1.5% 塩化リゾチームドライシロップの配合変化 (散剤の場合)*¹

永谷 薫, 大石輝雄, 品川龍太郎, 岩崎 晋

マツダ株式会社マツダ病院薬局*²Compatibility of 1.5% Lysozyme Chloride
Dry Syrup with Powders*¹

KAORU NAGATANI, TERUO OOISHI,

RYUTARO SHINAGAWA, SUSUMU IWASAKI

Pharmacy Section, Mazda Hospital of Mazda Co., Ltd.*²

(Received July 12, 1984)

Compatibility tests of 1.5% lysozyme chloride dry syrup with 59 other drugs were made. 3 g of a powdered lysozyme preparation was mixed with 1/2 to 1/3 of daily dose of each drug, and wrapped in polyethylene glassine or polyethylene sheets. Each test was continued over 28 days under 3 different conditions ($5\pm1^\circ\text{C}$, RH 45~50%; $25\pm2^\circ\text{C}$, RH 70~75%; $30\pm1^\circ\text{C}$, RH 90~92%) to check changes in appearance and lysozyme activity.

Very little change was observed in the tests made under the $25\pm2^\circ\text{C}$ condition, but the possibility remains that the lysozyme activity may decrease when mixed with Vibramycin dry syrup, Panacid dry syrup or Baktar Granules. Although there may be no change in appearance, care must be exercised when the lysozyme preparation is compounded with aspirin, sulpyrine and alkaline agents, because the compounds may lose their lysozyme activity.

Keywords—compatibility; lysozyme chloride dry syrup; appearance; lysozyme activity

前報¹⁾において1.5% 塩化リゾチームドライシロップ (以下, 1.5% Ly. D.S. と略称) を水剤として調剤した場合, 長期投薬を避ける方が望ましいことを指摘した。一方, 散剤とした場合の配合変化は一般に少ないとされている。今回, 著者らは本剤を散剤と配合した時の配合性について検討したので報告する。

実 験 方 法

1. 検体調製

前報と同一ロットの1.5% Ly. D.S. 3 gと配合が予想される医薬品59品目の1日常用量の $1/2\sim 1/3$ 量 (表1参照) を乳鉢内で軽く研和混合後, ポリエチレンラミネ

ートグラシン紙 (小西医療器製, ポリグラシン紙), または中庄ポリエチレン紙 (晃永商事製, ポリエチレン紙) にて包装し検体とした。なお配合薬単味の検体も同様に調製し対照とした。

2. 保存条件

上記の各検体を投薬時と同様, 薬袋に入れ, 久保ら²⁾の保存条件に準じて次の3条件下に保存し, 一定期間毎に外観とリゾチーム活性変化について調べた。

- A. 最良条件; $5\pm1^\circ\text{C}$, RH 45~50% (冷蔵庫内に薬袋を保存)
- B. 中間条件; $25\pm2^\circ\text{C}$, RH 70~75% (恒温室に置いた食塩飽和液入りのデシケーター内に薬袋を保存)
- C. 最悪条件; $30\pm1^\circ\text{C}$, RH 90~92% (恒温器中に置いた硝酸カリ飽和液入りのデシケーター内に薬袋を保存)

3. リゾチーム活性の測定

各検体1包の内容物を取り出し, 0.1 M リン酸水素ナ

*¹ 本報を「塩化リゾチーム製剤の配合変化」第2報とする。第21回日本薬学会中国四国支部大会で発表。

*² 広島県安芸郡府中町青崎南 2-15; 2-15, Aosaki Minami, Fuchu-cho, Aki-gun, Hiroshima, 735 Japan

表 1. 配合薬と配合量

配 合 薬 品 名	配合量(g)	配 合 薬 品 名	配合量(g)
<u>中枢、末梢神経系用薬</u>		重質酸化マグネシウム〔カマグ〕	0.5
フェノバル10倍散	1.0	ビオフェルミン	1.0
ポンタール細粒	0.5	エンテロンR	1.0
フェナセチン	0.5	<u>ホルモン剤</u>	
アスピリン	1.5	ブレドニゾロン散 (タケダ)	1.0
スルピリン	0.5	<u>ビタミン剤</u>	
ナバセチン細粒	0.5	強力ビスラーゼ末 (1%)	1.0
セデスG	1.0	パントシン5倍散	1.0
ブチロン	1.0	調剤用パンヒタン末	1.0
セレナール散 (1%)	0.5	ワッサーV顆粒	1.0
ソナコン細粒	0.5	<u>滋養強壮変質剤</u>	
レスミット細粒 (1%)	1.0	リン酸水素カルシウム〔リンカル〕	1.0
アタラックスP10倍散	0.5	<u>血液及び体液用剤</u>	
幼児用PL顆粒	3.0	アドナ (AC-17) 10倍散	0.5
バルピン細粒	0.5	トランサミンG	1.0
<u>アレルギー用薬</u>		<u>抗生物質製剤</u>	
ペリアクチン100倍散	0.5	グラシンパルミテートD.S.	6.0
タベジール散 (0.1%)	1.0	サワシリン細粒	6.0
<u>循環器官用薬</u>		バストシリン細粒	6.0
アンナカ	0.5	シンクルD.S. (200)	4.0
カフェイン	0.5	セブチコールD.S.	6.0
コルフィリン	0.5	ケフラル細粒小児用	6.0
<u>呼吸器官用薬</u>		セフロD.S.	6.0
リン酸コデイン100倍散	2.0	エリスロシンD.S. (W)	6.0
フスタギン末	1.0	ホスミシンD.S. (400)	4.0
塩酸メチルエフェドリン散	1.0	ビブラマイシンD.S.	3.0
イノリン散	0.5	カナマイシンD.S. (明治)	4.0
アスベリン散	0.5	コンビベニックス粒 (200)	6.0
ベラチンドライシロップ	1.0	バイシリンG倍散 (万有)	4.0
ビスルボン錠 (5錠/g)	1.0	<u>化学療法剤</u>	
フスタゾール散	0.5	スルキシン末	0.5
<u>消化器官用薬</u>		シノミン	0.5
ジアスターゼ	1.0	パナシッドD.S.	3.0
オルガナーゼ	1.0	バクタ顆粒	2.0
乾燥水酸化アルミニウムゲル〔アルミゲル〕	0.5		
炭酸水素ナトリウム〔重曹〕	1.0		

D.S. : ドライシロップ [] 内は略称名

配合量: 1.5%塩化リゾチームD.S. 3.0gとの配合量

トリウム液 (pH 4.5) を加えて 100 ml とする。さらに本液をリン酸塩緩衝液 (pH 6.2) で 1000 倍に希釈し、これを試料液 (塩化リゾチーム 0.45 μ g/ml) として前報と同じ方法でリゾチーム活性を算出した。

4. 試験期間, 外観変化判定基準

いずれも前報に従った。

実験結果と考察

本実験においては配合薬単味と配合検体の変化がほぼ一致するか、または配合検体の変化の方が先行するため単味変化の表示を省略した。またリゾチーム活性測定用の試料液は、まず食後に服用されることを仮定して、食後の胃の pH といわれる³⁾ pH 4.5 のリン酸水素ナトリウム溶液とし、さらに塩化リゾチームの至適 pH 6.2⁴⁾ に調製した。

1. 中間条件下での変化

ポリグラシン紙包装の各検体を中間条件下に保存した

結果、1.5% Ly. D.S. 単味は何らの変化も示さなかったが、表 2 に示した 17 検体に変化 (疑わしい場合も含む) が認められた。すなわち レスミット細粒で 14 日目に、重曹で 21 日目に色調の変化を示し、また試験期間内で残存活性が 85% 未満となったのは 6 検体であった。その他の 9 検体は湿潤による + または $\pm$ 変化のみであった。

次にこれら 17 品目の検体を防湿性にすぐれたポリエチレン紙⁵⁾ 包装とし、同条件下で配合変化を調べた結果、レスミット細粒、および重曹で上記と同様に色調が変化した。しかし他の検体は湿潤、経時的活性低下等、いずれの変化も認められなかった。

2. 最良条件下での変化

中間条件下、ポリグラシン紙包装で変化のみられた 17 検体について、最良条件下、ポリグラシン紙包装での配合試験を行った。パナシッド D.S. とバクタ顆粒の 2 品目で残存活性 85% 未満を示した以外は何らの変化も認

表 2. 中間条件 (25 $\pm$ 2°C, RH 70~75%) 下, ポリグラシン紙包装による配合試験で変化した検体

配合薬品名	直後	7 日	14 日	21 日	28 日	配合薬品名	直後	7 日	14 日	21 日	28 日
スルピリン	— 103	— 106	— 100	$\pm$ (W) 91	$\pm$ 89	シングル D.S.	— 100	— 105	$\pm$ (W) 96	$\pm$ 98	$\pm$ 93
レスミット細粒	— 101	— 103	+ (C) 105	+ 100	+ 98	セフロ D.S.	— 103	— 98	$\pm$ (W) 94	$\pm$ 93	$\pm$ 74
P L 顆粒	— 88	— 85	— 87	— 88	$\pm$ (W) 88	エリスロシン D.S.	— 97	— 97	— 103	$\pm$ (W) 91	$\pm$ 87
アルミゲル	— 102	— 98	— 96	$\pm$ (W) 88	$\pm$ 85	ビブラマイシン D.S.	— 86	— 85	$\pm$ (W) 84	$\pm$ 85	$\pm$ 80
重 曹	— 99	— 100	$\pm$ (C) 103	+ 99	# 93	カナマイシン D.S.	— 95	— 97	$\pm$ (W) 88	$\pm$ 85	$\pm$ 82
ワッサー V 顆粒	— 100	— 98	— 110	— 95	$\pm$ (W) 95	コンビペニックス粒	— 100	— 92	$\pm$ (W) 82	$\pm$ 88	$\pm$ 74
グラシンパルミテート D.S.	— 102	— 110	$\pm$ (W) 102	$\pm$ 100	+ 93	パナシッド D.S.	— 81	— 78	$\pm$ (W) 80	$\pm$ 70	$\pm$ 60
サワシリン細粒	— 102	— 101	$\pm$ (W) 95	$\pm$ 106	$\pm$ 101	バクタ顆粒	— 75	— 69	$\pm$ (W) 72	$\pm$ 70	$\pm$ 62
バストシリン細粒	— 101	— 107	$\pm$ (W) 92	$\pm$ 96	+ 96						

上段: 外観 下段: リゾチーム活性 (W): 湿潤 (C): 変色

—: 変化なし $\pm$: 変化の有無が疑わしい +: 変化しているが投薬可能 #: 変化が著しく投薬不可

められなかった。

3. 最悪条件下での変化

A. ポリグラシン紙包装の場合

中間条件下ではほとんどの検体に顕著な変化が認められなかったために、全検体について最悪条件下、ポリグラシン紙包装での配合試験を行った。しかし対照の 1.5 % Ly.D.S. 自体14日目に湿潤したため本条件下での試験期間を14日間とし、その間にリゾチーム活性が低下した検体 (19品目) のみを表3に示した。これらの検体の

外観変化はリゾチーム活性低下を伴っているが、その他の検体については活性低下はなくても湿潤が著しく、14日間の保存に耐え得る検体は14品目 (フェナセチン、ナパセチン細粒、セデスG、セレナール散、ソナコン細粒、ベリアクチン散、タベジール散、コルフィリン、フスタギン末、プレドニン散、パントシン散、トランサミンG、スルキシム末、シノミン) のみであった。したがって本条件下での保存は7日間が限度と考えられる。

B. ポリエチレン紙包装の場合

表 3. 最悪条件 (30±1°C, RH 90~92%) 下、ポリグラシン紙包装による配合試験でリゾチーム活性が低下した検体

配合薬品名	直後	7 日	14 日	配合薬品名	直後	7 日	14 日
アスピリン	— 101	±(W) 76	± 65	セブチコールD.S.	— 95	±(W) 82	± 70
スルピリン	— 103	±(W) 68	± 42	ケフラール細粒	— 92	±(W) 93	± 73
アンナカ	— 101	±(W) 94	± 79	セフロD.S.	— 103	±(W) 84	± 70
イノリン散	— 102	— 99	±(W) 76	エリスロシンD.S.	— 97	±(W) 87	± 82
アルミゲル	— 102	— 88	±(W) 68	ビブラマイシンD.S.	— 86	±(W) 77	± 58
重 曹	— 99	±(C) 80	± 42	カナマイシンD.S.	— 95	±(W) 86	± 68
カ マ グ	— 104	— 74	±(C) 68	コンビベニックス粒	— 100	±(W) 84	± 79
パンビタン末	— 101	±(C) 87	± 70	パナシッドD.S.	— 81	±(W) 57	± 43
強力ビスラーゼ末	— 103	±(W) 94	± 77	バクタ顆粒	— 75	±(W) 64	± 22
ワッサーV顆粒	— 100	±(W) 88	± 67				

上段：外観 下段：リゾチーム活性 (W)：湿潤 (C)：変色

—：変化なし ±：変化の有無が疑わしい +：変化しているが投薬可能

±：変化が著しく投薬不可

ポリグラシン紙包装ではほとんどの検体において湿潤が著しかったのでさらにポリエチレン紙包装による28日間の経時変化を調べた。その結果、表4に示した18品目の検体でリゾチーム活性低下が認められた。外観変化についてはポリグラシン紙包装に比較して約1週間程度遅く現れ、14日以内に残存活性 85% 未満を示したのは10検体であった。またポリグラシン紙包装時にリゾチーム活性低下が認められたイノリン散、強力ビスラーゼ末検体は28日間保存可能となった。しかしアスピリン、スルピリン、アルミゲル、およびカマグ等は、外観変化がわずかであったもリゾチーム活性低下が著しいため投薬上その配合と投薬日数には注意する必要がある。

なお、本条件下での配合不適は4品目（重曹、パンビタン末、パナシッド D.S.、バクタ顆粒）、7日間以内であれば投薬可能と判定されたのは12検体（アスピリン、

スルピリン、レスミット細粒、アンナカ、ジアスターゼ、オルガナーゼ、アルミゲル、カマグ、ワッサーV顆粒、シンクル D.S.、ケフラール細粒、コンビベニックス粒）であった。一方、他の43検体も1.5% Ly.D.S. 自体が28日目に±変化(湿潤)し、ほとんどの配合薬単味も湿潤することから、28日目には大部分が+変化した。なおまたは±変化の検体はわずかに7品目（ボンタール細粒、ナパセチン細粒、セデスG、ビソルボン錠、フスタゾール散、ピオフェルミン、バイシリンG散）であった。

4. 配合比の影響

配合比によっては活性測定用試料液の調製過程でリゾチーム活性低下を示す検体も存在することを前報で報告したが、今回も配合直後に残存活性が97% 以下を示した8検体（表5参照）について、さらに配合量と配合直

表4. 最悪条件 (30±1°C, RH 90~92%) 下、ポリエチレン紙包装による配合試験でリゾチーム活性が低下した検体

配合薬品名	直後	7日	14日	21日	28日	配合薬品名	直後	7日	14日	21日	28日
アスピリン	— 101	— 90	±(W) 57	± 33	± 19	ケフラール細粒	— 92	+(W) 90	± 82	± 80	± 70
スルピリン	— 103	±(W) 91	± 59	± 34	± 12	セフロD.S.	— 103	+(W) 92	± 102	± 99	± 76
アンナカ	— 101	+(W) 95	± 86	± 75	± 53	エリスロシンD.S.	— 97	+(W) 91	± 88	± 74	± 72
アルミゲル	— 102	— 86	— 68	±(W) 62	± 44	ホスミシンD.S.	— 107	— 93	±(W) 88	± 85	± 83
重 曹	— 99	±(C) 70(W)	± 32	± 31	± 34	ビブラマイシンD.S.	— 86	±(W) 86	± 87	± 85	± 75
カ マ グ	— 104	±(W) 87	+(C) 59	± 53	± 45	カナマイシンD.S.	— 95	+(W) 91	± 88	± 78	± 73
パンビタン末	— 101	±(C) 94(W)	± 84	± 65	± 70	コンビベニックス粒	— 100	+(W) 90	± 74	± 72	± 66
ワッサーV顆粒	— 100	±(W) 95	+(C) 95	± 65	± 49	パナシッドD.S.	— 81	±(W) 70	± 67	± 69	± 59
セブチコールD.S.	— 95	±(W) 105	± 91	± 76	± 67	バクタ顆粒	— 71	— 78	±(W) 69	± 57	± 55

上段：外観 下段：リゾチーム活性 (W)：湿潤 (C)：変色

—：変化なし ±：変化の有無が疑わしい +：変化しているが投薬可能 ±：変化が著しく投薬不可

表 5. 配合量と配合直後のリゾチーム活性

配 合 薬 品 名	配合量(g)※	活 性(%)
P L 顆 粒	1.5	91
	3.0	88
セブチコール D. S.	3.0	102
	6.0	95
ケフラル D. S.	3.0	92
	6.0	92
エリスロシン D. S.	3.0	101
	6.0	97
カナマイシン D. S.	2.0	98
	4.0	95
ビブラマイシン D. S.	1.5	92
	3.0	86
	6.0	79
パナシッド D. S.	1.0	97
	2.0	90
	3.0	81
	4.0	79
	6.0	71
バク タ 顆 粒	0.1	100
	0.5	85
	1.0	77
	2.0	75
	4.0	74

※1.5% 塩化リゾチーム D.S.3.0gとの配合

後のリゾチーム活性との関係について検討を加えた。

PL 顆粒, セブチコール D.S., エリスロシン D.S., およびカナマイシン D.S. は, その配合量を2倍に増量してもリゾチーム活性低下は3~7%であったが, ビブラマイシン D.S., パナシッド D.S., およびバク タ 顆粒は配合比を増すと15~17%の低下を示した。従ってこれら3者と塩化リゾチーム含有量の少ない1.5% Ly. D.S.との配合では活性低下率が大きくなることに注意しなければならない。

5. 服用液の影響

投薬された調剤薬が家庭で服用される場合に用いる液として, 水, 温水, 牛乳, および乳児用調乳等が考えら

表 6. 調製時のリゾチーム活性低下

配 合 薬 品 名	配合量(g)	水	13%粉乳	牛乳
P L 酢 粒	2.5	89	94	92
ビブラマイシン D. S.	2.5	74	95	95
パナシッド D. S.	2.5	82	101	96
バク タ 顆 粒	2.0	61	93	92

1.5% 塩化リゾチーム D.S.2.5g + 配合量 → 25ml, 40±1°C, 15分加温後の残存活性(%)で表示

れる。従って用時溶解または懸濁後のそれらによる影響についても検討した。すなわち配合直後の検体を予め40°Cに加温した水(または13%粉乳, 市販牛乳)に混和し, 40±1°C, 15分間加温後, 残存リゾチーム活性を測定した結果, 表6に示した4品目のみが温水で残存活性90%以下となった。しかし牛乳, 粉乳の場合は全検体が90%以上の残存活性を示した。このことから上記4品目の検体は牛乳または粉乳との服用が適していると考ええる。

結 論

1.5% 塩化リゾチームドライシロップ剤を散剤と配合する時, 中間条件下ではほとんどの医薬品と配合可能であり, 水剤とした場合よりもかなり長期間投薬できるが, 最悪条件で28日間の保存に耐え得るものはわずかであった。またビブラマイシン D.S., パナシッド D.S., バク タ 顆粒との配合は, その配合比, 服用法によっては塩化リゾチーム活性がかなり低下すると推察される。さらにアスピリン, スルピリン, およびアルカリ性医薬品との配合の場合, 外観変化よりもリゾチーム活性低下が先行することから保存条件には特に配慮する必要がある。

参 考 文 献

- 1) 永谷薫, 大石輝雄, 品川龍太郎, 岩崎晋: 病院薬学, 10(5), 331 (1984).
- 2) 久保文苗, 上野高正, 堀岡正義, 幸保文治, 仲井由宣, 石原 利: 薬剤学, 19, 276 (1959).
- 3) 飯沼竜一, 遠山富也: 薬剤学, 21, 48 (1961).
- 4) 井上良則, 大石輝雄, 渡辺悦子: 病院薬学, 1, 88 (1975).
- 5) 山名月中, 古池 宏: 薬剤学, 23, 212 (1963).