院内製剤リン酸クリンダマイシンローションの安定性

廣田育彦, 大植謙一, 芳賀 泉, 中島繁美

関西医科大学附属病院薬剤部*

Stability of Clindamycin Phosphate Lotion Prepared
in Hospital Pharmacy

YASUHIKO HIROTA, KENICHI OHUE, IZUMI HAGA and SIGEMI NAKAZIMA

Department of Hospital Pharmacy, Kansai Medical University*

(Received July 19, 1985)

Topical clindamycin is used in the treatment of acne vulgaris at this time. In hospital pharmacy, 1% clindamycin phosphate lotion for acne vulgaris is prepared from the injectable form of clindamycin phosphate dissolved in the hydroalcoholic vehicle.

Stability of the preparation and 1% clindamycin phosphate aqueous solution was studied at 5° and 25° for 180 day. The pH of the sample was observed along with a periodical visual inspection. The amount of clindamycin phosphate in solution was determined by reversed-phase ion-pairing high-performance liquid chromatography (HPLC) with UV detector at 210 nm.

1% clindamycin phosphate lotion maintained 92% of its activity during the period of 180 days at 5°, and 88% at 25°. 1% clindamycin phosphate aqueous solution retained 91% of its activity over the period of 180 days at 5°, and 90% at 25°. As a primary degradation product of clindamycin phosphate in solution, lincomycin-2-phosphate was found in small amount.

1% clindamycin phosphate lotion is relatively stable and good for more than 180 days at 5°.

Keywords—1% clindamycin phosphate lotion; stability; temperature; degradation product of clindamycin phosphate; activity; topical clindamycin

はじめに

尋常座瘡の治療において、抗生物質の内服療法はその有効性が認められ、一般に広く用いられている。^{1,2)}しかし、抗生物質の経口投与には副作用の問題があり、局所療法による治療が試みられている。³⁻⁶⁾

抗生物質を局所に適用することにより、開放面皰内の *Propionibacterium acnes* の菌数が減少し、同時に炎症に重要な関わりを持つと考えられている遊離脂肪酸も減少し、その結果として尋常座瘡の病像が好転することが知られている。^{3,4,7)}

クリンダマイシンは *in vitro* で *Propionibacterium acnes* に対して抗菌活性を有しており、尋常座瘡に対して局所療法による治療効果が期待されている。^{3,4,8)}

当院では皮膚科の依頼により、尋常座瘡に対する局所療法剤として、1%リン酸クリンダマイシンローションを院内製剤している。本製剤の主成分は Clindamycin-2-phosphate であり、半合成抗生物質クリンダマイシンのリン酸エステルである (Fig. 1)。リン酸クリンダマイシンは生体内で速やかに加水分解され、クリンダマイシンとして抗菌作用を示す。

今回、本製剤及び1%リン酸クリンダマイシン水溶液の外観変化、pH の変化、リン酸クリンダマイシンの残存力価を調製時から180日間経時的に観察し、その安定性を検討した。また、リン酸クリンダマイシンの分解物の1つを同定した。

実験の部

1. 試薬

Clindamycin-2-phosphate 及び Lincomycin-2-phosphate の標準試薬は日本アップジョン社より提供され

* 守口市文庫町1; 1, Humizono-cho, Moriguchi-shi, Osaka, 570 Japan

Fig. 1. Structural Formulae of Clindamycin-2-Phosphate (I) & Lincomycin-2-Phosphate (II)

たものを用いた。

2. 試料の調製及び保存条件

リン酸クリンダマイシンローションの処方を Table 1 に示す。^{4-6,8,9)} 注射用リン酸クリンダマイシン(日本アップジョン社, Lot No. LH 101)を用いて, リン酸クリンダマイシンローション及びリン酸クリンダマイシン水溶液を調製し, 容量2ml のガラス製サンプル瓶に約1ml ずつ, 容量50ml のマイヤーフラスコに約30ml ずつ分注し, 密栓を施した後, 5° (±2°) と 25° (±2°) で遮光保存した。ガラス製サンプル瓶入りの試料は残存力価の測定に用い, マイヤーフラスコ入りのものは外観変化の観察及び pH 測定の試料に供した。

3. 外観変化

マイヤーフラスコ入りの試料を pH 測定前に室内散光下で外観の変化を観察した。

4. pH 測定

日立・堀場 F-7DE 型 pH メーターを用いて測定した。

5. リン酸クリンダマイシン残存力価の測定

リン酸クリンダマイシンの残存力価は逆相イオン・ベ

Table 1. Clindamycin Phosphate Lotion Formulation

Clindamycin Phosphate for Injection	600 mg
70% Isopropanol	48 ml
Propylene Glycol	6 ml
Distilled Water	q. s.
Total	60 ml

Fig. 2. HPLC Chromatogram of Lincomycin-2-Phosphate(LCM-P)and Clindamycin-2-Phosphate (CLDM-P) in Solution

ークロマトグラフィー (HPLC) により測定した。^{10,11)} ポンプは510型 (ウォーターズ社), インジェクターはU6K型 (ウォーターズ社), カラムはラジアルバックカートリッジ・NOVA-PAK C₁₈ (ウォーターズ社), 移動相はアセトニトリル:水 (25:75) にカウンターイオンとして PIC-B₇, LOW UV (ウォーターズ社) を加えたものを使用した。流速は毎分 2.0 ml, 検出器はラムダ・マックス 481 型 (ウォーターズ社) を用い, 検出波長は

210 nm とした。インテグレーターは島津・CHROMA-TOPAC C-RIB を用い、ピーク面積に基づいて絶対検量線法により定量した (Fig. 2)。

結 果

1. 外 観

リン酸克林ダマイシンローション及びリン酸克林ダマイシン水溶液の外観は5°と25°保存ともに180日後までは著明な変化が認められなかった。

2. pH

pH の測定結果を Table 2 に示す。いずれも特に変化は認められなかった。

3. リン酸克林ダマイシンの残存力価

リン酸克林ダマイシンローションの克林ダマイシン

ン残存率の経時変化を Fig. 3 に示す。5° 保存では180 日後の残存率は92%であった。これに対し、25° 保存では150日後までは90%以上の残存率が認められたが、180 日後には88%となった。

リン酸克林ダマイシン水溶液の克林ダマイシン残存率の経時変化を Fig. 4 に示す。180 日後の残存率は5° 保存で91%、25° 保存では90%が認められた。

4. リン酸克林ダマイシンの分解物の同定

HPLC クロマトグラムにおいて、保存時間1.6分付近に現れるピークが各試料の保存温度によってその面積に差が認められた (Fig. 2)。すなわち、このピーク面積を Clindamycin-2-phosphate のピーク面積に対する百分率で表わすと、リン酸克林ダマイシンローションの場合、180 日後で5° 保存では2.2% であるのに対し

Table 2. Changes in pH Value of Clindamycin Phosphate Lotion & Clindamycin Phosphate Aqueous Solution

		—	7D	14D	21D	28D	60D	90D	120D	150D	180D
CLDM-P LOTION	25°C	6.88	6.88	6.90	6.97	6.92	7.01	6.95	6.97	6.97	6.97
	5°C	6.88	6.90	6.81	6.98	6.94	7.03	6.98	6.99	6.99	6.98
CLDM-P AQ. SOLN.	25°C	6.58	6.55	6.59	6.51	6.50	6.53	6.49	6.50	6.50	6.49
	5°C	6.58	6.56	6.58	6.53	6.53	6.56	6.54	6.53	6.52	6.52

Fig. 3. Changes in Clindamycin Strength of Clindamycin Phosphate Lotion

Fig. 4. Changes in Clindamycin Strength of Clindamycin Phosphate Aqueous Solution

て、25°保存では3.6%が認められた。また、リン酸クリンダマイシン水溶液では、180日後、5°保存で2.5%、25°保存では4.2%が認められた。このように、保存温度の上昇とともにピーク面積が増大しているため、このピークは Clindamycin-2-phosphate の分解物の1つと考えられた。この分解物は Lincomycin-2-phosphate の標準品の保持時間と一致したことにより、Lincomycin-2-phosphate と同定した。

考 察

Lincomycin-2-phosphate は Clindamycin-2-phosphate の 7(S)-Cl が分解を受け、7(R)-OH となったものである (Fig. 1)。

Oesterling¹²⁾ の報告によると、クリンダマイシンは pH が 5～10 の水溶液では、主たる分解過程は 7(S)-Cl が分解され、7(R)-OH に転換されてリンコマイシンとなる経路であるとされている。さらに、この過程は中間体として oxazolonium を経由して進行し、この反応がクリンダマイシンのアミンの protonation の程度に依存するものと仮定されている。

Oesterling ら¹³⁾ は、Clindamycin-2-phosphate について、pH が 6 以下の場合には、リン酸エステル及びチオグリコシドの加水分解、pH 6 以上では 7(S)-Cl が

分解を受け、7(R)-OH に転換される反応が主な分解過程であると報告している。pH が 6 以上の場合には、Clindamycin-2-phosphate のリン酸エステル部分は比較的安定であり、Lincomycin-2-phosphate への転換が主要な分解経路である。

院内製剤リン酸クリンダマイシンローションは、pH 値の大きな変動が認められず、5°保存では少なくとも180日間は安定な製剤である。また、25°保存でも150日間は安定な製剤といえる。

謝辞 本研究にあたり貴重な標準品を提供していただいた日本アップジョン株式会社に深謝致します。

文 献

- 1) D.K. Chalker and J.G. Smith, Jr. : JAMA, 234, 1058 (1975).
- 2) E.T. Poulos and F.J. Tedesco : Arch. Dermatol., 112, 974 (1976).
- 3) W. Resh and R.B. Stoughton : Arch. Dermatol., 112, 182 (1976).
- 4) R.B. Stoughton and W. Resh : Cutis, 17, 551 (1976).
- 5) R. B. Stoughton : Arch. Dermatol., 115, 486 (1979).
- 6) R.S. Padilla, J.M. McCabe and L.E. Becker : Int. J. Dermatol., 20, 445 (1981).

- 7) W.J.Cunliffe, J.A.Cotterill and B.Williams-on : Br.J.Derm., 87, 37 (1972).
- 8) N.C.Lacina, R.J.Orr, L.S.Peters and G.L.Flynn : Am.Pharm.NS, 18, 614 (1978).
- 9) R.J.Orr, N.C.Lacina, L.S.Peters and G.L.Flynn : Am.Pharm.NS, 18, 663 (1978).
- 10) J.B.Landis, M.E.Grant and S.A. Nelson : J. Chromatogr., 202, 99 (1980).
- 11) L.W.Brown : J.Pharm.Sci., 67, 1254 (1978).
- 12) T.O.Oesting : J.Pharm.Sci., 59, 63 (1970).
- 13) T.O. Oesterling and E.L. Rowe : J. Pharm. Sci., 59, 175 (1970).

劇 胆汁分泌促進剤

スルファレム錠

アネートルトリチオン 12.5mg/錠 含有

〔適 応 症〕 下記疾患における利胆
胆道（胆管・胆のう）系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患

〔用法用量〕 アネートルトリチオンとして通常成人 1回25mgを 1日 3回経口投与
年令・症状により適宜増減

〔薬理作用〕 (1) 催胆作用
(2) 肝機能賦活作用（血中GSH値上昇 / 色素排泄能促進 / 尿素合成能促進 / 肝コレステロール量調整）

薬理作用の詳細及び使用上の注意については製品添付文書をご参照下さい。

〔包 装〕 1,200錠 6,000錠
(PTP) 10錠×120 10錠×600

◇同一成分製剤にスルファレム丸(12.5mg/丸)があります。

規制区分：劇 薬

薬価基準収載品

製 造 東菱薬品工業株式会社

東京都千代田区有楽町1-10-1

提 携 ラ テ マ 社（フランス）

販売元

扶桑薬品工業株式会社

大阪市東区道修町2丁目50番地