

院内製剤ブロー氏液（酢酸アルミニウム溶液）の製剤学的・薬理的評価と迅速調製法の開発

石橋祐子,^a 村上照夫,^a 湯元良子,^a 酒井正彦,^b 新谷洋通,^b 板羽秀之,^c
神辺眞之,^c 益田 慎,^d 夜陣紘治,^d 木平健治,^b 高野幹久,^{*,a}

**Pharmaceutical and Pharmacological Evaluation of Burow's Solution
(Aluminum Acetate Solution), a Hospital Preparation, and
Development of Its Rapid Preparation Method**

Yuko ISHIBASHI,^a Teruo MURAKAMI,^a Ryoko YUMOTO,^a Masahiko SAKAI,^b
Hiromichi SHINTANI,^b Hideyuki ITAHA,^c Masayuki KANBE,^c Shin MASUDA,^d
Koji YAJIN,^d Kenji KIHARA,^b and Mikihisu TAKANO^{*,a}

*Department of Pharmaceutics and Therapeutics,^a Department of Otorhinolaryngology,^d Graduate
School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Department of Pharmaceutical
Services,^b Clinical Pathology,^c Hiroshima University Hospital, 1-2-3
Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan*

(Received June 12, 2004; Accepted August 6, 2004; Published online August 11, 2004)

Burow's solution, or aluminum acetate solution, is effective in inhibiting various microorganisms including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) that are commonly observed in chronic suppurative otitis media. It takes several days to prepare Burow's solution using aluminum sulfate, and the pharmaceutical properties of the solution are not fully understood. In this study, the effect of storage (5 months) of Burow's solution prepared according to the Teine-Keijin Hospital manual on its pharmaceutical properties and antibacterial activities was examined. We also attempted to develop a rapid preparation method of aluminum acetate (or 1.7% aluminum) solution using two commercially available compounds of aluminum acetate basic ($\text{Al}_2\text{O}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$, $\text{Al}(\text{OH})(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$). The properties of Burow's solution, pH, osmolarity and antibacterial activity, were the same among different preparations and its storage for 5 months at 4°C had no effect on these properties. The antibacterial potency of Burow's solution was dependent on aluminum concentration and its antibacterial potency against *S. aureus* and several MRSA strains was of the same magnitude. In a rapid preparation, aluminum acetate basic was mixed with appropriate amounts of tartaric acid and acetic acid, and the suspension was boiled for 2—2.5 hr until dissolved. The rapidly prepared aluminum acetate solution showed the same pharmaceutical properties and antibacterial activities as those of Burow's solution. The newly developed preparation method for aluminum acetate solution is expected to be convenient and feasible for hospital treatment of chronic suppurative otitis media.

Key words—Burow's solution; stability; antibacterial activity; pharmaceutical property; rapid preparation; aluminum acetate solution

緒 言

慢性中耳炎の代表的な起炎菌として黄色ブドウ球菌、連鎖球菌、インフルエンザ菌、及び緑膿菌などが知られている。これら起炎菌のうち、黄色ブドウ球菌の検出率は約 50%で、中でもメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococ-*

cus aureus: MRSA) の占める割合は近年増加する傾向にある。MRSA に感染した中耳炎では感受性のある抗菌薬を選択し使用するものの完全には除菌できない症例が多く、難治性中耳炎として分類されている。^{1,2)}

ブロー氏液 (Burow's solution) とは、19 世紀後半にドイツの医師 Karl August Burow (1809—1874) により収斂・消毒剤として考案された pH 約 3 の酢酸アルミニウム溶液である。^{3,4)} 欧米では、現在に至るまで継続して使用されており、20 世紀後半においても、ブロー氏液やその他の酢酸アルミニウム液

^{a)} 広島大学大学院医歯薬学総合研究科医療薬剤学, ^{b)} 広島大学病院薬剤部, ^{c)} 同検査部, ^{d)} 広島大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉科
e-mail: takanom@hiroshima-u.ac.jp

に関する論文が散見される。わが国においては、第四改正日本薬局方（1920年）に酢酸アルミニウム液として収載され、防腐や消毒、収斂剤として使用されていたが、その後、抗生物質の普及によりその使用頻度は低下し、第八改正（1971年）で削除されるに至った。最近 Thorp らは、USP 準拠のブロー氏液を耳漏のある慢性化膿性中耳炎患者 67 例に点耳薬として使用し、重篤な副作用がなく 92% に効果が認められ、かつ 81% で排膿を停止したという好成績を報告した。^{5,6)} これを契機に、本邦でもいくつかの医療機関でブロー氏液（主に BP 準拠）を中耳炎患者に使用し、その有用性が報告されている。⁷⁻⁹⁾ 広島大学病院耳鼻咽喉科においても 2003 年 4 月より、多剤耐性菌による穿孔を伴う中耳・外耳炎患者などに対して本剤を使用し、良好な臨床成績を得ている。

ブロー氏液とは上記したように酢酸アルミニウム溶液であるが、その組成や製法は各国の薬局方間で異なっている（Table 1）。Table 2 に英国薬局方（BP）準拠のブロー氏液の処方を示した。BP では硫酸アルミニウムは 10 水和物となっているのに対し、現在日本のいくつかの病院で採用されている処方（手稲溪仁会病院 院内製剤マニュアル）では無水物が使用されている。また、USP では硫酸アルミニウムではなく塩基性酢酸アルミニウムを出発原料として用い、かつ安定剤として酒石酸ではなくホウ酸を用いている。Martindale は、ブロー氏液として BP 準拠の製剤、USP 収載の Aluminum Acetate Topical Solution、及び Aluminum Subacetate Topical Solutionなどを記載しており、ブロー氏液とは組成の異なる酢酸アルミニウム溶液の総称であると記している。⁴⁾ なお酢酸アルミニウム（aluminum acetate）という名称のもとにも、化学構造式が異な

る数種の化合物、すなわち $\text{Al}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3$ 、 $\text{Al}(\text{OH})(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$ 、 $\text{Al}_2\text{O}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$ 、 $\text{Al}_2(\text{OH})_3(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3$ などが含まれる。通常、酢酸アルミニウムと称する場合は塩基性酢酸アルミニウムを指すことが多く、さらに、塩基性酢酸アルミニウムにおいても、上記の $\text{Al}_2\text{O}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$ や $\text{Al}(\text{OH})(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$ が含まれる。 $\text{Al}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3$ は中性酢酸アルミニウムであるが、この化合物は溶液としてのみ存在し、かつ上記の各種酢酸アルミニウムと一部平衡をなしていると考えられている。¹⁰⁾

このように、ブロー氏液の処方や成分は種々異なっているのが現状であり、その製剤学的な性質や保存の影響などについても不明な点が多い。本研究では、現在日本のいくつかの病院で採用されている手稲溪仁会病院 院内製剤マニュアル（硫酸アルミニウム無水物を出発原料として使用）の処方と製法に基づきブロー氏液を調製し、その品質や安定性など製剤学的性質に及ぼす保存の影響、及び MRSA への抗菌活性に及ぼす保存の影響について検討した。

また、本処方によるブロー氏液の調製には、4—5 日を要するためより迅速な調製法の開発が望まれる。そこで市販されている 2 種の塩基性酢酸アルミニウム、① $\text{Al}_2\text{O}(\text{CH}_3\text{CO}_2) \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 及び② $\text{Al}(\text{OH})(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$ を出発原料として用い、BP 処方のブロー氏液と同一の品質・効果を有する 13% 酢酸アルミニウム（あるいは 1.7% アルミニウム）溶液の

Table 2. Prescription of Burow's Solution

Aluminum sulfate	225 g
Acetic acid (33%)	250 ml
Tartaric acid	45 g
Calcium carbonate	100 g
Purified water	750 ml

Table 1. Preparations for Various Burow's Solutions Listed in Pharmacopoeia

	Preparation	Main component
USP	Aluminum Subacetate Topical Solution (Aluminum subacetate)	$\text{Al}(\text{OH})(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$
	Aluminum Acetate Topical Solution (Aluminum acetate: Burow's solution)	$\text{Al}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3$
BP	Aluminium Acetate Ear Drop (Aluminum subacetate: Burow's solution)	$\text{Al}(\text{OH})(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$ + $\text{Al}_2(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)_3$
JP	Aluminum Acetate Solution (Aluminum subacetate)	$\text{Al}(\text{OH})(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$

迅速調製法についても検討した。

方 法

1. 使用薬物 酢酸アルミニウム（塩基性） $(\text{Al}_2\text{O}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4 \cdot n\text{H}_2\text{O})$ 、ヘキサメチレンテトラミン、硝酸鉛、メチルレッド溶液（関東化学株式会社）、酢酸アルミニウム（塩基性） $(\text{Al}(\text{OH})(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2)$ （アルドリッチ）、無水硫酸アルミニウム、酒石酸、炭酸カルシウム、0.1 w/v % Xylenol Orange 溶液（和光純薬工業株式会社）、クエン酸・1水和物（ナカライテスク株式会社）、及び酢酸（丸石製薬株式会社）を用いた。また、菌の培養用に、Mueller-Hinton Agar 及び Mueller-Hinton Broth (DIFCO 製) を使用した。

2. ブロー氏液の調製 ブロー氏液は、British Pharmacopoeia (BP '88) に準拠した手稲溪仁会病院の院内製剤マニュアルに従い、広島大学病院薬剤部製剤室無菌室内にて調製した。すなわち、無水硫酸アルミニウム 225 g を滅菌済みガーゼで二重に包み、滅菌精製水 650 ml 中に懸垂し、24 時間静置後、溶解しろ過（Advantec 社、定性濾紙 No. 2）、ろ液を滅菌精製水で 650 ml とした。乳鉢内で炭酸カルシウム 100 g に滅菌精製水 100 ml を加え研和し、その中に溶解した硫酸アルミニウム溶液を少量ずつ加え、さらに酢酸を加えて 1 日 3—5 回攪拌しながら 3 日間放置し、その後上澄み液をろ過し、ろ液に酒石酸を加え、さらにろ過して製した。⁹⁾

3. ブロー氏液の品質評価 ブロー氏液の製剤学的評価として、溶液の pH、浸透圧、及びアルミニウム濃度を測定した。浸透圧は、氷点降下法にてデジタルマイクロオスモメーター OSMOTRON-10 型 (RION) を用いて測定し、生理食塩水に対する浸透圧比として表記した（浸透圧比 = 試料溶液 / 生理食塩水の浸透圧）。試料溶液中のアルミニウム濃度は、BP 記載の方法に従い、Xylenol Orange 指示薬と硝酸鉛による逆滴定により測定した。逆滴定による定量感度はアルミニウム濃度として 1—10 mg/100 ml 程度であるため、試料溶液を精製水で 100 倍希釈して使用した。試料溶液のアルミニウム含量に対して過剰の 0.05 M EDTA 標準液を加え、メチルレッド指示薬を指標として 1 M NaOH で中和し、沸騰水浴中で 30 分間加温しキレート反応を完結させた。常温に戻し、2 M 硝酸及び緩衝剤として

ヘキサメチレンテトラミン（結晶）を加え、過剰の EDTA を 0.05 M 硝酸鉛標準液で逆滴定した。試料溶液中のアルミニウム (Al) 濃度は、加えた EDTA 標準液及び逆滴定に消費した硝酸鉛標準液の量をそれぞれ A ml, B ml とし、次式より算出した： $\text{Al (mg)} = (\text{A} - \text{B}) \times 0.05 \times 26.98$ 。

ブロー氏液の品質に及ぼす長期保存の影響についても同様に検討した。調製したブロー氏液を、ガラス製バイアル瓶 (10 ml) で冷所 (4°C) にて 5 ヶ月間保存し、その後の溶液の pH、浸透圧、及びアルミニウム濃度を測定した。

4. ブロー氏液の安定性に及ぼす酒石酸の影響 手稲溪仁会病院の院内製剤マニュアルに従い酒石酸を加えて調製したブロー氏液 (a) と、酒石酸を加えずに調製した液 (b) を、それぞれガラス製バイアル瓶 (10 ml) の容器に入れ、冷所 (4°C) にて保存し、経時的に沈殿の有無を観察した。また、(a)、(b) の溶液をそれぞれ精製水あるいは pH の異なる 0.1 M 酢酸—酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 3.3, 4.6, 6.2) で希釈し、沈殿物生成に及ぼす希釈の影響について検討した。

5. 酢酸アルミニウム (1.7%アルミニウム) 溶液の迅速調製 オリジナルの BP 処方 (Table 2, 処方中の硫酸アルミニウムとして 10 水和物を用いる) に基づき、アルミニウム濃度が約 1.7% になるように処方した。ここではアルミニウム原料として、塩基性酢酸アルミニウム $\text{Al}_2\text{O}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$ を 12.1 g、あるいは $\text{Al}(\text{OH})(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$ を 10.33 g 使用し、酒石酸 4.5 g、及び 30—32% 酢酸 25 ml、精製水約 70 ml を混合・懸濁し、沸騰水浴中で完全に溶解するまで煮沸した。その後、溶液の温度を室温に戻した後、滅菌精製水で 100 ml にメスアップした。迅速調製した液の品質評価はブロー氏液と同様の方法で行った。

6. *In vitro* 抗菌活性の測定 Mueller-Hinton 寒天培地、及び試験菌として *Staphylococcus aureus* FDA 209P 株、あるいは広島大学病院にて検出された MRSA の臨床分離株を用い、ブロー氏液や迅速調製した酢酸アルミニウム溶液の抗菌活性をカップ法 (外径 8 mm) で測定した。試験液の希釈は滅菌精製水、あるいは酢酸—酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 3.4, 4.8, 6.1) で行い、カップに試験液 150 μl を注入した後、冷所 (4°C) で 24 時間予備拡散を行

った。菌の培養は37°Cで、20時間以上行い、殺菌作用の阻止円（内側透明部分のみを測定する；bactericidal effect）と静菌作用を含めた阻止円（外側円で薄く菌が発育する部分を含む；bacteriostatic effect）をそれぞれノギスで計測した。

抗菌活性に及ぼすブロー氏液保存の影響については、ブロー氏液をガラス製バイアル瓶（10 ml）に入れ、冷所（4°C）にて5ヵ月間保存したものを用い、上記同様、滅菌精製水で10、20倍に希釈し、カップ法で阻止円を測定した。

結果と考察

1. ブロー氏液の製剤学的評価と保存の影響

ブロー氏液の製剤学的評価として、調製時の液量回収率（%）、溶液のpH、浸透圧比及びアルミニウム濃度（w/v%）について測定した（Table 3）。液量は、全量を200 mlあるいは300 mlの処方として調製した場合、いずれも73%が回収された。USPに記載されているブロー氏液のpHは3.6—4.4であり、USP準拠の調製を行ったThorpらはpH 3.1—3.2と報告している。^{5,6} BPにはpHに関しての記載はなく、BP準拠の調製法を行っている本邦の他の医療施設に問い合わせたところ、2施設でそれぞれpH 3.2—3.4（手稲溪仁会病院）及びpH 3.1±0.4（名古屋第一赤十字病院）との回答を得た。われわれの調製した溶液のpHは、これらに比べわずかに低い値を示した。また、調製した溶液のアルミニウム濃度は、BPでは1.7—1.9%と報告されているのに対し、本処方では3.09%と高い値を示した。これはオリジナルのBP処方では硫酸アルミニウムの10水和物を使うのに対し、本処方では硫酸アルミニウム無水物を用いたため、このような差異が生じたものと考えられる。計算上も、調製液が処

方通り完全に回収されるとすると、硫酸アルミニウム10水和物と無水硫酸アルミニウムでは、溶液中のアルミニウム濃度はそれぞれ1.7%、3.1%になる。

ブロー氏液（あるいは酢酸アルミニウム液）保存用の容器として、BPやUSP、第七改正日局、及び病院薬局製剤¹¹では気密容器が規定されている。一方、保存温度は種々異なっており、冷所、25°C以下、あるいは室温保存などとなっている。また、ブロー氏液の有効期間や使用期限の記載はなく、また品質に及ぼす保存の影響に関する報告も見当たらない。わが国でブロー氏液の有効期間を1ヵ月又は3ヵ月に定めている施設があるが、いずれも設定の根拠はないとのことであった。本研究では、ブロー氏液の品質に及ぼす保存の影響について検討する目的で、調製液をガラスバイアル瓶（気密容器）にて冷所（4°C）で1—5ヵ月間保存し、前述した品質を経時的に測定した。Table 3に保存5ヵ月目の結果を示す。

いずれの時期においても溶液中に沈殿物は観察されず、またpHや浸透圧比、アルミニウム濃度に変化はほとんど認められなかった。溶液の浸透圧が変化しないということは、各溶質の存在様式が変化していないことを示すものである。

2. ブロー氏液の安定性（析出）に及ぼす酒石酸の影響 既述したように、ブロー氏液には数種の調製法があり、処方も異なっている。例えば、日局7収載の酢酸アルミニウムの処方には安定化剤は含まれていない。一方、USP処方では0.6%以下のホウ酸が、BP処方では酒石酸が安定化剤として処方されている。わが国には、かつて昭和2年に市販され汎用されていたポアール（POIL）（塩野義）、すなわち錯酒石酸アルミニウムを主成分とする汗疹・湿疹治療散布剤があり、収斂性殺菌剤として優れた評価を得ていたようである。錯酒石酸アルミニウムとは、酢酸アルミニウムの安定化を目的として酢酸アルミニウムに酒石酸を反応させたものであり、ドイツ薬局方にも収載されている。安定化剤を含まない日局7収載の酢酸アルミニウムの場合、長期保存により底壁に析出を生ずることがあり、塩基性の塩（ CH_3CO_2 ）₃Al・Al(OH)₃が分離すると記載されている。したがって、ブロー氏液を安定に保つにはホウ酸あるいは酒石酸などの安定化剤が必要と考えられるが、その役割に関して検討した報告はなく不明

Table 3. Physicochemical Properties of Burow's Solution and Effect of 5-month Storage

	Fresh	Stored ^{a)}	Reported
Recovered volume (%)	73.2±4.0	—	—
pH of solution	2.8±0.1	2.7±0.1	3.1—3.4
Osmolarity ratio ^{b)}	4.4±0.1	4.5±0.1	—
Aluminum concn. (w/v%)	3.1±0.1	3.2±0.1	1.7—1.9

Each value represents the mean±S.E. of 3 trials. a) Burow's solution was stored at 4°C for 5 months. b) Osmolarity ratio=ratio of osmolarity between the solution and saline.

な点が多い。本研究では、Table 2 に示した調製法に従い酒石酸を加えて調製（以下、酒石酸（+））した溶液と、酒石酸を加えずに調製（以下、酒石酸（-））した溶液の pH 及び沈殿の有無を比較した。酒石酸（-）では、酒石酸（+）に比べ pH は高く、また調製時には沈殿は生じなかったが、冷所（4℃）で保存した場合、1 週間以内で白色の沈殿を生じた。次に、蒸留水による希釈の影響について検討したところ、酒石酸（+）では希釈しても沈殿物は生じないのに対し、酒石酸（-）では、蒸留水で 5 倍以上希釈した時点で速やかに白色沈殿を生じ、その沈殿量は希釈倍率 50 倍まで増加した（Table 4）。これらより、酒石酸はブロー氏液の安定剤として重要な役割を有しており、その安定化作用には、酒石酸によるアルミニウムキレート（ $Al_2(C_4H_4O_6)_3$ ）の生成や、酒石酸による溶液の酸性化が関与していると考えられる。

ブロー氏液の安定性（析出）に及ぼす pH の影響についてさらに検討するため、pH の異なる 0.05 M 酢酸緩衝液（pH 3.3, 4.6, 6.2）を用いて試料を希釈し、沈殿物の生成を観察した。pH 3.3 及び pH 4.6 の緩衝液を用いて希釈した場合はいずれの希釈倍率においても沈殿は生じなかったが、pH 6.2 の緩衝液で 50 倍以上希釈した場合、pH が 4.5 に上昇し直ちに沈殿物が生じた。滲出液を伴う患部をブロー氏液で治療する場合、患部にしばしば白色の沈殿物が観察される。これは、ブロー氏液が滲出液により希釈され、酒石酸のキレート形成能が低下し、かつ溶液の pH が中和されるためと考えられる。

3. ブロー氏液の抗菌活性

3-1. *S. aureus* に対する抗菌作用 酢酸は単独でも種々の細菌に対しある程度の抗菌作用を示

す。^{5,12)} ブロー氏液には酢酸及び酒石酸が含まれていることから、処方上の濃度である 8.3% 酢酸溶液、及び 4.5% 酒石酸を含む 8.3% 酢酸溶液（以下、酢酸/酒石酸溶液）を調製し、ブロー氏液、酢酸溶液及び酢酸/酒石酸溶液の抗菌（静菌・殺菌）作用を比較した。試験菌としては、慢性中耳炎患者の耳漏中に多く検出される黄色ブドウ球菌のモデルとなる非病原性の *S. aureus* FDA 209P を用いた。静菌作用を比較した場合、蒸留水で 5 あるいは 10 倍希釈した溶液では、ブロー氏液、酢酸溶液及び酢酸/酒石酸溶液の間に差は全く認められなかった。しかし、20 倍希釈した場合は酢酸水溶液（0.415% 酢酸）の静菌作用は急激に低下した。一方、殺菌作用で比較した場合、10 倍以上希釈した酢酸溶液や酢酸/酒石酸溶液では殺菌作用はほとんど観察されないのに対し、ブロー氏液は希釈しても良好な殺菌作用を示すことが認められた（Fig. 1）。

3-2. MRSAs に対する抗菌作用 試験菌として広島大学病院耳鼻咽喉科で臨床分離された 4 株の MRSA を用い、ブロー氏液、酢酸溶液及び酢酸/酒石酸溶液の抗菌（静菌・殺菌）作用を測定した。Figure 2 にはその 1 例を示している。ブロー氏液は 4 株すべての MRSA に対し良好な抗菌活性を有し、20 倍希釈した場合においてもすべての MRSA に対し殺菌効果を示した。一方、酢酸溶液及び酢酸/酒石酸溶液の場合は、10 倍希釈溶液で静菌は示すものの、殺菌作用は示さなかった。5 倍希釈の場合においても、酢酸溶液の殺菌作用はほとんど認められず、また、酢酸/酒石酸溶液でも殺菌作用の阻止円は 4 株の間で 12 mm から 20 mm と異なるなど、臨床における安定した治療効果は期待できないものと考えられた（データ省略）。

3-3. 抗菌活性に及ぼすブロー氏液保存の影響 新規に調製したブロー氏液と 4℃ で 5 ヶ月間保存したブロー氏液を用い、MRSA 3 株に対する抗菌活性を比較した。溶液の物性同様、両者間で殺菌作用に差は全く認められず、ブロー氏液は少なくとも 5 ヶ月間は安定な抗菌作用を示すことが認められた（データ省略）。このように、ブロー氏液は、メチシリン感受性菌や耐性菌に対しほぼ同程度の良好な抗菌活性を示した。近年、耐性菌の増加が指摘され、抗菌薬の使用は耐性菌を誘導しないように、より適切な抗菌薬の選択が求められている。

Table 4. Role of Tartaric Acid in Preventing Sedimentation in Burow's Solution

Tartaric acid	Dilution (× fold)					
	×2.5	×5	×10	×20	×25	×50
(+)						
pH	2.99	3.17	3.36	3.56	3.60	3.73
Sediment	-	-	-	-	-	-
(-)						
pH	3.73	3.83	3.92	4.01	4.02	4.10
Sediment	-	+	##	##	##	##

Burow's solution was diluted with purified water, and the sedimentation was observed. -: no, +: mild, #: severe sedimentation.

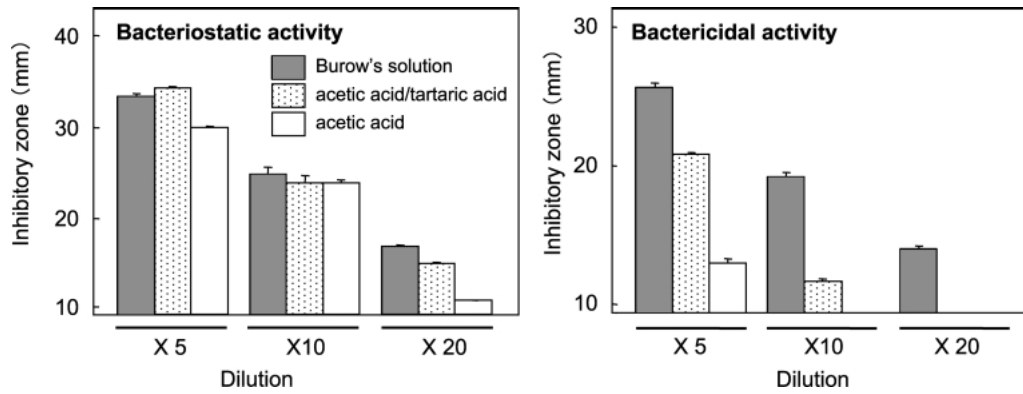


Fig. 1. Comparison of Antibacterial Activity of Burow-related Solutions against *S. aureus* FDA 209
Each value represents the mean \pm S.E. of 3 trials.

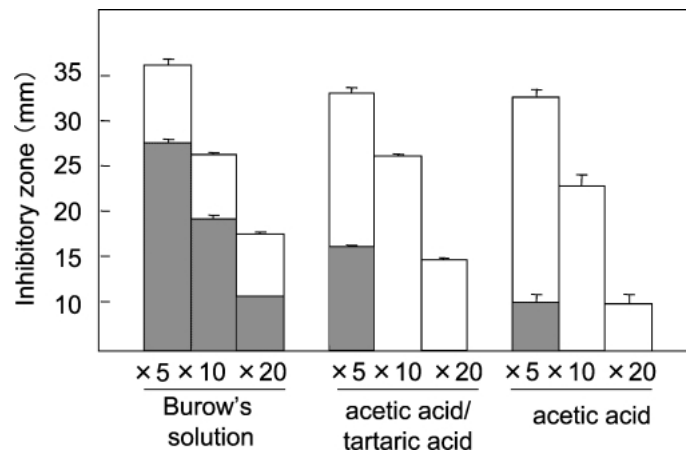


Fig. 2. Antibacterial Activity of Burow-related Solutions against MRSA
■: Bactericidal effect, □: Bacteriostatic effect. Each value represents the mean \pm S.E. of 3 trials.

ブロー氏液は耐性を与えにくいこと、かつ広範な抗菌スペクトラムを有することより、治療無効例や難治性の中耳炎に対し有用性が期待される。

4. 酢酸アルミニウム (1.7%アルミニウム) 溶液の迅速調製法の開発 BP 準抛のブロー氏液と同一の品質・効果を有する 13%酢酸アルミニウム溶液 (若しくは 1.7%アルミニウム溶液) の迅速かつ簡便な調製法の開発を試みた。出発原料としては、2種の塩基性酢酸アルミニウム ($\text{Al}_2\text{O}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$, $\text{Al}(\text{OH})(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$) を用いた。両塩基性酢酸アルミニウムとも難水溶性であり、pH 3 の緩衝液中に 1 週間放置した場合でもその溶解性は無視し得る程度のものである。本研究では、溶解度・溶解速度を改善する目的で、キレート剤 (酒石酸、クエン酸, 0.1—0.4 M), pH (pH 3—6), 及び加温 (室温—100 °C) の影響について検討した。これらより、迅速溶解にキレート剤は必須であり、かつ酒石酸とクエン

酸で比較した場合、酒石酸の方が可溶化能が高いこと、同量のキレート剤 (0.2 or 0.4 M) を使用した場合、溶媒の pH が低いほど (pH 3) 溶解速度も溶解度も亢進することが認められた。キレート能は高温で強くなることから、酒石酸を添加しさらに加温 (80—100 °C) したところ、塩基性酢酸アルミニウムの溶解速度は酒石酸の添加濃度に依存して顕著に亢進した。なお、一度加温により溶解した溶液を急冷しても析出は認められなかった。

これらの予試験に基づき、Table 5 に示した処方及び調製法を考案した。その結果、 $\text{Al}_2\text{O}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$ を出発原料とした場合はほぼ 2 時間で、 $\text{Al}(\text{OH})(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$ を用いた場合は 2 時間 20 分で 1.7% アルミニウム溶液の調製が可能となった。迅速調製した溶液の物性を BP 準抛のブロー氏液の物性と比較した場合、溶液の pH やアルミニウム濃度はほぼ一致した (Table 6)。また $\text{Al}_2\text{O}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$ を用いた

Table 5. Development of Rapid Preparation Method of Aluminum Acetate (1.7% Aluminum) Solution

Prescription		Procedure
Aluminum acetate ^{a)}	121 or 103 g	Mix aluminum acetate, acetic acid, tartaric acid in purified water (800 ml)
Acetic acid (33%)	250 ml	
Tartaric acid	45 g	↓
Purified water	Appropriate Vol.	Boil in hot water until dissolved (about 2 hr)
Total	1000 ml	↓
		Add purified water to 1000 ml

a) $\text{Al}_2\text{O}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$: 121 g
 $\text{Al}(\text{OH})(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$: 103 g

Table 6. Pharmaceutical Evaluation of Rapidly Prepared Aluminum Acetate (1.7% Aluminum) Solution

	$\text{Al}_2\text{O}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$	$\text{Al}(\text{OH})(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$
Heating time (min)	120	140
pH of solution	3.1 ± 0.1	3.1 ± 0.1
Osmolarity ratio	5.9 ± 0.1	6.0 ± 0.1
Aluminum concn. (w/v%)	1.7 ± 0.1	1.6 ± 0.1

Each value represents the mean \pm S.E. of 3 trials. Heating was carried out in boiling water. Osmolarity ratio = ratio of osmolarity between the solution and saline. A 1.7% aluminum concn. is based on BP Burow's solution.

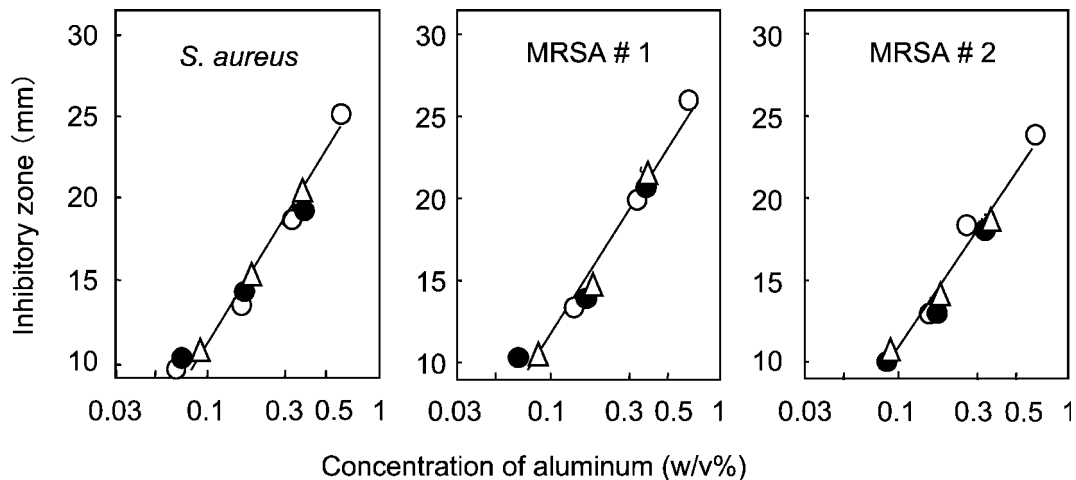


Fig. 3. Comparison of Bactericidal Activity as a Function of Aluminum Concentration

○: Burow's soln., △: $\text{Al}_2\text{O}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$, ●: $\text{Al}(\text{OH})(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$. Each value represents the mean of 3 trials.

迅速調製液を4°Cで4ヵ月間保存した場合においても、前述のブロー氏液同様、沈殿は認められず、またpHや浸透圧比、アルミニウム濃度に変化はほとんど認められなかった(データ省略)。

5. 迅速調製液の抗菌活性評価 迅速調製液とブロー氏液の抗菌活性を比較検討した。両溶液をそれぞれ5—20倍に滅菌精製水で希釈し、殺菌・静菌作用をカップ法で測定した。Figure 3には、*S. aureus* FDA 209P及びMRSA2株での結果を示し

た。今回調製した迅速調製液のアルミニウム濃度は1.7 w/v%であり、手稲溪仁会病院の院内製剤マニュアルに準拠したブロー氏液のアルミニウム濃度は3.1 w/v%であるため、アルミニウム濃度は両溶液間で若干異なっている。そこで、両溶液中のアルミニウム濃度に対し、その抗菌活性をプロットしたところ、両溶液中のアルミニウム濃度と抗菌活性の関係は一本の線で表され、迅速調製液とブロー氏液の殺菌作用は一致することが示された。低温(4°C)

で4ヵ月間保管した迅速調製液についても MRSA に対する殺菌作用を測定したが、その抗菌作用は調製直後のものと全く差はないことが認められた。

結 論

院内製剤ブロー氏液の製剤学的評価と新規迅速調製法の開発を目的に検討し、以下の知見を得た。

(1) 院内で調製したブロー氏液の品質には再現性が認められ、一定の品質を有する製剤の提供が可能であると考えられた。

(2) ブロー氏液の *S. aureus* に対する抗菌活性は溶液中のアルミニウム濃度に依存し、また、複数の MRSA に対しても、*S. aureus* 同様、良好な抗菌活性を示した。

(3) ブロー氏液を4°Cで5ヵ月間保存した場合において、製剤学的な品質や抗菌活性に変化は全く認められなかった。

(4) 市販の塩基性酢酸アルミニウム ($\text{Al}_2\text{O}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$, $\text{Al}(\text{OH})(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$) を用いることにより、1.7%のアルミニウム溶液を、前者で約2時間、後者で約2時間20分間で調製可能であった。

(5) 迅速調製した1.7%アルミニウム溶液は、ブロー氏液同様、MRSAs に対し良好な抗菌活性を示した。

(6) 迅速調製した1.7%アルミニウム溶液を4°Cで4ヵ月間保管した場合においても、その品質や抗菌活性に変化は全く認められなかった。

アルミニウムや銀などの金属イオンは無機系抗菌剤として分類され、これらは一般的に広範なスペクトラムを持ち、かつ耐性を与えにくいなどの特徴を有している。¹³⁻¹⁵⁾ ブロー氏液も多剤耐性菌を含め広範な抗菌作用を有しており、かつ難治性中耳炎・外耳炎に対する効果発現なども非常に早く、さらに、耳毒性など重大な副作用がないことなどから、今後さらなる使用の拡大が予想される。本研究で開発した1.7%アルミニウム溶液の迅速調製法は、ブロー氏同様、多剤耐性菌に対しても良好な抗菌活性

を示すものであり、従来のブロー氏液に替わる簡便な院内製剤として極めて有用と期待される。

REFERENCES

- 1) Suzuki K., Nishimura T., Baba S., *J. Infect. Chemother.*, **9**, 46-52 (2003).
- 2) Indudharan R., Haq J. A., Aiyar S., *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, **108**, 440-450 (1999).
- 3) Goldwyn R. M., *Plast. Reconstr. Surg.*, **73**, 687-690 (1983).
- 4) Martindale W., "The Extra Pharmacopoeia," Pharmaceutical Press. London, 1996.
- 5) Thorp M. A., Kruger J., Oliver S., Nilssen E. L., Prescott C. A., *J. Laryngol. Otol.*, **112**, 925-928 (1998).
- 6) Thorp M. A., Gardiner I. B., Prescott C. A., *J. Laryngol. Otol.*, **114**, 432-436 (2000).
- 7) Terayama Y., Takizawa M., Sutou S., *Otol. Jpn.*, **11**, 267 (2003).
- 8) Terayama Y., Takizawa M., Gotouda H., Sutou S., Kashiwamura M., *Nippon Jibiinko-ka Gakkai Kaiho* (Tokyo), **106**, 28-33 (2003).
- 9) Kashiwamura M., Chiba E., Matsumura M., Nakamaru Y., Suda N., Terayama Y., Fukuda S., *Otol. Neurotol.*, **25**, 9-13 (2004).
- 10) George C. H., Aaron J. I., *Am. Chem. Soc.*, **72**, 2094-2095 (1950).
- 11) "Byouin Yakkyoku Seizai" 4th ed. Jpn. Soc. Hosp. Pharm., 1997, pp. 166-167.
- 12) Lee Y. L., Cesario T., Owens J., Shambrom E., Thrupp L. D., *Nutrition*, **18**, 665-666 (2002).
- 13) "Sakkin · Koukin no Kisotishiki" Ohmsha, Ltd., Tokyo, 2000.
- 14) Clayton M. I., Osborne J. E., Rutherford D., Rivron R. P., *Clin. Otolaryngol.*, **15**, 7-10 (1990).
- 15) Suwalsky M., Ungerer B., Villena F., Norris B., Cardenas H., Zatta P., *J. Inorg. Biochem.*, **75**, 263-268 (1999).