Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

院内製剤インドメタシン・リファンピシンクリームの調製とその安定性

一川暢宏，直良浩司，板倉忠則，馬淵和英，片桐義博*1，
山崎昭仁，野津芳正*2，大塚昭雄*3
島根医科大学医学部附属病院薬剤部*1
平田市立病院薬剤科*2，同外科*3

Preparation and Stability of Indometacin-Rifampicin Cream

NOBUHIRO ICHIKAWA, KOHJI NAORA, TADANORI ITAKURA,
KAZUHIDE MABUCHI, YOSHIHIRO KATAGIRI*1, AKIHITO YAMAZAKI,
YOSHIMASA NOZU*2, and AKIO OHTSUKA*3
Department of Pharmacy, Shimane Medical University Hospital*1
Department of Pharmacy*2 and Surgery*3, Hirata Municipal Hospital

(Received December 16, 1986)

For topical application to the treatment of Herpes Zoster, dermatologic cream was prepared from capsule form of rifampicin (Rifadin capsule, 150mg/cap) and external preparation of indometacin (Inteban cream, 10mg/g) by direct kneading. The stabilities of indometacin and rifampicin in the cream were studied at room temperature (24± 2°C) on exposure to light, at room temperature under shading and in a cold place (13±2°C) under shading, for 28 days. The amounts of indometacin and rifampicin were determined by high-performance liquid chromatography with UV detecter at 254nm.

The visible change in appearance of the cream and the loss in the amount of indometacin were not observed under these conditions at the end of 28 days of storage. The amount of rifampicin was maintained about 80% of its initial content at room temperature after 28 days. While in a cold place under shading, the amount of rifampicin was maintained more than 90% of its initial content during the period of 28 days. It seems that the cream is a relatively stable and useful hospital preparation for the treatment of Herpes Zoster.

Keywords——indometacin; rifampicin; cream; stability; HPLC; Herpes Zoster; hospital preparations

緒　言

帯状疱疹は水痘一疱疹ウイルスに感染することによって惹起される疾患で，紅斑，水疱などの皮膚・粘膜病変及び神経痛様疼痛などの末梢神経症状を主徴としている．帯状疱疹の全身療法として，免疫グロブリン，抗ウイルス剤，消炎鎮痛剤などの投与，また，疱疹後疼痛に対して神経ブロックなどが行われている．局所療法としては，皮疹の早期乾燥化，二次感染防止あるいは鎮痛を目的として，抗生物質軟膏や鎮痛剤軟膏の塗布などが主である[1]．

リファンピシン (Rifampicin, RFP) は二次抗結核剤であるが，DNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害するといわれ[2]，抗ウイルス作用を有することが知られている[3~5]．RFP 外用の帯状疱疹に対する有効性を認めた報告は多くある[6~11]．また最近では，非ステロイド性消炎鎮痛剤のインドメタシン (Indometacin, IM) の外用剤が，本症の神経痛様疼痛に対して有効であるという報告もある[12~19]．

今回，著者らは IM を1％含有する市販クリーム剤に RFP を配合したインドメタシン・リファンピシンクリーム(IM-RFP クリーム)を調製した．調製時から IM-

*1 出雲市塩冶町89-1; 89-1, Enya-cho, Izumo-shi, 693 Japan
*2,3 平田市灘分町613; 613, Nadabun-cho, Hirata-shi, 691 Japan

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

RFP クリームの外観変化，IM 残存量および RFP 残存量を経時的に測定し，その安定性について検討した．

実験の部

1. 試薬及び使用薬品

IM 標品及び RFP 標品は Sigma 社製，p-ヒドロキシ安息香酸エチルは和光純薬製を，その他の試薬は市販特級品を用いた．IM 外用剤としてインテバン® クリーム（10mg/g，住友製薬），RFPとしてリファジン® カプセル（150mg/cap，第一製薬）を使用した．

2. IM-RFP クリームの調製

調製した IM-RFP クリームの処方を Table 1 に示した．リファジン20カプセル（RFP として 3000mg 力価相当量）の内容物を取りだし，乳鉢を用いて微細な粉末とし，100メッシュのふるいにより篩過した後，インテバンクリームを加えて全量 100g とし，練合して IM-RFP クリームを調製した．

Table 1. Formula of Indometacin-Rifampicin Cream

Rp.		
	Rifadin® capsule	20 capsules*
	Inteban® cream	ad 100g

*3,000mg as potency

3. IM 及び RFP 定量法の検討

1) 装置及び条件

装置：島津 LC-5A 型高速液体クロマトグラフ，カラム：Nucleosil 5 C_{18} (4.6mm i.d. ×150mm)，カラム温度：40°C，検出器：島津 SPD-2A (254nm)，検出感度：0.08 aufs，記録計：島津 C-R2A，移動相：0.016M CH_3COONa-CH_3CN (62：38，pH 7.0)，流速：1.5ml/min.

2) 定量操作

IM-RFP クリーム 0.5 g を正確に量り，遠沈管に入れ蒸留水 10ml，クロロホルム 20ml を加える．振とう機で15分間振とう後，2500 rpm 15 分間遠心分離する．クロロホルム層を分取し Acrodisc-CR (0.2μm) によりろ過，ろ液 2 ml を分取し減圧下で溶媒を留去する．その残渣に内部標準液（p-ヒドロキシ安息香酸エチル150μg/1 ml アセトニトリル）を 2 ml 加え溶解後，その 1 μl を HPLC に注入した．

3) 検量線

IM 及び RFP 標品を内部標準液に溶解し 1 ml 中に IM 及び RFP を 50，150；150，450；250，750；350，1050μg 各々同時に含有する標準液を調製し HPLC に注入した．得られた IM 及び RFP のピーク面積から内部標準法により，それぞれの検量線を作成した．

4) 添加回収試験

調製した IM-RFP クリームに 1 g 当り IM を 2 mg，RFP を 6 mg，及び IM を 5 mg，RFP を 15mg になるように IM 及び RFP の標品を同時に添加し，あらかじめ標品より作成した検量線により，それらの回収率を測定した．

4. IM 及び RFP の含量と安定性

調製直後の IM-RFP クリーム中の IM 及び RFP 量を HPLC により測定した．また，調製した IM-RFP クリームをプラスチック製軟膏壺に入れ，室温・螢光灯下（24±2°C），室温・遮光下（24±2°C），冷所・遮光下（13±2°C）の 3 条件下で28日間保存し，経時的に外観変化を観察し，さらに IM 及び RFP の含量を測定した．

結果

IM 及び RFP 標品より作成した検量線を Fig. 1 及び 2 に示した．内部標準物質に対する IM あるいは RFP のピーク面積比 (Y) と IM，RFP 濃度 (X) との間の回帰直線の方程式を求めると IM は Y=3.361X−0.005 (r=0.999)，RFP は Y=2.415X−0.085 (r=0.999) であり，IM は 50～350μg/ml，RFP は 150～1050μg/ml の濃度範囲で双方とも良好な直線関係を示した．

IM-RFPクリームから前述の操作によって得られたクロマトグラムを Fig. 3 に示した．IM は保持時間 (t_R) 2.3分，RFP は t_R 5.6分，また内部標準物質 p-ヒドロ

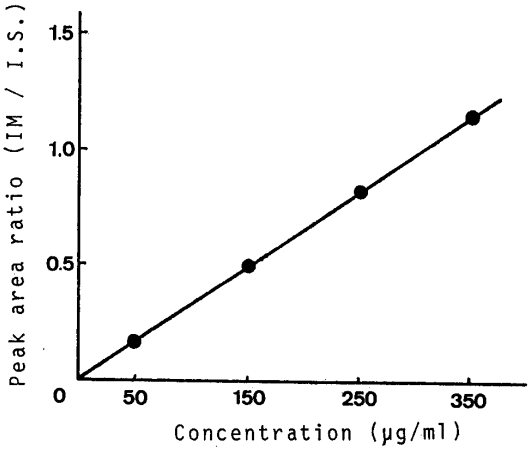

Fig. 1. Calibration Curve for Indometacin by HPLC

Each point represents the mean of 5 determinations

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

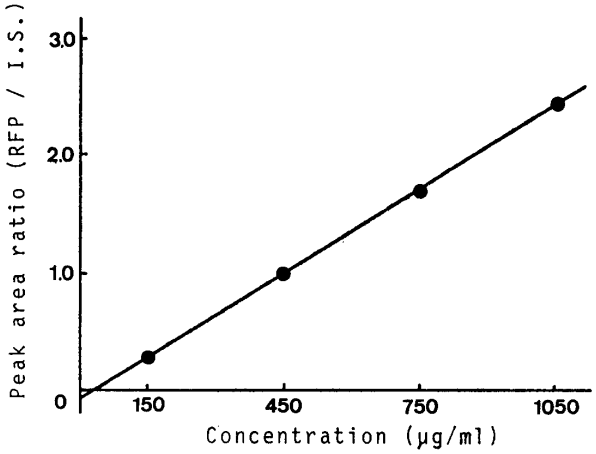

Fig. 2. Calibration Curve for Rifampicin by HPLC

Each point represents the mean of 5 determinations

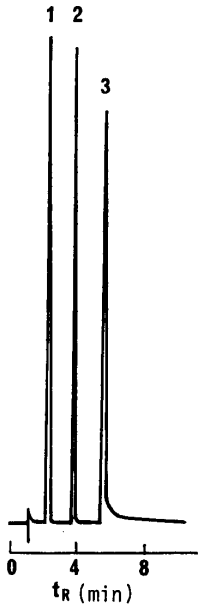

Fig. 3. Typical Chromatogram of Indometacin (1), Ethyl p-hydroxybenzoate (2, I.S.) and Rifampicin(3)

Column, Nucleosil $5C_{18}$; Column temp., 40°C; Mobile phase, 0.016M CH_3COONa-CH_3CN (62 : 38); Flow-rate, 1.5ml/min; Detection, UV 254nm; Sensitivity, 0.08 aufs

キシ安息香酸エチルは t_R 3.8分にそれぞれ単一なピークとして良好に分離できた.

本定量法の精度及び正確度につき検討した結果をTable 2に示した. 繰り返し測定の精度は変動係数(CV)でIMは1.4%, RFPは1.3%であり, 良好な結果が得られた. また回収率はIMは99.0～100.0%, RFPは103.7～105.5%であり, 満足し得る結果が得られた.

調製直後のIM-RFPクリームのIM量, RFP量を測定(n=10)するとIM 10.4mg, RFP 33.8mgとなり, ほぼ目的とする濃度のクリーム剤の調製が可能であった. またCV値はIM, RFPそれぞれ2.9%, 3.8%であり均一性についても良好な結果を得た.

室温・螢光灯下, 室温・遮光下, 冷所・遮光下のいずれの条件下でも, 28日後までは著明な外観変化は認められなかった.

IM-RFPクリーム中でのIM含量を調製直後の含量を100%とした残存率をTable 3に示した. 調製後28日間まで, いずれの保存条件下でも99%以上の残存率であった. IM-RFPクリーム中のRFP量の残存率をTable 4に示した. 調製14日後までは, いずれの条件下でも残存率は約90%を示した. 調製28日後では, 室温・螢光灯下及び室温・遮光下では約80%の残存率であったが, 冷所・遮光下では90%を示した.

考　察

HPLCによりIMあるいはRFPをそれぞれ定量した報告はあるが, それらを同時に定量した報告はない. そこで定量条件を検討した結果, 著者らが用いた条件でIMおよびRFPは再現性よく良好に分離定量できた. ま

Table 2. Recovery and Reproducibility of Indometacin and Rifampicin in the Cream

	Added (mg)	Found* (mg)	Recovery* (%)	C.V. (%)
Indometacin	None	10.5	-	1.4
	2.0	12.5	99.0	4.2
	5.0	15.5	100.0	2.4
Rifampicin	None	37.5	-	1.3
	6.0	43.7	103.7	5.5
	15.0	53.3	105.5	4.5

* The values are expressed as the mean of 5 determinations.

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

Table 3. Percentages of Remained Indometacin in the Cream Stored at Various Conditions

storage condition	3 days	7 days	14 days	28 days
room temperature under light exposure	99.4±0.9	100.2±1.7	99.6±1.5	100.0±1.9
room temperature under shading	99.7±0.9	101.2±2.3	99.8±1.7	99.4±1.1
cold place under shading	99.2±0.8	100.2±0.8	99.8±2.1	99.8±1.4

Each value represents the mean ± S.D. of 5 determinations

Table 4. Percentages of Remained Rifampicin in the Cream Stored at Various Conditions

storage condition	3 days	7 days	14 days	28 days
room temperature under light exposure	92.5±2.2	91.5±2.1	88.9±0.4	78.8±2.1
room temperature under shading	94.8±0.7	90.6±0.6	89.9±1.3	81.2±1.1
cold place under shading	94.8±0.4	92.6±1.3	93.9±1.5	90.9±2.2

Each value represents the mean ± S.D. of 5 determinations

た，精度及び正確度についても満足すべき結果が得られ，本抽出・定量法はクリーム中の IM 及び RFP の同時定量法として適当であると考える．

帯状疱疹に対する RFP の外用応用は青柳ら[6]が初めて行い，RFP の粉末を局所に直接散布して用いている．その後，白色ワセリン等を用いた RFP 軟膏として帯状疱疹に対する応用が試みられている[7~11]．このなかで RFP の至適濃度について検討した報告はないが，これまでは RFP の濃度として 0.6～6% のものが用いられている．今回，著者らは RFP を3%の濃度で配合し臨床に応用したところ，皮疹の乾燥化，疼痛の軽減あるいは消失などが比較的早期にみられ，その有効率は88%であった[20]．この成績およびこれまでの諸家の臨床成績の報告をあわせて考えると，現在のところはこの濃度で適当であると考えている．しかし，今後 RFP のウイルスに対する効力および基剤からの主薬の遊離度などを考慮して，その至適濃度を決定する必要があろう．

局所の鎮痛を目的として，アミノ安息香酸エチルやリドカインなどの局所麻酔剤，また消炎鎮痛剤を配合した RFP 軟膏の報告もある[1,21]．IM 外用剤の帯状疱疹に対する臨床成績の報告は多くみられ，神経痛様疼痛あるいは帯状疱疹後疼痛に対する鎮痛効果が認められている[12~19]．また，IM はヘルペスウイルスに直接作用することが認められており[22]，IM 外用剤に RFP を配合することによって，疼痛だけでなく皮膚症状の改善の面でも効果の増強が期待できるものと考える．

軟膏類を調製する際，基剤の選択は重要な問題であり，適用部位の状態と基剤の特性を考慮して選択しなければならない．従来，帯状疱疹に用いられている軟膏類は，その多くがワセリン等の油脂性の基剤を用いており，いずれも湿潤面への適用に問題を残している．また，これまで帯状疱疹に用いられてきた IM 外用剤は，ほとんどがゲル基剤のものであり，基剤そのものによる刺激作用，また湿潤びらん面に使用した場合，治癒の遅延あるいは症状が悪化することがあると報告されている[12,19]．今回使用したインテバンクリームはスミベースといわれる親水性ゲル化・乳化基剤であり[23]，刺激性がほとんどなく湿潤びらん面への適用も可能であると考え

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

られる.

IM-RFPクリーム調製に際しては，使用する薬剤の入手の容易さ及び調製の簡便さを考慮してリファジンカプセルを使用したが，調製後の成分の定量結果より，ほぼ目的とする濃度のクリームが調製可能であった．またその均一性についても十分満足できる結果が得られた．

IM-RFPクリームの安定性について検討したが，インテバンクリームは，室温（9～32°C）36カ月間及び加温（40°C）6カ月間の条件において，いずれも変化を認めず安定であるとされている[24]．また RFP は，25° C で4カ月，40°C で2カ月は安定であるとされている[25]．RFP と IM を配合した場合の安定性についての報告はないが，RFPを白色ワセリンと混合した軟膏において長期間，外観変化及び臨床効果の減弱は認められなかったと報告されている[8]．今回調製した IM-RFP クリームは，3種の保存条件いずれにおいても，外観変化は観察されず，また IM 含量の低下も認められなかった．一方 RFP 量については，室温・螢光灯下及び室温・遮光下において調製後28日後では，残存率は約80%まで低下したのに対し，冷所・遮光下では90%の残存率を示した．このことは冷所・遮光下に保存すれば少なくとも約1カ月は安定な製剤であり，院内製剤として十分に有用であると考える．さらに著者らの臨床応用の結果では，帯状疱疹に対して疼痛の軽減，皮疹の治療経過の短縮などの効果が認められており[20]，全身療法の補助的な手段として用いるならば十分に有用な製剤であると考える．

文　献

1) 荒木勲生，藤田英輔："薬物療法の実際"，第2版，阿部　裕ほか編，アサヒメディカル，東京，1978, pp 828-831.
2) H. Umezawa, S. Mizuno, H. Yamazaki and K. Nitta: J. Antibiotics, **11**, 234-236 (1968).
3) J.H. Subak-Sharpe, M.C. Timbury and J.F. Williams: Nature, **222**, 341-345 (1969).
4) E. Heller, M. Argaman, H. Levy and N. Goldblum: Nature, **222**, 273-274 (1969).
5) B. Moss, E.N. Rosenblum and E. Katz: Nature, **224**, 1280-1284 (1969).
6) 青柳昭雄，鳥飼勝隆，五味二郎：日本医事新報，**2491**, 37-40 (1972).
7) 前川嘉洋，小野友道，藤原邦彦：西日皮膚，**35**, 153-156 (1973).
8) 秋吉　要，高橋佳代子：臨牀と研究，**50**, 3068—3073 (1973).
9) 清水順也：臨皮，**29**, 407-411 (1975).
10) 矢代昭夫，末次敏之，森川孝雄，島本正宏，斎藤真理子：昭和医学会雑誌，**36**, 37-43 (1976).
11) 高屋通子，庄司紘史：臨牀と研究，**53**, 3816—3819 (1976).
12) 鈴本啓之，高橋夫紀子：薬理と治療，**9**, 3829—3834 (1981).
13) 中川秀己，大塚藤男，渡辺晋一，古江増隆：薬理と治療，**9**, 3835—3838 (1981).
14) 坂本ふみ子：薬理と治療，**9**, 5289—5292 (1981).
15) 堀　嘉昭，斎田俊明，都留紀子，宇野明彦，土田哲也，窪田泰夫，竹原和彦，古江増隆，長谷川晶子，川村美保子：基礎と臨床，**16**, 1091—1094 (1982).
16) 平松博子，益田　勤：薬理と治療，**10**, 4283-4288 (1982).
17) 長尾貞紀，佐藤紀夫，鈴木　讃，田崎京子，鈴木正夫，森　憲彦：西日皮膚，**45**, 79—84 (1983).
18) 滝川雅浩，岡本祐之，堀尾　武，今村貞夫，荻野篤彦，青島敏之，若井淑人：皮膚科紀要，**79**, 103—112 (1984).
19) 早川　實，玉城英子：診療と新薬，**21**, 1947—1954 (1984).
20) 山崎昭仁，野津芳正，大塚昭雄，松浦達也，一川暢宏，直良浩司，板倉忠則，馬淵和英，片桐義博：医学と薬学，**16**, 1155—1159 (1986).
21) 埼玉医科大学附属病院薬剤部：月刊薬事，**25**, 1427 (1983).
22) I. Kurane, Y.Tsuchiya, T.Sekizawa and K. Kumagai: J. Gen. Virol., **65**, 1665—1674 (1984).
23) 高野正彦：薬の知識，**36**, 3-8 (1985).
24) 住友製薬：インテバン® クリーム　インタビューフォーム (1984).
25) 日本公定書協会："第十改正日本薬局方解説書"，廣川書店，東京，1981, E114—E116.

NII-Electronic Library Service