Jpn. J. Hosp. Pharm.
15(4) 305-309 (1989)

塩化リゾチーム軟膏 (リフラップ®軟膏) の配合変化 (第2報)*¹

西城一翼*², 深澤一也*³, 荒谷典子*², 藤森美千子*²,
佐藤浩之*³, 向尾正昭*³, 板谷幸一*²

札幌医科大学附属病院薬剤部*²
日立化成工業株式会社山崎工場*³

Compatibility of Lysozyme Chloride Ointment (REFLAP® Ointment) II*¹

KAZUYOKU SAIJO*², KAZUYA FUKASAWA*³, NORIKO ARAYA*²,
MICHIKO FUJIMORI*², KOSHI SATO*³, MASAAKI MUKOH*³, KOICHI ITAYA*²

Department of Pharmacy, Sapporo Medical College Hospital*²
Yamazaki-works, Hitachi Chemical Co., Ltd.*³

(Received October 18, 1988)

Compatibility tests of lysozyme chloride ointment (Reflap® Ointment) with eleven anti-microbial agents and four disinfectants were carried out. Reflap® ointment was mixed with other ointments and creams in equal weight. A day's dose of anti-microbial injections and 5 ml disinfectant solutions were, respectively, mixed with 30g Reflap® ointment. The mixtures in polyethylene airtight vessels were stored at room temperature for two months. Changes of appearance (e.g., color, odor and bleeding), pH level and lysozyme activity were studied.

It was found that the significant reductions of lysozyme activity immediately occurred in the cases of the mixture with Chloromycetin® ointment or Isodine® gel. The lysozyme activity were reduced with time in the cases of the mixture with Terra-Cortril® ointment, Fucidin leo® ointment and Lilacillin® injection. No changes were observed in any of the other mixtures.

Keywords—compatibility; Reflap® ointment; anti-microbial agents; disinfectants; color; odor; bleeding; pH; lysozyme activity

著者らは、前報¹⁾においてリフラップ®軟膏 (REF) を同効薬 (皮膚潰瘍治療剤) およびステロイド剤と混合した場合の配合変化について検討した。その結果、油相の分離が認められるもの、色調変化を生ずるもの、あるいはリゾチーム (LY) 力価が著しく低下し、それが同一主薬であっても基剤の相違によって生じる場合があることなどを報告した。

しかし、REF は上記の薬剤のほか、抗生物質剤との混合使用や消毒剤で清拭消毒後塗布されることも多いので、今回はこれらの薬剤と REF を配合した場合の性状および LY 力価の変化について検討した。抗生物質については軟膏剤、クリーム剤のほか数種の注射剤との配合変化を検討し、消毒剤については、それらが患部に残存していることを想定し、その影響を直接配合することにより検討した。なお、前報¹⁾と同様に配合された薬剤の主薬の含量変化は測定しなかった。

実験方法

1. 試薬および薬剤

試薬および REF は前報¹⁾と同一のものを使用した。

*¹ 第35回北海道薬学会大会 (札幌, 1988年6月) で発表。

*² 札幌市中央区南1条西16丁目: South 1 West 16, Chuo-ku, Sapporo-shi, 060 Japan

*³ 日立市東町4丁目13番1号: 13-1, Higashi-cho 4-chome, Hitachi-shi, 317 Japan

表 1. 試験に用いた配合薬剤 (抗生物質剤)

配 合 薬 剤	成 分	含 有 量	メーカ-	ロット番号
クロロマイセチン®軟膏	クロラムフェニコール	20mg(力価)/g	三 共	E47E
ゲンタシン®軟膏	硫酸ゲンタマイシン	1 mg(力価)/g	塩野義製薬	QC05
ゲンタシン®クリーム	"	"	"	GY01
テラ・コートリル®軟膏	塩酸オキシテトラサイクリン ヒドロコルチゾン	30mg(力価)/g 10mg/g	ファイザー製薬	5339
バラマイシン®軟膏	バシトラシン 硫酸フラジオマイシン	250単位/g 2 mg(力価)/g	小野薬品工業	701JA
フシジンレオ軟膏	フシジン酸ナトリウム	20mg(力価)/g	三 共	056Z
フラジオ軟膏「山川」	硫酸フラジオマイシン	3.5mg(力価)/g	日本化薬	966200
ブレオS軟膏	硫酸ブレオマイシン	5 mg(力価)/g	"	860400
パニマイシン®注射液	硫酸ジベカシン	50mg(力価)/ml	明治製薬	DKAS397
硫酸ポリミキシンB末 ファイザー	硫酸ポリミキシンB	50万単位/v	ファイザー製薬	706-61114
リラシリン®注射用	スルベニシリンナトリウム	1 g(力価)/v	武田薬品工業	OJ359

表 2. 試験に用いた配合薬剤 (消毒剤)

配 合 薬 剤	成 分	含 有 量	メーカ-	ロット番号
イソジン®ゲル	ポビドンヨード	100mg/g	明治製薬	ADT394
オスバン®液	塩化ベンザルコニウム	10%(w/v)	日本製薬	0338
消毒用エタノール	エタノール	76.9~81.4%(v/v)	小野薬品工業	705AA
ヒビテン®・グルコネート液	グルコン酸クロルヘキシジン	20%(w/v)	住友製薬	TL502

今回、REF と配合した薬剤は表 1 および表 2 に示した。

2. 混合方法

2-1. 軟膏剤およびクリーム剤：軟膏剤およびクリーム剤は前報¹⁾と同様に REF と等量を磁性乳鉢にて混合した。

2-2. 抗生物質剤 (注射剤および外用剤)

(1) パニマイシン®注射液 [50mg (力価)/ml/アンプル]：パニマイシン®注射液は 2 アンプルを REF 30g と磁性乳鉢にて混合した。

(2) リラシリン®注射用 [1g (力価)/バイアル]：リラシリン®注射用は 3 バイアルを各々注射用水 5ml に溶解し、その全量を REF 30g と磁性乳鉢にて混合した。

(3) 硫酸ポリミキシンB末ファイザー [50万単位/バ

イアル]：硫酸ポリミキシンB末ファイザーは 1 バイアルを注射用水 10ml に溶解し、その全量を REF 30g と磁性乳鉢にて混合した。

2-3. 消毒剤

(1) オスバン®液：オスバン®液 0.01% また 0.05% 溶液は、5ml を各々 REF 30g と磁性乳鉢にて混合した。

(2) 消毒用エタノール：消毒用エタノールは 5ml を REF 30g と磁性乳鉢にて混合した。

(3) ヒビテン®・グルコネート液：ヒビテン®・グルコネート液 0.05% または 0.5% 溶液は、5ml を各々 REF 30g と磁性乳鉢にて混合した。

3. 保存方法, 試験項目, 試験方法, 試験時期および判定基準

いずれも前報¹⁾の通りとした。

結果及び考察

1. 抗生物質剤との配合

薬剤11品目との配合変化を検討し, その観察および測定結果を表3に示した。

クロロマイセチン® 軟膏と配合した場合, 性状および pH に有意な変化は認められなかった。しかし, LY 力価は混合直後から著しく低下し, 配合不適であった。

ゲンタシン® 軟膏と配合した場合, ゲンタシン® 軟膏由来の微黄色を示し, クリームとの配合では白色であった。また, いずれの薬剤においても性状, pH および LY 力価に有意な変化は認められず, 配合可能であった。

テラ・コートリル® 軟膏と配合した場合, 混合直後はテラ・コートリル® 軟膏由来の黄色を示したが, この黄色が経時的に黒色に変化した。また, LY 力価も経時的に低下したが用時調製では問題なく, 配合注意であった。

バラマイシン® 軟膏およびフラジオ軟膏「山川」と配合した場合, バラマイシン® 軟膏およびフラジオ軟膏「山川」由来の微黄色を示したが, 性状, pH および LY 力価とも試験期間中に有意な変化はなく, いずれも配合可能であった。

フジジンレオ軟膏と配合した場合, フジジンレオ軟膏由来の淡黄色を示したが, 経時的な性状の変化は認められなかった。しかし pH が経時的に高くなり, LY 力価は1カ月目以後90%未満に低下した。したがって, 用時調製なら問題はないが調製後の保存は避けるべきであり, 配合注意であった。

硫酸ポリミキシンB末ファイザーと配合した場合, 性状および pH とも有意な変化は認められなかった。LY 力価は他の抗生物質剤との配合と比べて大きかったが, これは硫酸ポリミキシンB末が *Micrococcus lysodeikticus* 菌体の LY に対する感受性を高めているためと考えられ, LY 力価が大きくなることに問題はないので, 配合可能と判定した。

リラシリン® 注射用と配合した場合, 変色ならびに pH と LY 力価の経時的な低下が認められた。したがって, フジジンレオ軟膏と同様に, 用時調製なら問題はないが調製後の保存は避けるべきであり, 配合注意であった。

その他ブレオ S 軟膏およびパニマイシン® 注射液と配合した場合, いずれの試験も有意な変化は認められず,

配合可能であった。

2. 消毒剤との配合

消毒剤4品目との配合変化を検討し, その観察および測定結果を表4に示した。

イソジン® ゲルと配合した場合, イソジン® ゲル由来の茶褐色を示したが, 性状に有意な変化はなかった。しかし, pH の経時的低下および混合直後からの LY 力価の著しい低下が認められた。これはイソジン® ゲル中のヨウ素が LY に付加し, LY の立体構造が変化し酵素活性が失活したためと考えられ²⁾, 配合不適であった。

実際に使用される0.01%および0.05%のオスバン® 液と配合した場合, 性状および pH に有意な変化は認められなかったが, LY 力価は比較的大きい値を示した。これは本剤中の塩化ベンザルコニウムが LY の溶菌作用を補助しているためと考えられ, LY 力価が大きいに問題はないので, 配合可能と判定した。

消毒用エタノールと配合した場合, 性状および pH に有意な変化はなく, LY 力価も比較的大きい値を示し, 配合可能であった。

実際に使用される0.05%および0.5%のヒビテン®・グルコネート液と配合した場合, 性状および pH に有意な変化はなく, LY 力価も比較的大きい値を示し, 配合可能であった。

なお, 前報¹⁾と同様に今回の試験においても, 単独保存した REF には経時の変化は全く認められていない。

結 論

REF と配合される可能性のある抗生物質剤 11 品目および消毒剤 4 品目の合計15品目について, REF との配合変化を検討し, 以下の結論を得た。

1. ゲンタシン® 軟膏クリーム, バラマイシン® 軟膏, フラジオ軟膏「山川」, ブレオ S 軟膏, パニマイシン® 注射液, 硫酸ポリミキシンB末ファイザー, オスバン® 液, 消毒用エタノールおよびヒビテン®・グルコネート液と配合した場合は, 性状, pH および LY 力価とも有意な変化は認められず, 配合可能と判定された。

2. テラ・コートリル® 軟膏, フジジンレオ軟膏およびリラシリン® 注射用と配合した場合は, 経時的に LY 力価の低下が認められたが, 用時調製では問題ないため, 配合注意と判定された。

3. クロロマイセチン® 軟膏およびイソジン® ゲルと配合した場合は, 混合直後から LY 力価の著しい低下が認められ, 配合不適と判定された。

表 3. 抗生物質剤との配合における試験結果

配 合 薬 剤	試 験 項 目	混 合 直 後	1 ヲ 月 目	2 ヲ 月 目
クロロマイセチン®軟膏	性 状	白 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.46	5.49	5.63
	LY力価	1.5±0.3	0.4±0.2	0.1±0.0
ゲンタシン®軟膏	性 状	微 黄 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.37	5.64	5.54
	LY力価	102.4±2.5	102.6±3.7	101.6±4.1
ゲンタシン®クリーム	性 状	白 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.18	5.77	5.97
	LY力価	100.3±0.5	101.4±4.1	103.1±0.2
テラ・ユートリル®軟膏	性 状	黄 色	+(黒色)	+(黒色)
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	3.10	2.95	3.22
	LY力価	99.5±2.8	76.9±0.5	54.0±1.0
バラマイシン®軟膏	性 状	微 黄 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.29	5.35	5.40
	LY力価	103.4±3.7	104.3±1.7	101.7±1.0
フシジンレオ軟膏	性 状	淡 黄 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	7.32	7.39	7.38
	LY力価	92.8±1.4	89.6±0.3	85.4±0.8
フラジオ軟膏「山川」	性 状	微 黄 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.21	5.21	5.24
	LY力価	101.9±0.5	102.2±0.8	101.7±1.5
ブレオS軟膏	性 状	白 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.10	5.09	5.29
	LY力価	96.1±2.3	103.3±2.1	103.7±0.8
パニマイシン®注射液	性 状	白 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.60	5.50	5.60
	LY力価	106.3±2.6	105.5±0.5	109.1±2.5
硫酸ポリミキシンB末 ファイザー	性 状	白 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.09	5.10	5.17
	LY力価	120.9±2.9	123.5±0.8	124.3±0.7
リラシリン®注射用	性 状	白 色	—	+(微黄色)
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.54	4.61	4.54
	LY力価	93.4±2.4	38.5±1.4	33.3±3.3

+ : 変化あり

— : 変化なし

LY力価: リフラップ®軟膏の表示量に対する%(平均±S. D.; n=3)

表 4. 消毒剤との配合における試験結果

配 合 薬 剤	試 験 項 目	混 合 直 後	1 ヲ 月 目	2 ヲ 月 目
イソジン®ゲル	性 状 { 色	茶 褐 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.12	4.50	4.15
	LY力価	4.8±0.2	1.6±0.0	1.3±0.1
オスバン®液 0.01%	性 状 { 色	白 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.26	5.20	5.35
	LY力価	109.6±1.3	111.4±2.0	109.3±2.2
オスバン®液 0.05%	性 状 { 色	白 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.29	5.16	5.19
	LY力価	111.5±1.3	113.5±0.2	107.1±2.9
消毒用エタノール	性 状 { 色	白 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.12	5.15	5.18
	LY力価	112.2±0.4	112.0±1.0	112.7±1.9
ヒビテン®. グルコネート液 0.05%	性 状 { 色	白 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.08	5.12	5.11
	LY力価	114.0±1.6	114.3±1.0	114.3±0.8
ヒビテン®. グルコネート液 0.5%	性 状 { 色	白 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.14	5.14	5.13
	LY力価	114.3±2.0	114.3±2.5	114.5±0.6

— : 変化なし

LY力価: リフラップ®軟膏の表示量に対する%(平均±S.D.; n=3)

謝辞 本実験にあたりご協力いただいた札幌医科大学
附属病院薬剤部の金しげ子氏に感謝します。

参 考 文 献

- 1) 西城一翼, 深澤一也, 菊田 悟, 箱崎和子, 佐藤

浩之, 向尾正昭, 板谷幸一, 病院薬学, 15(4),
299-304 (1989).

- 2) F.J. Hartdegen, J. A. Rupley, *Biochim. Biophys. Acta*, 92, 625 (1964).