[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
— 一般論文 —
20(3) 185-189 (1994)

グリセリン添加白糖・ポビドンヨード製剤の開発^{†1}

遠藤 久, 岩田政則, 一澤正之, 古家浩一, 滝沢武雄, 城武昇一

横浜市立大学医学部附属病院薬剤部^{†2}

Development of Glycerin Povidone-iodine Sugar Preparation^{†1}

HISASHI ENDO, MASANORI IWATA, MASAYUKI ICHISAWA,
KOUICHI FURUYA, TAKEO TAKIZAWA and SHOUICHI SHIROTAKE
Yokohama City University Hospital, Department of Pharmacy^{†2}

(Received September 7, 1993)
(Accepted December 13, 1993)

Improvement of povidone-iodine sugar (PI) formulation which is used for treatment of decubitus and wound was attempted. Three model formulations and the existing hospital preparation (IS) were compared with respect to characteristics, pH, osmotic pressure, hardness and effective iodine. When PIs were kept at room temperature without light for 14 days, the hardness of each increased. It was found that osmotic pressure and hardness could be controlled by the addition of glycerin. An optimum formulation of PI containing glycerin (IGS) was chosen based on the restriction of hardness and osmotic pressure. The usefulness of IGS was compared with IS through a questionnaire sent to doctors and pharmacists. As a result, the clinical effect of IGS was the same as IS, but the usefulness, spreadability and sensitivity on use of the former were superior to those of IS.

Keywords——povidone-iodine sugar, decubitus, hospital preparation, glycerin, optimum formulation

緒 論

白糖・ポビドンヨード (PI) 製剤は、院内製剤として「イソジンシュガー軟膏」の名称で広く知られ、褥瘡、熱傷等の皮膚潰瘍や皮膚欠損創の治療に用いられている^{1,2)}。本院においても、PI 院内製剤が調製されて、大きな治療効果を上げてき

た、PI 製剤は、白糖による創傷治癒の促進効果と、ポビドンヨードの殺菌効果を有し、その薬効による治療効果は優れている。しかし、PI 製剤は使用に際して延びが悪く、患部に塗布しにくい等の使用性ばかりか、調剤後の変質等の保存性の面でも種々の問題点を有している。また、一般に潰瘍、びらん面に適用する製剤に、患部からの浸出液吸収能を持たせることにより、患部の乾燥化がおこり、細菌感染の抑制、肉芽形成の促進がもたらされるといわれ³⁾、既存の処方改善も重要である。

そこで、使用性と吸水性に優れた新たな院内 PI 製剤の処方最適化を目的として、既報の各種

^{†1} 本要旨は日本薬学会第113年会 (大阪:1993年3月)、および日本病院薬剤師会関東ブロック第22回学術大会 (大宮:1992年8月) において発表。

^{†2} 神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9; 3-9, Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa, 236 Japan

PI 製剤や市販製剤の薬剤学的特性をもとに、保湿成分を新たに加え、処方の改善を行った。

実 験 の 部

1. 実験材料

PI 製剤の処方構成成分である白糖は局方品を用いた。ポビドンヨード製剤としてイソジンゲル[®]、イソジン[®]液を使用した。その他の試薬は市販特級品を用いた。

2. PI 製剤の調製

「病院薬局製剤第三版」(日本病院薬剤師会編)⁴⁾より選択した3種類のPI類似処方、本院採用PI製剤(IS)の処方をTable 1に示す。各PI製剤の調製は、練合法により行った。

3. PI 製剤の特性値の測定

(1) pH: PI 製剤 1.0g を精製水で溶解後、正確に 10.0ml とし、トーア社製 pH メーターを用いて測定した。測定は3回行い、その平均値を製剤の pH 値とした。

(2) 浸透圧: 前述の試料についてフォーゲル社製浸透圧計を用い、氷点降下法により測定した。測定は3回行い、その平均値を製剤の浸透圧とした。

(3) 硬度: PI 製剤を直径 65mm の円筒形容器に全満したものを試料とした。フドー社製レオメーターを用いて、直径 10mm の円盤を毎分 20mm で加圧したときの応力を測定した。測定は3回行いその平均値を製剤の硬度とした。

(4) 有効ヨウ素量: 製剤中の有効ヨウ素量を第

十二改正日本薬局方ヨウ素滴定法により求めた。測定にあたり、製剤 1.0g を精製水で溶解したのち全量を 10.0ml としたものを試料とした。測定は3回行いその平均値を求めた。

(5) 保存安定性: 3種のPI製剤を遮光、室温で14日間放置した。放置後7日目および14日目の製剤の特性値を測定した。測定は3個の試料について行い、その平均値を求めた。

4. PI 製剤の改良

従来の院内PI製剤(IS)にグリセリンを添加した製剤(IGS, Table 2)を調製し、製剤の特性値を求めた。市販の半固形製剤の特性値を参考に制約条件を設定し、最適処方を探した。

5. 使用性調査

従来から用いられているISとIGSの使用性について医師(13名)、薬剤師(13名)を対象にアンケート調査を実施した。アンケートの項目は取扱い易さ、展延性、使用感、臨床効果の4項目とした。臨床効果についての回答は医師のみとし、各項目について満足(5点)、やや満足(4点)、普通(3点)、やや不満(2点)、不満(1点)の5段階で採点した。2種の製剤をWilcoxonの符号つき順位和検定法⁵⁾を用いて評価した。

結果および考察

PI製剤は褥瘡および種々の皮膚潰瘍の治療に優れた効果があるが、その処方内容も施設によりさまざまである。本院では従来ISを院内製剤として調製したが、使用性や吸水性能の面で難点が

Table 1. Formulation of Povidone-Iodine and Sugar (PI) Preparations

Preparation	Sugar (g)	Isodine [®] Gel (g)	Isodine [®] Solution (ml)	Simple Syrup (g)
A	57.1	25.7	-	17.2
B	72.1	20.9	-	7.0
C	70.8	20.5	36.4	2.3
I S	71.4	21.4	7.2	-

A, B, C: Model Preparations

I S: Isodine Sugar

Table 2. Formulation of IGS (100g)

Content of glycerin (%)	Sugar (g)	Isodine [®] Gel (g)	Glycerin (g)
5	73.1	21.9	5.0
10	69.2	20.8	10.0
15	65.4	19.6	15.0
20	61.5	18.5	20.0

た。一方、処方A, B, Cの硬度は、時間の経過とともに高い値を示し、硬化する傾向が観察された。14日後における処方A, B, Cの硬度は、それぞれ測定開始日の約6.4倍、約2.0倍および約20.7倍であった。これらの結果から、保存に際しては製剤の柔軟性の保持が重要であることが示唆される。

次に、PI 処方に保湿成分としてグリセリンを添加した新たな処方を作成し、その製剤 (IGS)

Table 3. Characteristics of PI Preparations

Formulation	pH	Osmotic pressure (mOsm)	Hardness (g)	Effective iodine (mg/g)
A	4.32	313 ± 9	11.7 ± 0.5	2.36 ± 0.03
B	4.26	332 ± 6	333.3 ± 9.4	2.01 ± 0.00
C	4.31	311 ± 7	24.0 ± 2.8	2.61 ± 0.03
I S	4.42	292 ± 14	29.5 ± 3.6	2.72 ± 0.02

A, B, C : Model Preparations

I S : Isodine Sugar

あった。これらの点の改良を目的に、各種モデル処方に基づく製剤を調製して、それらの特性値について検討した。

3種のモデル処方の製剤と当院院内製剤ISのpH, 浸透圧, 硬度, 有効ヨウ素量を、Table 3に示した。処方A, B, CならびにISのpH値は、酸性側の4.26～4.42であった。浸透圧に関しては製剤間に大きな差はみられず、292～332mOsmであった。PI製剤の硬度では、処方Bが333.3gであり、処方Aの約28倍、処方Cの約14倍となった。これは、各病院で調製されるPI製剤の柔軟性や使用性の面でその性質が大きく異なることを示唆している。製剤中の有効ヨウ素量では、2.01～2.72mg/gであり、本院採用のISが最高値を示した。

モデル処方A, B, Cの室温、遮光保存における各製剤の薬剤学的特性値の経日変化をFig. 1(a)～(d)に示した。各製剤のpH, 浸透圧, 有効ヨウ素量は、14日間にわたりほぼ一定の値を示し

の浸透圧について検討した (Fig. 2)。グリセリンの添加率 (X) と浸透圧 (Y) の間には正の相関性がみられ、その回帰式は $Y = 8.834X + 324$ ($r = 0.9993$) であった。これより、グリセリンの添加によりIGSの浸透圧調節が可能であることが示唆された。

IGSのグリセリン添加率と硬度の関係を調べると、グリセリン添加量の増加にともない、硬度は急激に低下した (Fig. 3)。グリセリン20%添加IGSの硬度は $7.0 \pm 0.8g$ で、5%添加IGS ($198.3 \pm 6.2g$) の約3.5%となった。グリセリン添加率 (X) と硬度 (Y) との間には、回帰式 $Y = 6.3357X e^{-0.2228}$ ($r = -0.9985$) で示される相関が得られた。最適処方の探索にあたり参考とした市販半固形製剤の硬度をFig. 4に示す。

以上の結果から、IGS処方の最適化にあたり、製剤の浸透圧および硬度の制約条件をそれぞれ400mOsm以上、10～30g付近に設定した。調製上の簡便性を考慮したIGSの最適処方は、白糖

Fig. 1. Time Course of Stability of Povidone-Iodine and Sugar Preparations Stored at Room Temperature

(a) : pH, (b) : osmotic pressure, (c) : hardness, (d) : Effective iodine
● : Formulation A, △ : Formulation B, □ : Formulation C.

Fig. 2. Effect of Glycerin Content on Osmotic Pressure of IGS
Each value represents the mean $\pm$ S.D. (n=3).

66.7g, イソジン®ゲル 20.0g, グリセリン13.3g であり、その特性値は pH 4.35, 浸透圧 440mOsm, 硬度 18.3g, 有効ヨウ素 1.81mg/g であった。

IGS を室温保存で 14 日間放置したところ、14 日後の pH, 浸透圧, 硬度および有効ヨウ素は、4.31, 447mOsm, 29.0g, 1.75mg/g であった。以上の結果より、IGS は安定性の面でも院内製剤として十分に使用可能と判断した。

Fig. 3. Effect of Glycerin Content on Hardness of IGS
Each value represents the mean $\pm$ S.D. (n=3).

IS と IGS に関する使用性の評価を医師および薬剤師合計26名を対象に検討した結果を Table 4 にまとめた。製剤の取扱い性、展延性および使用感の各スコアの平均値は、IGS が IS よりも高い値であったが、医師のみを対象とした臨床効果ではわずかに IGS が小さい値を示した。しかしながら、Wilcoxon の符号つき順位検定法を用いて IS および IGS の各項目について比較したところ、取扱い性、展延性、使用感については統計

Fig. 4. Hardness of Ointment on the Market

IG : Isodine Gel, IB-C : Inteban Cream, IB-O : Inteban Ointment, PT-V : White soft paraffin, ZS : 10% ZS, RF-O : Reflap Ointment, EC : Elase-C Ointment.
Each Value represents the mean $\pm$ S.D. (n=3).

学的にも IGS が優れていた ($p < 0.05$). 各製剤の評価に関して医師、薬剤師間に差はみられなかった。また、臨床効果では両製剤の間には差はみられず、同じスコアを与えた医師が13名中11名であったことを考慮すると IS と IGS は薬効上同

等であると判断した。

製剤の粘稠性と吸水性の改善を目的に、グリセリンを添加した PI 製剤 (IGS) の処方最適化にあたり、グリセリン添加量を調整することにより製剤の粘稠度や吸水性の調節が可能であることが示された。

院内製剤の開発と臨床適用にあたっては、その薬剤特性ばかりか製剤の保存安定性、そして治療効果の統計学的評価が特に重要である。

引用文献

- 1) R. A. Knutson, L. A. Merbitz, M. A. Creekmore and H. G. Snipes, *Southern Medical Journal*, **74**, 1329-1335 (1981).
- 2) 群馬大学病院薬剤部, 特殊製剤(24), 月刊薬事, **25**, 129 (1983).
- 3) 岩田政則, 町田良治, 有山良一, 伊藤 進, 安瀬正紀, 永井恒司, 薬剤学, **42**, 160-169 (1982).
- 4) 日本病院薬剤師会編, “病院薬局製剤 第三版”, 薬事日報社, 東京, 1990, pp.195-196.
- 5) 加納克己, 縣 俊彦, “医学・生物学のための統計解析”, 南江堂, 東京, 1985, pp.43-48.

Table 4. Evaluation of IS and IGS scored by Medical Doctors and Pharmacists

	Usefulness (n=26)	Spreadability (n=26)	Sensation on use (n=26)	Clinical effect (n=13)
1. Score				
I S	$2.88 \pm 0.65^*$	3.00 ± 0.80	2.92 ± 0.56	3.61 ± 0.77
I G S	3.73 ± 0.96	4.12 ± 0.91	3.54 ± 0.90	3.46 ± 0.77
2. Wilcoxon signed rank test				
N	15	21	9	2
T	116.0**	220.0**	45.0**	0.5**

N: Number of data, T: Test Statistic of Wilcoxon's Sign.

*: Mean $\pm$ S.D., **: Significant ($p < 0.05$)