

[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
一般論文
18(1) 22 - 27 (1992)

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

早崎孝則, 浅尾武志, 加藤 満
愛知医科大学附属病院薬剤部†

Homogeneity of Ointments in Tube after Warming and Liquefaction

TAKANORI HAYAZAKI, TAKESHI ASAO, MITSURU KATO
Department of Hospital Pharmacy, Aichi Medical University Hospital†

(Received May 26, 1991
Accepted September 2, 1991)

We warmed and liquefied 24 kinds of steroid and non-steroid ointments dispensed in tubes used at our hospital, and then chilled the tubes to be rehardened in order to study basis homogeneity throughout the ointment. The results showed that distribution of the basis stayed within acceptable ranges in 4 out of 19 of the steroid ointments and 2 out of 5 of the non-steroid ointments, but the remaining 18 ointments had problems with consistency, as the liquefied basis tended to pool at a specific part of the tube. We also conducted a number of studies on the ointment base with interesting results.

Keywords—ointment in tube; ointment base; warming and liquefaction of ointment; homogeneity of basis

緒 言

ステロイド系および非ステロイド系軟膏剤は、その臨床的効果と製剤学的安定性を高めるために主薬の開発、基剤の改良¹⁻⁴⁾、それに伴う主薬の経皮吸収性の向上⁵⁾などの研究が重ねられ、疾病治療に広く使用されている。しかし、医療機関で与薬された軟膏剤が何らかの理由で高温となる場所に放置されて軟膏剤が融解した場合、主薬の均一性が損われる可能性もあり、そのようなことがもしあれば、治療効果への影響も大きいと考えられる。

我々は夏季の調査においてアスファルト舗装駐車場に駐車中の乗用車の車内温度が最高 81.5°まで上昇する結果を得たことから、このような苛酷条件下におかれた軟膏剤が溶融、再固化後、どの程度の主薬均一性を保持しているかを当院採用の油脂性基剤のステロイド系および非ステロイド系チューブ入り軟膏剤を用いて検討したので報告する。

実験の部

1. 予備調査

熱負荷する際の温度条件を設定するために夏季晴天日3日間の9時, 11時, 13時, 15時, 17時のアスファルト舗装駐車場の外気温および同駐車場に東向きに8時30分から17時30分まで駐車してい

† 愛知県愛知郡長久手町岩作21; 21, Yazako, Nagakute-cho, Aichi-gun, Aichi-ken, 480-11 Japan

る赤色乗用車の車内のフロントダッシュボード、運転席、後部座席、リヤボードの温度を測定した。

2. 実験方法

油脂性基剤を用いたステロイド系チューブ入り軟膏剤（以下、ステロイド剤）19品目（アドコルチン軟膏、アルメタ軟膏、エキザルベ、キンダベート軟膏、ジフラール軟膏、ダイアコート軟膏、テラ・コートリル軟膏、デルモベート軟膏、トプシム軟膏、ネリゾナ軟膏、ビスダーム軟膏、プロパデルム軟膏、ベトネベート軟膏、ボアラ軟膏、メサデルム軟膏、リドメックス軟膏、リンデロンDP軟膏、リンデロンV軟膏、リンデロンVG軟膏、非ステロイド系チューブ入り軟膏剤（以下、非ステロイド剤）5品目（アンダーム軟膏、ジルダザック軟膏、トパルジック軟膏、フェナゾール軟膏、ベシカム軟膏）の計24品目を実験対象薬剤

とし、これら実験対象薬剤の同一ロット各3検体をチューブのキャップ側を上にして82°Cに保たれた恒温槽中で3時間、直立状態で加温して内容物を溶融後、検体を直ちに5°Cの保冷库内へ静かに移し、1時間放置して再固化、チューブを慎重に切り開いて熱負荷試料品（以下、加速品）の内容物を図1のようにキャップ側から上・中・下に定規を用いて均等にナイフで分割し、各部位での主薬含量を定量した。また対照として熱負荷をしていない同一ロット薬剤（以下、コントロール品）1検体のチューブを切り開いて内容物を同様の方法で上・中・下に分割して主薬含量を定量した。コントロール品については軟膏自体の融点も測定した。主薬含量の定量は各軟膏剤の製造承認書の定量法を準用し、融点測定は日本薬局方一般試験法、融点測定法の第3法⁶⁾に従った。実験対象薬剤の基剤については当院新規採用のための薬事委員会審議資料または添付文書によって調査した。

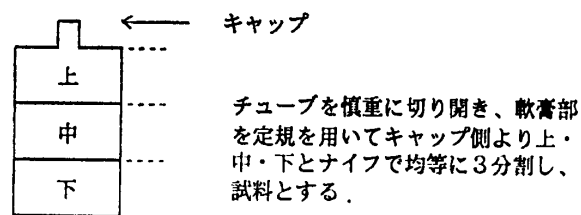


図1. 検体の上・中・下部3分割方法による試料作成

結果および考察

予備調査の結果は表1に示す。車内温度はフロントダッシュボードにおいて最高81.5°Cまで上昇したことから、82°Cを各実験対象薬剤の熱負荷時温度とした。

日本薬局方製剤総則の20項、軟膏剤⁷⁾には「本

表1. 外気温および車内温度調査

	9時 (°C)	11時 (°C)	13時 (°C)	15時 (°C)	17時 (°C)
A	31.7±1.7	36.0±1.0	35.4±0.3	34.3±0.3	30.0±0.0
B	53.7±2.6	79.7±1.8	70.3±6.9	58.3±2.0	42.3±1.8
C	43.3±1.8	60.0±2.0	53.7±2.9	51.3±1.5	41.7±1.2
D	43.3±3.2	57.0±1.0	56.0±3.1	51.3±1.3	41.0±1.2
E	50.3±3.7	78.3±0.7	71.0±7.5	61.3±3.3	44.0±2.5

A：外気温 B：ダッシュボード C：運転席 D：後部座席
E：リヤシート

数値は平成2年7月27日，同30日，8月2日の3日間の定時測定時の温度平均値±S.E.

表 2-1. ステロイド系主薬含量の定量結果

薬 剤 名	融 点	各 部 主 薬 定 量						定 量 方 法
		コントロール品			加 速 品			
		上	中	下	上	中	下	
アドコルチン軟膏 (三共)	80.4℃	105	105	103	105 102 103	108 106 105	108 107 108	HPLC法
アルメタ軟膏 (塩野義)	48℃	98	101	102	34 36 39	37 39 41	289 242 242	HPLC法
エキザルベ (マルホ)	49℃	104	104	105	16 12 14	124 132 134	176 183 182	HPLC法
キンダベート軟膏 (日本グラクソ)	49℃	97	98	98	97 98 99	96 98 99	98 98 99	HPLC法
ジフラル軟膏 (山之内)	52.7℃	103	102	103	4 4 4	5 5 4	213 273 295	HPLC法
ダイアコート軟膏 (日本アップジョン)	49.3℃	102	101	102	5 5 5	5 5 5	281 278 301	HPLC法
テラ・コートリル軟膏 (ファイザー)	57.5℃	100	100	100	48 66 62	130 120 124	145 128 133	HPLC法
デルモベート軟膏 (日本グラクソ)	56℃	102	97	102	19 20 21	23 26 30	39 30 32	HPLC法
トプシム軟膏 (田辺)	50℃	97	97	98	11 9 9	15 12 8	17 14 14	HPLC法
ネリゾナ軟膏 (日本シェーリング)	75.8℃	101	102	101	101 104 101	100 102 102	101 101 100	HPLC法
ビスダーム軟膏 (日本レダリー)	54℃	100	102	102	62 46 52	54 55 60	87 105 103	HPLC法
プロパデルム軟膏 (協和発酵)	55℃	101	101	101	30 36 32	41 39 39	57 70 59	HPLC法
ベトネベート軟膏 (第一)	42℃	104	104	103	82 83 83	83 86 87	103 106 126	吸光度法
ボアラ軟膏 (マルホ)	53℃	98	100	100	48 58 54	78 57 78	209 160 155	HPLC法
メサデルム軟膏 (大鵬)	51℃	102	98	105	61 59 57	74 69 72	105 93 106	HPLC法
リドメックス軟膏 (興和)	47.2℃	101	100	100	91 93 97	93 96 95	109 105 99	HPLC法
リンデロンD P軟膏 (塩野義)	46℃	100	97	98	62 70 66	70 83 70	232 169 198	HPLC法
リンデロンV軟膏 (塩野義)	46℃	99	100	101	47 35 28	51 40 31	218 241 277	HPLC法
リンデロンV G軟膏 (塩野義)	46℃	98	97	96	33 28 23	35 27 23	233 289 278	HPLC法

定量欄の数値は1g当たりの主薬表示量に対する%で示した。

表 2-2. 非ステロイド系主薬含量の定量結果

薬 剤 名	融 点	各 部 主 薬 定 量						定 量 方 法
		コントロール品			加 速 品			
		上	中	下	上	中	下	
アンダーム軟膏 (日本レダリー)	50℃	99	99	99	1	1	300	吸光度法
					1	1	268	
					1	1	327	
ジルダザック軟膏 (中外)	53.3℃	100	94	101	32	129	129	HPLC法
					5	126	120	
					6	120	114	
トパールジック軟膏 (日本商事)	48.8℃	99	100	99	11	10	309	HPLC法
					11	11	404	
					11	11	331	
フェナゾール軟膏 (北陸)	81.9℃	100	100	100	100	100	100	HPLC法
					100	100	100	
					100	100	100	
ベシカム軟膏 (久光)	52.4℃	97	97	97	97	98	98	HPLC法
					99	98	98	
					98	99	99	

定量欄の数値は1g当たりの主薬表示量に対する%で示した。

HPLC法：HPLCを使用して吸光度法で定量

吸光度法：溶媒抽出して吸光度法で定量

剤を製するには、別に規定するもののほか、通例、脂肪、脂肪油、ラノリン、ワセリン、パラフィン、ろう、樹脂、プラスチック、グリコール類、高級アルコール、グリセリン、水、乳化剤、懸濁化剤若しくはそのほかの適当な添加剤を原料とするか又はこれらを基剤とし、医薬品を加え、混和して全質を均等にする。」とあるが、各軟膏剤主薬含量定量結果は表 2-1, 2-2 のとおりであり、ステロイド剤および非ステロイド剤のコントロール品は上・中・下のいずれの部位の試料も主薬含量は均一であり、各軟膏剤定量試験規格（以下、各剤規格）に適合していた。

ステロイド剤の加速品については5タイプに分けられた。アドコルチン軟膏、キンダベート軟膏、ネリゾナ軟膏、リドメックス軟膏の4品目の主薬含量は上・中・下のいずれの部位も各剤規格の範囲内にあり、均一性が保たれていた。アルメタ軟膏、ジフラル軟膏、ダイアコート軟膏、ボアラ軟膏、リンデロンDP軟膏、リンデロンV軟

膏、リンデロンVG軟膏の7品目は主薬の上・中の部位での含量が低く、下で極端に高かった。ビスダーム軟膏、プロバデルム軟膏、ベトネベート軟膏、メサデルム軟膏の4品目は主薬の下への偏在は見られるものの、前記アルメタ軟膏などの群に比べれば、上・中の部位での含量が比較的高かった。エキザルベ、テラ・コートリル軟膏の2品目は上で低く、中・下に偏在していた。デルモベート軟膏、トブシム軟膏の2品目の上・中・下各部の主薬含量は8%から39%と低く、これは加速品の基剤が5°C、1時間の静置で固化部と液状部に分離して主薬の大部分が液状部へ移行したためである。

非ステロイド剤の加速品については3タイプに分けられた。フェナゾール軟膏、ベシカム軟膏の2品目の主薬含量は上・中・下のいずれの部位も各剤規格の範囲内にあった。アンダーム軟膏、トパールジック軟膏の2品目は主薬の下への顕著な偏在が認められ、特にアダーム軟膏では上・中部位

表 3. 油脂性基剤（白色ワセリン，流動パラフィンなどを主体）による分類

基剤名 薬剤名	白色ワセリン	流動パラフィン	プラスティベース ※	プロピレングリ コール
アドコルチン軟膏	—	—	+	—
アルメタ軟膏	+	+	—	+
アンダーム軟膏	+	—	—	—
エキザルベ	+	—	—	—
キンダベート軟膏	+	+	—	—
ジフラー軟膏	+	—	—	+
ジルダザック軟膏	+	—	—	—
ダイアコート軟膏	+	—	—	+
テラ・コートリル軟膏	+	+	—	—
デルモベート軟膏	+	—	—	+
トパルジック軟膏	+	+	—	—
トプシム軟膏	+	—	—	+
ネリゾナ軟膏	+	+	—	—
ビスターム軟膏	+	—	—	+
フェナゾール軟膏	—	—	+	—
プロパデルム軟膏	+	—	—	+
ベシカム軟膏	+	—	—	—
ベトネベート軟膏	+	+	—	—
ボアラ軟膏	+	+	—	—
メサデルム軟膏	+	+	—	+
リドメックス軟膏	+	+	—	—
リンデロンDP軟膏	+	+	—	—
リンデロンV軟膏	+	+	—	—
リンデロンVG軟膏	+	+	—	—

+：当院薬事委員会審議資料または添付文書記載

—：当院薬事委員会審議資料または添付文書未記載

※ プラスティベースの組成は 流動パラフィン：ポリエチレン=95：5

に主薬がほとんど存在しないという結果が得られた。ジルダザック軟膏は上の含量が低く，中・下に偏在していた。

実験対象軟膏剤を基剤組成の判明している範囲内で分類すると表3のように白色ワセリンのみを基剤にしているものが4品目，白色ワセリンと流動パラフィンの混合基剤が10品目，白色ワセリンとプロピレングリコールが6品目，白色ワセリン，流動パラフィンとプロピレングリコールの3種混合基剤が2品目，流動パラフィンとポリエチレンよりなるプラスティベースを用いているものが2品目であるが，加速品の上・中・下のいずれ

の部位も各剤規格に適合していたものは24品目中の6品目であり，プラスティベース使用の2剤の均一性は完全で製剤学的に優れていることが示唆された。基剤が白色ワセリンとプロピレングリコールの2種よりなっているデルモベート軟膏，トプシム軟膏の加速品が固化部と液状部に分離するのはプロピレングリコールの占める割合が大なるためではないかと推測する。

以上の結果より，熱負荷溶融後に再固化した軟膏剤の基剤中主薬の均一性維持のためには主薬と基剤との相溶性が高いこと，軟膏融点が比較的高いこと，熱負荷時に基剤間に分離がないこと，ま

た主薬比重と基剤比重が近似していることなどの諸因子が必要と考える。

なお、軟膏剤にはカルボキシビニルポリマーのゲル化剤を使用している非ステロイド剤のナバゲルン軟膏（日本レダリー）、バキソ軟膏（富山化学）、フェルデン軟膏（ファイザー）もあるが、これらの融点は 82°C 以上であって今回の実験では溶融しないことから、主薬の均一性については問題ないと思料する。

結 語

皮膚科領域における特定皮膚疾患の治療には安全性重視の立場から、内服療法よりも外用療法の適用が優先され、その一環としてステロイド系軟膏剤（ステロイド剤）および非ステロイド系軟膏剤（非ステロイド剤）が繁用されている。ステロイド剤の添付文書には大量使用による副作用の出現が記載されているが、今回の熱負荷時に主薬偏在の見られるステロイド剤15品目はチューブ下部部位の主薬含量が規格の2から3倍のものもあり、

場合によっては副作用の発現も考えられる。非ステロイド剤3品目についても同様である。また低濃度では、いずれも有効性に問題が生じることから、薬剤交付時において患者への適正な保存管理についての助言が必要であることを改めて痛感すると共に、製薬企業側にも製剤学的安定性に関しての一層の工夫を望むものである。

謝辞 終わりに臨み、軟膏剤の定量に関して種々ご助言賜った関係各企業研究所の各位に深謝の意を表する。

引用文献

- 1) 高野正彦, 月刊薬事, 17, 1445-1449 (1975).
- 2) 高野正彦, 月刊薬事, 17, 1579-1585 (1975).
- 3) 高野正彦, 月刊薬事, 17, 1797-1802 (1975).
- 4) 高野正彦, 月刊薬事, 17, 1941-1950 (1975).
- 5) 斎藤 泉, 池田かおり, 土居義男, 江川昌平, 薬剤学, 50, 279-285 (1990).
- 6) “第十一改正日本薬局方解説書”, 広川書店, 1986, B-383.
- 7) “第十一改正日本薬局方解説書”, 広川書店, 1986, A-135.