Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.
一般論文 32(11) 1094—1099(2006)

簡易懸濁法による薬剤経管投与時の主薬の安定性の検討

矢野勝子[1,2], 竹澤 崇[1], 望月俊秀[1], 五十嵐信智[1],
伊藤清美[1], 折井孝男[2], 倉田なおみ[3], 杉山 清[*1]
星薬科大学薬動学教室[1]
NTT東日本関東病院薬剤部[2]
昭和大学薬学部教育推進センター[3]

Stability of Drugs when Prepared for Tube Administration by Simple Suspension Method

Katsuko Yano[1,2], Takashi Takezawa[1], Toshihide Mochizuki[1], Nobutomo Ikarashi[1],
Kiyomi Ito[1], Takao Orii[2], Naomi Kurata[3] and Kiyoshi Sugiyama[*1]
Department of Clinical Pharmacokinetics, Hoshi University[1]
Department of Pharmacy, Kanto Medical Center NTT EC[2]
Promotion Center of Pharmaceutical Education, School of Pharmaceutical Sciences, Showa University[3]

Received June 22, 2006
Accepted September 6, 2006

A simple suspension method has been developed for the administration of tablets and capsules by tube in which the tablets or capsules are allowed to disintegrate in hot water (55℃) without grinding or opening. However, since the stability of drugs at 55℃ has been a matter of concern, in the present study, we investigated drug stability for 8 agents which are frequently administered by tube. Recovery was compared between the simple suspension method and the conventional crushing method, and the stability of each drug after making suspensions of several drugs at the same time was also investigated.

For the simple suspension method, the recovery of each drug was nearly 100% at 10 min and 2 hrs after making the suspensions. Recovery was also almost 100% on making a suspension of 3 agents at the same time. However, by the conventional crushing method, recovery for some drugs was less than 90%, with that for zonisamide being as low as 59%. This could be due to the adherence of drugs during the grinding, mixing and packaging processes.

In conclusion, the simple suspension method was considered to be a valid method of suspension since the tested drugs were stable in hot water at the temperature used for the simple suspension method. It was also considered to be valid in terms of reduced variability in the actual dosage compared with the conventional crushing method.

Key words —— simple suspension method, tube administration, stability, tablet

緒 言

高齢者や脳卒中，神経疾患などの患者では，食物の咀嚼，嚥下が困難になり，必要な栄養を十分に摂取できなくなることがある．また，嚥下の失敗により食物が肺に流入し，肺炎の誘発などの危険が生じる場合もある．そのため，嚥下障害がみられる患者には一般的に経管投与が行われる．

経管投与においては，薬剤をチューブに注入するため，チューブに閉塞しない液剤が最適な剤形となる．しかし，液剤がない薬剤も数多くあり，その場合には散剤を水に懸濁させたり，錠剤の粉砕あるいはカプセル剤の開封を行い，水に懸濁させてから経管投与を行う．しかし，このような方法では，薬物動態や薬効・副作用への影響，粉砕調剤の際に乳鉢・乳棒，自動分割包装機(分包機)および分包紙へ付着することによる主薬の損失，調剤者への健康被害などが問題となる[1]．また，粒子径の大きい薬剤や疎水性の薬剤では，チューブに注入するための注入器で薬剤が吸引できない場合があったり，薬

* 品川区荏原2-4-41; 2-4-41, Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo, 142-8501 Japan

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

剤を吸引することができても注入器内に薬剤が残存してしまい，全量投与できない場合もある．さらに，注入した薬剤がチューブを閉塞することがあり，その発生率は6～38%との報告がある[2,3]．これらは，経管投与において看護・介護上の大きな問題点となっている．

近年，これらの問題点を解決する方法として，錠剤の粉砕やカプセル剤の開封をせずにそのまま温湯に懸濁し，経管投与する簡易懸濁法が考案された．これは，一回分の錠剤やカプセル剤をそのまま55℃の温湯20mL中に入れ，10分間放置することにより崩壊，懸濁させた後，37℃付近になった懸濁液を経管投与する方法である[4]．

現在，簡易懸濁法は多くの医療機関などで導入されつつあり，その有用性が評価されている[5-7]．しかしその一方で，簡易懸濁法では55℃の温湯で錠剤あるいはカプセル剤を崩壊させることから，主薬の安定性が疑問視されており，積極的な導入を控えている医療機関もある．

そこで本研究では，経管投与が頻繁に行われる脳外科領域で繁用されている錠剤を対象として，55℃の温湯を用いる簡易懸濁法における主薬の安定性について検討した．また，簡易懸濁法と従来どおりに粉砕あるいは開封し水で懸濁させた場合(粉砕法)とで主薬の回収率について比較検討した．さらに，臨床では崩壊，懸濁させた後，10分以上放置される場合もあることから，温湯を加えた後，2時間放置した場合の主薬の安定性についても同様に検討した．また，臨床では複数の錠剤，カプセル剤を同時に懸濁させ，経管投与する場合があるが，この方法では懸濁液中で化学反応が起き，主薬が分解する可能性が考えられる．そこで，臨床で起こりうる薬剤の組み合わせについて，温湯で同時に崩壊，懸濁させた場合のそれぞれの主薬の安定性についても検討した．

方　法

1. 試薬

アレビアチン®錠100mg，アレビアチン®散10%およびエクセグラン®錠100mgは大日本住友製薬㈱から，ジゴシン®錠0.25mgは中外製薬㈱から，ハーフジゴキシン®KY錠0.125mgおよびペルジピン®錠20mgはアステラス製薬㈱から，パナルジン®錠は第一製薬㈱から，ワーファリン錠1mgおよびワソラン®錠はエーザイ㈱から，賦形に用いたEFC(Extra Fine Crystal)倍散用結晶乳糖はメルク・ホエイ㈱から購入した．

また，定量の際に標準品として用いたチクロピジン塩酸塩，ニカルジピン塩酸塩，フェニトイン，ベラパミル塩酸塩およびワルファリンカリウムは和光純薬工業㈱から，ジゴキシンはシグマアルドリッチジャパン㈱から購入した．ゾニサミドは大日本住友製薬㈱から提供された．アセトニトリル，メタノール，トリエチルアミンおよび酢酸は和光純薬工業㈱から購入した．

2. 製剤中の主薬の定量

アレビアチン®錠100mg，エクセグラン®錠100mg，ジゴシン®錠0.25mg，ハーフジゴキシン®KY錠0.125mg，パナルジン®錠，ペルジピン®錠20mgおよびワソラン®錠各1錠を100mLのメスフラスコに入れ，精製水を2mL添加し，錠剤が崩壊するまで超音波処理を行った後，メタノールを50mL添加し，さらに3分間超音波処理を行った．その後，メタノールで100mLまでメスアップし，転倒混和後，1,600×g，25℃で10分間遠心分離(CF 16RX形，日立工機㈱)した．上清を孔径0.45μmのポリテトラフロロエチレン製メンブランフィルター(Ekicro-disk® 13CR，日本ポール㈱)でろ過後，HPLC-UVで定量した．ワーファリン錠1mgはメタノールでは抽出できなかったため，すべての操作を精製水を用いて同様に行った．

3. 簡易懸濁法での主薬の定量

1) 単剤

錠剤1錠を50mLの遠沈管に入れ，55℃の温湯を20mL加え，10分間あるいは2時間，室温で放置して崩壊，懸濁させた．パナルジン®錠およびワソラン®錠は，55℃の温湯を加え10分間放置しても崩壊しなかったため，錠剤を分包紙の上から乳棒で数回叩き，コーティングの破壊を行った後，同様に崩壊，懸濁させた[8]．10分間あるいは2時間放置後の懸濁液を緩やかに30回，転倒混和し，1,600×g，25℃で10分間遠心分離した．上清を18mL採取し(画分A)，沈殿物にメタノールを18mL添加し，激しく30回，転倒混和した．その後3分間超音波処理を行い，1,600×g，25℃で10分間遠心分離し，上清を採取した(画分B)．画分AおよびBをそれぞれ孔径0.45μmのメンブランフィルターでろ過後，HPLC-UVでおのおのの主薬を定量した．

2) 3剤混合

アレビアチン®錠100mg，ハーフジゴキシン®KY錠0.125mg，ワーファリン錠1mgの組み合わせと，パナルジン®錠，ペルジピン®錠20mg，ワソラン®錠の組み合わせの2通りについて，同時に懸濁させた場合のそれぞれの主薬の安定性を検討した．

3種類の錠剤各1錠を50mLの遠沈管に入れ，55℃の温湯を20mL加え，10分間室温で放置して崩壊，懸濁させ，以後1)と同様の方法でおのおのの主薬を定量した．

4. 粉砕法での主薬の定量

各錠剤10錠を乳鉢および乳棒を用いて粉砕し，18号の篩(850μm)で篩過した後，重量を測定した．全量が5gとなるようにEFC倍散用結晶乳糖を秤量し，乳鉢，乳

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

棒を用いて薬剤と混合した．その後，分包機(AR-N 9090，㈱トーショー)で10包に分包し，最初と最後の1包ずつを除く8包の中から3包をランダムに選出した．1包ずつ中身を50mLの遠沈管に入れ，精製水を20mL加え緩やかに30回，転倒混和した後，1,600×g,25℃で10分間遠心分離した．上清を18mL採取し(画分A)，沈殿物にメタノールを18mL添加し，激しく30回，転倒混和した．その後3分間超音波処理を行い，1,600×g,25℃で10分間遠心分離し，上清を採取した(画分B)．画分AおよびBを孔径0.45μmのメンブランフィルターでろ過後，HPLC-UVでおのおのの主薬を定量した．

なお，従来臨床でフェニトインを経管投与する場合，アレビアチン®錠100mgの粉砕ではなくアレビアチン®散10%が用いられている．このことから，アレビアチン®錠100mgの「粉砕法」としては錠剤10錠に相当するアレビアチン®散10%10gを秤量後，分包機で10包に分包し，以後同様の方法で主薬を定量した．

5. HPLCによる主薬の定量

各製剤中の主薬の定量に用いたHPLC装置は，Waters 600S Controller, Waters 717 Autosampler, Waters 616 Pump, Waters CHM, Waters 996 Photodiode Array Detectorから構成され，カラムはInertsil ODS-3 (250×4.6mm I.D., GL Science)を用いた．各薬物の測定条件を表1に示す．HPLCによる主薬の定量は絶対検量線法により行った．標準品は水またはメタノールに溶解した後，適量の溶媒を加え，移動相と同じ組成の溶液として用いた．測定したデータの記録および解析には解析用ソフトウェアEmpowerを用いた．

6. 回収率の算出

簡易懸濁法および粉砕法における画分AおよびB中の主薬量を合計し，おのおのの製剤中の主薬含量を100%として回収率を算出した．

7. 経鼻チューブ通過性試験

各製剤を55℃の温湯に入れ2時間室温で放置したときにできた懸濁液を，8フレンチの経鼻チューブ(ニューエンテラル・フィーディングチューブ，日本シャーウッド㈱)に注入し，その通過性を観察した．攪拌の方法や通過速度などは「内服薬経管投与ハンドブック」の通過性試験の方法[4]に従った．

8. 統計処理

結果はすべて平均値±標準偏差で表示し，統計学的有意差検定はStudent t-testを用いて行った．

結　果

1. 各製剤中の主薬の含量

各製剤中の主薬を定量したところ，いずれの製剤においても主薬の含量は95～100%の範囲内であり(表2)，規格適合品であることがわかった．

また本結果より，メンブランフィルターなどへの薬物の吸着は少ないことがわかり，本定量法の有用性が示された．

2. 簡易懸濁法における主薬の安定性

簡易懸濁法で10分間放置した場合および2時間放置した場合でのおのおのの主薬回収率を図1に示す．

簡易懸濁法では，いずれの製剤においても，55℃の温湯に入れて10分間放置しても，主薬はほぼ100%回収された．

また，簡易懸濁法で10分間放置した場合と2時間放置した場合との間には主薬回収率に有意な差は認められず，55℃の温湯に入れて2時間室温で放置しても，主薬

表2．各製剤中の主薬含量
(n=3，平均値±標準偏差)

薬剤名	主薬含量 (%)
エクセグラン®錠 100 mg	98±2
ジゴシン®錠 0.25 mg	96±2
ハーフジゴキシン®KY錠 0.125 mg	96±1
パナルジン®錠	100±2
ペルジピン®錠 20 mg	96±2
ワソラン®錠	100±1
ワーファリン錠 1 mg	96±2
アレビアチン®錠 100 mg	95±2

表1．各薬物のHPLC-UVでの測定条件

薬物名	移動相	流速 (mL/min)	カラム温度 (℃)	波長 (nm)
ゾニサミド[14]	水：メタノール=65：35	1.0	40	239
ジゴキシン[15]	水：アセトニトリル=60：40	1.2	40	220
チクロピジン[16]	アセトニトリル：水=75：25	1.5	50	213
ニカルジピン[17]	アセトニトリル：水：メタノール：トリエチルアミン =50：30：20：0.2	1.0	40	254
ベラパミル[18,19]	メタノール：水：トリエチルアミン=80：20：0.2	1.2	40	276
ワルファリン[20]	水：メタノール：酢酸=75：25：0.5	1.2	40	313
フェニトイン[21,22]	メタノール：水=55：45	1.0	50	213

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

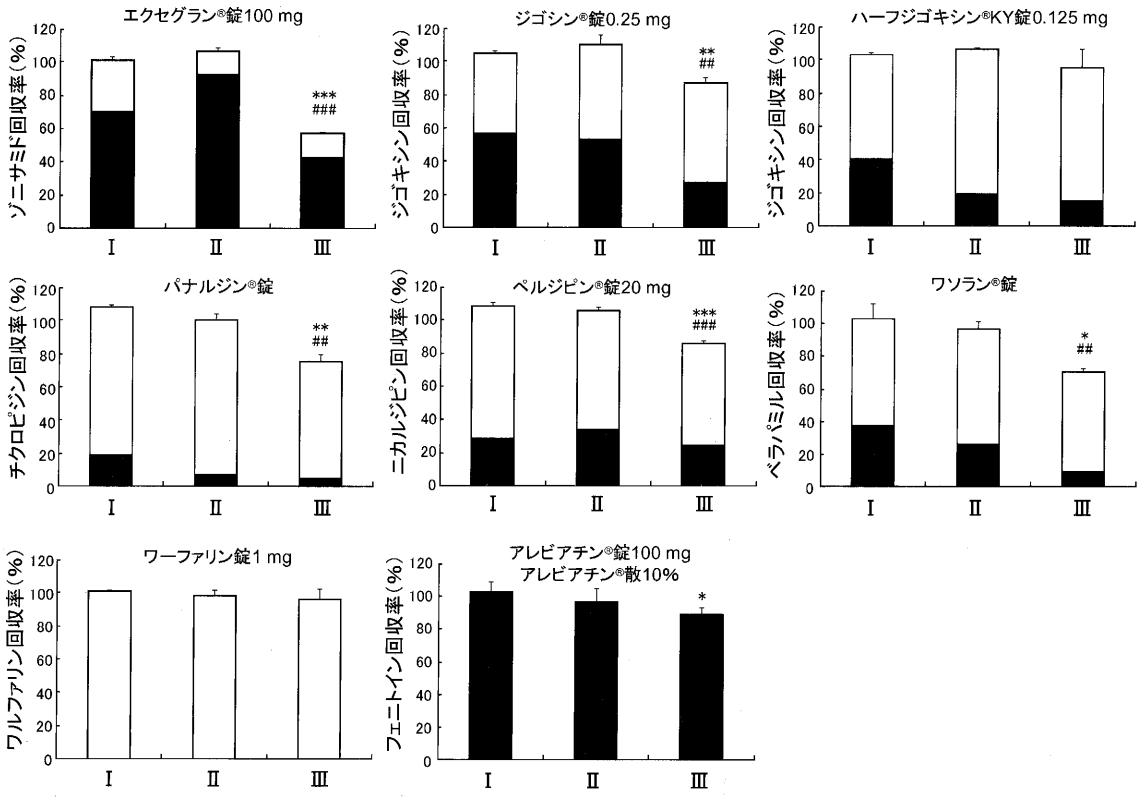

図1. 簡易懸濁法および粉砕法での各製剤からの主薬回収率
各製剤を簡易懸濁法で10分間(Ⅰ)あるいは2時間(Ⅱ)放置し懸濁させた場合，および粉砕法(Ⅲ；フェニトインについては散剤使用)により懸濁させた場合について，遠心分離した後の上清(画分A；□)および沈殿（画分B；■)中の主薬を定量した．
(n＝3，平均値±標準偏差，*；$p<0.05$ vs Ⅰ，**；$p<0.01$ vs Ⅰ，***；$p<0.001$ vs Ⅰ，##；$p<0.01$ vs Ⅱ，###；$p<0.001$ vs Ⅱ)

の安定性には問題がないことがわかった．

3. 粉砕法における主薬の回収率

粉砕法でのおのおのの主薬回収率を簡易懸濁法の結果とあわせて図1に示す．

粉砕法における主薬の回収率は59～98%であり，製剤によりばらつきが認められた．

また，エクセグラン®錠100mg，ジゴシン®錠0.25mg，パナルジン®錠，ペルジピン®錠20mg，ワソラン®錠およびアレビアチン®散10%において，粉砕法での主薬回収率は簡易懸濁法と比較して有意に低かった．

4. 簡易懸濁法における薬剤混合の影響

アレビアチン®錠100mg，ハーフジゴキシン®KY錠0.125mg，ワーファリン錠1 mgの組み合わせと，パナルジン®錠，ペルジピン®錠20mg，ワソラン®錠の組み合わせについて，簡易懸濁法で同時に懸濁した場合のそれぞれの主薬回収率を図2および図3に示す．

いずれの組み合わせにおいても各製剤の主薬回収率は100～105%の範囲であり，これらの組み合わせで同時に懸濁させても主薬の安定性には問題がないことがわかった．

5. 経鼻チューブ通過性試験

8薬品とも2時間放置した場合でもチューブ通過性に問題はみられず，その通過性は10分間放置した場合と同様であった．

考　察

経管投与で繁用される錠剤8種類を対象とし，簡易懸濁法における主薬の安定性について検討した結果，いずれの薬剤も55℃の温湯中に10分間放置しても主薬がほぼ100%回収できた．また，簡易懸濁法で10分間放置した場合と2時間放置した場合の主薬の回収率を比較した結果，2時間放置したことによる主薬回収率の低下は認められなかった(図1)．したがって，今回検討した薬剤については，55℃の温湯で崩壊，懸濁させた場合および懸濁させた状態で2時間放置しても，主薬の安定性には問題がないことがわかった．ジゴシン®錠0.25mg，ハーフ

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

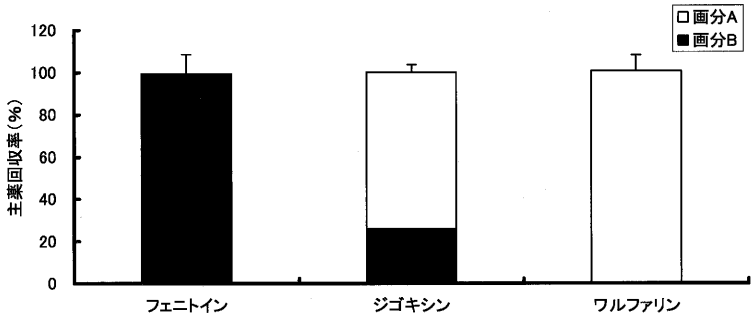

図2. アレビアチン®錠100mg，ハーフジゴキシン®KY錠0.125mg，ワーファリン錠1mg各1錠を簡易懸濁法で同時に懸濁した場合のそれぞれの主薬回収率(n＝3，平均値±標準偏差)

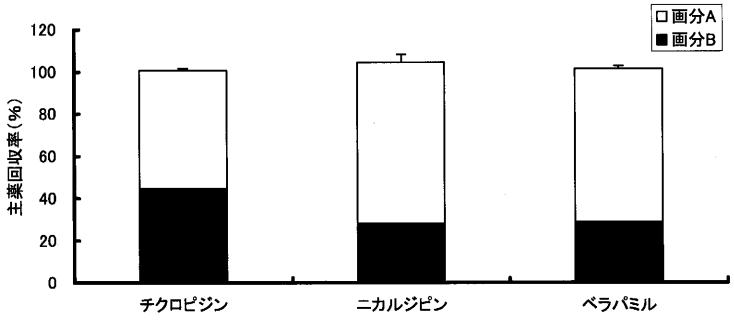

図3. パナルジン®錠，ペルジピン®錠20mg，ワソラン®錠各1錠を簡易懸濁法で同時に懸濁した場合のそれぞれの主薬回収率(n＝3，平均値±標準偏差)

ジゴキシン®KY錠0.125mg，パナルジン®錠およびワソラン®錠において，10分間放置後と比較して2時間放置後の上清(画分A)中の主薬回収率が増加したのは，2時間放置により主薬の溶解性が増した可能性が考えられる．一方，エクセグラン®錠およびペルジピン®錠20mgにおいて，2時間放置後の沈殿物(画分B)中からの主薬回収率が10分間放置後と比較して大きかった理由として，55℃で溶解した主薬が2時間放置により冷却され析出したことが考えられる．しかし，いずれの薬剤も10分間あるいは2時間放置しても，経管チューブの通過性には問題がなかった．

従来の方法である粉砕法では，簡易懸濁法と比較して主薬の回収率が低い薬剤が存在した(図1)．種々の薬剤について，錠剤の粉砕調剤や散剤の調剤・服用の際に，主薬が乳鉢・乳棒や分包機，分包紙に付着することが報告されており[9-13]，その際の主薬回収率は36～99%と幅広い．これは主薬成分，剤形，分包機および分包紙の種類，賦形の有無などにより付着の程度が異なるためであると考えられる．本研究での粉砕法における回収率も薬剤により59～98%と幅広く，これは主に錠剤の粉砕，分包および分包紙からの取り出しの過程で生じる乳鉢・乳棒や分包機，分包紙への主薬の付着によるものであると考えられる．特にエクセグラン®錠100mgにおける主薬回収率が59%と低かった理由として，エクセグラン®錠100mgはフィルム錠であり，篩過しきれなかったフィルムに主薬が付着していた可能性が考えられる．これらのことから，粉砕法から簡易懸濁法へ変更する際には，投与量が変動する可能性について考慮するべきである．

また，臨床では数種類の薬剤を同時に懸濁させて経管投与する場合があることから，アレビアチン®錠100mg，ハーフジゴキシン®KY錠0.125mg，ワーファリン錠1mgの組み合わせと，パナルジン®錠，ペルジピン®錠20mg，ワソラン®錠の組み合わせの2通りについて，それぞれの主薬の安定性について検討を行った．その結果，いずれの組み合わせにおいても，おのおのの主薬はほぼ100%回収された．このことから，これらの組み合わせで薬剤を同時に崩壊，懸濁させても，主薬同士が反応したり分解することはないことがわかった．

簡易懸濁法では錠剤の粉砕やカプセル剤の開封を行わないため，先に述べた粉砕調剤時や経管投薬時における多くの問題点を改善することが可能である．また，簡易懸濁法では，調剤者や薬剤を投薬する介護者への健康被

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

害が以前より論じられている抗がん剤や免疫抑制薬などの投与についても，直接薬品に触れることなく経管投与が可能となる．さらに粉砕法では投与直前の薬剤の確認は困難であるのに対し，簡易懸濁法では投与時に薬剤が再確認できることや，中止，変更の対応が容易にできることも大きなメリットである[7]．

本研究の結果から，検討した薬剤について55℃温湯中での主薬の安定性に問題がないことが明らかとなった．また，簡易懸濁法は粉砕法と比較して投与量の変動がなく，有用な方法であることが示唆された．今後，経管投与において繁用されるその他の錠剤あるいはカプセル剤についても同様な検討を行うことにより，簡易懸濁法の有用性がより明確になるものと考えられる．

引用文献

1) 緒方映子，山田安彦，伊賀立二，製剤の粉砕，脱カプセルの問題点と対策，薬局，**51**, 1342–1349 (2000).
2) L.J. Nicholson, Declogging small-bore feeding tubes, *JPEN*, **11**, 594–597 (1987).
3) J. Hofstetter, L.V. Allen Jr, Causes of non-medication-induced nasogastric tube occlusion, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **49**, 603–607 (1992).
4) 倉田なおみ，簡易懸濁法－内服薬の新しい経管投与法－，“内服薬経管投与ハンドブック”，藤島一郎監修じほう，東京，2001, pp.2–24.
5) 倉田なおみ，小松千絵，平藤彰，森義明，経管投与可能な固形製剤の検討と一覧表の作成，医療薬学，**27**, 461–472 (2001).
6) 松本芳，徳田貴志，清水浩幸，国森公明，上山勝実，田中松市郎，瀬ヶ谷憲雄，つぶし調剤に代わる簡易懸濁法の有用性，鳥取赤十字医誌，**12**, 3–5 (2003).
7) 新上敦子，星野輝彦，経管投与患者に対する簡易懸濁法の有用性に関する調査，九州薬学会報，**59**, 21–24 (2005).
8) 倉田なおみ，障害をもつ患者への服薬支援(2)嚥下障害と新しい経管投薬法－簡易懸濁法，*PHARM TECH JAPAN*, **19**, 435–441 (2002).
9) 川端奈緒美，草瀬祐，石村明彦，長廻貞雄，林原正和，平野栄作，岩本喜久生，錠剤粉砕によるプロピルチオウラシル散剤の含量均一性，付着性および安定性，病院薬学，**19**, 328–333 (1983).
10) 水谷義勝，富岡謙二，足立孝，松野恒夫，河井重明，石津谷修，市販倍散の希釈現象－ジゴキシン1000倍散とフェノバルビタール10倍散について－，医薬ジャーナル，**28**, 2205–2208 (1992).
11) 長廻貞雄，石村明彦，平野栄作，岩本喜久生，錠剤粉砕によるβ-メチルジゴキシン散剤の付着性，病院薬学，**20**, 466–473 (1994).
12) 泙誠一，長廻貞雄，直良浩司，平野栄作，岩本喜久生，テオフィリン徐放製剤の分割包装時における付着性に関する検討，日本病院薬剤師会雑誌，**35**, 593–597 (1999).
13) 末松文博，前田雅代，峯本正夫，池田和幸，城尾邦隆，井本浩，湯川栄二，小児におけるジゴキシン散の分包紙付着による血中濃度低下とその対応策，医療薬学，**30**, 78–82 (2004).
14) 大日本住友製薬株式会社，社内資料.
15) 中外製薬株式会社，社内資料.
16) 藤巻ゆう子，津村光義，立沢晴男，高速液体クロマトグラフィーによるヒト血清中Ticlopidine定量法，薬学雑誌，**106**, 1143–1150 (1986).
17) C.M. Fernandes, F.J. Veiga, A simple method for nicardipine hydrochloride quantification in plasma using solid-phase extraction and reversed-phase high-performance liquid chromatography, *Biomed. Chromatogr.*, **17**, 33–38 (2003).
18) L. He, S. Wang, Pharmacokinetic behavior and tissue distribution of verapamil and its enantiomers in rats by HPLC, *Arch. Pharm. Res.*, **26**, 763–767 (2003).
19) Y. Ozkan, N. Yilmaz, S.A. Ozkan, I. Biryol, High-performance liquid chromatographic analysis of verapamil and its application to determination in tablet dosage forms and to drug dissolution studies, *Farmaco.*, **55**, 376–382 (2000).
20) エーザイ株式会社，社内資料.
21) W.B. Forman, J. Shlaes, Comparison of high-performance liquid chromatography and a spectrophotometric technique for determing plasma warfarin, *J. Chromatogr.*, **146**, 522–526 (1978).
22) V.P. Shah, K.E. Ogger, Comparison of ultraviolet and liquid chromatographic methods for dissolution testing of sodium phenytoin capsules, *J. Pharm. Sci.*, **75**, 1113–1115 (1986).

NII-Electronic Library Service