

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
 一般論文
 22(6) 556 — 563 (1996)

口腔用2%エテンザミド軟膏の調製と臨床適用†¹

安野伸浩†², 土屋雅勇†², 木津純子†², 宇津園子†², 長谷川豊†²,
 小野秀樹†², 奥田 理†³, 手島泰治†³
 東京大学医学部附属病院分院薬剤部†²
 東京大学医学部附属病院分院歯科口腔外科†³

Preparation and Clinical Application of 2% Ethenzamide Oral Ointment†¹

NOBUHIRO YASUNO†², MASAO TSUCHIYA†², JUNKO KIZU†², SONOKO UZU†²,
 YUTAKA HASEGAWA†², HIDEKI ONO†², OSAMU OKUDA†³ and YASUHARU TEJIMA†³
 Department of Pharmacy, Branch Hospital, University of Tokyo†²,
 Department of Oral Surgery, Branch Hospital, University of Tokyo†³,

(Received March 22, 1996)
 (Accepted August 9, 1996)

We have already demonstrated that 2% aspirin oral ointment is useful for painful diseases of the oral mucosa, however, the aspirin in the ointment degrades gradually at room temperature. In this study, we investigated the efficiency of the stable salicylic acid derivative ethenzamide, as an agent for such oral ointment.

The consistency, spreadability and stability of 2% ethenzamide oral ointment, which was kept at 5°C, 20°C and 30°C, were determined by penetrometer, spreadmeter and HPLC, respectively.

we also investigated its antinociceptive effect based on the Randall-Selitto paw pressure test in rats, and then compared the findings with the effect of aspirin ointment.

In addition eight patients suffering from oral mucous diseases were treated with this 2% ethenzamide oral ointment, and then the clinical effects of the two ointments were compared.

These experiments indicated that 2% ethenzamide oral ointment was more stable than aspirin oral ointment, however, no significant difference was observed between them except for stability. Therefore, on account of its stability, 2% ethenzamide oral ointment is considered to be more effective than aspirin ointment in the treatment oral mucosal diseases.

Key words — ethenzamide, oral ointment, stability, oral mucosal diseases, hospital preparation, clinical application, Randall-Selitto

†¹ 本研究は日本薬学会第115年会(1995年3月, 仙台)で発表.

†^{2,3} 東京都文京区目白台3-28-6; 3-28-6, Mejirodai, Bunkyo-ku, Tokyo, 112 Japan

緒 言

著者らは、既にアスピリン軟膏について検討を行い、アスピリン軟膏が帯状疱疹後神経痛や慢性関節リウマチなどの鎮痛薬として臨床上有効であることを明らかにしてきた^{1, 8)}。そして、さらに口腔粘膜疾患における疼痛に適用するため、基剤に改良を加えて口腔用軟膏を調製し、安定性および臨床効果などについて検討した。その結果、口腔用アスピリン軟膏が口腔内アフタ性潰瘍などによる疼痛を抑え、臨床上有用性が高いことが明らかになったが、アスピリンの安定性に問題があることが判明した⁹⁾。

そこで今回、同等以上の鎮痛効果を持ち、より安定性の高い製剤の調製を試み、同じサリチル酸系の鎮痛薬の一つであるエテンザミドに着目して、口腔用2%エテンザミド軟膏を調製し、薬剤学および臨床的検討を行った。

実 験 の 部

1. 試料

エテンザミド(岩城製薬)を主薬とし、軟膏基剤は既に口腔用アスピリン軟膏で報告⁹⁾したプラスチックベース(大正製薬)を用い、口腔内粘着剤としてカルメロースナトリウム(和光純薬)を使用した。その他の試薬は試薬特級(和光純薬)を用いた。

2. 口腔用2%エテンザミド軟膏の調製方法

エテンザミド原末2.0gに、乳鉢・乳棒を用いプラスチックベース適量を徐々に加え十分に練合した後に、カルメロースナトリウム20.0gを加え、さらにプラスチックベースで全量を100.0gとし十分に練合し、全質均等とした。なお、軟膏中の主薬の含量均一性の確認に関しては顕微鏡(オリンパスシステム生物顕微鏡, Model BHS)により軟膏中のエテンザミドの分散性および気泡の有無について観察した。顕微鏡倍率は100倍を使用した。

3. 製剤学的検討

調製した直後の口腔用2%エテンザミド軟膏の

稠度、展延性および軟膏中のエテンザミドの含量の測定を行った。さらに軟膏をプラスチック製容器に入れ、5℃、20℃、30℃の各温度で保存し、1日後、7日後、14日後、21日後および28日後の稠度、展延性、含量の経時変化を求めた。なお含量については56日後まで測定した。

3-1. 稠度(針入度)¹⁰⁾

測定にはペネトロメーター(JIS規格、離合社)を使用した。稠度は、針が軟膏中に垂直に進入した5秒後の値を読みとり、10回の平均値より求めた。

3-2. 展延性¹¹⁾

スプレッドメーター(JIS規格、離合社)を使用し10秒後から1000秒後における軟膏の拡がりの直径を測定し、3回の平均値より展延性を求めた。

3-3. 軟膏中のエテンザミドの安定性

調製直後から56日後までの軟膏中におけるエテンザミドの含量を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて測定した。軟膏20mgを正確に秤り、イソプロパノール9mlおよび内標準物質としてサリチル酸を0.6mg含むイソプロパノール溶液1mlを加え10分間ずつ2回超音波処理し、抽出液500μlに蒸留水500μlを加え十分に混合した後、Dismic 3JPのフィルターでろ過し、このろ液30μlをHPLCに注入した。エテンザミドの含量は内標準物質とのピーク高さ比より得られた検量線を用いて4回の平均から算出した。なお、各時間における残存率は、調製直後におけるエテンザミドの含量を100%として補正して算出した。

HPLCは、NSI-33Rポンプ(アトー)に逆相用カラム(TSK ODS 80TM, 4.6×150mm, 東ソー)、試料注入器KHP-UI-130A(協和精密)、紫外吸光検出器SPD-2A(島津製作所)、記録計HITACHI 561 Recorder(日立)などの機器を接続組み合わせで行った。測定条件は、カラム温度は室温とし、溶離液はアセトニトリル-水=35:65(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)とし

た. 流速は 1 ml/min, 検出波長は 290nm とした.

4. 口腔粘膜付着時間の測定

口腔内に潰瘍などのない当院薬剤師 11 名をパネラーとして口腔用 2% エテンザミド軟膏 0.05g を頬粘膜に塗布し, その軟膏が消失する時間をパネラーの肉眼的観察により測定し 3 回の平均値を求めた. なお, 塗布中は飲食を禁止したが会話などの制限はしなかった.

5. 鎮痛試験

体重 200~230g の 6 週令 Wistar 系雄性ラット (NRC 榛名) を使用し, Randall-Selitto 式圧刺激鎮痛効果測定装置 (Ugo Baile) を用いてラット後肢加圧法 (Randall-Selitto 式)¹²⁾ に従い疼痛閾値を測定した.

あらかじめ疼痛閾値を測定した 12 匹のラットの左後肢の足蹠皮下に 20% 乾燥酵母 (アサヒビール-田辺) 生食懸濁液 0.1ml を投与し炎症性足浮腫を惹起させた. 浮腫が落ちついた注射 7 日後に,

再び疼痛閾値を測定し, 閾値の平均値を揃えた各群 4 匹のラットの左後肢に口腔用 2% エテンザミド軟膏, 口腔用 2% アスピリン軟膏, コントロールとして口腔用軟膏基剤をそれぞれ 1g ずつ塗布し, 脱脂綿をかぶせた後ナイロン布で覆い絆創膏で固定した. 1 時間ごとに取り外し疼痛閾値を測定した後, 同様に軟膏を塗布して密封し, 5 時間後までの疼痛閾値を測定し, 軟膏塗布前の疼痛閾値に対する比を求めた. 測定は実験者が軟膏の種類を知らない状態で行った.

6. 臨床試験

予試験的な臨床試験において同様の調製法により 1%, 2%, 5% の濃度の口腔用エテンザミド軟膏と偽薬の 4 種類の軟膏を調製し患者に使用した結果, 1% の軟膏製剤は 2% の軟膏製剤に比べて鎮痛効果持続時間が短いこと, 5% の軟膏製剤は 2% の軟膏製剤と同じ程度の鎮痛効果持続時間であったことより, 2% の軟膏が妥当であると判

Table 1. Pain Assessment Scoring System

5-Point scale for pain relief assessment (A) (measured at 30 min after application)

severe pain	→	no pain	(4)
severe pain	→	tenderness	(3)
moderate pain	→	no pain	(3)
severe pain	→	slight pain	(2)
moderate pain	→	tenderness	(2)
slight pain	→	no pain	(2)
severe pain	→	moderate pain	(1)
moderate pain	→	slight pain	(1)
slight pain	→	tenderness	(1)
tenderness	→	no pain	(1)
no change			(0)
increase of pain			(0)

Rank-ordered point for duration of action (C)

over 5 hrs	(3)
over 3 hrs	(2)
less than 3 hrs	(1)
less than 1 hrs	(0)

Grades of global analgesic effect (value of A + B + C)

remarkably improved	8~10	+++
moderately improved	5~7	++
slightly improved	3,4	+
not effective	0~2	-

Rank ordered point for appearance time (B)

within 10min after application	(3)
within 20min after application	(2)
over 20 min after application	(1)
not effective forever	(0)

断した。

臨床効果の判定は、平成6年6月より平成7年2月までに、アフタ性潰瘍などの口腔粘膜疾患による疼痛を主訴として当院歯科口腔外科外来を受診した患者8名を対象患者とし、1回量として口腔用2%エテンザミド軟膏0.1~0.3gを口腔内に塗布した。判定方法は、齋藤らの薬効評価基準¹³⁾に基づいて歯科口腔外科医師が面接調査を行い判定した (Table 1)。臨床試験にあたり、あらかじめすべての患者には十分な説明を行い文書による承諾を得た。

結果および考察

1. 軟膏の調製および顕微鏡による観察

調製した口腔用2%エテンザミド軟膏を顕微鏡下で観察した結果、主薬および粘着剤は均一に分散し、気泡もほとんど認められなかった (Fig. 1)。

2. 稠度

Fig. 2に稠度の測定結果を示した。一般に軟膏の使用上の最適稠度は、200~240 (1/10mm)、眼軟膏では240(1/10mm)前後 (20°C) という報告があるが¹⁴⁾、本軟膏は5°Cで約300 (1/10mm)、20°Cで約320 (1/10mm)、30°Cで約340 (1/10mm)

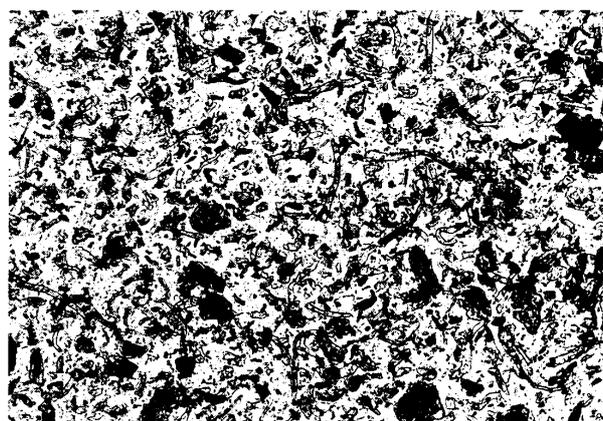


Fig. 1. Photograph of 2% Ethenzamide Oral Ointment (×100)

の値を示していることより少し柔らかいことがわかる。しかし、これは適応部位が軟膏を塗布しにくい口腔粘膜ということを考慮すると適当な稠度であると考えられる。なお、各保存条件下で1日後から28日後までほとんど経時的变化は認められなかった。

3. 展延性

Fig. 3に28日後における測定結果を示した。各保存条件下においていずれの軟膏とも Y 切片は2.674~2.800cm、その傾きは0.104~0.164cm/secの値を示し、これらの値は、臨床使用に適すると報告されている皮膚用軟膏剤の値¹¹⁾と比較し

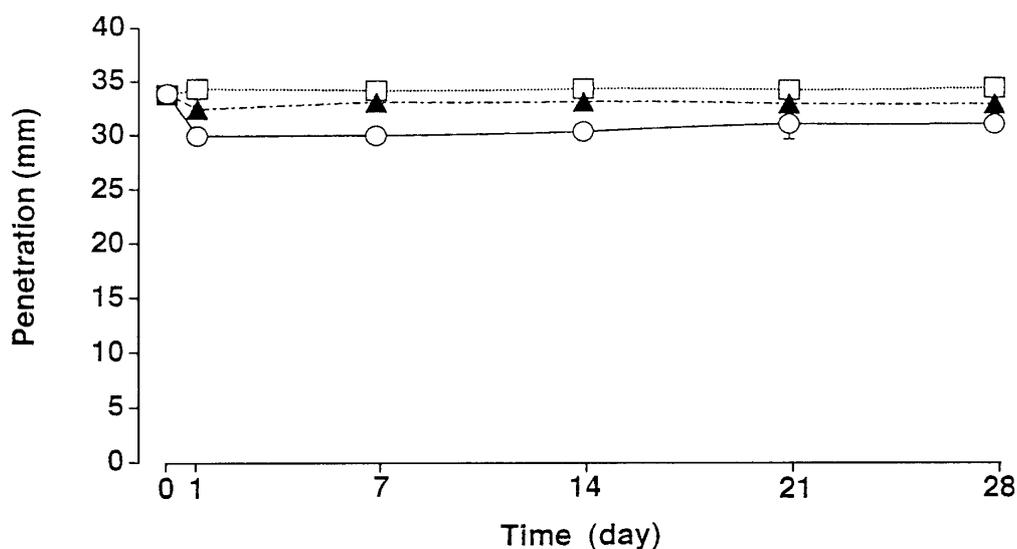


Fig. 2. Consistency of 2% Ethenzamide Oral Ointment at 5°C, 20°C and 30°C

The measurement was made with a penetrometer.

○-○ : at 5°C, ▲-▲ : at 20°C, □-□ : at 30°C

Each point represents mean ± S. D., n=10.

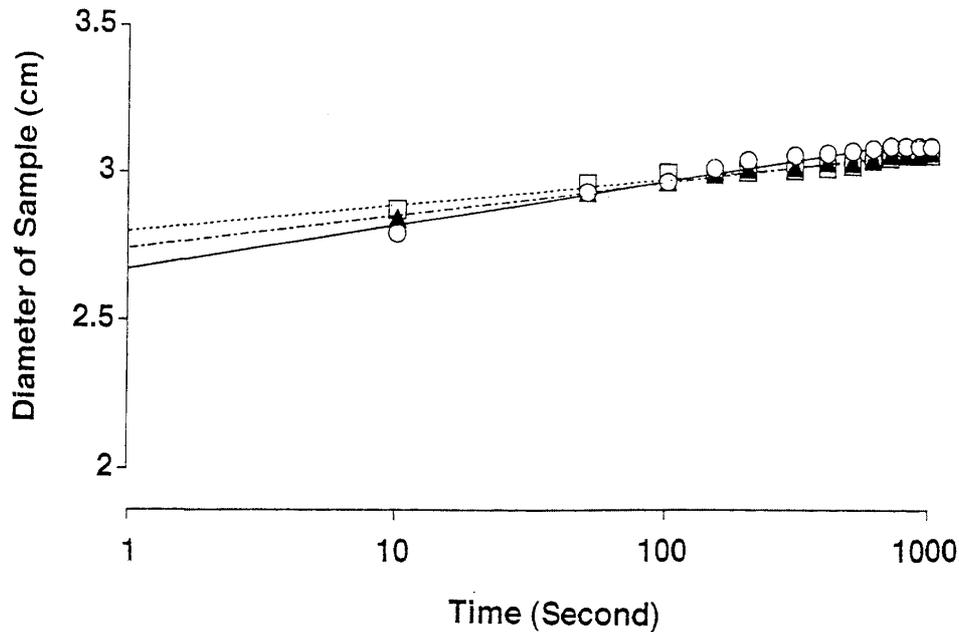


Fig. 3. Spreadability of 2% Ethenzamide Oral Ointment at 5°C, 20°C and 30°C

The measurement was made with a spreadmeter.

○-○ : at 5°C, $Y=0.164 \log X+2.674$, $r=0.984$

▲-▲ : at 20°C, $Y=0.127 \log X+2.744$, $r=0.995$

□-□ : at 30°C, $Y=0.104 \log X+2.800$, $r=0.986$

Each point represents mean \pm S. D., $n=3$.

てもその範囲内であった。なお、各保存条件下において調製直後から28日後まで経時的な変化は認められなかった。

4. 安定性

Chart 1に口腔用2%エテンザミド軟膏中のエテンザミドと内標準物質サリチル酸のクロマトグラムを示した。保持時間は、エテンザミドが4.2分、サリチル酸が5.8分であった。

Fig. 4に各保存条件下における56日後までのエテンザミドの残存率を示した。口腔用2%アスピリン軟膏は、30°Cにおいて主薬であるアスピリンの含量の低下が認められた⁹⁾が、口腔用2%エテンザミド軟膏は30°Cにおいても56日後まで経時的な変化は認められず、室温で十分安定性が保たれることが示唆された。なお、軟膏中のエテンザミドが加水分解してサリチル酸を生じないことを確認した。

5. 口腔粘膜付着時間の測定

Fig. 5に口腔粘膜付着時間の測定結果を示し

た。11名による粘膜付着時間の平均は 47.1 ± 23.3 (SD) 分で、既に報告した口腔用2%アスピリン軟膏⁹⁾の 43.0 ± 12.7 (SD) 分とほぼ同様であった。

口腔粘膜疾患のある患者と今回測定した口腔内にアフタ性潰瘍などのないパネルーでは、前者の方が接触痛のため口腔内を安静に保つ可能性が高く、会話や咀嚼などによる口腔内運動量が少なくなるため、付着時間がさらに長くなることが示唆されるが、口腔内の唾液量の影響なども今後考慮しなければならない問題であると考えられる。

6. 鎮痛試験

Fig. 6に示すように、口腔用軟膏基剤のみを塗布した群は疼痛閾値の上昇が見られず、鎮痛効果は認められなかった。しかし、口腔用2%アスピリン軟膏と口腔用2%エテンザミド軟膏を塗布した群は、軟膏塗布前に比べて閾値上昇が認められ、1時間後にはほぼ20%ビール酵母生食懸濁液を皮下注する前の値までもどっていることから、

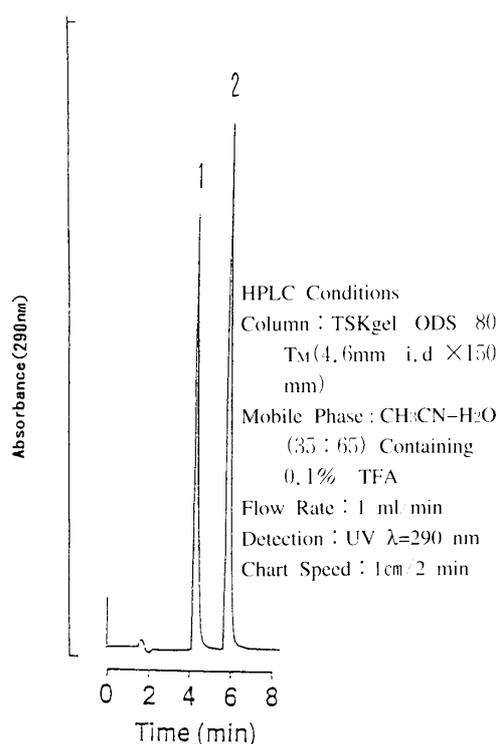


Chart 1. Chromatogram of Ethenzamide in the 2% Ethenzamide Oral Ointment by HPLC

1 : Ethenzamide
 2 : Salicylic Acid

疼痛を緩和しているものと考えられた。口腔用軟膏基剤と口腔用2%アスピリン軟膏、口腔用2%

エテンザミド軟膏は、それぞれ t-検定 ($p < 0.05$) により有意差が認められたが、口腔用2%アスピリン軟膏と口腔用2%エテンザミド軟膏の両者間において有意差は認められなかった。

以上より、Randall-Selitto 法において口腔用2%アスピリン軟膏と口腔用2%エテンザミド軟膏の鎮痛効果はほぼ同等であることが明らかとなった。

7. 臨床試験

Table 2 に示すように、鎮痛効果は軟膏塗布後5~30分で現れ、効果持続時間は2~5時間であった。臨床効果の判定は著効5名、有効3名であり、口腔粘膜疾患における疼痛を比較的早期に改善できた。また、発疹、発赤などの副作用は認められなかった。この結果は既に報告している口腔用2%アスピリン軟膏⁹⁾ とほぼ同等の臨床結果であった。よって口腔用2%エテンザミド軟膏は、局所投与によって速効性で持続時間も長く、有用性の高い軟膏であると考えられた。

以上の結果より、今回新規に調製した口腔用2%エテンザミド軟膏は、物性試験、鎮痛試験、臨床効果において、口腔用2%アスピリン軟膏とほ

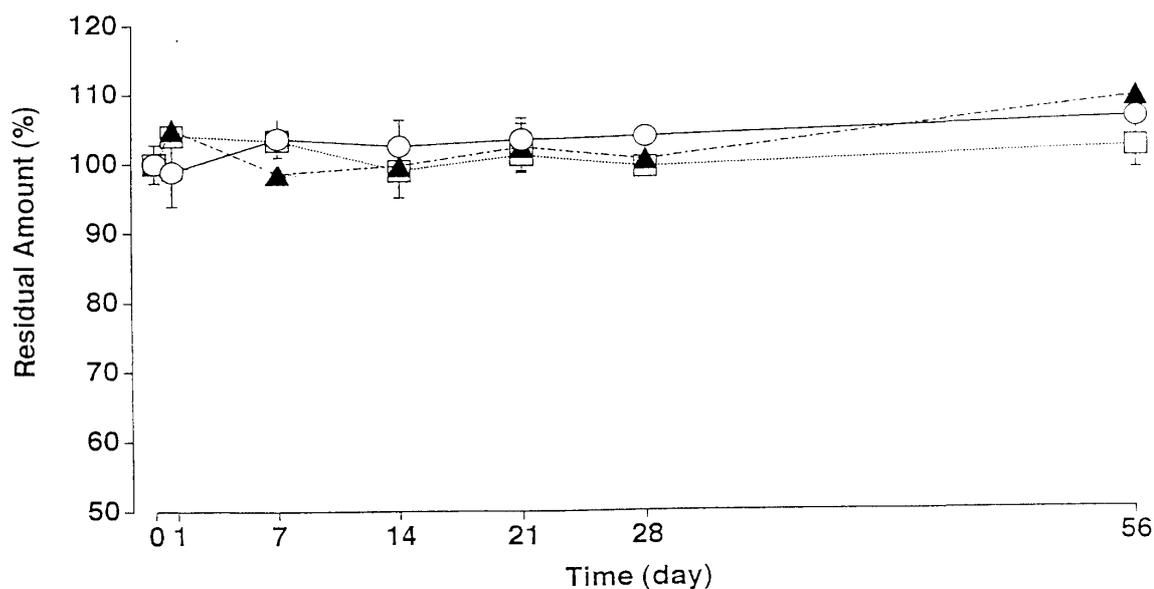


Fig. 4. Stability of Ethenzamide in 2% Ethenzamide Oral Ointment at 5°C, 20°C and 30°C

The determination was made by HPLC.

○-○ : at 5°C, ▲-▲ : at 20°C, □-□ : at 30°C

Each point represents mean ± S. D., n = 4.

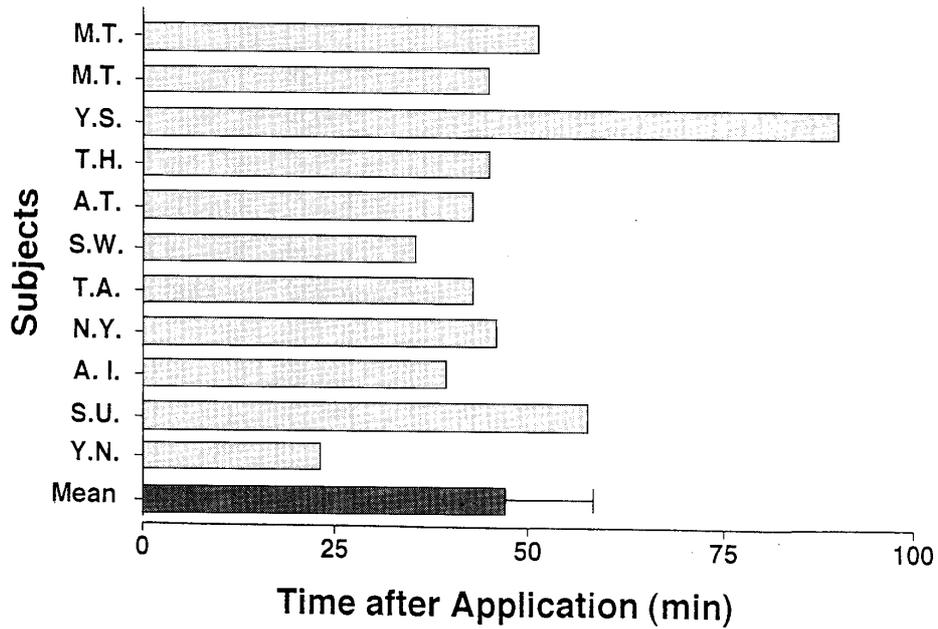


Fig. 5. Adhesion Time of 2% Ethenzamide Oral Ointment
A bottom bar represents mean± S. D., n=11.

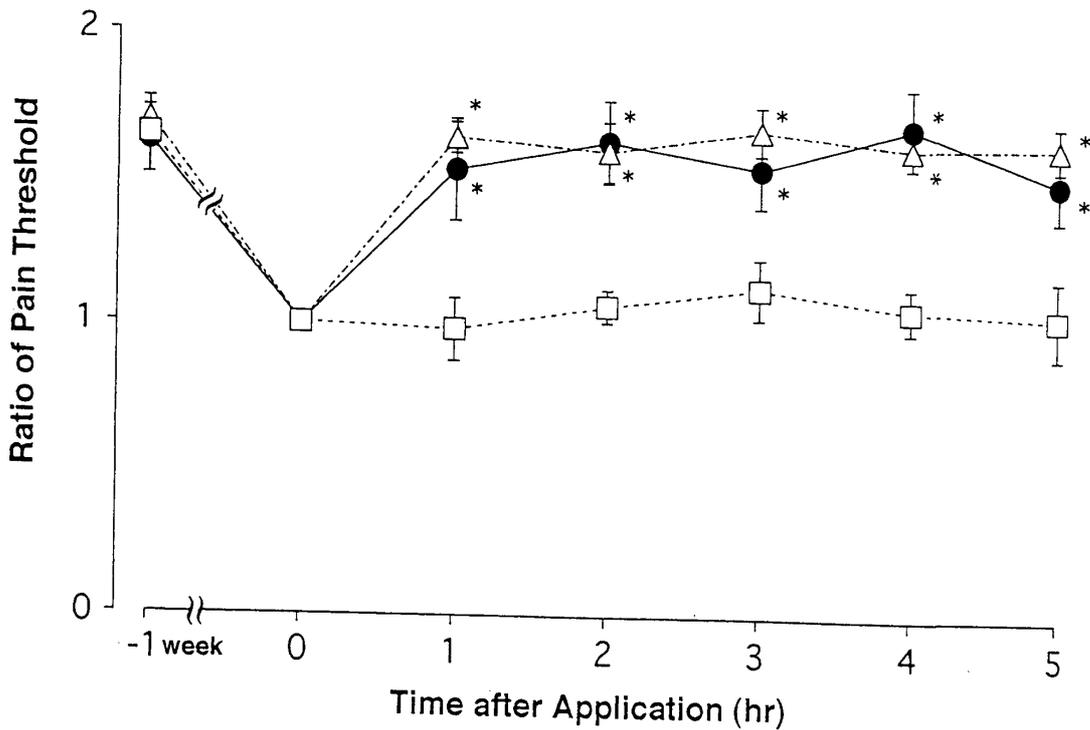


Fig. 6. Analgesic Effect of 2% Ethenzamide and 2% Aspirin Oral Ointments
●-●: 2% Ethenzamide Oral Ointment
△-△: 2% Aspirin Oral Ointment
□-□: Control
Each point represents mean± S. D., n=4. *p<0.05

ば同様な結果が得られ、さらに、口腔用2%アスピリン軟膏の欠点である安定性において優れた軟膏であると考えられた。口腔粘膜疾患に対して原

因治療の重要性はもちろんであるが、疼痛を早期に緩和することは、患者の日常生活の改善を図ることであり、QOLの向上からも重要である。鎮

Table 2. Clinical Effects of 2% Ethenzamide Oral Ointment on Oral Mucous Diseases

Pt. (Sex, Age)	Disease	Inhibitory Effect on Analgesia	Appearance Time (min)	Duration of Action (h)	Clinical Effect
K. M (F, 70)	ulcerative stomatitis	moderate pain →tenderness	5~10	4~5	+++
S. S (F, 66)	decubital ulcer	slight pain →no pain	5~10	2~3	++
K. M (F, 59)	aphthous ulcer	severe pain →tenderness	5~10	2~3	+++
J. N (F, 52)	decubital ulcer	slight pain →no pain	30	4~5	++
M. O (F, 64)	aphthous ulcer	moderate pain →no pain	15~20	4~5	+++
K. K (F, 41)	aphthous ulcer	severe pain →no pain	5~10	2~5	+++
T. S (F, 48)	aphthous ulcer	slight pain →no pain	15~20	4~5	++
R. Y (F, 70)	aphthous ulcer	slight pain →no pain	5~10	4~5	+++

+++ : remarkably improved (8~10)

++ : moderately improved (5~7)

痛を目的とした市販の非ステロイド系口腔用軟膏が少ない中で、安定性、鎮痛効果の高い口腔用2%エテンザミド軟膏は臨床上有用性が高いと考えられる。

参 考 文 献

- 1) 土屋雅勇, 塚本幸恵, 宇津園子, 今井一洋, 平石禎子, 阿部幸枝, 花岡一雄, 病院薬学, 15, 404-408 (1989).
- 2) 土屋雅勇, 塚本幸恵, 今井一洋, 平石禎子, 花岡一雄, 山村秀夫, 病院薬学, 17, 335-340 (1991).
- 3) 平石禎子, 花岡一雄, 阿部幸枝, 土屋雅勇, 今井一洋, 山村秀夫, 第28回日本麻酔学会関東甲信越地方会要旨, p.27 (1988).
- 4) 平石禎子, 芦沢直文, 花岡一雄, 阿部幸枝, 土屋雅勇, 宇津園子, 塚本幸恵, 今井一洋, 山村秀夫, 第10回日本疼痛学会要旨, p.3 (1988).
- 5) 奥田理, 大橋克巳, 横溝正幸, 高橋美彦, 手島泰治, 土屋雅勇, 今井一洋, 日本口腔診断学会雑誌, 5, 355-360 (1992).
- 6) 塚本幸恵, 宇津園子, 土屋雅勇, 今井一洋, 平石禎子, 花岡一雄, 病院薬学, 17, 198-203 (1991).
- 7) 土屋雅勇, 安野伸浩, 渡辺茂和, 小野秀樹, 神田進, 今井一洋, 病院薬学, 20, 502-508(1994).
- 8) O. Okuda, Y. Tejima, M. Tsuchiya, H. Ono and K. Imai, *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, 21, 175-184 (1995).
- 9) K. Imai, M. Tsuchiya, S. Watanabe, N. Yasuno, M. Yokomizo, Y. Takahashi and Y. Tejima, *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, 18, 496-499(1992).
- 10) 宮崎順一, 篠崎昭一, 神蔵一雄, 薬剤学, 20, 42-46 (1960).
- 11) 石崎智子, 藤丸千穂, 高野正彦, 日本病院薬剤師会雑誌, 20, 955-958 (1984).
- 12) Randall, L.O. and Selitto, J.J., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 111, 409-419 (1957).
- 13) 齋藤毅, 浅井康宏, 池田克巳, 大野利子, 河野篤, 酒泉和夫, 長谷川紘司, 檜垣旺夫, 古屋英毅, 松本章, 渡貫健, 小森規雄, 有泉実, 歯薬療法, 9, 39-48 (1990).
- 14) 永瀬一郎, “調剤指針注解”, 薬事日報社, 東京, 1992, pp.478-483.