[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
— 一般論文 —
18(5) 486-490 (1992)

院内製剤7%リドカインクリームの商品試験†¹

藤井忠男†², 中林博美†², 市川 訓†², 二宮佐好†², 柴田幹夫†²,
水島規子*†², 宮坂宗男†³
東海大学病院薬剤部†³, 東海大学病院形成外科†³

Quality Examination of 7% Lidocaine Cream Prepared in Our Hospital†¹

TADAO FUJII†², HIROMI NAKABAYASHI†², SATOSHI ICHIKAWA†²,
SAYOSHI NINOMIYA†², MIKIO SHIBATA†², NORIKO MIZUSHIMA*†²,
MUNEO MIYASAKA†³

Department of Pharmacy, Tokai University Hospital†²
Department of Plastic Surgery, Tokai University Hospital†³

(Received June 3, 1992
Accepted August 24, 1992)

A local anesthetic preparation to be applied on skin surface, 7% lidocaine cream, was prepared and was stored for one year under a room temperature ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) to test the stability. The appearance was visually inspected, lidocaine content was determined by high-performance liquid chromatography (HPLC), and water content was measured according to the Karl Fisher method described in the Japanese Pharmacopeia. The transdermal absorption and the anesthetic effect were also compared between the 7% lidocaine cream and EMLA cream (ASTRA) which is used in Europe. The transdermal absorption was estimated from the remaining drug in the cream one hour after application. The anesthetic effect was assessed according to the pin-prick method.

Little changes in both lidocaine content and water content of the 7% lidocaine cream were observed one year after the preparation, which proved its satisfactory stability. Although it was estimated that the amount of drug absorbed was smaller with 7% lidocaine cream than that with EMLA cream, both creams had an almost equivalent anesthetic effect.

Keywords—lidocaine cream; stability; HPLC; local anaesthetic agent; pin-prick test; EMLA cream

伝染性軟属腫の掻爬など皮膚表面の治療の際の麻酔,あるいは静脈カニューレーション,注射時の疼痛軽減のための局所麻酔剤として欧州ではEM

LA クリームが使用されているが,日本では入手困難なため,様々な製剤が試みられている¹⁻³.当院では,7%リドカインクリームを調製し,太田母斑に対するドライアイス治療や,単純性血管腫,色素性母斑に対するレーザー治療などに採用されている.そこでこの製剤を評価するために品質試験を行い,さらに経皮吸収,麻酔効果につい

†¹ 本報は,日本薬学会第112年会(福岡,1992年3月)にて発表.

†^{2,3} 伊勢原市下糟屋143; 143, Shimokasuya, Isehara-shi, 259-11 Japan

て EMLA クリームと比較試験を行った。

品質試験は、外観観察、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によるリドカイン含量測定及びカルフィシャー法 (日本薬局方) による水分定量について実施した。

薬物の経皮吸収量はクリーム塗布1時間後にクリーム中に残存する薬物量より算出し、麻酔効果は Pin-Prick 法^{4,5)} により評価した。

実 験 方 法

1. 試 料

リドカイン (Lot No. ECJ4093, 和光純薬), BL-2 (Lot No. 8037, 日光ケミカルズ), カーボポール 934P (Lot No. B-991049, 中外貿易), EMLA クリーム (リドカイン 25mg, プリロカイン 25mg, アルラトン 289.19mg, カーボポール 10mg を 1g 中に含有, Lot No. KH1011, ASTRA)。

2. 試料の調製および保存

7%リドカインクリーム

処方)	リドカイン	7.0g
	カーボポール 934P	1.0g
	BL-2	2.0g
	10%水酸化ナトリウム液	1.0ml
	滅菌蒸留水	89.0ml

全 量 100.0g

製法) 滅菌蒸留水をスターラーで攪拌し、その中へカーボポール 934P を 500 μ m のふるいで篩過しながら加え溶解する。次いで 10%水酸化ナトリウム液を加えて中和、ゼリー状とし、さらに BL-2 を加え混和し基剤とする。別にリドカインの結晶を乳鉢中で研和し微粉末とし、この中に基剤を少量ずつ加えながらよく混和した後、10g ずつ軟膏チューブに充填し、室温 (25 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C) で保存した。

3. 外観観察

試料の色、性状について肉眼的に観察した。

4. HPLCによる含量測定

1) 標準品

リドカイン (Lot No. ECL4093, 和光純薬)

2) 分析条件

装置: TRIROTOR-V, UVIDEC-100-IV (日本分光) 検出波長: 262nm (0.02AUFS), カラム: マイクロボンダパック C₁₈ (ウォーターズ, 3.9mm $\times$ 300mm), 移動相: リン酸を用いて pH 2.5 に調整した 50mM リン酸二水素カリウム緩衝液に 5mM デカンスルホン酸ナトリウムを添加する。この液にアセトニトリルを加え、アセトニトリルの含量が 35%(v/v) となるように調製し、移動相とする。流速: 1.0ml/min, 試料注入量: 10 μ l。リドカインの溶出時間は 7.6 分であり、ピーク高さを用いた検量線の相関係数 r は、 $r=0.999$ ($n=12$) で、原点を通る良好な直線性を示した。

3) 試料液の調製

7%リドカインクリーム 0.1g を精密に秤量し、0.1N 塩酸試液を加え全量 100ml とし、15 分間超音波をかけ溶解した後、ろ紙ろ過し試料液とした。

5. 水分定量

7%リドカインクリームを水分量として 10—50mg になるように採取し、日本薬局方カルフィシャー法にて測定した。

6. 経皮吸収および麻酔効果の評価

健康な成人男女 5 名を被験者とし、両前腕部にそれぞれ 7%リドカインクリームと EMLA クリームを同時に貼付して評価した。7%リドカインクリームおよび EMLA クリームはそれぞれ 0.1g ずつをビニールシート (3cm $\times$ 3cm) 上に取り、クリーム面を皮膚面に当てて貼付し、その上をアルミ粘着シート (4cm $\times$ 4cm) にて密封し、それぞれの経皮吸収率および麻酔効果について検討した。

A 経皮吸収量の測定

1) 標準品

リドカイン (Lot No. ECL4093, 和光純薬), 塩酸プリロカイン (Lot No. 2186, 藤沢薬品)

2) 分析条件

装置: TRIROTOR-V, UVIDEC-100-IV (日本分光), 検出波長: 210nm (0.02 AUFS), カラム: マイクロボンダパック C₁₈ (ウォーターズ, 3.9mm $\times$ 300mm), 移動相: リン酸を用いて pH 5.8 に調整した 50mM リン酸二水素ナトリウム緩衝

液にアセトニトリルを加え、アセトニトリル含量が 30% (v/v) となるように調製し、移動相とする⁶⁾。流速: 1.0ml/min, 試料注入量: 10 μ l。

溶出時間はリドカイン11.2分, プリロカイン7.6分であり良好な分離が得られ, ピーク高さを用いた検量線の相関係数 r はリドカイン: $r=0.999$ ($n=10$), プリロカイン: $r=0.999$ ($n=10$) を示し, 原点を通る良好な直線性を示すものであった。

3) 試料液の調製

各クリーム 0.1 g を精密に量り健常人の前腕部に塗布, 一定時間後にビニールシートと皮膚表面に残存するクリームを回収し, これを 0.1N 塩酸試液 100ml を用いて15分間超音波溶解, ろ紙ろ過した後, 0.1N 塩酸試液で適宜希釈したものを試料液とした。

薬物の経皮吸収量は薬物残存率から推定した。

B 麻酔効果の判定

健常人 5 名を対象とし, Pin-Prick 法^{4), 5)} により行った。すなわち, 前腕部に各クリーム 0.1 g を塗布密封し, 1 時間後にクリームを除去後, 150 分後まで30分毎に10回ずつ刺激を行い, 麻酔効果について評価した。評価方法は無痛なら 1 点とし

10回のうち全く痛みを感じなかった回数をペインフリースコアとして表に示す。

結 果 と 考 察

1. 7%リドカインクリームの外観観察

白色の均一なクリームであり, 室温 ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$) 保存, 経時観察において 1 年後も変色あるいは水分の分離など外観変化はみられなかった。

2. 7%リドカインクリームの含量変化

本抽出法における既値濃度のリドカインを用いた添加回収率は $99.56\pm 2.63\%$ ($n=7$) であり, 良好な回収率が得られたので, 以下特に補正せず定量値をそのままクリーム中のリドカイン含量とし, 3 ロットについて実施した。

クリーム中のリドカイン含量は調製直後の含量を 100% として経時残存率で Table 1 a) に示す。顕著な含量の低下は認められなかった。また HPLC で他に異常なピークも認められず, 1 年間安定であった。

3. 7%リドカインクリームの水分変化

クリーム中の水分含量率の変化を Table 1 b) に示す。特に水分の蒸発など認められず, 1 年間一定の水分含量を示した。

Table 1. Stability of 7% Lidocaine Creams during Storage

a) Residual Amount (%) of Lidocaine

Lot No.	Storage time (months)			
	0	1	3	12
1	100	96.22	99.28	95.97
2	100	95.03	92.66	99.35
3	100	100.86	97.53	102.16
Mean $\pm$ S.D.		97.37 $\pm$ 2.52	96.49 $\pm$ 2.80	99.16 $\pm$ 2.53

b) Water Determination (%) by Karl Fischer Method

Lot No.	Storage time (months)			
	0	1	3	12
1	87.25 $\pm$ 0.5	87.56 $\pm$ 0.1	87.24 $\pm$ 0.53	88.33 $\pm$ 0.52
2	88.07 $\pm$ 0.7	88.80 $\pm$ 0.73	87.40 $\pm$ 0.47	87.15 $\pm$ 0.27
3	87.89 $\pm$ 0.56	87.89 $\pm$ 0.46	88.28 $\pm$ 0.41	87.81 $\pm$ 0.26
Mean $\pm$ S.D.	87.73 $\pm$ 0.35	88.08 $\pm$ 0.52	87.64 $\pm$ 0.46	87.76 $\pm$ 0.48

Fig. 1. Pain Free Score after 60-min. Applications of Local Anesthetic Agents
Pain Free Score : no pain=1, O 7% Lidocaine Cream ● EMLA Cream

Table 2. Residual Amount (%) of Drugs after 1 hour Application to Human Forearm

Subjects	■	■	■	■	■	Mean±S.D.(CV%)
7% Lidocaine cream						
(Lidocaine)	89.49	96.16	96.30	96.13	88.35	93.29±3.58(3.84)
EMLA Cream						
(Lidocaine)	80.14	93.47	90.55	83.75	83.82	86.35±4.90(5.67)
(Prilocaine)	78.15	92.05	90.04	83.51	81.55	85.06±5.22(6.14)

4. 経皮吸収および麻酔効果

各クリームとも貼付0時間後の薬物残存率を100%とし、貼付1時間後の薬物残存率をTable 2に示す。この薬物残存率をもとに薬物吸収量を算出した。薬物残存率は人によりバラツキが認められたが、5人ともに7%リドカインクリームの方がEMLAクリームよりも高い残存率を示しており、薬物吸収量は7%リドカインクリームでは470.0 μ g、EMLAクリームではリドカインとして341.4 μ g、プリロカインとして373.5 μ gであり、両者合わせるとEMLAクリームの方が高いという結果が得られた。EMLAクリーム中のリドカイン、プリロカインの残存率に差はなく、ほぼ同程度吸収されていると考えられる。Pin-Prick法による麻酔効果をペインフリースコアにより、5人の平均値と各個人の値でFig. 1に示す。⁷

7%リドカインクリーム、EMLAクリームともに0時間(クリーム1時間塗布除去直後)は被験者5人が10回とも無痛であり、完全な麻酔効果が認められた。しかし、両クリームとも■及び■は30分後からペインフリースコアが落ちているのに対し、■や■は1時間後も高いペインフリースコアを示しており、30分後より人により麻酔効果に差が認められた。

麻酔効果に差が認められた■と■の7%リドカインクリームの薬物吸収量は、それぞれ735.7 μ g、815.5 μ gであった。しかし、EMLAクリームからの薬物吸収量は、■(リドカイン496.5 μ g、プリロカイン546.3 μ g)と■(リドカイン404.5 μ g、プリロカイン461.3 μ g)では麻酔効果の低い■の方が多い。一方、クリーム除去1時間後も高いペインフリースコアを示している■、■の吸収量はEMLAクリーム

では差がないが、7%リドカインクリームでは■270.9 μ gに対し■815.5 μ gであり明かな差が認められる。

このように薬物吸収量の相異が必ずしも麻酔効果に反映しなかったが、各人における7%リドカインクリームとEMLAクリームの麻酔効果に差はみられなかった。よって院内製剤7%リドカインクリームはEMLAクリームに比較して薬物吸収量が低いと推定されるが、同等の麻酔効果が得られ、臨床における有用性が示唆された。

結 論

院内製剤7%リドカインクリームは、室温で1年間安定であり、また欧州で使用されているEMLAクリームとはほぼ同等の麻酔効果を持つことが明らかになった。

引 用 文 献

- 1) 星野伸夫, 芝田信人, 小野 彪, 島川治巳, 薬剤学, 50, 354-359 (1990); 星野伸夫, 芝田信人, 卜部頼人, 小野 彪, 島川治巳, 薬剤学, 51, 158-165 (1991).
- 2) 横内哲博, 中島洋子, 新垣 実, 形成外科, 35, 31-38 (1992).
- 3) 中村真理, 加納龍彦, 橋口清明, 志茂田治, 加藤清彦, 清水泰宏, 森岡 亨, 三橋基弘, 安竹祥子, 中野真汎, 麻酔, 39, 568-571 (1990).
- 4) H. Evers, O. Von Dardel, L. Juhlin, L. Ohlson, E. Vinnars, *Br. J. Anaesth.*, 57, 997-1005 (1985).
- 5) L. Juhlin, H. Evers, F. Broberg, *Acta Dermatovenere (Stockholm)*, 60, 544-547 (1980).
- 6) H. A. Adams, J. Biscop, K. Ludolf, A. Borgmann, B. Bachmann-M, G. Hempelmann, *Regional-Anaesthesie*, 12, 53-57 (1989).