一性の観察、稠度および展延性の測定⁹⁻¹¹⁾、基剤中でのビダラビンの安定性試験、また色、硬さ、のびやすさ、皮

膚へのなじみやすさについて官能試験¹²⁾を行い、臨床における粘膜面への使用感についても検討した。

実験の部

1. 試料および試薬

ビダラビンはアラセナー-A[®] (持田製薬), 基剤はプラスチックベース (大正製薬), 白色ワセリン (小堺製薬) および流動パラフィン (保栄薬工) を用い, HPLC の内部標準物質は塩酸 m-フェニレンジアミン (和光純薬) を使用した。その他の試薬は市販特級品および液体クロマトグラフ用を使用した。

2. 調製法

調製した3% ビダラビン軟膏の調製法を Table 1 に

^{*1} 日本病院薬剤師会関東ブロック第17回学術大会 (千葉, 1987年) で発表。

^{*2,3} 東京都文京区目白台3丁目28-6; 28-6, Mejiro-dai 3-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, 112 Japan

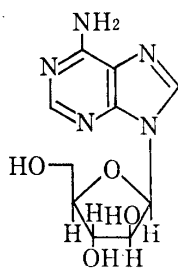


Fig. 1. Structure of Vidarabine

示した。基剤に注射用アラセナ-A®の粉末を少量ずつ加え、乳鉢・乳棒で十分に練合し調製した。白色ワセリンは、他の基剤に比べ硬く混和しにくいので、約60°Cで熔融した後、他の基剤と同様に調製した。

3. 保存条件および観察期間

試料は、プラスチック製軟膏壺に入れ20°および30°Cに保存し、各々について展延性、稠度、安定性を調製直後、1日、7日、14日、および21日後まで観察した。

恒温器はテーパー式電気低温恒温器（平沢製作所）を使用した。

4. 顕微鏡による観察

顕微鏡（オリンパスシステム生物顕微鏡-Model BHSとオリンパス顕微鏡写真撮影装置 PM-10-M）により、ビダラビンの分散および気泡の有無について観察した。顕微鏡倍率は通常40倍で、特に確認の必要な場合は100倍を使用した。

5. 稠度測定

ペネトロメーター（JIS規格、離合社製）を用い、常

Table 1. Formula of 3% Vidarabine Ointment

Rp. 1	Arasena-A®(300mg/V)	5V
	Liquid Paraffin	10ml
	Plastibase	ad 50g
Rp. 2	Arasena-A®(300mg/V)	5V
	Plastibase	ad 50g
Rp. 3	Arasena-A®(300mg/V)	5V
	Plastibase/White Petrolatum (1:1)	ad 50g
Rp. 4	Arasena-A®(300mg/V)	5V
	White Petrolatum	ad 50g

法に従い、針が試料中に進入した後5秒後の進入度を測定し、10回の平均値を求めた。

6. 展延性測定

スプレッドメーター（離合社製）を用い常法に従い、10, 50, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800および900秒後の拡がりの直径を測定した。また測定開始後60分後の直径を測定し、3回の平均値から降伏値を求めた。

7. 安定性試験（HPLC法）

各保存条件下における、軟膏中のビダラビンの調製直後から21日後までの残存量をHPLCで測定した。

1) 装置および条件

カラム：Nucleosil 10SA (10μm, 150×4.0), 検出器：島津SPD-1 (254nm), 検出感度：0.32 aufs, 記録計：大倉 DESKTOP RECORDER, 移動相：0.1Mリン酸

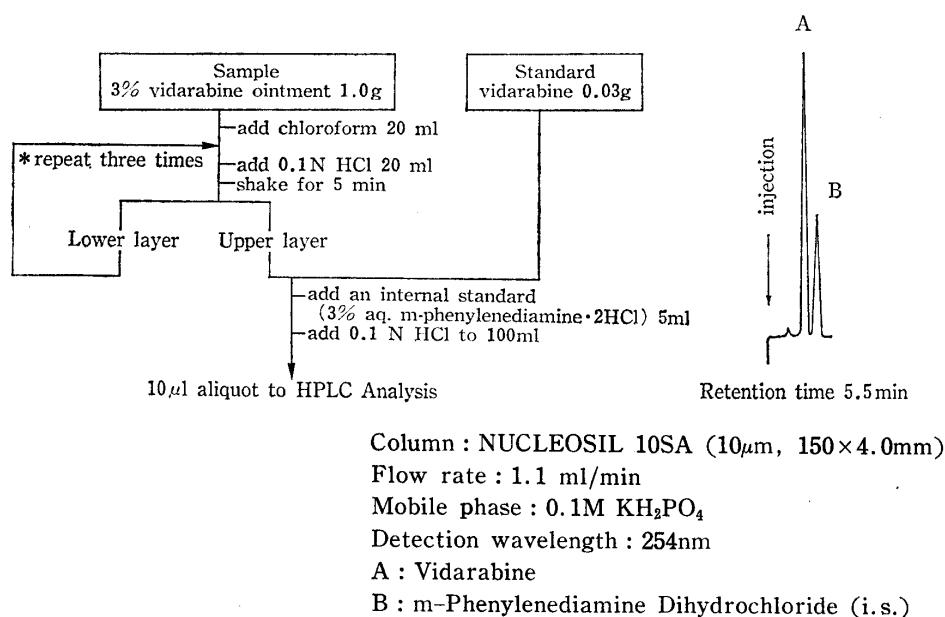


Fig. 2. Method for Quantitative Analysis

二水素カリウム溶液, 流速: 1.1ml/min.

2) 定量操作

Fig. 2 に定量の操作法を示した. 軟膏をクロロホルムに溶かし, 軟膏中のビダラビンを 0.1N 塩酸で抽出し, この抽出液に塩酸 m-フェニレンジアミン溶液を内部標準溶液として加え試料溶液とした. また, ビダラビン標準品を 0.1N 塩酸に溶かし, 内部標準溶液を加え標準溶液とした. これらの溶液 10 μ l を HPLC カラムに注入し, 得られたビダラビンと内部標準物質とのピーク比からビダラビンの残存量を求めた.

3) 検量線

ビダラビン標準品10, 20, 30, 40および50mg を 0.1N 塩酸に溶かし, 各々内部標準溶液 5ml を加え, 0.1N 塩酸で 100ml に調製した. 各々の標準溶液より 10 μ l を HPLC に注入し, 内部標準法により検量線を作成した.

8. 官能試験

薬剤師 5 人をパネラーとし, 4 種類の試料について, 色, ツヤ, 硬さ, 伸びやすさ, 皮膚へのなじみやすさについて, 最も良いと思われる試料に 4 点, 順に 3 点, 2 点, 1 点という評価点を与え, その平均値を求めた.

9. 患者の使用感

当院産科婦人科の通院患者40名に, 4 種類の試料につ

いて, 粘膜面への使用感の最も良いと思われる試料を 1 種類選んでもらった. その際, 各試料の表示は, 試料番号のみを記載し, パネラーにはどの種類の製品かわからないようにした.

結果と考察

1. 顕微鏡による観察

各試料を顕微鏡で観察すると, ビダラビンは均一に分散し気泡もほとんど認められなかった.

2. 稠度測定

各保存条件下において調製21日後までの針入度に変化は認められず, 白色ワセリン<白色ワセリン・プラスチックベース<プラスチックベース<流動パラフィン・プラスチックベースの順に大きくなった (Fig. 3).

3. 展延性測定

各保存条件下において調製21日後までの展延性に変化は認められなかった.

横軸に経過時間を対数目盛でとり, 縦軸に拡がりの直径をとり Fig. 4 に展延性を示すと, 白色ワセリン・プラスチックベース<白色ワセリン<プラスチックベース<流動パラフィン・プラスチックベースの順に大きくなった. また,

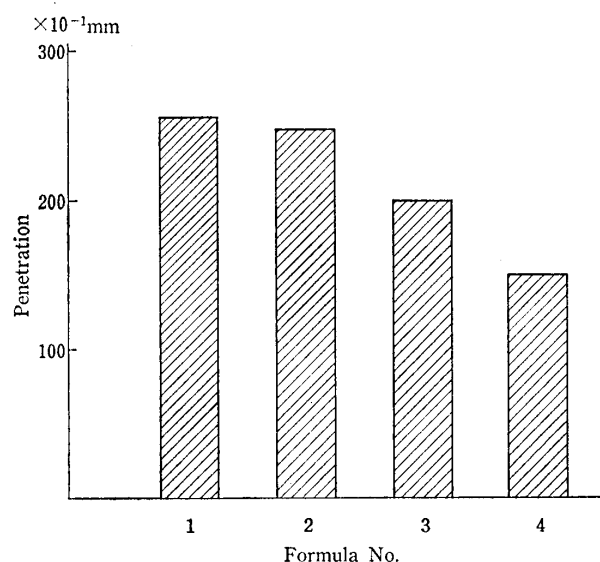


Fig. 3. Consistency of 3% of Vidarabine Ointments Measured with Penetrometer after Storage for 7 Days at 20°C

1. Liquid Paraffin with Plastibase
2. Plastibase
3. Plastibase with White Petrolatum
4. White Petrolatum

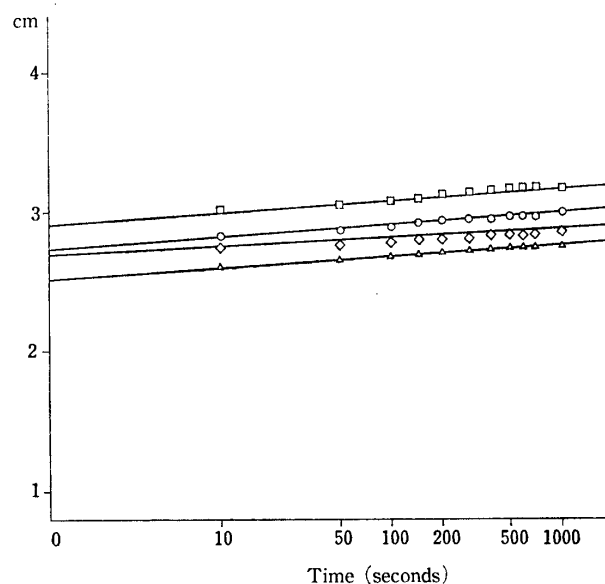


Fig. 4. Spreadability of 3% of Vidarabine Ointments Measured with Spreadmeter after Storage for 7 Days at 20°C

- Liquid Paraffin with Plastibase
- Plastibase
- ◇—◇ Plastibase with White Petrolatum
- △—△ White Petrolatum

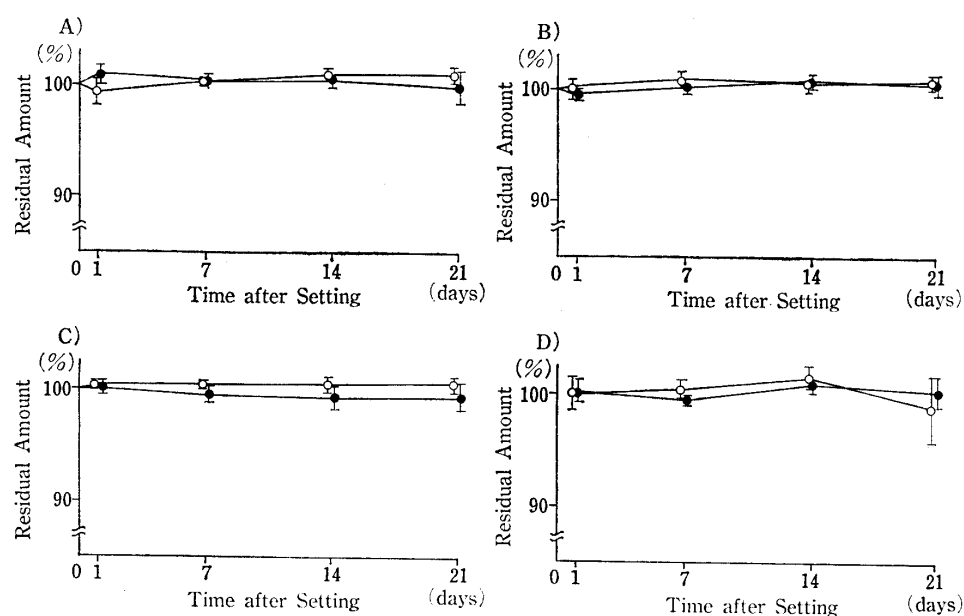


Fig. 5. Stability of Vidarabine was Measured by HPLC UV Detector at 254nm at 20°C (○), 30°C (●)

- A) Vidarabine in liquid paraffin with plastibase
 B) Vidarabine in plastibase
 C) Vidarabine in plastibase with white petrolatum
 D) Vidarabine in white petrolatum

測定開始後60分後の拡がりの平均直径を用い加藤らの式より求めた降伏値は、流動パラフィン・プラスチベース<プラスチベース<白色ワセリン・プラスチベース<白色ワセリンの順に大きくなった。

4. 安定性試験

HPLC によるビダラビンの保持時間は5.5分、また内部標準物質の保持時間は7.4分にそれぞれ単一なピークとして良好に分離できた。ビダラビン標準品より検量線を作成した。内部標準物質に対するビダラビンのピーク高さの比とビダラビン濃度との間の回帰直線の方程式を求めると、0.1~0.5mg/ml の濃度範囲で良好な直線関係を示した。各軟膏の調製直後のビダラビン含量を100%とした残存率を Fig. 5 に示した。調製21日後までは、20°および30°C のいずれの保存条件下においても99%以上の残存率であった。このことは、各軟膏ともに室温保存で少なくとも約1カ月は安定な製剤であると考えられる。

5. 官能試験

試験の結果を Table 2 に示した。色、硬さ、伸びやすさ、皮膚へのなじみやすさにおいてプラスチベースのみの基剤の軟膏が最も高い評価点を得た。また、ツヤにおいては流動パラフィン・プラスチベース混合基剤の軟膏が最も高い評価点を得た。これらのことより、官能試

Table 2. Results of Sensory Test

Items	Formula No.			
	1	2	3	4
Colour	2.6	3.6	2.8	1.6
Gloss	3.2	3.0	2.4	1.6
Consistency	2.0	3.6	3.0	1.4
Spreadability	2.0	4.0	3.0	1.0
Fitness	2.2	3.6	3.2	1.0

1. Liquid Paraffin with Plastibase
 2. Plastibase
 3. Plastibase with White Petrolatum
 4. White Petrolatum

験においてはプラスチベースのみの基剤の軟膏が良いと考えられる。

6. 患者の使用感

粘膜面への使用感において40名中35名（全体の88%）の患者がプラスチベースのみの基剤の軟膏が最も良い、という結果を得た。

ま と め

今回の実験より、各基剤の軟膏ともに稠度と展延性の測定および安定性の試験において20°および30°C の各保

存条件下で調製後21日までは変化は認められず安定な製剤であるという結果を得た。また官能試験および患者の使用感においてプラスチックベースのみの基剤の軟膏が最も良いという結果を得た。

以上より、本実験で調製した3%ピダラビン軟膏のうち、稠度ならびに展延性が中程度を示すプラスチックベースのみの基剤の軟膏が女性の性器ヘルペス症の治療に最も適していると考えられる。

謝辞 本論文をまとめるにあたり種々ご助言をいただいた東京大学薬学部神田進博士に深謝いたします。また本研究に際し、HPLC条件の示唆をいただいた持田製薬株式会社に深謝いたします。

文 献

- 1) W.W. Lee, A. Benitez, L. Goodman, and B. R. Baker: J. Am. Chem. Soc., **82**, 2648~2649 (1960).
- 2) 川名 尚: 皮膚臨床, **23**, 757~769 (1981).
- 3) 川名 尚: 産婦人科治療 (性器ヘルペスの診断), **54**, 1~9 (1987).
- 4) E.L. Goodman, J.P. Luby, and M.T. Johnson: Antimicrob. Agents Chemoth., **8**, 693~697 (1975).
- 5) H.G. Adams, E.A. Benson, E.R. Alexander, L.A. Vontver, M.A. Remington, and K. K. Holmes: J. Infect. Dis., **133**, A155~A159 (1976).
- 6) 山村恵子: フラセナA軟膏の調製法, 薬事新報, No.1305, 11~12 (1984).
- 7) 日本病院薬剤師会編: 病院薬局製剤第二版 (特殊処方とその調製法), 薬事日報社, 1986.
- 8) 永瀬一郎: 調剤指針注解, 薬事日報社, 1984.
- 9) 加藤百合子, 西野勝治, 黒瀬勝也: 軟膏の物理化学的研究 (第1報) 軟膏の稠度と展延性について, 薬剤学, **27**, 120~125 (1967).
- 10) 高野正彦: 市販コルチコステロイド軟膏・クリーム of 展延性からみた製剤学的評価, JJSH, **20**, 39~42 (1984).
- 11) 不破龍登代, 杉浦 衛, 松丸秀夫: 薬剤学実験書, 広川書店, 1983.
- 12) 三浦 新監修: 新版官能検査ハンドブック, 日科技連, 1973, p.571.