

## シロップ剤および等張緩衝液中のメキタジンの光安定性 —投薬容器の影響および添加剤による光安定化—

寺岡麗子<sup>\*1</sup>, 杉本 功<sup>1</sup>, 柿木宏一<sup>2</sup>, 松田芳久<sup>1</sup>

神戸薬科大学製剤学研究室<sup>1</sup>

大鵬薬品工業(株)製剤・生産技術研究所<sup>2</sup>

## Photostability of Mequitazine in a Syrup and Isotonic Buffer Solution —Effects of Various Prescription Bottles and Photostabilizing Effect of Additives—

Reiko Teraoka<sup>\*1</sup>, Isao Sugimoto<sup>1</sup>, Koichi Kakinoki<sup>2</sup> and Yoshihisa Matsuda<sup>1</sup>

Department of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University<sup>1</sup>

Formulation & Industrial Technology Lab., Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.<sup>2</sup>

{ Received March 14, 2005 }  
{ Accepted June 19, 2005 }

Mequitazine, a phenothiazine derivative having a quinuclidine ring, is a long-acting antihistamine drug which is sensitive to light. The colour of both a syrup and an isotonic buffer solution of the drug changed to rose-pink under irradiation with a D<sub>65</sub> fluorescent lamp and then the mequitazine content of these preparations was measured by high-performance liquid chromatography. This showed that the mequitazine in both the syrup and the isotonic buffer solution was readily decomposed by light from the lamp. Next the photostability of the mequitazine syrup and isotonic buffer solution in various prescription bottles was investigated and it was found to decompose more quickly in a white prescription bottle. These mequitazine preparations were completely stable in a black-brown bottle. The photostability of mequitazine was closely related to the percentage transmittance of the containers.

The effectiveness of the light absorbers methyl p-hydroxybenzoate, propyl gallate, and vanillin in stabilizing the mequitazine isotonic buffer solution against light was then investigated. Vanillin exhibited an excellent photo-stabilizing effect and this was enhanced as the concentration of vanillin increased. The photostabilizing effect was closely related to the UV absorption spectrum of the additives and those having absorption spectra similar to that of mequitazine were more effective in this respect.

**Key words** — mequitazine, photostability, prescription bottle, photostabilization, vanillin, light transmission properties

### 緒 言

メキタジンはキヌクリジン環を有するフェノチアジン系の持続性抗ヒスタミン薬で、各種アレルギー性疾患に対して優れた効果が認められており、錠剤および小児用として液状シロップ剤が市販されている。これらに加えて小児用としてコンプライアンスと製剤の安定性の向上を目的として小児用細粒が2001年に発売された。この原薬は、「ゼスラン<sup>®</sup>錠、ゼスラン<sup>®</sup>シロップ、ゼスラン<sup>®</sup>小児用細粒0.6%」インタビューフォーム(旭化成フ

ァーマ(株)の有効成分の外観と性状の項および有効成分の安定性の項に、それぞれ「光によって徐々に着色する」、「非遮光下太陽光によって着色する」と記載されている。また、製剤の安定性の項には錠剤を太陽光下で非遮光状態で保存すると経時的に着色し微量の分解物が生成すること、さらにシロップ剤を室内散乱光下で非遮光性瓶中に保存すると微量の分解物が生成すると記載されている。このため、無包装状態ではメキタジン製剤の品質が容易に低下することが予想される。特にシロップ剤は、ほとんどの場合、褐色瓶から白色ポリ容器に分割して患者に投与されているが、液剤として投与される場合

<sup>1</sup> 兵庫県神戸市東灘区本山北町4-19-1; 4-19-1, Motoyama-Kitamachi, Higashi-Nada, Kobe-shi, Hyogo, 658-8558 Japan

<sup>2</sup> 徳島市川内町平石夷野224-2; 224-2, Ebisuno, Hiraishi, Kawauchi-cho, Tokushima-shi, 771-0194 Japan

の本医薬品の光安定性についてはほとんど検討されていない。

そこで、著者らは日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) の光安定性試験ガイドラインに提示されている昼光色蛍光ランプ ( $D_{65}$  ランプ) 下でのメキタジンシロップ剤の光安定性を検討した。さらに、この製剤の光安定性に及ぼす投薬容器の影響や種々の添加剤による光安定化設計についても検討した。

## 実験の部

### 1. 試薬

メキタジンおよび HPLC 用内部標準物質としてのクロロプロマジン-N-オキシドは(株)アズウェルから恵与されたものをそのまま使用した。メキタジンシロップ剤として「ニボラジンシロップ」(1 mL 中メキタジン 0.3 mg 含有, (株)アズウェル)を使用した。光安定化のために検討したパラオキシ安息香酸メチル, 没食子酸プロピル, バニリンはナカライテスク(株)より購入した。その他の試薬はすべて HPLC 用試薬を使用した。

### 2. 光照射試料の調製

メキタジン原末を正確に秤量し, 少量のエタノールに溶解後, 等張緩衝液(クエン酸-リン酸水素二ナトリウム, pH 5.6)を用いて 0.3 mg/mL の溶液を調製した。シロップ剤の安定性評価には「ニボラジンシロップ」をそのまま使用した。

### 3. 光安定性試験

調製したメキタジン溶液またはシロップ剤を層長 1 cm の石英ガラスセルに入れ, 密栓後, 色比較・検査用  $D_{65}$  蛍光 ( $D_{65}$ ) ランプを取り付けた光安定性試験装置 (Light-Tron LT-120, ナガノサイエンス(株)内)に置き, 25°C, 3500lx の条件で光照射した。投薬容器の影響を検討する場合は, 白色, 茶色, 黒茶色のポリプロピレン製容器, 黒色ポリ袋または点眼剤用の茶色投薬袋を切り取り, 石英セルの照射前面に置き, その他の面はアルミホイルで覆って, 同様の条件で光照射した。添加剤の影響を検討する場合は, パラオキシ安息香酸メチル, 没食子酸プロピル, バニリンを 0.028 w/v% の濃度でメキタジン水溶液に添加し, 同一の条件で光照射した。

### 4. HPLC 分析

光照射後の水溶液およびシロップ剤中のメキタジンの残存率を HPLC システム (ポンプ: LC-10AD (株)島津製作所); 検知器: SPD-10A (株)島津製作所); オートサンプラー: Waters 712 (Waters); データ処理装置: Millennium32 (Waters))により, 経時的に以下の条件で測定し

た。

カラム: Lichrospher CN  $5\mu\text{m}$ ,  $4 \times 150\text{mm}$  (Merck), 移動相: アセトニトリル-メタノール-イソプロピルアルコール-水-pH 7.2 1 M 酢酸アンモニウム緩衝液 (85:5:5:6.65:0.35) 混液; 流速: 1.4 mL/min.

検出波長は 254 nm に設定し, 内部標準物質としてクロロプロマジン-N-オキシドを用いた。

### 5. 投薬容器および添加剤溶液の透過率曲線の測定

投薬容器を適当な大きさに切り取り, 紫外可視分光光度計 (UV-2500, (株)島津製作所) に薄膜測定用フィルムホルダを取り付け, 300-600 nm の範囲の透過率曲線を測定した。添加剤の場合は, 添加剤 3 mg をエタノール 1 mL に溶かし精製水で 10 mL にした溶液を調製し, この溶液 0.5 mL を 10 mL に希釈した液を層長 1 cm の石英セルに入れ, 同じ波長範囲で紫外可視吸収スペクトルを測定した。なお, 透過率および吸収スペクトルは, 対照としてそれぞれ空気および 10% エタノール水を用いて測定した。

### 6. 保存後の試料の外観変化

光照射後の試料溶液の経時的な外観変化を測色色差計 (ND-300A, 日本電色工業(株)) で測定した。また, 照射前後の色差  $\Delta E$  を (1) 式より求めた。

$$\Delta E = \sqrt{[(\Delta a)^2 + (\Delta b)^2 + (\Delta L)^2]} \quad (1)$$

ここで, a および b はクロマチクネス指数, L は明度指数を表し,  $\Delta a$ ,  $\Delta b$  および  $\Delta L$  は, それぞれ光照射前後の各指数の差を示している。

## 結果および考察

### 1. シロップ剤と等張緩衝液中のメキタジンの光安定性

Fig. 1 は光照射前後の溶液の外観変化 (色差  $\Delta E$ ) を経時的に追跡した結果を示している。なお,  $\Delta E$  は, 色調変化や変色度を定量的に評価することが可能であり, この値が 3 以下では視覚的には色変化をほとんど識別できないとされている。Fig. 1 から遮光下では 48 時間後においても  $\Delta E$  値は 3 以下であり, 着色変化はまったく認められなかったが,  $D_{65}$  ランプ下ではシロップ剤および水溶液の  $\Delta E$  値はそれぞれ 9.1 と 10.9 まで増加し, 光照射によって著しく着色し, 肉眼的にも無色透明の溶液が照射後には淡紅色に変化したことが認められた。

そこで, このような物理的変化がメキタジンの化学的安定性と関連性があるのかを検証するために, HPLC 法で光照射後の溶液中のメキタジンの残存量を測定した。

Fig. 2 は, 測定したシロップ剤と等張緩衝液中のメキタジンの残存率の経時変化を示している。測色の結果と

同様に、遮光下では両者ともに残存率の低下はまったく認められなかった。一方、光照射した場合には、いずれの場合もメキタジンの分解が経時的に進行し、48時間後の残存率はシロップ剤の場合には72%、等張緩衝液の場合には34%まで低下した。これらのことから、等張緩衝液中よりもシロップ剤中のメキタジンの方が光分解を受けにくいことが判明した。ところで、インタビューフォームには、シロップ剤の添加剤としてD-マンニトールやシクロデキストリン等、数種類の添加剤が記載されてい

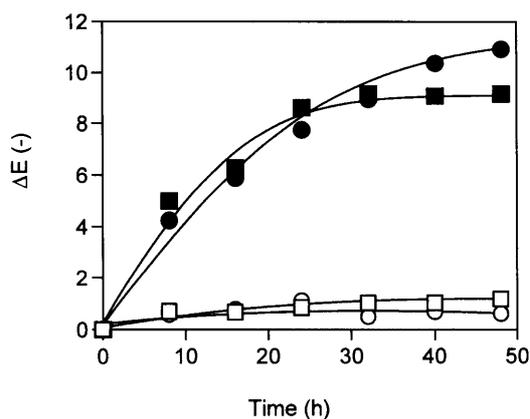


Fig. 1. Time-courses of Color Difference ( $\Delta E$ ) of Mequitazine in Syrup and Isotonic Buffer Solution under the Irradiation by  $D_{65}$  Lamp. (□, ■), syrup; (○, ●), isotonic buffer solution. Open symbols were obtained in the dark and closed symbols were obtained under irradiation by  $D_{65}$  lamp (3500 lx)

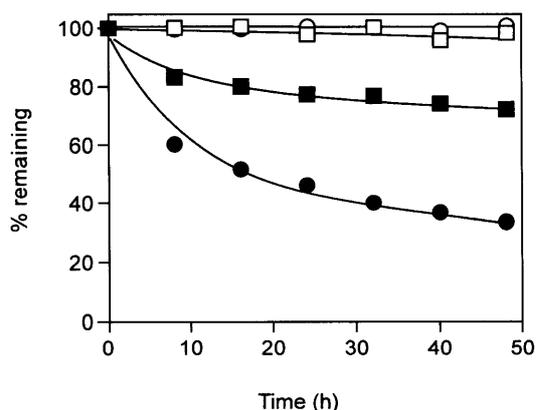


Fig. 2. Time-courses of Photodegradation of Mequitazine in Syrup and Isotonic Buffer Solution under the Irradiation by  $D_{65}$  Lamp. (□, ■), syrup; (○, ●), isotonic buffer solution. Open symbols were obtained in the dark and closed symbols were obtained under irradiation by  $D_{65}$  lamp (3500 lx)

る。メキタジンと同じ骨格を有するフェノチアジンのシクロデキストリン包接体の光分解は、hydroxypropyl- $\beta$ -CDを用いた場合では著しく加速され、 $\gamma$ -CDの場合では逆に原体より光安定性が改善される<sup>1)</sup>。このように薬物の光安定性がシクロデキストリンの種類によって改善される場合と逆に低下する場合がある<sup>2)</sup>。しかし、緩衝液中のメキタジンに $\beta$ -CDや $\gamma$ -CDを添加した場合、溶解度は改善されるが<sup>3)</sup>、安定化に対する効果は現在明らかではない。

一方、溶液の粘度は等張緩衝液よりシロップ剤の方が著しく大きかったことから、溶液の均一性に相違が生じ、シロップ剤よりも溶液の均一性に優れている等張緩衝液の方が光分解が速やかに進行したのではないかと考えられた。

## 2. メキタジンの光安定性に及ぼす投薬容器の材質の影響

シロップ剤は投与量に応じて投薬容器に分割して投与されるが、通常の医薬品の場合、容器として白色のポリプロピレン製容器が汎用されている。一方、光に不安定な医薬品の場合は、分解を防止するため同じ材質の黒茶や茶色の容器に分割されている場合があるが、白色容器に比べて目盛りが見づらいため計量しにくいという欠点がある。Fig. 3はこれら3種類の容器中での光安定性を比較検討するために、メキタジン等張緩衝液を入れた石英セルの照射面に容器切片を貼り付けて光照射を行った場合のメキタジン残存率の経時変化を示している。白色容器では48時間後の残存率が39%まで低下したのに対して、黒茶色容器では92%程度にとどまっております。

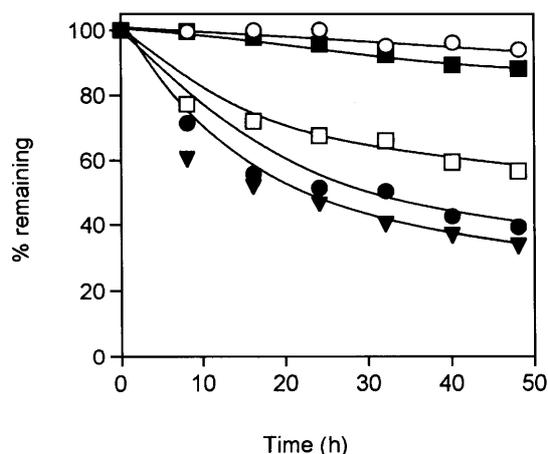


Fig. 3. Effect of Various Kinds of Containers on the Photostability of Mequitazine in Isotonic Buffer Solution. ▼, quartz cell; ●, white polyethylene container; □, brown polyethylene container; ○, dark brown polyethylene container; ■, black polyethylene film

色容器に入れることによって、メキタジンの光分解が著しく抑制されることが判明した。

シロップ製剤においては白色または茶色容器中のメキタジンの48時間後の残存率はそれぞれ64.0%と80%まで低下したのに対して、黒茶容器および茶色容器を点眼剤用の茶色投薬袋で覆ったものでは残存率がそれぞれ99.8%, 99.9%となり、いずれの場合もメキタジンの分解はほとんど認められなかった(Fig. 4)。以上の結果から、メキタジンシロップ剤を分割する容器として白色容器を用いた場合には、保存中に含量低下を起し、茶色容器単独でもメキタジンの十分な安定性は確保できないことが判明した。また、このような容器中の含量低下は点眼剤用の茶色投薬袋や家庭用黒色ポリ袋を利用することにより容易に防止できることが明らかとなった。しかし、このような袋に入れて保存すると、外部から中の容器を識別できないことや患者が確認を怠ること等により、投薬ミスリスクが高くなると考えられる。

ところで、このような容器間での薬物の安定性の相違は、容器素材の光透過特性に起因すると考えられたので、用いた投薬容器の透過率曲線を測定した(Fig. 5)。石英セルの場合、300~600nmの波長範囲の光をほぼすべて透過したのに対して、白色容器では石英セルに比べて透過率は全波長領域でかなり低下した。また、茶色容器では白色容器よりさらに透過率が全範囲にわたって低下し、黒茶容器ではこの範囲の光をほとんど透過しないことが判明した。そこで、これらの容器の光透過特性を定量的に把握するために、300~600nmの波長範囲の透過率曲線下面積を同じ波長範囲の100%透過率曲線下面積で除した値を、平均透過率と定義した。Fig. 6は、種々

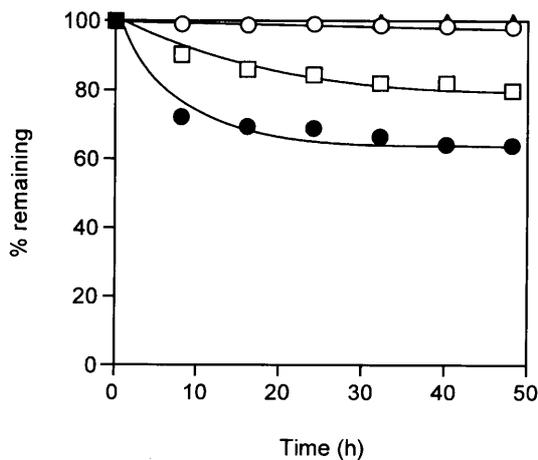


Fig. 4. Effect of Various Kinds of Containers on the Photostability of Mequitazine in Syrup.

●, white polyethylene container; □, brown polyethylene container; ○, dark brown polyethylene container; ▲, brown medication bag for ophthalmic preparations

の投薬容器の平均透過率に対して48時間照射後の等張緩衝液中のメキタジン残存率をプロットしたものである。平均透過率が20%までは透過率が増加すると残存率は急激に減少するが、これ以上では減少が緩慢になった。この結果からメキタジンの光安定性は容器の光透過特性の影響を大きく受け、わずかな光透過によっても光分解が進行することが判明した。

### 3. メキタジン等張緩衝液の光安定性に及ぼす添加剤の影響

光に不安定な医薬品製剤は着色アンプルや包装によって品質が保持されており、メキタジンシロップ剤も褐色ガラス容器に入れて市販されている。しかし、前述した

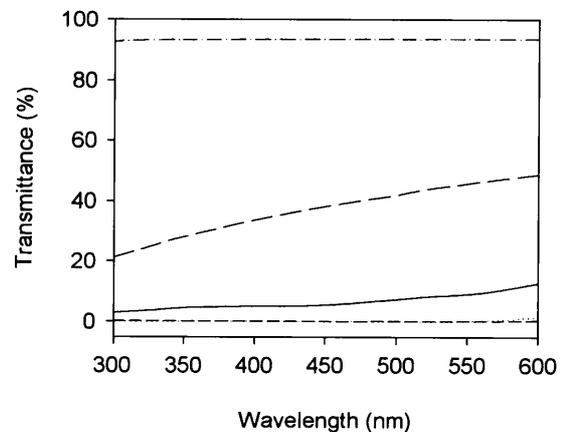


Fig. 5. Light Transmission Curves of Various Containers.

---, quartz cell; ·····, white polyethylene container; —, brown polyethylene container; ·····, dark brown polyethylene container; ---, black polyethylene film

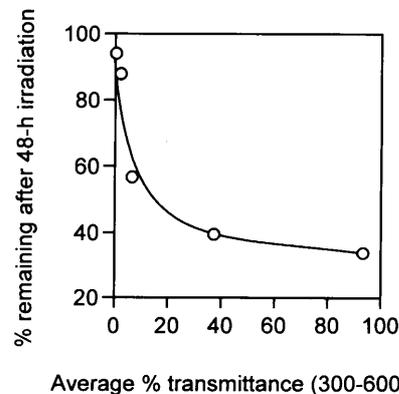


Fig. 6. Relationship between % Remaining of Mequitazine in Isotonic Buffer Solution after 48-h Irradiation and Average Light Transmittance of Various Containers.

ように患者には白色投薬瓶に小分けして投与されるため、品質の低下が予想される。このことから光に不安定な医薬品の確実な光安定化は包装レベルではなく製剤レベルで行われることがより好ましいと考えられる。実際に剤形レベルでの光安定化については種々の報告があり、例えば、フィトナジオン輸液の光分解反応はユビデカレノンやパルミチン酸レチノールの添加によって著しく抑制される<sup>4)</sup>。また、420nm 付近の光で分解を受けやすいトレチノインローションにこの領域に光吸収を示す黄色色素を添加すると、光分解が抑制されることが報告されている<sup>5)</sup>。そこで、患者が最も計量しやすい白色投薬瓶中に保存した場合のメキタジンの光安定性を確保するために、メキタジンの吸収スペクトルと同じ波長領域に吸収を示す種々の添加剤(没食子酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、バニリン)を添加し、これらの添加剤が液体製剤の外観変化やメキタジンの残存量に及ぼす効果を比較した。なお、これまでの結果から、シロップ剤と等張緩衝液中のメキタジンの光安定性は同様の挙動を示したので、以後の検討は等張緩衝液中で行った。

**Fig. 7** は 3 種類の添加剤を加えたメキタジン等張緩衝液を 48 時間光照射した後の試料溶液の  $\Delta E$  値を示している。優れた抗酸化力を有するにもかかわらず、没食子酸プロピルを添加した場合には  $\Delta E$  値は 13.8 まで達し、メキタジンのみの場合より大きな値を示し、溶液は淡紅色に着色した。これに対して、バニリンまたはパラオキシ安息香酸メチルを加えた場合は  $\Delta E$  値は著しく減少し、着色もほとんど識別できなかつた。

**Fig. 8** は、**Fig. 7** の溶液の残存率を経時的に測定した結果を示している。添加剤を加えない場合に比べて、いずれの添加剤についても光分解が抑制されることが確認できたが、とくにバニリンを用いた場合に光分解抑制が

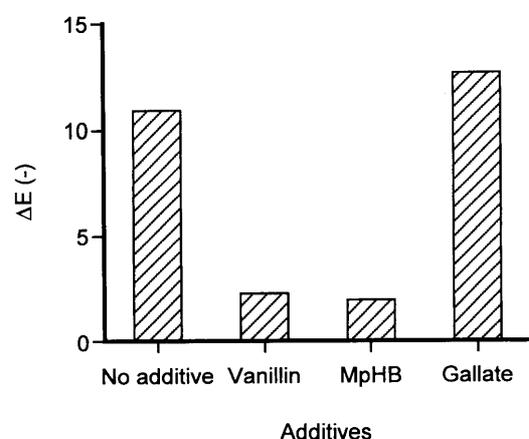
顕著であった。なお、これまでの結果とは異なり、着色変化しなかつたパラオキシ安息香酸メチルの場合、着色した没食子酸とほぼ同様にメキタジンが分解したことから、着色現象に対して添加剤が何らかの関与をしていると考えられる。

ところで、薬物分子によって吸収された光のみが光分解を引き起こすので、薬物分子が吸収する光を妨げれば光分解を避けることができる。すなわち、薬物の吸収スペクトルと重複させることができるような安定化剤を選択すれば光安定化が可能となる<sup>6)</sup>。

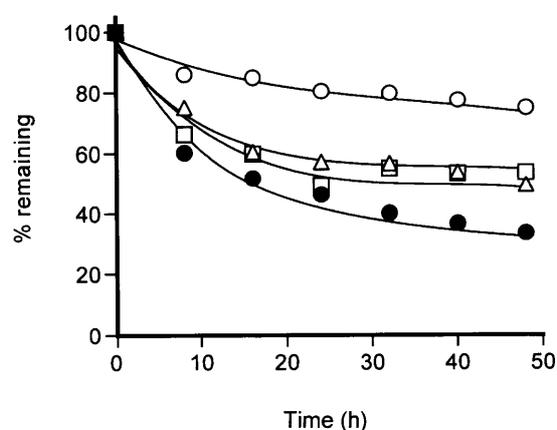
**Fig. 9** はメキタジンおよび添加剤の紫外可視吸収スペクトルを示している。メキタジンは 300~350nm の波長範囲に光吸収がみられたが、光安定化効果が低かつた没食子酸プロピルはこの範囲でまったく光吸収特性を示さず、また、パラオキシ安息香酸メチルは 320nm より低波長側で吸収を示し、メキタジンの吸収スペクトルの一部分が重なっていた。これに対してバニリンはメキタジンと同じ波長範囲に光吸収特性を示し、さらにいずれの添加剤よりも高い吸光度を示した。これらの結果から、バニリンの光安定化効果が優れていたのは、メキタジンが光を吸収する波長範囲で、バニリンが高い UV 吸収能力を示すため、メキタジンの電子的励起状態へ移動する確率が低下したためであると考えられた。

そこで、優れたメキタジン光安定化効果を示したバニリンの添加濃度の効果について検討した。**Fig. 10** よりバニリンの添加濃度が上昇するにつれてメキタジンの光安定性は改善されるが、添加濃度が 0.02w/v% 以上に増加しても残存率はあまり上昇しないことが判明した。

以上のようにメキタジンシロップ剤は投薬容器に分割して保存した場合に、光照射下で淡紅色に着色し、分解することが明らかとなった。このため患者が服用するま



**Fig. 7.**  $\Delta E$  of Mequitazine Isotonic Buffer Solution with Various Additives after 48-h Irradiation by  $D_{65}$  Lamp (3500 lx).  
MpHB: methyl p-hydroxybenzoate; gallate: n-propyl gallate



**Fig. 8.** Effect of Various Additives on the Photostability of Mequitazine in Isotonic Buffer Solution under the Irradiation by  $D_{65}$  Lamp  
●, no additives; □, n-propyl gallate; △, methyl p-hydroxybenzoate; ○, vanillin

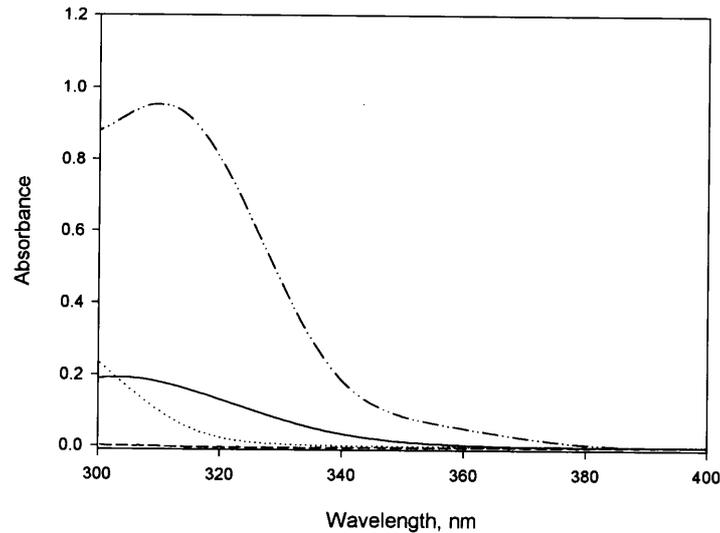


Fig. 9. UV-VIS Spectra of Mequitazine and Additives in Isotonic Buffer Solution

—, mequitazine ; ----, methyl p-hydroxybenzoate ;  
- · - ·, vanilline ; ·····, n-propyl gallate

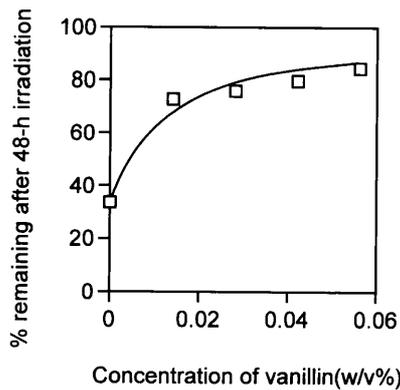


Fig. 10. Effect of Concentration of Vanillin on Photostability of Mequitazine in Isotonic Buffer Solution under the Irradiation by D<sub>65</sub> Lamp.

での期間、品質を保持するためには遮光性の高い適切な投薬瓶を選択する必要があるが、このような投薬瓶では逆に視認性が低下し、正確に一回量の計量を行うことが難しくなる。また、白色投薬瓶を黒色ポリ袋などに入れて保存すると品質を保持できる反面、内容物が外部から確認できないので誤投与のリスクが高くなる。これに対して剤形レベルで安定化できれば、通常の白色投薬瓶を用いることができる。そこで、メキタジンと同じ波長範囲に吸収スペクトルを示すバニリンを液状製剤に添加したところ、光照射下でも着色や含量低下が抑制された。このように、投薬瓶の変更やバニリン添加によってメキ

タジンの光安定性を効果的に改善できたが、光安定化効果は容器の光透過特性やバニリンの光吸収特性に大きく影響を受けることが明白になった。

謝辞 本研究にご協力いただいた谷本佳子氏に感謝いたします。

## 引用文献

- 1) A. Lutka, Effect of cyclodextrin complexation on aqueous solubility and photostability of phenothiazine, *Pharmazie*, **55**, 120-123 (2000).
- 2) B.D. Glass, M.E. Brown, S. Daya, M.S. Worthington, P. Drummond, E. Antunes, M. Lebet, S. Anoopkumar-Dukie, and D. Maharaj, Influence of cyclodextrins on the photostability of selected drug molecules in solution and the solid-state, *Int. J. Photo.*, **3**, 205-211 (2001).
- 3) 長谷川正樹, 岡部剛久, 公開特許公報, 平2-3610, メキタジンの液状シロップ製剤.
- 4) 寺岡麗子, 松田芳久, 大塚誠, フィトナジオン輸液の光安定化設計—脂溶性ビタミンの添加による光分解抑制効果—, *病院薬学*, **22**, 449-456 (1996).
- 5) M. Brisaert and J. Plaizier-Vercammen, Investigation on the photostability of a tretinoin lotion and stabilization with additives, *Int. J. Pharm.*, **199**, 49-57 (2000).
- 6) K. Thoma and R. Klimek, Photoinstability and stabilization of drugs. Possibilities of a generally applicable stabilization principle, *Pharm. Ind.*, **53**, 504-7 (1991).