

# 吸入療法におけるステロイド剤の安定性

北里大学病院薬剤部

青木路恵, 村瀬勢津子, 朝長文弥

北里大学薬学部

吉山友二

近年医療の進歩とあいまって吸入療法は注目を集め、特に超音波によるエアロゾル療法は安定性のよい微細粒子が比較的均一に得られることから、臨床で繁用されている。治療においては、患者の病態に応じての種々の薬剤が混合されて用いられており、吸入剤の超音波による影響や配合剤による変化など十分検討された上で使用されていないのが現状であろう。

そこで我々は、吸入療法における各種薬剤の安定性について一連の実験を企画し検討してきたが今回、新たに繁用されると思われるステロイド剤5種について、超音波ネブライザー処理

による安定性、また局所の去痰作用を期待して使用されるビスルボン<sup>®</sup>液および吸入に配合剤として用いられるアレベール<sup>®</sup>との配合変化試験も併せて検討したので報告する。

## 実験材料および方法

今回検討した5薬剤、すなわちソルココート<sup>®</sup>注、プレドニン<sup>®</sup>注、ソルメドロール<sup>®</sup>注、デカドロン<sup>®</sup>注、リンデロン<sup>®</sup>注ならびに配合性の検討で用いたアレベール<sup>®</sup>およびビスルボン<sup>®</sup>液について主成分名、1回使用量、pHと外観をtable 1に示す。薬剤は全て市販の製品を

Table 1 Investigated Drugs

Brand Name	Chemical Name	One-dose volum	pH	Appearance
Solu-Cortef	Hydrocortisone	6.25mg/0.05ml	8.9	colorless
	Sodium Succinate			
Predonine	Prednisolone	5.0mg/0.5ml	6.9	colorless
	Sodium Succinate			
Solu-Medrol	Methylprednisolone	20.0mg/0.4ml	7.3	colorless
	Sodium Succinate			
Decadrone	Dexamethasone	4.0mg/1.0ml	7.8	colorless
	Disodium phosphate			
Rinderone	Betamethasone	1.0mg/0.25ml	7.4	colorless
	Disodium phosphate			
Alevaire	Tyloxapol	0.125%/2.0ml	8.4	colorless
Bisolvon	Bromhexine	4.0mg/2.0ml	2.4	colorless
	Hydrochloride			

実験に供した。

吸入器は、ネスコウルトラニックネブライザーMV-31N型(周波数, 1.68 MHz, シャープ株式会社)を用い霧化量5の中間ダイヤルで使用した。また比較のためコンプレッサーネブライザー(日商式, N型)を対比させた。

薬剤残存量の定量は全て $\mu$  Bondapak C<sub>18</sub> カ

ラムを用いた高速液体クロマトグラフィーにより実施した。(Table 2)

(1)ネブライザー処理の影響: 超音波ネブライザーとコンプレッサーネブライザーの2機種を用い、ネブライザー処理開始直後、3, 5, 10, 20, 30分後に吸入液をサンプリングしpH, 外観ならびに薬剤残存量を検討した。同時に超音波

Table 2 Assay Methods

Drugs	Column	Mobil phase	Wave Length nm	Flow rate ml/min	Range	Injection Volum $\mu$ l
Solu-Cortef	$\mu$ -BondapakC <sub>18</sub>	90%Methanol	245	1.0	0.04	10
Predonine	$\mu$ -BondapakC <sub>18</sub>	90%Methanol	242	1.0	0.04	30
Solu-Medrol	$\mu$ -BondapakC <sub>18</sub>	90%Methanol	242	1.0	0.04	10
Decadrone	$\mu$ -BondapakC <sub>18</sub>	30%Acetonitril	237	1.5	0.08	30
Rinderone	$\mu$ -BondapakC <sub>18</sub>	30%Acetonitril	240	1.0	0.08	30

ネブライザー使用時に吸入器の加熱で薬液が45℃前後に温度上昇することから45℃加温条件の影響も併せて検討した。

(2)アレベールまたはビスルボン液との配合性：精製水，アレベールおよびビスルボン液を配合した各混合試料液は3等分し，4°，20°，30℃にそれぞれ保存した。これより配合直後，3，

6，24時間，3日，7日，14日後にそれぞれサンプリングし，pH，外観，薬剤残存量について検討した。

#### 結果および考察

5薬剤の超音波による影響を30分間にわたって検討した結果，pHならびに外観の経時変化をTable 3に，また5薬剤のネブライザーおよび

Table 3 Stability of the drugs treated with Ultrasonic nebulizer in pH and appearance

Drugs	Additives	pH						Appearance
		Time of nebulization miro						
		0	3	5	10	20	30	
Solu-Cortef	—	8.8	—	—	—	5.5	7.5	—
	A	8.3	8.0	7.4	7.1	6.6	4.4	—
	B	4.3	—	—	4.4	4.3	4.2	turbid — dissolve
Predonine	—	7.1	6.7	—	—	—	—	—
	A	9.1	—	9.0	8.9	—	—	—
	B	4.9	—	—	—	4.5	4.7	turbid — dissolve
Solu-Medrol	—	7.4	7.1	7.0	—	6.5	6.6	—
	A	9.5	—	—	—	9.1	9.0	—
	B	5.3	—	—	5.2	—	5.1	turbid — dissolve
Decadrone	—	7.9	7.6	—	7.4	—	—	—
	A	9.0	9.2	9.3	9.5	9.6	9.7	turbid — dissolve
	B	8.3	6.2	—	—	6.1	—	turbid — dissolve
Rinderone	—	7.4	6.9	6.8	6.7	6.5	6.2	—
	A	9.3	9.1	9.0	—	—	8.8	—
	B	4.0	—	—	—	3.9	—	turbid — dissolve

Additives: —: not added, A: Alevaire, B: Bisolvon

Appearance: —: colorless

45℃処理による経時的な残存率の変化をFig. 1に示した。ソルコートフでは，水，ビスルボンとの配合例で超音波ネブライザーの影響を若干認めた。さらに，アレベール配合により残存率は著明に低下し，pHの酸性側への大きな変動も

認められた。しかしながら対照としたコンプレッサーネブライザー処理では，いずれの配合例においても残存率89%以上を保っており，残存率の低下は超音波ネブライザーの影響に基づき，かつその影響はアレベール配合により増大され

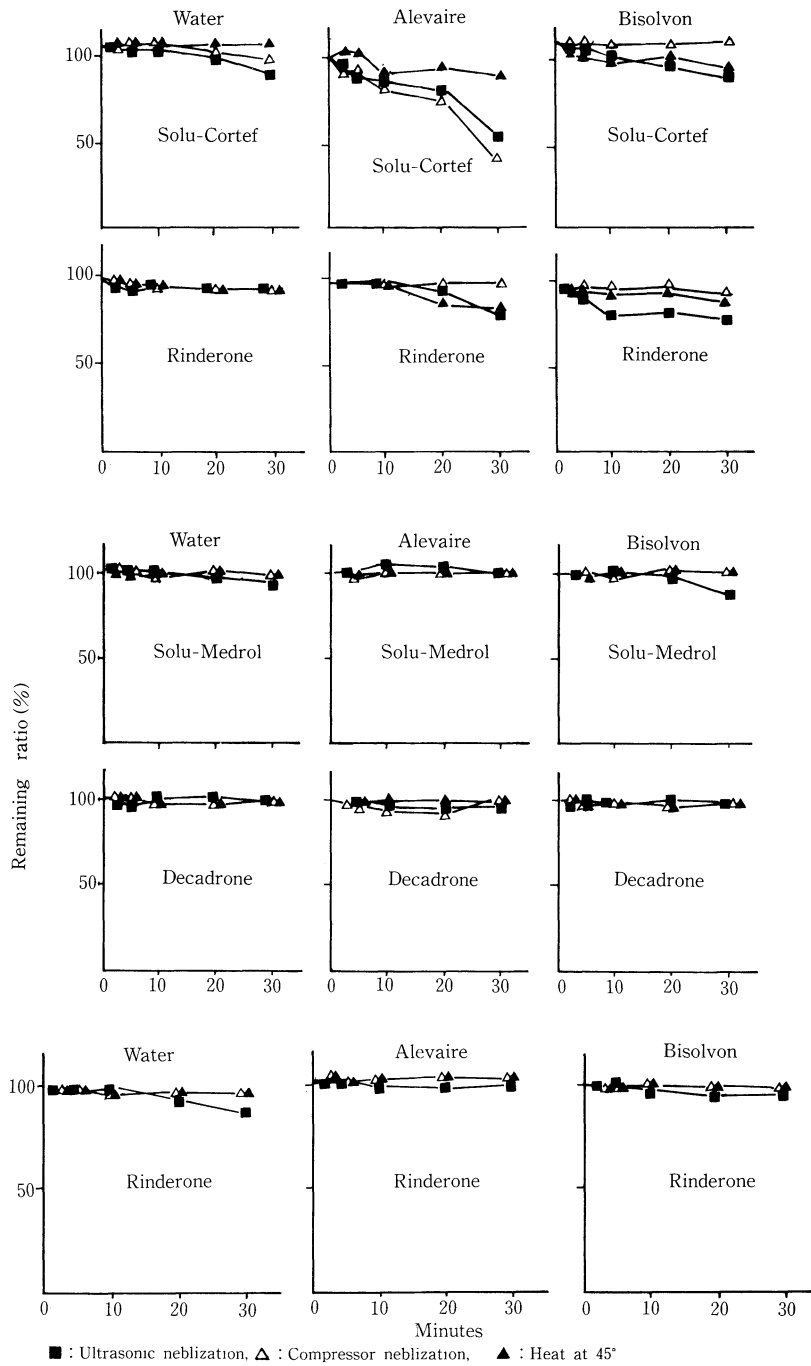


Fig1 Stability of the drugs treated with Nebulizer and 45°C

るであろうことが示唆された。プレドニンでは、アレベールおよびビスルボン配合例で超音波ネブライザー処理の影響が認められる傾向にあった。ソルメドロールおよびデカドロンでは、超音波、コンプレッサー、45℃いずれの処理でも薬剤残存率の大きな変動は認められず安定であった。またリンデロンでは、水との配合において超音波ネブライザー処理の影響を受ける傾向

にあった。なお外観変化は、ビスルボン配合による変化が、リンデロン以外の4薬剤で認められ、超音波処理によると思われる変色がデカドロンで認められた。しかしデカドロンは、処理30分後も残存率約100%を保っていることから薬剤使用上特に問題はないであろう。

各薬剤とアレベールおよびビスルボン液との配合性におけるpHおよび外観の結果をTable

Table 4 Incompatibility test of drugs in pll and appearance

Grugs	Additives	Temp	pH							Appearance
			Time of storage							
			0	3	6	2.4	3	7	14	
			hrs				days		1	→
Solu-Cortef	A	4°	9.4	9.2	9.1	9.0	8.5	8.6	8.5	→
		20°	9.4	9.1	→	→	8.7	8.3	8.2	→
		30°	9.4	9.0	→	→	8.8	8.3	→	→
	B	4°	4.9	→	→	→	→	→	→	turbid → dissolve
		20°	4.9	→	→	→	5.4	5.5	→	turbid → dissolve
		30°	4.9	→	→	→	→	5.1	→	turbid → dissolve
Predonine	A	4°	5.6	→	→	8.3	→	→	→	→
		20°	5.6	→	→	→	8.2	8.5	→	→
		30°	5.6	→	→	→	→	8.5	→	→
	B	4°	4.9	5.1	→	→	→	5.2	5.3	turbid → dissolve
		20°	4.9	5.3	→	→	5.6	5.9	5.2	turbid → dissolve
		30°	4.9	5.3	→	→	5.9	6.2	5.3	turbid → dissolve
Solu-Medrol	A	4°	8.9	9.3	9.1	8.8	6.3	8.2	8.1	→
		20°	8.9	→	→	8.3	8.0	→	7.7	→
		30°	8.9	→	8.8	8.1	→	→	8.3	→
	B	4°	5.3	5.6	→	→	→	→	→	turbid → dissolve
		20°	5.3	5.4	→	→	5.6	5.7	→	turbid → dissolve
		30°	5.3	5.4	→	→	5.6	5.7	5.2	turbid → dissolve
Decadron	A	4°	8.4	8.5	→	→	→	9.2	→	→
		20°	8.4	8.6	→	→	→	9.2	→	→
		30	8.4	8.7	→	9.0	9.1	9.3	9.4	→
	B	4°	6.2	→	→	→	→	→	→	turbid → dissolve
		20°	6.2	→	4.2	→	6.1	→	→	turbid → dissolve
		30°	6.2	→	→	6.1	6.0	6.5	7.6	turbid → dissolve
Rinderone	A	4°	8.6	8.7	→	→	→	→	8.3	→
		20°	8.6	8.7	→	→	→	→	8.5	→
		30°	8.6	8.7	→	→	8.6	→	→	→
	B	4°	4.1	4.3	→	4.5	4.7	4.4	→	→
		20°	4.1	→	4.2	→	→	→	4.3	→
		30°	4.1	→	→	→	→	→	4.3	→

Additives : A : Alevoire, B : Bisolvon

Appearance : - : colortess

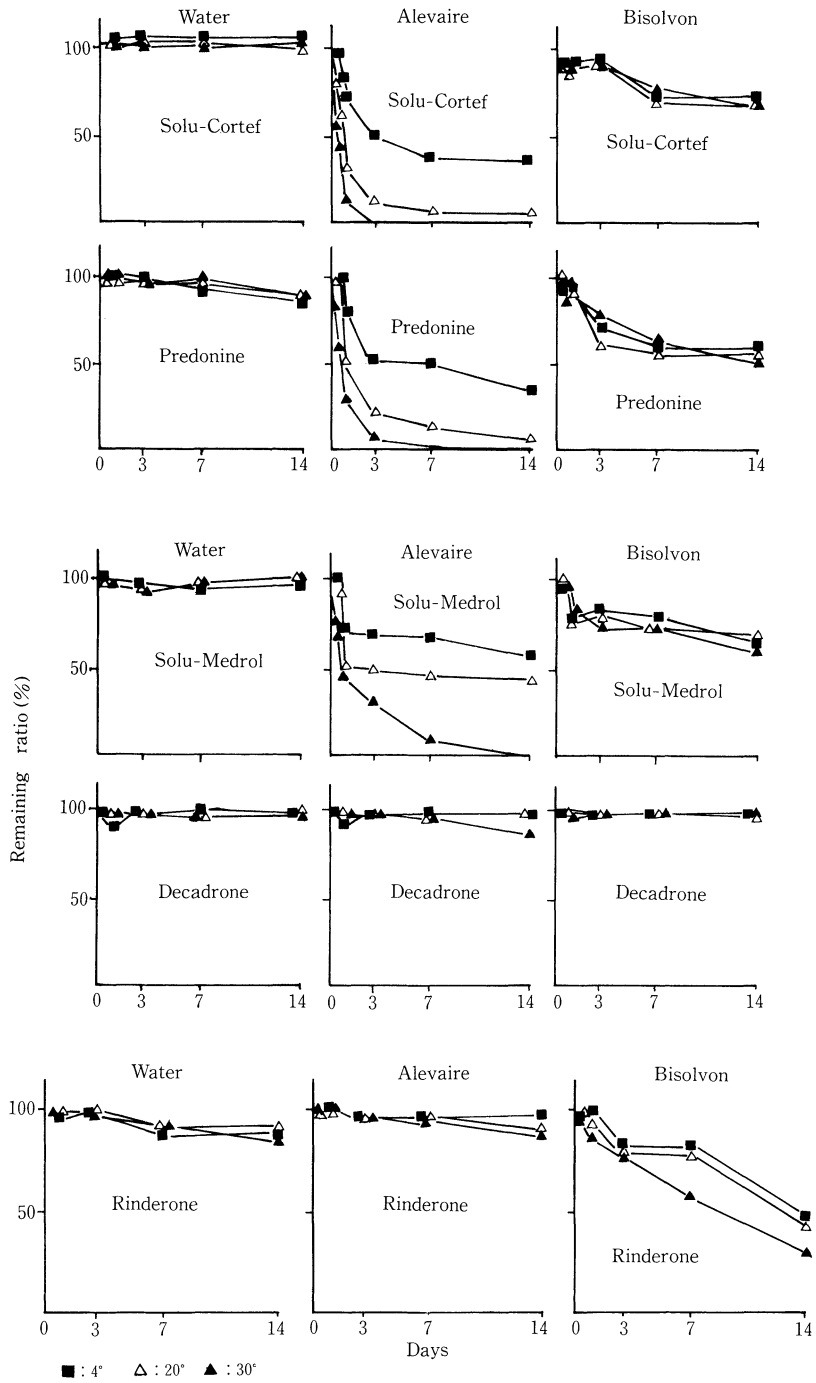


Fig2 Incompatibility test of drugs admixed with Bisolvon or Alevaire.

4に、薬剤残存量の経日変化を Fig. 2 にそれぞれ示した。外観変化で、ビソルボン液は pH2.4 と低いため各薬剤と配合時の pH 変動によると考えられる白濁を4薬剤で認めた。ただし配合液の pH が4.1と最も酸性側にあるリンデロンについては、特に外観変化は認めなかった。ビソルボン配合により生じる白濁を、薄層クロマトグラフィーで定性分析した結果、いずれも pH がアルカリ側に变化した為に塩酸塩のほずれた難溶性のブロムヘキシンであることが確認された。ソルコーテフ、プレドニン、ソル・メドロールとアレベールの配合例では、保存温度の上昇に伴ない残存率の低下は著しい傾向にあることから、温度の影響を受けやすいであろうということが示唆された。一方、ビソルボンとの配合においては、アレベール程ではないが徐々に残存率の低下傾向が認められた。デカドロンは、アレベールおよびビソルボン配合例のいずれにおいても14日後もなお90%以上の残存率を保ち安定であった。リンデロンは、アレベールとの配合においては、配合14日後もなお90%以上の残存率を保ち安定であるものの、ビソルボン配合例は、配合3日後より徐々に残存率の低下が認められる。したがって酸性側領域における安定性に対する配慮が必要であろう。

吸入療法におけるステロイド剤についてネブライザー処理による薬剤の安定性、またアレベールおよびビソルボンとの配合性に関して検討した結果、ソル・コーテフおよびリンデロンで超音波ネブライザー処理の影響を受ける傾向を認めた。配合性試験で、アレベールとの配合では、ソルコーテフ、プレドニン、ソル・メドロールにおいて著明な残存率の低下を、ビソルボンとの配合では、ソル・コーテフ、プレドニン、ソル・メドロール、リンデロンで経日的に緩やかな残存率の低下を認めた。以上より、超音波ネブライザーの影響が認められ、なお且つ著明な配合変化を認めるアレベールとソル・コーテフは配合を避けるべきである。また配合変化を認めるアレベールとプレドニンおよびソル・メドロール、ビソルボンとソル・コーテフ、プレドニン、ソル・メドロールおよびリンデロンで

は用時調製使用することが望ましいであろう。

## 文 献

- 1) 村瀬勢津子，他：吸入療法におけるアミノグリコシド系抗生物質製剤の安定性，病院薬学 11(1)；32～44，1985
- 2) 吉山友二，他：吸入療法における吸入用気管支拡張剤の安定性，第7回医用エアロゾル研究会報告集，1983
- 3) 吉山友二，他：吸入療法における各種薬剤の安定性(第2報)，第10回医用エアロゾル研究会報告集，1987