

Jpn. J. Hosp. Pharm.
— 一般論文 —
15 (1) 17~22 (1989)

塩化リゾチーム軟膏（リフラップ®軟膏）の配合変化*¹

並木徳之, 中島知恵子, 種井美江, 福田雅彦, 高島忠久

東京慈恵会医科大学附属病院薬局*²

Effects of Combination Therapy with Reflap® Ointment Mixed with Other Kind of Ointment*¹

NORIYUKI NAMIKI, CHIEKO NAKAJIMA, YOSHIE TANEI,

MASAHICO FUKUDA, and TADAHISA TAKASHIMA

Department of Pharmacy, The Jikei University School of Medicine Hospital*²

(Received July 29, 1988)

Lysozyme chloride ointment (Reflap® o.) has been widely used in clinical practice as a remedy for skin ulcers, and highly valued for its efficacy. Since skin ulcers, however, are liable to be complicated by infections and inflammations, Reflap® o. is often coadministered with other kind of ointment at our institution depending on the conditions of lesions.

In the light of this fact, we undertook a study to determine the effects of combination therapy with Reflap® o. mixed with antibiotics, antimicrobials, disinfectants, steroid or non-steroid antiphlogistics ointments. In this study, Reflap® o. was mixed with these ointments in a 1:1 ratio by weight.

In order to determine compatibility, the mixtures were examined for (1) uniformity of kneading or changes in the properties of component ointments, (2) changes in color, (3) decrease in lysozyme chloride activity, and (4) reduction in potency or content of ointments added to Reflap® o.

As the result, it was found that Reflap® o. was compatible with Gentacin®, Panimycin®, Rinderon®-V, Eksalb®, Kenacort®-A, Anderm®, Staderm®, and Fenazol® ointments. On the other hand, Reflap® o. was incompatible with Achromycin®, Terramycin®, Baramycin® ointments, Geben®, Mafatate® creams, and Isodine® Gel.

Keywords—lysozyme chloride ointment; Reflap® o.; skin ulcers; combination therapy; antibiotics; antimicrobials; disinfectants; steroid; nonsteroid antiphlogistics

緒 言

消炎酵素剤の塩化リゾチームは従来より内服薬として臨床で用いられてきたが、近年、線維芽細胞の増殖¹⁾、切創または熱傷の治癒²⁾、結合組織の形成³⁾を促進する作用があることが見出され、外用剤として塩化リゾチーム軟膏（リフラップ®軟膏、以下 RLO と略す）が

開発されるに至った。そして RLO は現在臨床において褥瘡、熱傷潰瘍、外傷潰瘍をはじめとする多くの皮膚潰瘍に対して有用性が認められている^{4,5)}。

しかしながら皮膚潰瘍面は多くの場合、感染症、炎症を併発しており、このため当院では病巣の状態に応じて RLO を抗生物質、抗菌剤、消毒剤、ステロイド剤または非ステロイド系抗炎症剤を含有する軟膏と練合して適用する場合が多い。

そこで著者らは RLO と練合頻度が比較的高い軟膏との配合変化について以下検討を行い、若干の知見が得られたので報告する。

*¹ 本文の要旨は日本薬学会第 108 年会（広島，1988 年）で発表。

*² 東京都港区西新橋 3-19-18; 3-19-8, Nishi-shin-bashi, Minato-ku, Tokyo, 105 Japan

実 験 の 部

1. 試 料

RLO (エーザイ製, Lot No. 57653) は塩化リゾチームを 50mg(力価)/g 含有する製剤を使用した。また練合対象軟膏の一般名, 商品名, 含量及びロット番号を Table 1 に示した (以下軟膏は商品名で記載する)。このうちパニマイシン® 軟膏は院内製剤品であり, 注射用パニマイシン® バイアル中の粉末を少量の流動パラフィンでペースト状にした後, 白色ワセリンに練合して調製を行った。また他の軟膏はすべて市販製剤を用い, 実験に用いた試薬はすべて市販特級品を用いた。

2. 軟膏の練合及び保存条件

RLO と Table 1 に示した各軟膏とを重量比 1 対 1 の割合で乳鉢, 乳棒を用いて練合した。この練合した軟膏をステンレス製容器に入れ室温, シャ光状態で14日間保存した。

3. 練合の均一性及び性状の観察

2. で練合した軟膏の約 1g を, 練合直後, 7 及び14日目に 25°C の温度条件下でガラス板上に採取し, この軟膏の上に約 200g のガラス板を重ね軟膏を伸展させ, 肉眼にて均一性及び性状の観察を行った。なお実験は同様の条件下で各軟膏につき 3 回繰り返した。

4. 色調変化の観察

2. で練合した軟膏を30g のポリプロピレン製容器に入

れ室温の温度条件下で保存し, 練合直後, 7 及び14日目に写真撮影を行い, 色調の経時変化を観察した。

5. 塩化リゾチーム活性値の測定

RLO と各軟膏とを練合した試料 2g にクロロホルム 4 ml を加え懸濁させ, pH 6.2 のリン酸塩緩衝液 20ml を加えて20分間激しく振り混ぜた後, 3000rpm で10分間遠心分離を行った。この上澄液をろ過し, すべてのろ液と器具, ろ紙を洗った液とを合わせ, これに pH 6.2 リン酸塩緩衝液を加えて正確に 100ml とし, これを試料液とした。そして以下日本薬局方外医薬品成分規格⁷⁾ 収載の吸光度法に準拠して測定を行った。

6. 練合対象軟膏の力価, 主成分含量の測定

RLO と抗生物質含有の軟膏とを練合した場合の抗生物質の抽出及び試料液の調製は, 日本抗生物質医薬品基準, 各条の力価試験法⁸⁻¹²⁾ に準拠した方法で行い, アクロマイシン® 軟膏は光学的標準曲線法で, また他の軟膏は円筒平板法で主成分含量の測定を行った。

またゲーベン® クリーム, マファテート® クリーム及びアンダーム® 軟膏は吸光度法により, リンデロン® -V 軟膏, ケナコルト® -A軟膏, スタデルム® 軟膏及びフェナゾール® 軟膏は HPLC 法を用いて, さらにイソジン® ゲル及びエキザルベ軟膏は JP XI^{13,14)} に準拠した方法で各 3 回の測定を行い, その平均値を力価または主成分含量とした。

Table 1. Ointments Mixed with Reflap® Ointment

General Name		Brand Name	Content
Tetracycline hydrochloride	O.	Achromycin O.	30 mg/g
Oxytetracycline hydrochloride	O.	Terramycin O.	30 mg/g
Polymixin B			10000 unit/g
Gentamycin sulfate	O.	Gentacin O.	1 mg/g
Dibekacin sulfate	O.	Panimycin O.	10 mg/g
Fradiomycin sulfate	O.	Baramycin O.	2 mg/g
Bacitracin			250 unit/g
Sulfadiazine silver	C.	Geben C.	10 mg/g
Mafanide acetate	C.	Mafatate C.	112 mg/g
Povidone Iodine	Gel	Isodine Gel	100 mg/g
Betamethasone valerate	O.	Rinderon-V O.	1.2 mg/g
Hydrocortisone	O.	Eksalb O.	2.5 mg/g
Triamcinolone acetonide	O.	Kenacort-A O.	1 mg/g
Bufexamac	O.	Anderm O.	50 mg/g
Ibuprofen piconol	O.	Staderm O.	50 mg/g
Ufenamate	O.	Fenazol O.	50 mg/g

結果および考察

1. 練合の均一性または性状変化

RLO と Table 1 に示した各軟膏とを練合し、直後、7 及び14日目の軟膏の均一性、性状変化の有無について Table 2 に示した。+は均一な練合が不可能か、あるいは性状変化をきたし RLO のもつ良好な伸展性が著しく失われた場合を、-は均一な練合が可能で、かつ性状に大きな変化が起こらなかった場合をそれぞれ示している。RLO とマファテート® クリームとを練合した場合は、RLO は性状が変化し著しい伸展性の低下が認められた。RLO はポリオキシエチレン系及び脂肪酸エステル界面活性剤により乳化状態が安定化した軟膏であるが、マファテート® クリームとの練合によりこの乳化状態に何らかの変化が起こったものと推察された。

しかしながら他の各軟膏とは均一な練合が可能であり、練合前後において性状に大きな変化は認められなかった。

2. 色調変化

RLO と各軟膏とを練合し、直後、7 及び14日目の色調変化について Table 3 に示した。+は肉眼で変化が認められた場合を、-は未変化の場合をそれぞれ示している。

アクロマイシン® 軟膏と練合した場合の色調変化を写真で Fig. 1 に示した。アクロマイシン® 軟膏の黄色が

Table 2. Uniformity and Spread of Mixed Ointments

Ointment Mixed with Reflap Ointment		0d	7d	14d
Achromycin	O.	-	+	+
Terramycin	O.	-	+	+
Gentacin	O.	-	-	-
Panimycin	O.	-	-	-
Baramycin	O.	-	-	-
Geben	C.	-	+	+
Mafatate	C.	-	-	-
Isodine	Gel	-	+	+
Rinderon-V	O.	-	-	-
Eksalb	O.	-	-	-
Kenacort-A	O.	-	-	-
Anderm	O.	-	-	-
Staderm	O.	-	-	-
Fenazol	O.	-	-	-

Table 3. Change in Color of Mixed Ointment during Storage at Room Temperature for 14 Days

Ointment Mixed with Reflap Ointment		0d	7d	14d
Achromycin	O.	-	-	-
Terramycin	O.	-	-	-
Gentacin	O.	-	-	-
Panimycin	O.	-	-	-
Baramycin	O.	-	-	-
Geben	C.	-	-	-
Mafatate	C.	+	+	+
Isodine	Gel	-	-	-
Rinderon-V	O.	-	-	-
Eksalb	O.	-	-	-
Kenacort-A	O.	-	-	-
Anderm	O.	-	-	-
Staderm	O.	-	-	-
Fenazol	O.	-	-	-

経時的に黄褐色、褐色と変化することが認められた。

テラマイシン® 軟膏と練合した場合の色調変化を写真で Fig. 2 に示した。テラマイシン® 軟膏の黄色が経時的に茶色、焦茶色と著しく変化することが観察された。

ゲーベン® クリーム、またはイソジン® ゲルと練合した場合の写真を Fig. 3, Fig. 4 にそれぞれ示した。ゲーベン® クリームは白色から淡紫色へ、イソジン® ゲルは茶色から薄茶色へと経時的に変化することが認められた。なお、この他の軟膏との練合においては、肉眼による色調の変化は認められなかった。

3. 塩化リゾチーム活性値の低下

Table 4 に練合後1日及び14日目の塩化リゾチーム活性値を、練合直前の RLO の活性値を100%とした残存率で示した。

テラマイシン® 軟膏との練合により、塩化リゾチーム活性値の残存率が14日間で約30%低下することが認められた。

マファテート® クリームと練合した場合は、活性値の残存率が1日で約5%、また14日間で約15%低下を示した。

またイソジン® ゲルと練合した場合、活性値の残存率が1日で約90%低下し、また1日目と14日目とでは残存率において差は認められなかった。以上のことから、イソジン® ゲルは RLO 中の塩化リゾチームを比較的短時

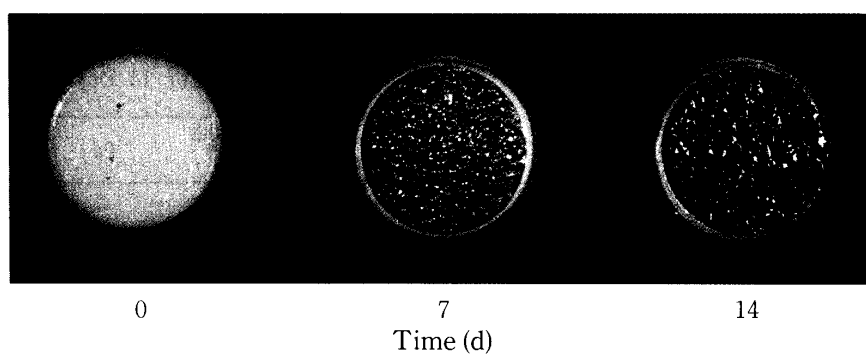


Fig.1. Change in Color of Ointment Mixed Reflap O. and Achromycin O. during Storage at Room Temperature for 14Days

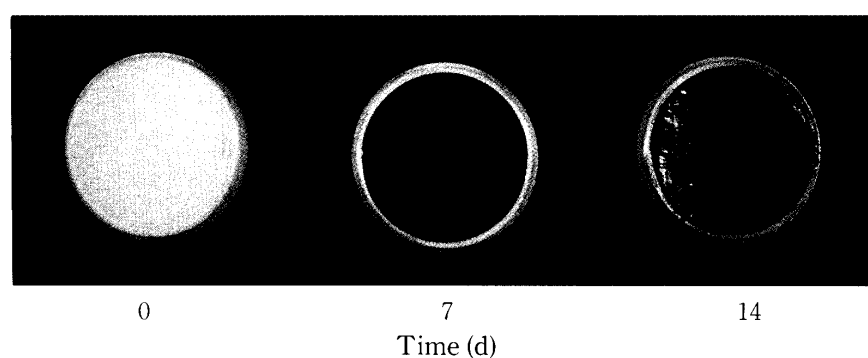


Fig.2. Change in Color of Ointment Mixed Reflap O. and Terramycin O. during Storage at Room Temperature for 14Days

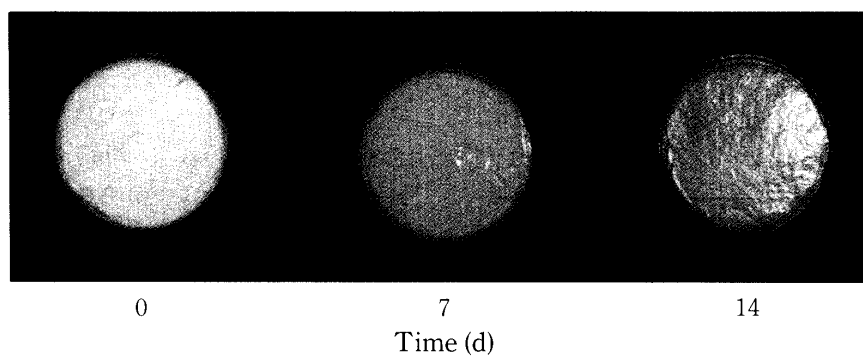


Fig.3. Change in Color of Ointment Mixed Reflap O. and Geben C. during Storage at Room Temperature for 14Days

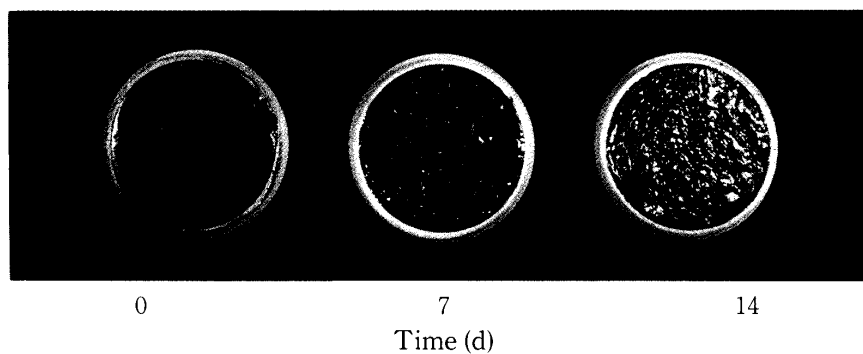


Fig.4. Change in Color of Ointment Mixed Reflap O. and Isodine Gel during Storage at Room Temperature for 14Days

Table 4. Change in Activity of Lysozyme Chloride of Mixed Ointment during Storage at Room Temperature for 14 Days

Ointment Mixed with Reflap Ointment		1d (%)	14d (%)
Achromycin	O.	103	95
Terramycin	O.	101	71
Gentacin	O.	98	99
Panimycin	O.	104	103
Baramycin	O.	98	97
Geben	C.	100	99
Mafatate	C.	95	84
Isodine	Gel	12	15
Rinderon-V	O.	100	100
Eksalb	O.	103	100
Kenacort-A	O.	104	98
Anderm	O.	104	111
Staderm	O.	100	93
Fenazol	O.	96	106

間で失活させるものと考えられた。なお、この他の軟膏との練合においては、塩化リゾチーム活性値の残存率にほとんど低下は認められなかった。

4. 練合対象軟膏の力価、主成分含量の低下

Table 5 に練合後1日、7日及び14日目の練合対象軟膏の力価または含量を、練合直前の力価または含量を100%とした残存率で示した。

マクロマイシン®軟膏と練合した場合、14日間で約10%の力価低下、またテラマイシン®軟膏では練合後7日以後に急速な力価低下を示し、14日間で約20%の力価低下が認められた。またパラマイシン®軟膏では、硫酸フラジオマイシンにおいてはほとんど力価低下は認められなかったが、バシトラシンの力価は1日で約15%、7日で約20%、さらに14日間で約30%と著しい低下を示した。

なお、この他の軟膏との練合においては、力価または含量の低下はほとんど認められなかった。

5. RLO との配合の適否

RLO との配合の適否を判定するにあたり、以下の4項目の条件を設定し、そして練合により4項目のうち1項目にでも該当した軟膏を配合不可とし、またすべての項目に該当しなかった軟膏を配合可とした。

(1)均一な練合が不可能、あるいは性状に大きな変化が認められた場合

Table 5. Change in Potency or Content of Mixed Ointment during Storage at Room Temperature for 14 Days

Ointment Mixed with Reflap Ointment		1d (%)	7d (%)	14d (%)
Achromycin	O.	99	95	89
Terramycin	O.	* 97	97	80
Gentacin	O.	100	100	102
Panimycin	O.	93	92	95
Baramycin	O.	**100	99	100
		*** 85	80	70
Geben	C.	100	100	93
Mafatate	C.	100	100	101
Isodine	Gel	100	96	94
Rinderon-V	O.	99	98	99
Eksalb	O.	100	99	100
Kenacort-A	O.	102	102	100
Anderm	O.	100	100	102
Staderm	O.	101	101	100
Fenazol	O.	100	100	98

* Potency of Oxytetracycline hydrochloride

** Potency of Fradiomycin sulfate

*** Potency of Bacitracin

(2)練合後14日以内に肉眼にて色調変化が認められた場合

(3)塩化リゾチーム活性値の残存率が14日間で10%以上低下した場合

(4)練合対象軟膏の力価または含量の残存率が14日間で10%以上低下した場合

以上の条件にもとづき、RLOとの配合の適否を検討し、その結果をTable 6に示した。○印は配合可、そして×印は配合不可を示している。

RLO との配合が不可の軟膏は、アクロマイシン®軟膏、テラマイシン®軟膏、パラマイシン®軟膏、ゲーベン®クリーム、マファテート®クリーム及びイソジン®ゲルであった。またRLOとの配合が可能な軟膏は、ゲンタシン®軟膏、パニマイシン®軟膏、リンデロン®-V軟膏、エキザルベ®軟膏、ケナコルト®-A軟膏、アンダーム®軟膏、スタデルム®軟膏及びフェナゾール®軟膏という結果であった。そこでこの結果をもとにRLOと配合が可能な各軟膏とを練合し、褥瘡、熱傷を主とする潰瘍皮膚面に適用したところ、RLOを単独で用いた場合に比べ良好な臨床効果が認められた。またRLOと練合不適な軟膏については、RLOと交互に皮膚面に適用する

Table 6. Compatibility of Mixing Re flap® Ointment and Other Kind of Ointment

Ointment Mixed with Re flap Ointment	Uniformity and Spread	Color	Activity of Lysozyme Chloride	Potency or Content of Mixed Ointment	Judgement
Achromycin O.	○	×	○	×	×
Terramycin O.	○	×	×	×	×
Gentacin O.	○	○	○	○	○
Panimycin O.	○	○	○	○	○
Baramycin O.	○	○	○	×	×
Geben C.	○	×	○	○	×
Mafatate C.	×	○	×	○	×
Isodine Gel	○	×	×	○	×
Rinderon-V O.	○	○	○	○	○
Eksalb O.	○	○	○	○	○
Kenacort-A O.	○	○	○	○	○
Anderm O.	○	○	○	○	○
Staderm O.	○	○	○	○	○
Fenazol O.	○	○	○	○	○

方法を採用し、安全かつ有効な軟膏の使用が可能となった。

ところで RLO が配合変化を起こす原因として、主成分同士の化学反応、あるいは軟膏基剤、添加剤との反応が考えられる。RLOの主成分である塩化リゾチームは酵素剤であるため分解し易く、また RLO の基剤は鉱物油系基剤、動植物系基剤及び高級アルコール系基剤の多種混合物であり、しかもポリオキシエチレン系及び脂肪酸エステル系界面活性剤が複雑な配合バランスで添加され乳化状態が安定化されている。このように RLO は主成分の安定性、複雑に配合された基剤の点から配合変化を起こし易い軟膏と推測されるため、RLOを他の軟膏と練合する際には、著者らの実験からも明らかなように、各種検討を要するものと示唆された。

謝辞 本研究に際し、終始ご協力をいただきましたエーザイ株式会社に感謝の意を表します。

文 献

- 1) T. Takaoka, H. Katsuta, S. Ishiki, T. Konishi, *Jpn J. Exp. Med.*, 42 (3), 221 (1972).
- 2) 高橋信博, 向尾正昭, 基礎と臨床, 18(12), 6306 (1984).
- 3) 高橋信博, 深沢一也, 川越清隆, 向尾正昭, 基礎と臨床, 18 (12), 6312 (1984).
- 4) D.S. Brendolan; Proc. 2nd. Int. Symp. Fleming's Lysozyme, Milano, IX, 51 (1961).
- 5) 吉田哲憲, 大浦武彦, 松本敏明, 真部正志, 梅田整, 管野弘之, 本田耕一, 大岩 彰, 熱傷, 14 (1), 46 (1988).
- 6) KH-101 研究班, 西日本皮膚科, 47 (2), 308 (1985).
- 7) 厚生省薬務局審査第二課監修, “日本薬局方外医薬品成分規格”, 薬業時報社, 1986. p. 115.
- 8) 厚生省薬務局審査第二課監修, “日本抗生物質医薬品基準(日抗基)解説”, 薬業時報社, 1986, p. 365.
- 9) 厚生省薬務局審査第二課監修, “日抗基解説”, 薬業時報社, 1986, p. 637.
- 10) 厚生省薬務局審査第二課監修, “日抗基解説”, 薬業時報社, 1986. p. 198.
- 11) 厚生省薬務局審査第二課監修, “日抗基解説”, 薬業時報社, 1986, p. 134.
- 12) 厚生省薬務局審査第二課監修, “日抗基解説”, 薬業時報社, 1986, p. 640.
- 13) 日本公定書協会監修, “第十一改正日本薬局方解説書”, 廣川書店, 1986, C-1619.
- 14) 日本公定書協会監修, “第十一改正日本薬局方解説書”, 廣川書店, 1986, C-1303.