

ヘパリン類似物質軟膏と混合したステロイド軟膏剤の物性評価*1

徳山 智治*2, 尾脇まり子*3, 熊野御堂悠*4, 穴見江梨子*5, 坂本 豊伸*6,
塚本 賢児*7, 天方 奉子*8, 稲葉 一郎*8, 今里 泰*9, 木戸 宏幸*9,
湯川 栄二*9, 庵原 大輔*10, 平山 文俊*10

託麻中央薬局*2, 薬局セントラルファーマシー長嶺*3, 七城中央薬局*4, 白川水源薬局*5,
大牟田中央薬局*6, 阿蘇中央薬局*7, (株)ハートフェルト*8,
ケミスト アンド ファーマシスト*9, 崇城大学薬学部*10

Evaluation of Physical Properties for the Steroid Ointment
Mixed with Heparin Resemblance Material Ointment *1

TOMOHARU TOKUYAMA *2, MARIKO OWAKI *3, HISASHI KUMANOMIDO *4, ERIKO ANAMI *5, TOYONOBU SAKAMOTO *6,
KENJI TSUKAMOTO *7, TOMOKO AMAGATA *8, ICHIRO INABA *8, HIROSHI IMASATO *9, HIROYUKI KIDO *9,
EJI YUKAWA *9, DAISUKE IOHARA *10, FUMITOSHI HIRAYAMA *10

Takumachuo Pharmacy *2, Yakkyoku Centralpharmacy Nagamine *3, Shichijochuo Pharmacy *4,
Shirakawasuigen Pharmacy *5, Omatachuo Pharmacy *6, Asochuo Pharmacy *7, Heartfelt Co., Ltd. *8,
Chemist and Pharmacist *9, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University *10

(Received March 30, 2018)

ヘパリン類似物質軟膏とベクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏混合物（以下、BDmix）およびヘパリン類似物質軟膏とベタメタゾン吉草酸エステル軟膏混合物（以下、BVmix）の物理学的性質を比較検討した。各混合物を4℃、25℃、35℃・相対湿度（RH）75%の3条件下で保管し、経時的に肉眼による外観変化、レオメーターによる粘度変化を比較した。BVmixについては含有ステロイドの残存率を評価した。外観変化では、両混合物とも保管温度が高いほど油相と水相の分離傾向が確認された。せん断粘度測定では、両混合物とも保管温度が高いほどせん断粘度は低い値を示

し、長期間（12週間）保管しても粘度変化はほとんど認められなかった。また、両混合物間にせん断粘度の大きな差は認められなかった。BVmix中のベタメタゾン吉草酸エステルの残存率は、保管12週目において4℃で98.7%、25℃で91.0%、35℃で82.0%と保管温度が高いほど低下した。服薬指導時に患者へ保管法の指導は重要である。

キーワード-軟膏混合物；ステロイド残存率；保管法；
粘度測定

*1 第49回日本薬剤師会学術大会（愛知，2016年10月）にて発表

*2 熊本市東区西原1丁目2-67：1-2-67 Nishibaru, Higashi-ku, Kumamoto 861-8029, Japan

*3 熊本市東区長嶺南2丁目8-85：2-8-85 Nagamineminami, Higashi-ku, Kumamoto 861-8039, Japan

*4 菊池市七城町甲佐町298-2：298-2 Kosa-machi, shichijo-machi, Kikuchi 861-1353, Japan

*5 熊本県阿蘇郡南阿蘇村白川2111-1：2111-1 Shirakawa, minamiaso-mura, Aso-gun, Kumamoto 869-1502, Japan

*6 大牟田市天領町1-100-11：1-100-11 Tenryo-machi, Omuta 836-8029, Japan

*7 阿蘇市黒川1249：1249 Kurokawa, Aso 869-2225, Japan

*8 熊本市東区長嶺南2丁目8-85：2-8-85 Nagamineminami, Higashi-ku, Kumamoto 861-8039, Japan

*9 福岡市東区香椎照葉4丁目4-8-907：4-4-8-907 Kashiiteriha, Higashi-ku, Fukuoka 813-0017, Japan

*10 熊本市西区池田4丁目22-1：4-22-1 Ikeda, Nishi-ku, Kumamoto 860-0082, Japan

緒 言

皮膚外用剤は、薬物の性状や適応疾患および部位を考慮して基剤を選択し、単剤で使用するべきだが、患者のアドヒアランスや使用感を高めるために混合が避けられない場合も多い¹⁾。特にステロイド軟膏剤を他剤と混合することが多く、約85%の皮膚科医が行っていると報告されている²⁾。託麻中央薬局が主に応需する皮膚科クリニックの処方箋も同様に、ステロイド軟膏剤と他剤（特にヘパリン類似物質軟膏）の混合指示が多い。その中でも使用頻度の比較的多かったステロイド軟膏剤のベクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏の先発医薬品が原料供給困難のため、平成27年8月で製造中止になり平成28年3月で経過措置が終了した。そこで、ヘパリン類似物質軟膏とベクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏の混合物（以下、BDmix）の代替薬として、同じストロングステロイドであるベタメタゾン吉草酸エステル軟膏とヘパリン類似物質軟膏を混合した軟膏（以下、BVmix）を調製することになった。

本研究は変更に伴う使用感の変化と成分の安定性に問題がないか精査するために、経時的な物性比較（外観変化および粘度）とステロイド残存率の確認を行った。

方 法

1. 試薬

ベクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏（グラクソ・スミスクライン㈱、東京）、ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏（塩野義製薬㈱、大阪）、ヘパリン類似物質軟膏（マルホ㈱、大阪）、ベタメタゾン吉草酸エステル、酢酸エチル、メタノール（和光純薬工業㈱、大阪）は各メーカーから購入した。他の試薬類は市販特級品を用いた。溶媒は超純水を使用した。

2. 軟膏試料の調製

BDmixを質量比4:1（20%）、BVmixを質量比4:1（20%）全量が50gとなるように秤量し、磁製の軟膏板（30×30cm）とステンレス製の軟膏ヘラ（全長310mm）を用いる研和法で36個（外観観察用として12個、粘度測定用として6個、ステロイド残存率算出用として18個）調製した。練合時間は1分とした。調製は軟膏練合経験5年の薬剤師が行った。

3. 安定性試験

混合した軟膏（50g）を冷蔵庫（4℃）、室温下（25℃）および加速条件下（35℃・相対湿度75%）にて気密保管し、12週まで経時的に外観変化および粘度変化の観測を行った。

また、BVmixでは高速液体クロマトグラフィー（以下、HPLC）により含有ステロイド（ベタメタゾン吉草酸エステル）の残存率の変化を調べた。

3.1. 外観変化

両混合物の分離傾向を肉眼で経時的に比較観察した。

3.2. 粘度測定

レオメーターはMCR101レオメーター（㈱アントンパール・ジャパン、東京）を使用した。測定は回転モードで行い、装置のコントロールは付属パソコンの専用ソフト（RHEOPLUS/32 Multi16 V3.40）から行った。装置の温調システムはペルチェ、治具はコーンプレート（50mm）を用いた。

測定条件は、せん断速度：0.1～100（1/s）とし測定を行った。

3.3. ベタメタゾン吉草酸エステルの残存率

BVmix 50gを4℃、25℃、35℃で保存した。経時的（0週、1週、2週、4週、8週、12週）にサンプリングし、その軟膏0.2gに酢酸エチルを2.0mL添加し、10分間ボルテックスミキサーで混合してステロイドを抽出した。遠心後、上清1.0mLをマイクロチューブにいれ、減圧乾燥した。乾燥した残渣にHPLC移動相（70%メタノール）1.0mLを加えて超音波で再分散後、10分間ボルテックスミキサーで分散し、フィルターろ過後、ろ液をHPLC分析した。HPLC装置は、島津UHPLCシステム（㈱島津製作所、京都）を用いた。カラムはYMC-Pack ODS-A 4.6mm×15cm、5μm（㈱ワイエムシィ、京都）を用い、70%メタノールの移動相を作成し、1mL/minの流速で1サンプル当たり50μLを注入した。カラム温度は25℃とし、測定波長254nmにて行った。保持時間12分前後でベタメタゾン吉草酸エステルのピークを、15分前後で分解物のピークを得た。

結 果

1. 外観変化

35℃では、BDmixは8週間後から表面にわずかな光沢がみられ、BVmixは4週間後から光沢がみられ、12週間後にはブリーディング（製剤表面への水分の遊離）が観察された（表1）。BVmixは25℃、8週間後から表面にわずかな光沢がみられた。一方、4℃では両混合物とも12週間保存しても大きな外観変化は観察されなかった。

2. 粘度測定

粘度測定では、両混合物の粘度は保管温度が高いほど低い値を示した〔せん断粘度：約10Pa・s（4℃）、約4Pa・s（25℃）、約2Pa・s（35℃）〕。両混合物の粘度は12週間保管しても粘度変化はほとんど認められなかった。両混合物間に粘度の有意差は認められなかった（図1）。

3. ステロイド残存率測定

ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏の主薬であるベタメタゾン吉草酸エステルの残存率は、12週の時点で4℃で98.7%、25℃で91.0%、35℃で82.0%となり、保管温度が高いほど低下した（図2）。

考 察

外観変化は35℃保存でBDmixの分離傾向が認められた。一方、4℃保存では外観変化はほとんど観察されなかった。しかし、粘度測定では両混合物に大きな差異が認められなかったことから、両混合物の使用感に差はないと考えられる。ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏の主薬であるベタメタゾン吉草酸エステルの残存率は保管温度が高いほど低下した。これはベタメタゾン吉草酸エステルのエステル基が混合による基剤のpH変化などによって17位から21位へ転移することが影響していると考えられる³⁾。

表1. 各混合物の経時的な外観変化

	温度 \ 週数		1 週	2 週	4 週	8 週	12 週
	温度	週数					
BDmix	4℃		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	25℃		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	35℃		変化なし	変化なし	変化なし	わずかな光沢	わずかな光沢
BVmix	4℃		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	25℃		変化なし	変化なし	変化なし	わずかな光沢	わずかな光沢
	35℃		変化なし	変化なし	光沢	ブリーディング	ブリーディング

BDmix: ヘパリン類似物質軟膏・ベクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏混合物

BVmix: ヘパリン類似物質軟膏・ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏混合物

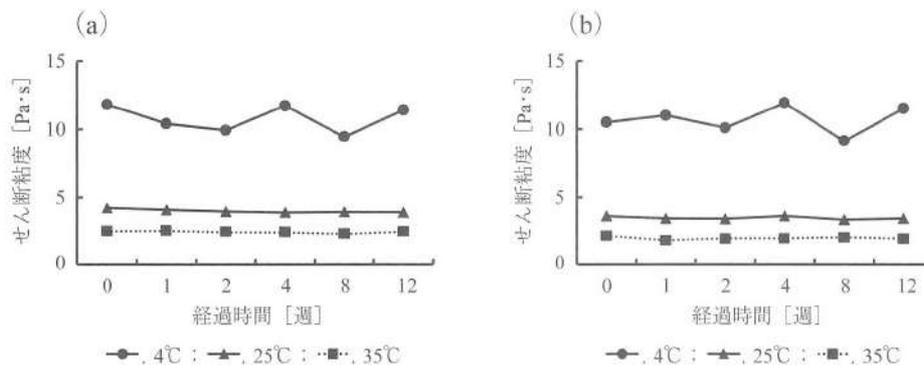


図1. 各混合物の経時的なせん断粘度の推移

(a). BDmix: ヘパリン類似物質軟膏・ベクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏混合物

(b). BVmix: ヘパリン類似物質軟膏・ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏混合物

[せん断速度 100 (1/s) におけるせん断粘度]

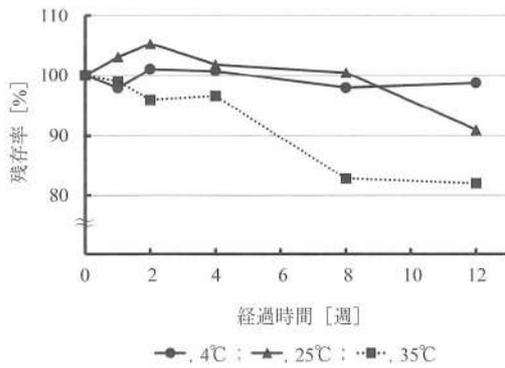


図2. 各条件下に保存時のBVmix (4:1) 中のベタメタゾン吉草酸エステル残存率の推移 (平均値, n=3)
BVmix: ヘパリン類似物質軟膏・ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏混合物

外用剤の混合・希釈による物性変化は含有ステロイドの残存率だけでなく薬物透過性や基剤の安定性にも影響するため考慮する必要がある^{4,6)}が、服薬指導時に薬剤師が患者へ保管方法の指導を行うことは重要と考えられる。

計量混合調剤は、医薬品の特性を十分理解し、薬学的に問題ないと判断される場合に限り行うこと⁴⁾とされているため、今回の結果はその判断の指標の一つに

なると考えられる。軟膏混合物の物性変化と薬効成分の安定性を正確に評価することは、患者への適切な服薬指導ならびに医薬品の提供につながる。

利益相反

本研究に開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 東京都皮膚科医会, 日本臨床皮膚科医学会雑誌, 38, 176 (1993).
- 2) 江藤隆史, 臨床皮膚科, 55, 96 (2001).
- 3) 川野泰明, 有賀晶子, 紫元靖, 薬剤学:生命とくすり, 41, 71 (1981).
- 4) 大谷道輝, 皮膚科の臨床, 42, 975 (2000).
- 5) 大谷道輝, 薬局, 53, 2739 (2002).
- 6) 大谷道輝, 松元美香, 山村喜一, 内野克喜, 江藤隆史, 日本皮膚科学会雑誌, 121, 2257 (2011).
- 7) 平成28年度診療報酬点数表, 別添3, 区分01, 13, エ (2016).