混合軟膏中のハイドロコルチゾン-17-ブチレートの安定性

安達秀夫, 大島和夫, 黒澤嘉幸

阪衛医科大学校病院薬剤部*

The Stability of Hydrocortisone-17-Butyrate in the
Admixture of Ointments

HIDEO ADACHI, KAZUO OSHIMA and YOSHIYUKI KUROSAWA

Department of Hospital Pharmacy, National Defense Medical College*

(Received August 6, 1987)

The stability of hydrocortisone-17-butyrate (HC-17-B) in the admixture of Locoid® Ointment with Anderm® Ointment (AO), zinc oxide (10%) ointment (ZO) or Juvea® Ointment (JO) was investigated by the quantitative analysis using high performance liquid chromatography. The decomposition routes of HC-17-B to hydrocortisone-21-butyrate (HC-21-B) and hydrocortisone (HC) in such ointment admixtures were also investigated.

In the stability test, percentages of the residual active HC-17-B and decomposition products in the admixtures immediately after mixing and after 2, 4, 8 and 12 weeks of storage in darkness at 5°C, 25°C or 40°C were investigated. As a result, it was found that the admixture with AO of a white petrolatum base was stable under any of the storage conditions. In the admixture with ZO, HC-17-B was stable at 5°C but it decomposed after storage at 25°C or higher temperature, resulting in the formation of HC-21-B and HC. In the admixture with a JO of o/w type hydrophilic ointment base, HC-17-B decomposed under any of the storage conditions, and with the rise in storage temperature the level of HC-17-B decreased quickly while the level of HC-21-B increased rapidly first, then decreased slowly with the gradual increase in the level of HC.

Keywords—hydrocortisone-17-butyrate; hydrocortisone-21-butyrate; hydrocortisone; stability; decomposition product; admixture

緒 言

急性湿疹及び皮膚炎等に繁用されているロコイド®軟膏の主成分であるハイドロコルチゾン-17-ブチレート (HC-17-B) は、オランダの Gist Brocades 社で開発された副腎皮質ホルモンで、ハイドロコルチゾン (HC) の17位を酪酸でエステル化し、HC に比べ作用の増強¹⁾及び副作用の軽減²⁻³⁾等で効果があるといわれている。軟膏中の HC-17-B の安定性は、一般に保存温度及び軟膏中の pH に左右されやすく、ハイドロコルチゾン-21-ブチレート (HC-21-B) と HC に分解することが知られて

いる⁴⁾。

副腎皮質ホルモン軟膏は、他の軟膏と混合使用する例が多く、当院皮膚科においてもロコイド®軟膏と他の軟膏を混合する処方がある。著者らはロコイド®軟膏と他の軟膏とを混合した3種類の軟膏中の HC-17-B の安定性を、さらに分解物である HC-21-B 及び HC の生成過程について高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて検討を行った。

実 験 の 部

1. 試 薬

HC-17-B の軟膏としてロコイド®軟膏 (Lot No. LPE12N) を用い、混合した軟膏は当院において実際に処方される中で頻度の高いアンダーム®軟膏 (Lot No.

* 埼玉県所沢市並木3-2; 3-2, Namiki, Tokorozawa-shi, Saitama, 359 Japan

348), ユベラ®軟膏 (Lot No.5104), 亜鉛華 (10%) 単軟膏「ヨシダ」 (Lot No.085758) の3種類とした。

HC-17-B は鳥居薬品から提供を受け, HC は市販品 (和光純薬, 試薬特級) を使用した. HC-21-B は HC と無水 *n*-酪酸をピリジン中で氷冷下反応させて合成した白色結晶性粉末で, HPLC で不純物を含有していないことを確認し, MASS 及びプロトン NMR スペクトルで HC の 21 位に *n*-酪酸がエステル結合していることを確認した上で標準品として使用した. また, テトラヒドロフラン (THF), メタノールは高速液体クロマトグラフ用溶媒 (関東化学) を用いた。

2. 混合軟膏の調製

ロコイド®軟膏と他の軟膏との混合比は, 混合処方中の約 80% が等量混合であったため, 実験は等量混合軟膏とし, 処方 Table 1 に示す3種類について行った. ロコイド®軟膏と各軟膏を各々50g量りとり, 軟膏ベラで十分混和練合し, HPLC で HC-17-B が均等に分散されていることを確認してから試料軟膏とした。

Table 1. Formula of Ointment

Rp.1	
Locoid® Ointment	50 g
Anderm® Ointment	50 g
Total	100 g
Rp.2	
Locoid® Ointment	50 g
Zinc Oxide (10%) Ointment (ZO)	50 g
Total	100 g
Rp.3	
Locoid® Ointment	50 g
Juvela® Ointment	50 g
Total	100 g

3. HC-17-B, HC-21-B 及び HC の同時分析と定量条件

同時分析条件を種々検討した結果, 装置: ウォーターズモデル 206, カラム: Nucleosil 5 C₁₈ (4.6×150mm), 検出波長: 254nm, 移動相: アセトニトリル-水 (45:55), 流速: 1 ml/min とした。

この条件で測定した結果を Fig. 1 に示す. 保持時間約 3 分に HC が, 8 分に HC-17-B が, 11 分に HC-21-B

がそれぞれ検出され, よく分離されたため, 以後の実験はこの条件に従って行った。

次に, 本法を用いて定量のための検量線を Fig. 2 に示す. HC-17-B, HC-21-B 及び HC の 0~300ng の濃度内でそれぞれ縦軸にピーク面積, 横軸に濃度をとったところ, プロットした点は原点を通る良好な直線を得た。

Fig. 1. Chromatogram of HC-17-B, HC-21-B and HC

Fig. 2. Calibration Curves for HC-17-B, HC-21-B and HC (●, HC-17-B; ▲, HC-21-B; ■, HC)

Table 2. Reproducibility of HC-17-B, HC-21-B and HC

Injection No.	Peak Area Ratio		
	HC-17-B	HC-21-B	HC
1	1676	1491	2098
2	1649	1529	2169
3	1635	1544	2105
4	1621	1516	2085
5	1682	1501	2155
$\bar{x}$	1653	1516	2122
C.V.(%)	1.6	1.4	1.8

Table 3. Recovery and Reproducibility of CH-17-B in Admixtures

Admixed Material	Recovery(%)	C.V.(%)
Anderm® Ointment	99.7	1.8
Zinc Oxide Ointment	98.7	1.6
Juvela® Ointment	96.5	1.2

All data show mean values of 5 experiments.

また、各ステロイド 200ng の 5 回繰り返しによる注入時の再現性は Table 2 に示すように、変動係数がいずれも 1.8% 以下であり、絶対検量線法で十分に定量し得るものと考えた。

4. 混合軟膏からの HC-17-B の抽出方法

混合軟膏からの HC-17-B の抽出は、試料 1 g に THF 5 ml を加えて振とう溶解し、メタノール 16 ml を加えて振とうし、基剤成分を沈降させる。次に、水 2 ml を加えて振とうし、残りの基剤成分を沈降させ、さらに水を加えて全量を 25 ml とする。この上澄液をメンブランフィルター（マイレックス® SR, ミリポ社）でろ過後検液とし、その 10 μ l を HPLC に注入し定量を行った。本法による抽出方法で、基剤等の妨害ピークは認められなかった。Table 3 に HC-17-B の回収率及びその変動係数を示す。

5. 混合軟膏の安定性試験

混合軟膏の調製直後と 5°C, 25°C 及び 40°C で遮光保存し、2, 4, 8 及び 12 週間後の外観の観察と HC-17-B の残存率と HC 及び HC-21-B の生成率を求めた。

結果及び考察

混合軟膏中の HC-17-B の経時変化

5°C, 25°C 及び 40°C 各遮光保存下、ロコイド® 軟膏との混合軟膏中の HC-17-B の 12 週間の安定性成績の残存率を実線で、また、HC-21-B と HC の生成過程を破線で Fig. 3 ~ 5 に示す。

アンダーム® 軟膏との混合では、Fig. 3 に示すようにすべての条件で HC-17-B は安定であった。しかし、40°C 保存の 2 週以降、軟膏の外観にブリーディング現象が観察された。

亜鉛華 (10%) 単軟膏と混合した場合、Fig. 4 に示すように HC-17-B は 5°C 保存では安定であったが、25°C では時間の経過にともない徐々に分解し、12 週間で 80% に、40°C ではさらに分解し、12 週間で 13% に含有量は低下した。HC-21-B は 5°C 保存では生成されなかったが、25°C で 8 週目から、40°C では 2 週目から生成し、40°C, 12 週間で 40% 生成した。HC は 5°C 保存では生成されなかったが、25°C と 40°C で少量ではあったが生成した。しかし、いずれの場合も軟膏の外観に変化は観察されなかった。

ユベラ® 軟膏と混合した場合、Fig. 5 に示すように、どのような保存条件でも HC-17-B に分解がみられた。5°C 保存 12 週間で 47% に、25°C, 8 週間で 2.2% に、40°C, 4 週間で 1.3% と保存温度の上昇にともない急激に低下した。HC-21-B は 5°C 保存では徐々に増加したが、25°C では急激に増加した後プラトーになり、さらに 40°C では急激に増加した後、徐々に低下する傾向が見られた。HC も保存温度の上昇にともない徐々に増加してくるが、その後徐々に低下した。そして、40°C 保存の 2 週以降、軟膏の外観に水分分離が観察され、色調もクリーム色から黄色に変化した。

以上の結果、混合軟膏中の HC-17-B の安定性は保存温度及び混合する軟膏により大きな違いがみられた。この違いは混合した軟膏の基剤の種類、または混合した軟膏中の主成分との相互作用によるものと推測される。

白色ワセリンを基剤とするアンダーム® 軟膏とでは、HC-17-B はどのような保存条件でも安定であるが、亜鉛華 (10%) 単軟膏とでは保存温度の違いにより経時変化がみられたため冷所保存が必要と思われた。水中油型の親水性軟膏を基剤とするユベラ® 軟膏とでは、どのような保存条件でも分解するため混合軟膏の調製はすべきではなく、必要であれば個別に塗布するのがよいと思われた。

Fig. 3. Stability of HC-17-B in Locoid® Ointment Admixed with Anderm® Ointment
●, HC-17-B.

Fig. 4. Stability of HC-17-B in Locoid® Ointment Admixed with ZO
●, HC-17-B; ▲, HC-21-B; ■, HC

Fig. 5. Stability of HC-17-B in Locoid® Ointment Admixed with Juvela® Ointment
 ●, HC-17-B; ▲, HC-21-B; ■, HC.

謝辞 本論文作成にあたり、ご指導いただいた本院薬剤部町島 啓部長に深く感謝します。

文 献

1) 渡辺 靖, 永島敬士: 西日本皮膚, 35, 649

(1973).

- 2) 竹田勇士, 久保田淳: 西日本皮膚, 36, 24 (1974).
- 3) 久保田淳, 山田和宏: 西日本皮膚, 36, 31 (1974).
- 4) 川野泰明, 有賀晶子, 柴 元靖: 薬剤学, 41(2), 71 (1981).