

[原著論文]

## 疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いた 新規メトロニダゾールゲルの調製と製剤評価

渡部 一宏<sup>\*1</sup> 中村 清吾<sup>\*2</sup> 島本 敏夫<sup>\*3</sup> 浦松 俊治<sup>\*3</sup>  
岸 広三<sup>\*3</sup> 植村 俊信<sup>\*3</sup> 新池 仁志<sup>\*3</sup>

<sup>\*1</sup> 昭和薬科大学医療薬学教育研究センター

<sup>\*2</sup> 聖路加国際病院プレストセンター乳腺外科

<sup>\*3</sup> 大同化成工業株式会社

(2009年5月18日受理)

**【要旨】** 聖路加国際病院においては、乳癌の癌性皮膚潰瘍部の悪臭に対し、基剤にカーボポールを用いたメトロニダゾールゲル (MTZ・Gel) を調製し、患者に適應している。MTZ・Gelの癌性皮膚潰瘍部の悪臭に対する有効性はあるものの、使用後の患部を覆ったガーゼとゲルが乾燥・付着し、剥離する際に患部が出血するなどの使用感の問題点が挙げられている。この問題点を解決するために、基剤に保水性や保形性が高い疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース (サンジェロース<sup>®</sup>) を用いたメトロニダゾールサンジェロースゲル (MTZ-SW・Gel) を調製した。われわれは、すでにMTZ-SW・Gelに対する臨床試験を行い、その有効性、安全性ならびに使用感に対する評価が認められている。今回、MTZ-SW・Gelの品質の確保を目的として、製剤学的評価を行った。稠度および展延性を評価した結果、MTZ-SW・GelはMTZ・Gelよりもさらに柔らかく、延びがよい製剤であることが認められた。安定性試験の結果、MTZ-SW・Gelは28℃および40℃いずれの条件下であっても製剤中のMTZの含量の変化はなく60日間安定であった。薬物放出性試験の結果、8時間後のMTZの薬物放出率(%)はMTZ-SW・Gelは、97.6で、MTZ・Gelは、89.7であり、MTZ-SW・Gelのほうが基剤から薬物放出性が高いことが認められた。

キーワード：病院薬局製剤、メトロニダゾール、疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース、癌性悪臭、乳癌

### 緒 言

乳癌の癌性皮膚潰瘍は、感染による悪臭、炎症による痛みに加え出血、滲出液を伴い患者の quality of life (以下、QOL) を著しく低下させる。なかでも、感染による悪臭(以下、癌性悪臭)は大変強く、患者自身のみならず、周囲の家族や医療従事者に対しても非常に辛い症状である。その原因は、癌病巣の壊死組織がバクテロイド属やペプトストレプトコッカス属など嫌気性菌の感染によるものといわれ<sup>1-3)</sup>、その治療薬としては、嫌気性菌に抗菌スペクトルをもつメトロニダゾール(以下、MTZ)を主薬とした外用製剤が効果的であり<sup>1-3)</sup>、世界保健機構<sup>4)</sup>や米国臨床腫瘍学会<sup>5)</sup>のガイドラインにおいても、癌性悪臭に対しMTZ外用剤を推奨している。しかし、本邦ではMTZを成分とするMTZ外用剤は承認されておらず多くの病院薬局においてMTZ外用剤を調製し、患者に適應している<sup>6)</sup>。

聖路加国際病院では、病院薬局製剤第5版<sup>7)</sup>に収載されているMTZ・カーボポール934-Pゲル(MTZ・Gel)を調製し、臨床における有効性、安全性、有用性などについて報告してきた<sup>8,9)</sup>。しかし、MTZ・Gelは患部のドレツ

問合せ先：渡部一宏 〒194-8543 東京都町田市東玉川学園3-3165  
昭和薬科大学医療薬学教育研究センター  
E-mail: kazunabe@ac.shoyaku.ac.jp

シング時においてゲル剤を塗布した保護ガーゼと患部が固着し、剥離が困難であることが明らかとなった。この問題点を解決する目的で、ゲル基剤として近年、化粧品や医薬部外品で応用されている、疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース(サンジェロース<sup>®</sup>)<sup>10,11)</sup>を用いてMTZ・サンジェロースゲル(以下、MTZ-SW・Gel)を調製した。すでにMTZ-SW・Gelを用いて臨床評価を行っている。その結果、MTZ-SW・GelはMTZ・Gelと比べ臭気改善効果は変わらず、有害事象である刺激感を減少させる可能性が示唆された。また、使用感の評価結果、MTZ-SW・Gelは“乾きにくく”“保護ガーゼが剥がしやすい”製剤であると評価され、MTZ・Gelの患部と保護ガーゼが固着し、剥離がしにくいという問題点を克服できた臨床上有用な製剤であることが示唆された<sup>12)</sup>。

今回、われわれはMTZ-SW・Gel製剤の病院薬局製剤としての品質の確保を目的とし、製剤の物性や成分の安定性などの製剤学的評価を行った。

### 方 法

#### 1. 原 料

MTZ-SW・GelおよびMTZ・Gelの調製には、メトロニダゾール(2-methyl-5-nitroimidazol-1-ethanol, MTZ)(東京化成工業株式会社)、ゲル基剤としてサンジェロー

ス® 60L および、サンジェロース® 90L (大同化工株式会社), 溶解剤としてプロピレングリコール (丸石製薬株式会社), 水酸化ナトリウム (小宗化学薬品株式会社) を使用した。注射用蒸留水は日本薬局方収載品医薬品を, その他各試験法に用いた試薬類は, すべて試薬特級品または分析用を用いた。

## 2. MTZ-SW・Gel の調製

MTZ-SW・Gel は, MTZ を 0.8g 秤り, 乳鉢の中で 10ml のプロピレングリコールでよく懸濁した。これとは別に, 70°C に温めた 90ml の注射用水を用意し, そこにサンジェロース® 60L を 0.25g, サンジェロース® 90L を 0.75g 徐々に加え攪拌した。この溶液を 40°C になるまで冷ました後, 調製した MTZ 懸濁液を加え, さらに十分混和し調製した。各種製剤試験の対象品として用いた MTZ・Gel は, 病院薬局製剤第 5 版<sup>7)</sup>の方法に従い調製した (Table 1)。

## 3. 実験方法

稠度および展延性, 製剤の安定性試験, 製剤からの MTZ の放出性試験を実施し, 製剤学的評価を行った。調製した MTZ-SW・Gel および MTZ・Gel は, 30g ずつプラスチック製容器に入れて 60 日間保存したものを試料とした。

### 3-1 稠 度

稠度の測定には, ペネトロメータ (離合社, JIS 規格) を使用した<sup>13-15)</sup>。稠度は, ペネトロメータの針が試料に進入した 5 秒後の進入度を測定し, この 10 回の平均値より求めた。MTZ-SW・Gel および MTZ・Gel の稠度は, 調製直後 (0 日) を測定した。

### 3-2 展 延 性

展延性の測定には, スプレッドメータ (離合社, JIS 規格) を使用した<sup>13, 15, 16)</sup>。スプレッドメータは, 室温条件下にて 10, 50, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800 および 900 秒後の広がり直径を測定し, 5 回の平均値より求めた。MTZ-SW・Gel および MTZ・Gel の展延性は, 調製直後 (0 日) の値を測定した。

### 3-3 安定性試験

MTZ-SW・Gel の安定性は, 28°C および 40°C に保存した製剤の調製直後 (0 日), および 14 日後, 30 日後, 60 日後の外観変化を観察するとともに, 高速液体クロマトグラフィー (以下, HPLC) を用いて MTZ 外用製剤中の MTZ の濃度を測定して評価した<sup>17-20)</sup>。測定用サンプルの調製は, MTZ-SW・Gel を各 30mg 正確に秤り, 内標準物質としてラニチジン (SIGMA-ALDRICH 社, 米国) 200µg を含むメタノール:水 (1:1) 混液を加え, 全量を 10ml とし, 5 分間超音波をかけて均一にさせた。得られた溶液を DISMIC®-3JP (φ 0.5µm) (アドバンテック東洋株式会社) で濾過し, この溶液の 20µl を HPLC に注入した。MTZ の濃度は, 内標準物質とのピーク面積比から得られた検量線を用いて, 5 回の平均から算出した。

HPLC の装置には, ポンプ HITACHI L-7100 (日立製作所), 検出器 HITACHI L-7420 (日立製作所) (UV 波長 324nm), カラムオープン Shimadzu CTO-10AS (島津製作所) (カラム温度 30°C) の組み合わせを用いて行った。カラムは, TSK-GEL ODS-80TM (250mm × 4.6mm i.d., 5µm) (東ソー) を, 試料注入器は Hamilton Syringe MICROLITER #705 (ハミルトン社, 米国) を, また移動相には, アセトニトリル:0.1M リン酸カリウム (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) 緩衝液 (pH = 4) (1:9) を用い, 流速を 1.0ml/min とした。

### 3-4 放出性試験

MTZ-SW・Gel および MTZ・Gel からの MTZ の放出性について, フランツ型拡散セル法を用いて測定した<sup>13, 21, 22)</sup>。フランツ型拡散セルは, LG-1084-MPC (Laboratory Glass Apparatus 社, 米国) に, セルローズ膜 (セルローズチューブサイズ 30/32, 三光純薬株式会社) を装着し, ドナーセルには 0.31g の調製直後の MTZ-SW・Gel または MTZ-Gel を塗布する。レセプターセルには溶媒として日本薬局方リンゲル液を満たし, 37°C の温度下でドナーセルからレセプターセルへの MTZ の累積浸透量を HPLC にて測定した。サンプルは, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4 および 8 時間後の時点で採取した。

## 結 果

### 1. 稠 度

MTZ-SW・Gel および MTZ・Gel の調製直後 (0 日, 28°C) における稠度を測定した結果は, それぞれ MTZ-SW・Gel は  $400 \times 10^{-1}$ mm 以上, MTZ・Gel は  $330 \times 10^{-1}$ mm であった。

### 2. 展 延 性

MTZ-SW・Gel および MTZ・Gel の調製直後 (0 日, 28°C) における展延性を測定した結果は, Y 軸切片は, MTZ-SW・Gel は 3.08cm, MTZ・Gel は, 3.03cm で, そ

Table 1 Formula of MTZ-SW・Gel

Rp. 0.8% MTZ-SW・Gel	
2-Methyl-5-nitroimidazol-1-ethanol	0.8g
Propylene glycol (JP)	10ml
Sangelose® 60L	0.25g
Sangelose® 90L	0.75g
Water for injection	90ml
Rp. 0.8% MTZ・Gel	
2-Methyl-5-nitroimidazol-1-ethanol	0.8g
Propylene glycol (JP)	10ml
Carbopol® 934-P	0.88g
Water for injection (JP)	90ml
10% Sodium hydroxide solution	2ml

の傾きは、MTZ-SW・Gelは0.58で、MTZ・Gelは0.24であった (Fig. 1)。

### 3. 安定性試験

MTZ-SW・Gelの外観は、28℃および40℃で保存した場合は60日間変化がなかったが、4℃で保存するとMTZ・Gel同様、1日後には白色針状結晶の析出が観察された。MTZ-SW・Gelの安定性試験は、MTZ-SW・Gel中のMTZ濃度をHPLCで測定し、その経時的変化をみた。28℃および40℃で保存したMTZ-SW・Gelのいずれも、調製から60日後までMTZの濃度にほとんど変化がみられなかった (Fig. 2)。

### 4. 放出性試験

0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4および8時間後のMTZの累積放出率は、MTZ・Gelでは25.9, 42.2, 56.3, 66.5, 76.1, 82.8, 88.8, および89.7%, MTZ-SW・Gelでは42.0, 70.4, 82.6, 91.6, 95.4, 97.0, 97.4, および97.6%であった。8時間後までの各測定時間において、MTZ-SW・GelはMTZ・Gelに比べ大きい値を示した (Fig. 3)。

### 考 察

セルロース誘導体である疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース (サンジェロース®) は、ヒドロキシプロピ

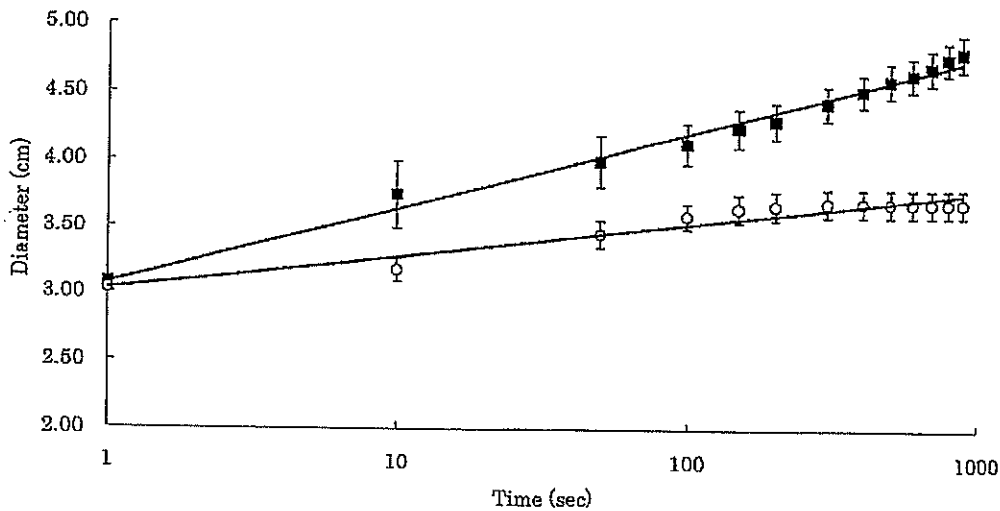


Fig. 1 Spreadability of MTZ-SW・Gel and MTZ・Gel with Spread meter for 0 day at 28℃. The diameter ( $Y$ , cm) of the spread was measured ( $X$ , s) from 10 s to 900 s using a spread meter. Each point represents mean  $\pm$  S.D. ( $n = 5$ ). ■—■ MTZ-SW・Gel  $y = 0.58 \text{ Log}(x) + 3.08$   $r = 0.99$ . ○—○ MTZ・Gel  $y = 0.24 \text{ Log}(x) + 3.03$   $r = 0.97$ .

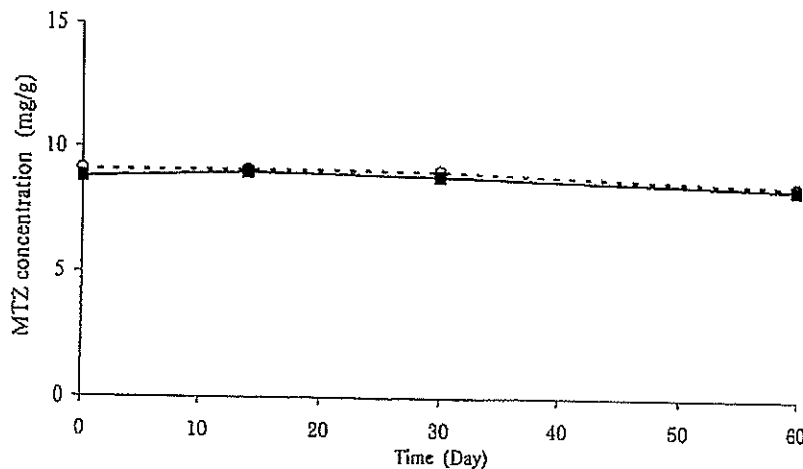


Fig. 2 Stability of MTZ in MTZ-SW・Gel Stored at 28℃ and 40℃. Each point represents mean  $\pm$  S.D. ( $n = 5$ ). ○—○ MTZ-SW・Gel 28℃ ■—■ MTZ-SW・Gel 40℃.

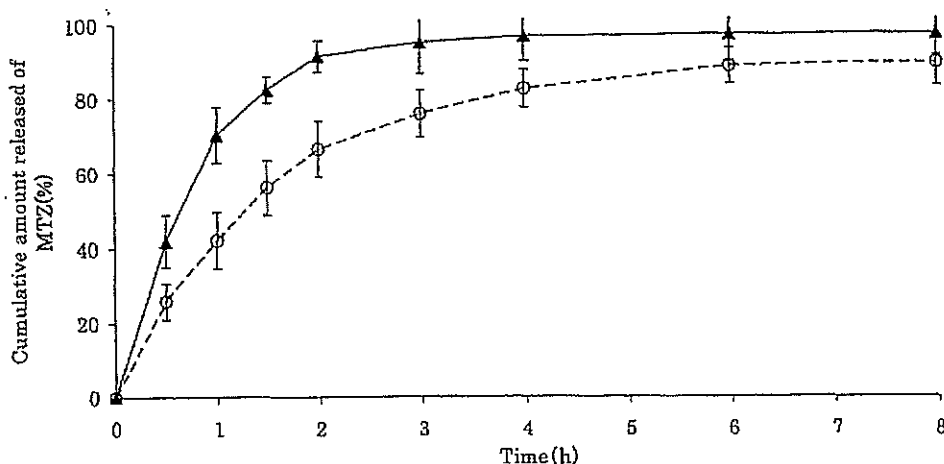


Fig. 3 Permeation of MTZ from MTZ preparation with the static diffusion Franz cell for 0 day. Each point represents mean  $\pm$  S.D. ( $n = 5$ ),  $\blacktriangle$ — $\blacktriangle$  MTZ-SW·Gel  $\circ$ — $\circ$  MTZ·Gel.

ルメチルセルロースに少量の長鎖アルキル基（疎水基）を導入することによって、水溶性の性質が得られたゲル基剤である。サンジェロース<sup>®</sup>は、流動性の性質があるサンジェロース<sup>®</sup> 60Lと、増粘性の性質があるサンジェロース<sup>®</sup> 90Lの2種類のゲル基剤があり、両者を使い分けたり、混合したりすることで、ゲルの硬度、粘度、展延性などを調整することが可能である。また、高い保水性と保形性を備えたゲル基剤で、皮膚との親和性が良好で使用感がよいことが挙げられ、化粧品や医薬部外品において応用されている<sup>10, 11, 23, 24</sup>。そこで、このサンジェロース<sup>®</sup>をゲル基剤として用いることによって、新規MTZゲル製剤MTZ-SW·Gelを調製し、その製剤学的評価を行った。なお、MTZ-SW·Gelの処方決定は、従来から使用してきたMTZ·Gelの使用感をさらによいものにするために、2種類のサンジェロース<sup>®</sup> 60Lとサンジェロース<sup>®</sup> 90Lを用いて混合比や濃度を調整し、実際に癌性皮膚潰瘍のケアに携わる看護師に使用感を確認してもらいMTZ-SW·Gelの処方を決定した。

物性試験の結果、MTZ-SW·GelはMTZ·Gelよりもさらにやわらかく、MTZ·Gelよりもさらに伸びがよいことが認められた。また、安定性試験結果、MTZ-SW·Gelは28℃、40℃の保存条件下で、60日後まで変化は認められず、MTZ·Gel同様、安定であることが確認された。放出性試験の結果より、MTZ-SW·Gelは、MTZ·Gelに比べさらに大きい値を示し、基剤からのMTZの放出性が高いことが示唆された。今後は、MTZ-SW·Gelが、患部と保護ガーゼが固着し、剥離がしにくいという問題点を克服できた理由について、ゲルの保水性、保形性の観点からモデル等を用いた基礎実験によって解明していきたい。

また、今回結果には示していないが、MTZ-SW·Gel

の特徴としてゲルの調製が簡便であることが挙げられる。MTZ-SW·Gelの調製にかかる時間は約30分であり、従来調製していたMTZ·Gelの約120分と比べ1/4に短縮でき、病院薬局製剤を調製する薬剤部にとって業務の効率化につながると考える。

以上より、MTZ-SW·Gelは、製剤学的評価においてMTZ·Gel同様の製剤学的品質が保証されたと考える。また、臨床評価においても今後さらに症例数を増やし、患者QOLの評価も含めた有用性の評価の検討を行いたい。

## 謝 辞

本研究にあたり終始ご指導、ご鞭撻をいただきました慶應義塾大学薬学部実務薬学講座木津純子先生、寺島朝子先生、帝京大学薬学部医療薬学II講座土屋雅勇先生、国際医療福祉大学大学院がん薬物療法学分野井上忠夫先生に、心より感謝いたします。

## 文 献

- 1) R Twycross and A Wilcock, 武田文和監訳. Symptom Management in Advanced Cancer, 医学書院, 2003; p. 364-366, 448-449.
- 2) Obe DD, Hanks G, Cherny NI, et al. Oxford Textbook of Palliative Medicine, Third Edition, Oxford University Press, UK, 2004; p. 628-640.
- 3) PRODIGY, Prodigy Guidance: Palliative care—Malignant ulcer of the skin, National Library for Health, UK, 2004. (<http://cks.library.nhs.uk/>) (accessed 2 Aug 2007)
- 4) The World Health Organization (WHO). Symptom relief in terminal illness, World Health Organization, Geneva, 1998; p. 88-98.
- 5) American Society of Clinical Oncology (ASCO) 日本語監修 向山雄人, 内富庸介, 有吉 寛. ASCO Curriculum Optimizing Cancer Care. The Importance of Symptom Management, 癌症状緩和の実際 No. 9, 皮膚障害, ヘスコインターナショナル, 2003; p. 1-18.
- 6) 渡部一宏, 土屋雅勇, 信濃裕美, 他. 癌性悪臭に対する病

- 院薬局製剤調製の実態調査. 日病薬師会誌 2007; 43: 371-373.
- 7) 日本病院薬剤師会. 病院薬局製剤 5 版, 薬事日報社, 東京, 2003; p. 185.
  - 8) 信濃裕美, 渡部一宏, 中村清吾, 他. 進行再発乳癌患者の癌性悪臭に対するメトロナゾール外用剤の有用性に関する検討. Palliat. Care Res. 2007; 2: 227-231.
  - 9) Watanabe K, Terajima T, Shinano H, et al. Pharmaceutical evaluation of metronidazole external hospital preparation for cancerous malodor. Jpn. J. Pharm. Health Care Sci. 2008; 34: 433-440.
  - 10) サンジェロース®. 製品概要, 大同化成工業株式会社.
  - 11) 齊藤 泉, 池田かおり, 竹原光教, 他. 疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いたゲル剤の調製と評価. 薬剤学 1992; 52: 280-287.
  - 12) 渡部一宏, 信濃裕美, 寺島朝子, 他. 進行性乳癌の癌性皮膚潰瘍に対する新規メトロナゾールゲルの有用性評価. 乳癌の臨床 2008; 23: 105-109.
  - 13) 岡野定輔, 高橋威夫. 新・薬剤学総論, 南江堂, 東京, 1997; p. 88-94.
  - 14) 宮崎順一, 篠崎昭一, 神蔵一雄. 基礎膏の研究 (第 22 報). 薬剤学 1960; 27: 42-66.
  - 15) 加藤百合子, 西野勝治, 黒瀬勝也. 軟膏の物理化学的研究 (第 1 報) 軟膏の稠度と展延性について. 薬剤学 1965; 27: 28-33.
  - 16) 高野正彦, 永瀬一郎, 河村良人他. 市販コルチコステロイド軟膏・クリーム of 製剤学的評価. 病院薬学 1982; 8: 175-181.
  - 17) El-Gizawy M Samia, HPLC analysis of metronidazole and diloxanide furate in its dosage forms. Anal. Lett. 1995; 28: 83-92.
  - 18) Jaber E, Neda G, and Hamed H. A rapid and sensitive HPLC method for the analysis of metronidazole in human plasma: Application to single dose pharmacokinetic and bioequivalence studies. DARU 2006; 4: 15-21.
  - 19) Kizu J, Tsuchiya M, Watanabe S, et al. Preparation and clinical application of 2% diflunisal oral ointment for painful lesions of the oral mucosa. YAKUGAKU ZASSHI 2001; 121: 829-835.
  - 20) Yasuno N, Tsuchiya M, Kizu J, et al. Development of ethenzamide ointment as a pain relief for postherpetic neuralgia. Jpn. J. Hosp. Pharm. 2002; 28: 309-314.
  - 21) 安野伸浩, 小橋蒼子, 土屋雅勇, 他. Ethenzamide の経皮吸収に及ぼす N-Methyl-2-Pyrrolidone の効果. 薬剤学 2001; 61: 154-162.
  - 22) 重山昌人, 大笠豊秋, 竹内洋文, 他. 水溶性高分子を用いた回復期の褥創治療用ゲル化軟膏基剤の製剤設計. 薬剤学 2000; 60: 253-260.
  - 23) 日本医薬品添加剤協会編. 医薬品添加物辞典, 薬事日報, 東京, 2007; p. 65, 228.
  - 24) 齊藤 泉, 池田かおり, 竹原光教, 他. 疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースの合成と粘性剤としての基礎物性. 薬剤学 1992; 52: 272-279.

## Preparation and Evaluation of New Metronidazole Gel Using Hydroxypropyl Methylcellulose

Kazuhiro WATANABE<sup>\*1</sup>, Seigo NAKAMURA<sup>\*2</sup>, Toshio SHIMAMOTO<sup>\*3</sup>,  
Toshiharu URAMATSU<sup>\*3</sup>, Hiromi KISHI<sup>\*3</sup>, Toshinobu UEMURA<sup>\*3</sup>,  
and Hitoshi SHINIKI<sup>\*3</sup>

<sup>\*1</sup>Pharmacy Practice and Research Center, Showa Pharmaceutical University,  
3-3165 Higashi-Tamagawagakuen, Machida 194-8543, Japan

<sup>\*2</sup>Breast Surgical Oncology, Breast Center, St. Luke's International Hospital,  
9-1 Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo 104-8560, Japan

<sup>\*3</sup>Daido Chemical Corporation,  
4-4-28 Takeshima, Nishiyodogawa-ku, Osaka 555-0011, Japan

**Abstract:** We use metronidazole carbopol gel (MTZ-Gel) to manage odor from cancerous skin ulcers in advanced breast cancer patients. However, application to affected areas has presented problems due to bonding between the affected areas and gauze, which makes the gauze difficult to remove. Therefore, we developed MTZ-SW · Gel with sangelose® as a raw material, and clinically evaluated its effectiveness and applicability. Overall, our findings suggest that MTZ-SW · Gel is effective and clinically useful for treating cancerous skin ulcers. We previously conducted a clinical study of MTZ-SW · Gel, and reported its efficacy, safety, and applicability. In this study, to maintain the quality of this preparation, we evaluated its consistency and spreadability by pharmaceutical assessment. MTZ-SW · Gel was softer than MTZ-Gel, with a greater spreadability. A stability test of MTZ-SW · Gel showed that there were no differences in the MTZ content of this preparation between two conditions, 28 and 40°C, demonstrating its stability over 60 days. On a drug release test, the rates of MTZ release from MTZ-SW · Gel and MTZ-Gel after 8 h were 97.6 and 89.7%, respectively, suggesting a higher drug release rate from the base of MTZ-SW · Gel.

**Key words:** hospital preparation, metronidazole, hydroxypropylmethylcellulose, cancerous malodor, breast cancer