

粉末薬剤の安定性と保存湿度の関係*¹

島川治巳, 小野 彪, 千葉幹夫, 石田祐子

滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部*²Relation between Relative Humidity and Stability
of Powder Preparations*¹

HARUMI SHIMAKAWA, TAKESHI ONO, MIKIO CHIBA, YUKO ISHIDA

Hospital Pharmacy, Shiga University of Medical Science*²

(Received August 5, 1982)

Recently, we have found 3 different values, θ , RHs and RHs', to represent hygroscopicity of pharmaceutical preparations in powder or granule, and recommended that those preparations should be stored under relative humidity (RH) lower than RHs to protect them from environmental water.

The effect of storage on degradation of active ingredients in dry syrup (DS) preparations was examined in the present study. The same DS preparations as the previous work, with and without addition of sulpyrine powder, were stored on 7 grades of RH at 30°. Each active ingredient was determined by HPLC after storage for 0, 3, 7 and 14 days.

Sulpyrine stimulated degradation of the active ingredient in DS preparations tested except F, because sulpyrine increased moisture absorption of the DS preparations and caused interaction with the active ingredients. When stored at RH lower than RHs, DS preparations except B and C showed the degradation less than 5% for up to 7 days, and those except B, C and D for up to 14 days. It is concluded that powders and/or granules should be stored at RH lower than RHs.

Keywords—hygroscopicity; storage; relative humidity; degradation; active ingredient; dry syrup preparations; powders; granules; sulpyrine; moistureproof

緒 言

粉末医薬品製剤の開封後ならびに調剤後の品質確保のためには適切な防湿対策が必要である。そこで粉末製剤としてドライシロップ製剤(以下 DS 剤と略す)を用いて吸湿性の検討を行い、粉末製剤固有の吸湿特性は RHs, RHs', θ の 3 種の値を指標として表現し得ること、これらの指標と外観変化との関係から粉末製剤の保存は RHs 以下の相対湿度が望ましいことを見出し報告した。¹⁾ しかしこの外観変化はそれが患者に与える心理的影響を考

慮すれば重要な試験項目の一つではあるが、その変化を製剤の含有成分の安定性に結びつけて考えることには多くの困難がある。そこで今回は、前報¹⁾と同様に DS 剤 9 品目および配合材料としてスルピリンを用いて、各種相対湿度下における含有活性成分の残存量を経時的に測定し、比較検討を行うとともに吸湿特性値との関係および防湿対策等について考察した。

実 験 の 部

1. 試 料

前報¹⁾と同様の抗生物質 DS 剤 9 品目を用いた。ロット番号および主薬成分は Table 1 の通りである。配合試料には日本薬局方スルピリン (Lot No. 188 TRAS) を用いた。

2. 保存条件および保存装置

*¹ 本論文の要旨は日本薬学会第 102 年会 (大阪, 1982 年) で発表。本報を「粉末薬剤の吸湿性の検討」第 2 報とする。

*² 大津市瀬田月輪町; Tsukinowa-cho, Seta, Otsu-shi, 520-21 Japan

Table 1. Dry Syrup Preparations Used in Experiment

Preparation	Lot No.	Active ingredient
A-1	00016	Cephalexin
A-2	NY02	Cephalexin
A-3	H197	Cephalexin
B	716AJJ	Amoxicillin
C	PEA27	Ampicillin
D	CLP19	Sodium dicloxacillin
E	H711	Ciclacillin
F	ED682	Erythromycin ethylsuccinate
G	796	Minocycline hydrochloride

前報¹⁾に準じた。すなわち密栓可能なポリエチレン容器の下段に塩類飽和溶液を入れ、上段には検体が入った一定形状の秤量びん1個宛を入れたのち、密栓して恒温器内に保存した。保存条件に選んだ相対湿度（以下RHと略す）は56.3, 63.3, 72.0, 75.2, 79.5, 86.3および91.0%の7段階、温度は30°Cである。

3. 実験方法

前報¹⁾に準じて検体を作成した。すなわち整粒した試料の一定容量を合匙で前記の秤量びんに入れ、層厚を一定にそろえたのち、減圧シリカゲルデシケーター内で2昼夜乾燥して検体とした。

DS剤とスルピリンの配合実験の場合は、整粒した各試料を減圧シリカゲルデシケーター内で2昼夜乾燥したのち、DS剤とスルピリンを1:1の容量比で混合した。混

合後直ちにその一定容量を合匙で秤量びんに入れ、層厚をそろえてこれを検体とした。

各検体は前記の装置を用いて7段階の一定RH下で一定時間保存した。保存直前および保存後に各検体の重量および抗生物質含有量を測定し同時に外観変化を観察した。抗生物質含有量の測定は液体クロマトグラフィーを用いて行った。分析条件は、セファレキシン製剤Aおよび合成ペニシリン製剤B, C, D, Eに関してはLeeら,² Carlqvistら,³⁾ Lebelletら,⁴⁾ Brooksら,⁵⁾ Masadara,⁶⁾ およびThijssen⁷⁾の方法を参考にし、エリスロマイシン製剤Fに関してはTsujiら^{8,9)}の方法、ミノサイクリン製剤Gに関してはLeenheerら¹⁰⁾の方法をそれぞれ参考にして設定し、Table 2にその分析条件をまとめて示した。保存直前の抗生物質含有量を100%として、保

Table 2. HPLC Conditions

Preparation	Column*	Mobile phase and flow rate	Detector
A SP(-)**	I	0.02M KH ₂ PO ₄ -Na ₂ HPO ₄ buffer(pH7.2)/CH ₃ CN(100:15), 1.0ml/min	UV (254nm)
A SP(+)	I	0.05M KH ₂ PO ₄ -Na ₂ HPO ₄ buffer(pH8.25)/CH ₃ CN(100:16), 1.0ml/min	Fluorescence***
B SP(-)	I	0.02M KH ₂ PO ₄ -Na ₂ HPO ₄ buffer(pH7.2)/CH ₃ CN(100:17), 1.0ml/min	UV (220nm)
B SP(+)	I	0.05M KH ₂ PO ₄ -Na ₂ HPO ₄ buffer(pH8.25)/CH ₃ CN(100:9), 1.0ml/min	Fluorescence
C SP(-)	I	0.05M KH ₂ PO ₄ /CH ₃ OH(75:25), 1.0ml/min	UV (254nm)
C SP(+)	I	0.05M KH ₂ PO ₄ -Na ₂ HPO ₄ buffer(pH8.25)/CH ₃ CN(100:16), 1.0ml/min	Fluorescence
D SP(-), (+)	I	H ₃ PO ₄ /0.1M KH ₂ PO ₄ /CH ₃ OH(1:400:600), 1.0ml/min	UV (220nm)
E SP(-), (+)	II	CH ₃ CN/H ₂ O(37:63) containing 0.2% H ₃ PO ₄ and 0.006M sodium dodecanesulfonate(pH2.0), 1.5ml/min	UV (220nm)
F SP(-), (+)	I	28% NH ₄ OH/CH ₃ OH/H ₂ O(3:800:200), 1.0ml/min	UV (210nm)
G SP(-), (+)	I	CH ₃ CN/H ₂ O(22:78) containing 0.2% H ₃ PO ₄ and 0.005M sodium heptanesulfonate(pH2.0), 1.2ml/min	UV (350nm)

* { Column I, TSK GEL LS-410 ODS 5 μ m(Toyosoda), 15cm \times 4mm i.d.
Column II, μ Bondapak C₁₈ 10 μ m(Waters), 20cm \times 4mm i.d.

** { SP(-), in the absence of sulpyrine powder
SP(+), in the presence of sulpyrine powder

*** Excitation, 385nm; emission, 490nm (post-column derivatization; reagent, fluorescamine)

存後の含有量の低下率を%で求めこれを分解率とした。重量についても同様に保存直前の重量を100%として、保存後の重量の増加率を%で求め、これを重量増加率とした。実験は duplicate で行い、結果はその平均値で示した。

実験結果と考察

DS 剤9品目の各単剤およびスルピリンとの配合剤を7段階のRH下で一定時間保存し、保存による抗生物質の分解の結果をFig. 1~4に示した。縦軸は含有抗生物質の分解度であり、これは分解率0~100%を5%毎に20段階に分け、それぞれ分解度1, 2, …, 20として表現した。横軸は保存条件に選んだRHを示し、各RHにおける3本の棒グラフはそれぞれ左から保存3日後、7日後および14日後の結果を示している。また分解度の結果が推定値である場合には、その棒グラフに矢印を付し

て区別し、たとえば、Fig. 1の右下に示したDS剤A-3とスルピリンとの配合剤をRH 91.0%で14日間保存した場合の分解度は11あるいはそれ以上であることを示している。斜線のある棒グラフは、その保存条件であるRHが前報¹⁾で報告したRHsに相当することを意味している。

Fig. 1に示したDS剤A-1, A-2およびA-3はいずれもセファレキシム製剤である。DS剤単剤を検体とした場合、RH 91.0%で14日保存後の分解率は7.8%(A-1), 6.3%(A-2), 5.5%(A-3)となり、いずれも分解度2であった。しかし7日保存後では7.0%(A-1), 0.8%(A-2), 0.9%(A-3)であり、A-1の分解度は2, A-2およびA-3は1を示した。またRH 86.3%で14日保存後の分解率は6.0%(A-1), 3.2%(A-2), 2.4%(A-3)となり、A-2およびA-3の分解度が1であるのに対してA-1は2を示した。これらの結果から、

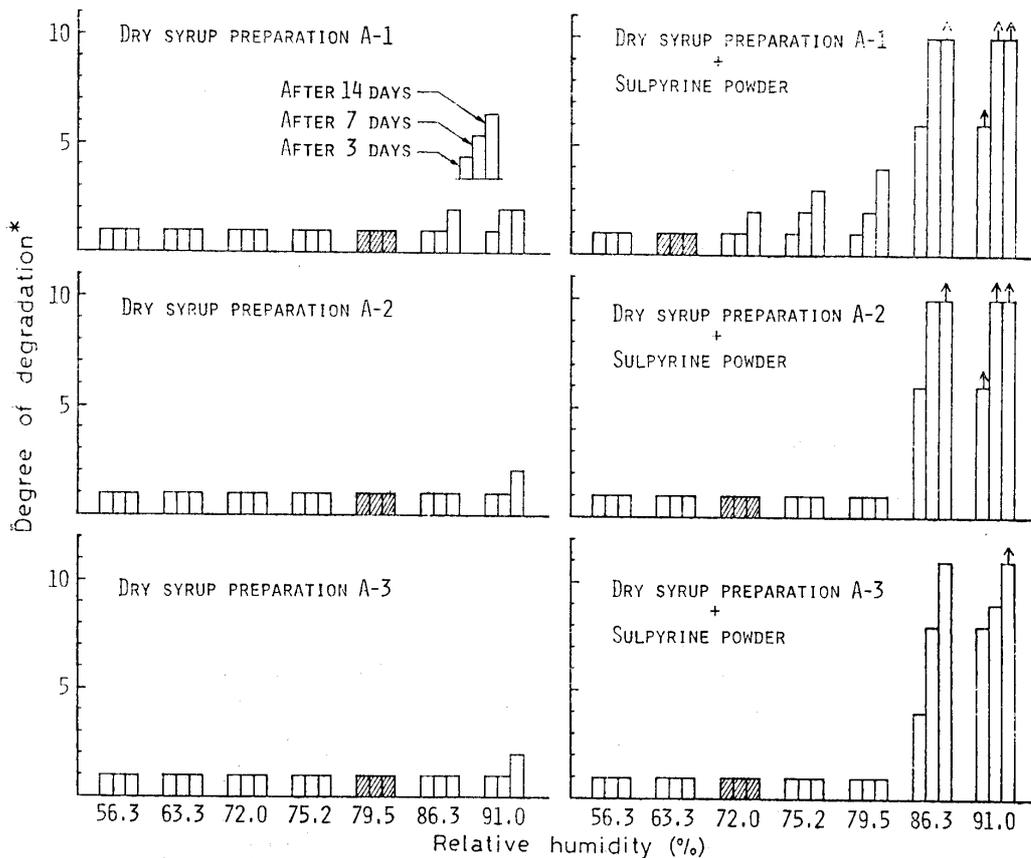


Fig. 1. Degradation of Active Ingredient in Dry Syrup Preparation during Storage under Various Relative Humidities at 30°C

* The relation of degree of degradation to percentage degraded is as follows: degree 1, <5% degraded; 2, ≥5%; 3, ≥10%; 4, ≥15%; 5, ≥20%; 6, ≥25%; 7, ≥30%; 8, ≥35%; 9, ≥40%; 10, ≥45%; 11, ≥50%; 12, ≥55%; 13, ≥60%; 14, ≥65%; 15, ≥70%; 16, ≥75%; 17, ≥80%; 18, ≥85%; 19, ≥90%; 20, ≥95%.

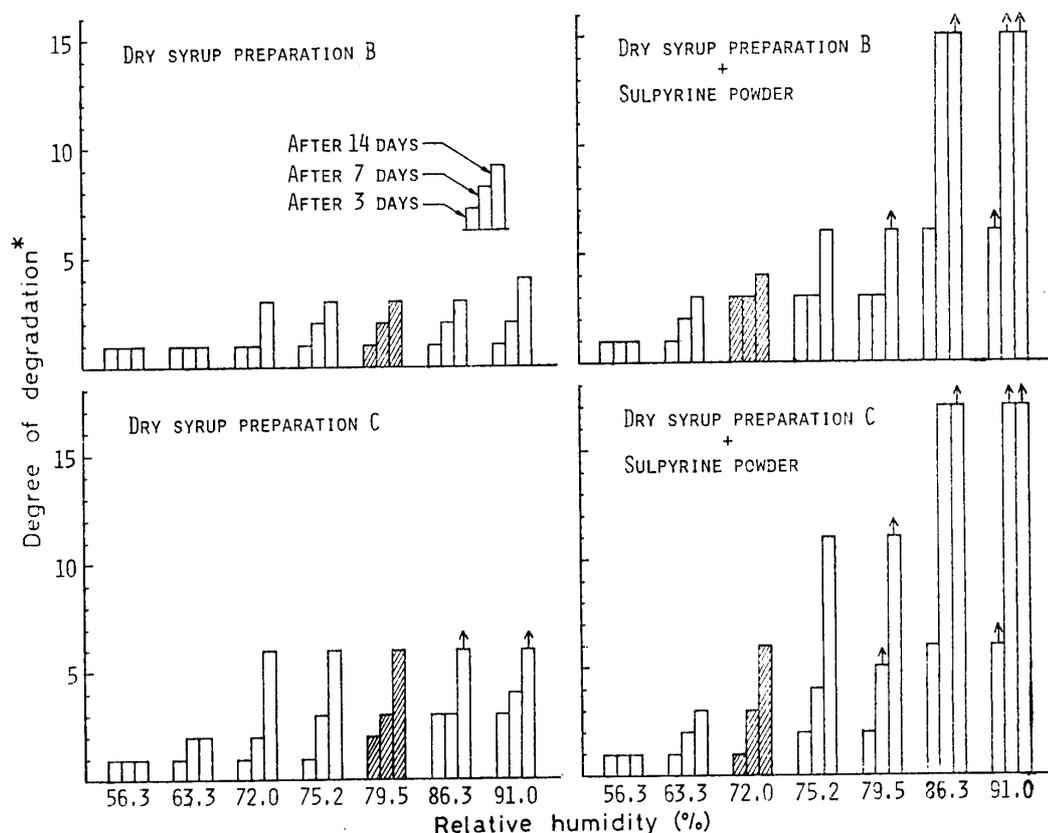


Fig. 2. Degradation of Active Ingredient in Dry Syrup Preparation during Storage under Various Relative Humidities at 30°C

* The relation of degree of degradation to percentage degraded is as in Fig. 1.

A-1 は A-2 および A-3 よりも やや分解しやすい傾向があると認められた。

スルピリン配合の場合は、RH 79.5% で 14 日保存後の分解率は 19.5% (A-1), 3.0% (A-2), 3.8% (A-3) となり、A-1 の分解度は 4, A-2 および A-3 は 1 であった。したがって A-2 および A-3 に関しては RH 79.5% 以下であれば保存 14 日後まで分解度 1 を保つことが認められた。一方、A-1 の分解率に関しては、RH 72.0%, 14 日保存後で 5.4%, RH 75.2%, 7 日保存後で 8.8% となり、いずれも分解度 2 であった。すなわち、14 日間保存の場合は RH 72.0% 以上で、7 日間保存の場合は RH 75.2% 以上で分解度は 2 以上となるため、A-1 は A-2 および A-3 よりも 分解しやすいことが認められた。この現象は、スルピリン配合時の RHs の低下が A-2 および A-3 (72.0%) に比較して A-1 (63.3%) の方がより大きいという前報¹⁾の現象に対応すると考えられ、その原因は製剤処方上の相違にあると考えられる。すなわち、混合物の吸湿性に関する Elder の仮説¹¹⁾

にしたがえば、3 製剤中 A-1 のみに処方された何らかの水溶性成分がスルピリン配合による RHs の低下をより大きくしたのであろう。

一方、RHs と分解度との関係においては、3 製剤いずれも RHs 以下で保存すれば 14 日後まで分解度は 1 であることが認められた。しかし、A-2 および A-3 では、スルピリン配合時に RHs (72.0%) 以上でも分解度に変化がみられなかったが RH 86.3% 以上になると分解度が増大した。この原因を調べるために重量増加率を 7 日保存後について比較してみると、RH 72.0% では 2.2% (A-2) および 2.0% (A-3), RH 79.5% では 2.3% (A-2) および 3.6% (A-3) であり、ほとんど差はなかったが、86.3% では 52.7% (A-2) および 47.4% (A-3) となり急激な重量増加が認められた。したがって分解度の増大の原因は、重量増加で示される吸湿水分量の増大に関係があるのではないかと考えられる。分解率と重量増加率との関係の詳細については後述する。A-1 の場合には、スルピリン配合時の 7 日保存後に、

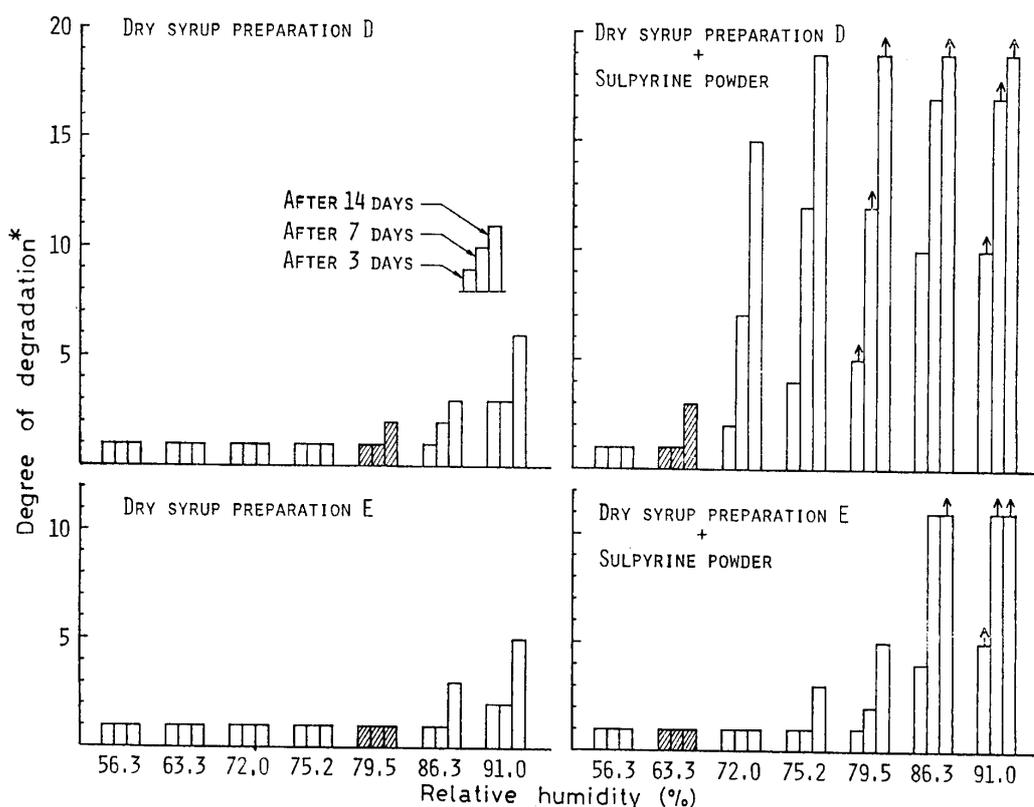


Fig. 3. Degradation of Active Ingredient in Dry Syrup Preparation during Storage under Various Relative Humidities at 30°C

* The relation of degree of degradation to percentage degraded is as in Fig. 1.

RH 72.0% で 4.4%, RH 79.5% で 11.1%, RH 86.3% で 53.5% となり, A-2 および A-3 に比較してより低い RH から重量増加が進行することがわかった。

Fig. 2～3 は合成ペニシリン製剤 B, C, D および E の結果である。まず各単剤を検体として分解度 1 を維持することを考えた場合, C については 3 日保存であれば RH 75.2% 以下, 7 日および 14 日保存であれば RH 56.3% 以下を保つ必要があり, これは合成ペニシリン製剤 4 品目中最も厳しい保存条件が要求されることを意味し, 今回実験に用いた全 9 品目中でも著しいものであった。

一方 E の場合は, RH 86.3% 以下であれば保存 7 日後まで, RH 79.5% 以下であれば保存 14 日後まで分解度 1 であるため, E は合成ペニシリン製剤 4 品目中最も安定であると認められた。スルピリンを配合した場合はいずれも分解の促進がみられ, 特に D において著しく, RH 75.2%, 保存日数 14 日間で分解度 19, 分解率にして 90% 以上に達した。

RHs と分解度との関係は, E の場合は単剤およびスル

ピリン配合剤のいずれも RHs 以下であれば分解度は 1 であり, D の場合も 14 日間保存を除いて分解度は 1 であった。しかし, B および C においては RHs 以下でも分解度 2 以上となる場合がみられ, RHs を指標として保存管理をする場合にはさらに注意が必要である。また合成ペニシリン製剤は品目間でその安定性に大きな差がみられ, その原因として製剤処方上の差や主薬成分の安定性の相違, さらに配合薬剤間の相互作用などが考えられるため, これらのことをよく調査して管理する必要がある。

Fig. 4 に示したエリスロマイシン製剤 F の場合は, 単剤およびスルピリン配合剤のいずれにおいても, RH 91.0%, 保存日数 14 日間で分解度 2 であるを除き, その他の条件ではすべて分解度 1 であった。すなわち, 吸湿による外観変化が生じるにもかかわらず, 分解度の面からはきわめて安定であることが認められた。ミノサイクリン製剤 G の場合は, 他の DS 剤と同様にスルピリンとの配合により分解の促進がみられた。また RHs 以下であれば保存 14 日後まで分解度は 1 であった。

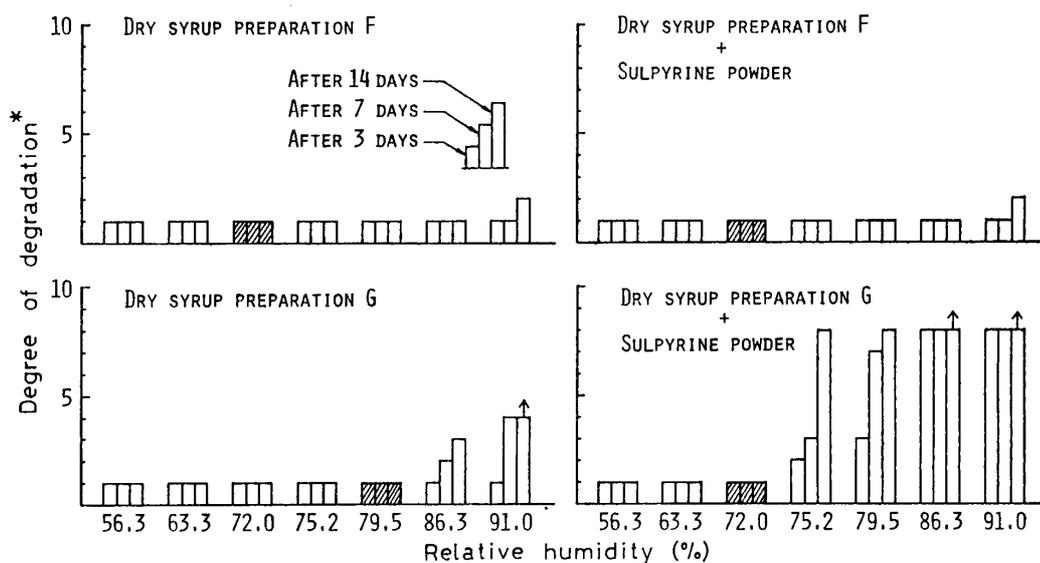


Fig. 4. Degradation of Active Ingredient in Dry Syrup Preparation during Storage under Various Relative Humidities at 30°C

* The relation of degree of degradation to percentage degraded is as in Fig. 1.

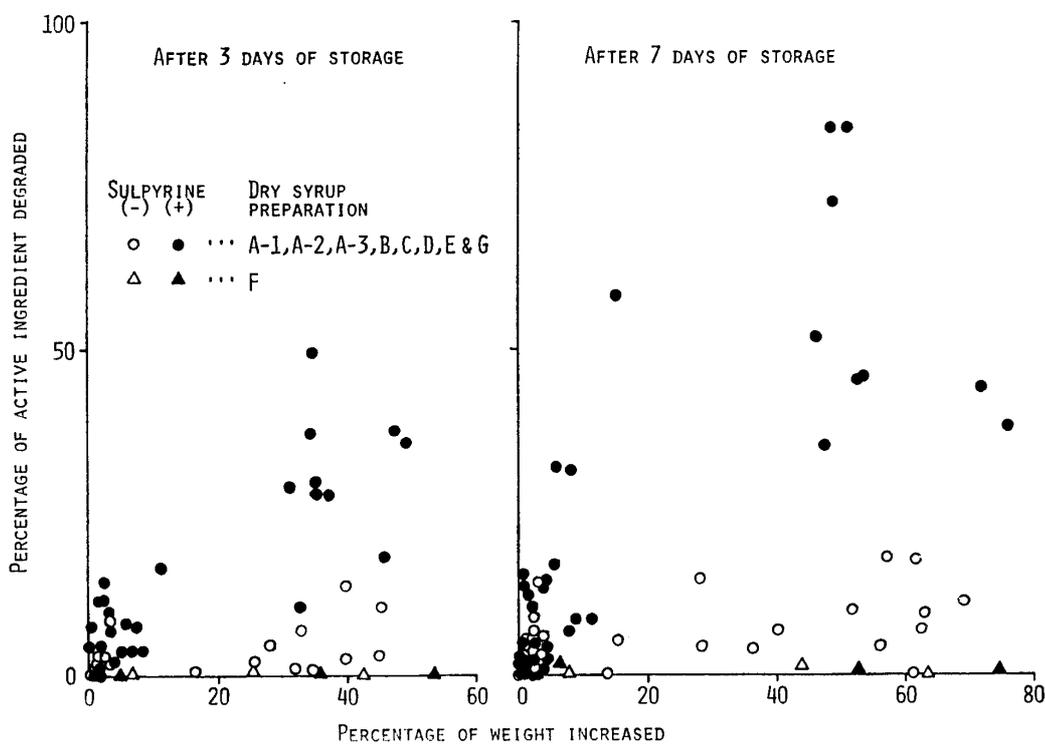


Fig. 5. Degradation of Active Ingredient and Weight Increase of Its Dry Syrup Preparation in the Absence and Presence of Sulpyrine Powder

抗生物質 DS 剤の保存後の分解率と吸湿による重量増加率との関係を、保存 3 日後と 7 日後について求めて Fig. 5 を作成し、白と黒の記号を用いて DS 剤の単剤とスルピリン配合剤とを区別した。前述したように F の場合は RH 91.0% で 14 日間保存した場合を除いてすべて分解度 1 で変化がないため、F を除く 8 製剤について、保存 3 日後の DS 剤の単剤、同スルピリン配合剤、保存 7 日後の DS 剤の単剤、同スルピリン配合剤に分類して、分解率と重量増加率との間の相関係数を求めた。結果はそれぞれ 0.397 ($p > 0.1$, $n = 17$), 0.886 ($p < 0.01$, $n = 30$), 0.495 ($p < 0.01$, $n = 30$), 0.792 ($p < 0.01$, $n = 38$) となり、保存 3 日後の DS 剤単剤を除いて高度に有意な相関が認められ、吸湿によって重量が増加するにつれて分解率も大きくなることがわかった。保存 3 日後の DS 剤単剤では有意な相関が認められなかったが、これはデータ数が少ないことと分解率が全体に小さいことによると考えられる。また重量増加率から分解率をみて、DS 剤単剤とスルピリン配合剤とを比較した場合、すなわち同一重量増加率における分解率を比較すると、スルピリン配合剤の方が DS 剤単剤よりも分解率が大きいことが認められた。このことは、Fig. 1 ~ 4 で認められたスルピリン配合による分解の促進の原因が、重量増加の促進¹⁾で示される吸湿性の増大による水分量の増加のみにあるのではなく、DS 剤とスルピリンとの薬物間の相互作用も関与していることを示すものであると考えられる。

以上により DS 剤単剤およびスルピリン配合剤のいずれにおいても保存後の分解度には DS 剤間に差があり、保存 7 日後においては分解率と重量増加率との間に有意な相関が認められた。製剤 F を除いてスルピリンを配合すると DS 剤単剤に比べて分解度がより大きくなり、その原因としては吸湿性の増大による水分量の増加と DS 剤の成分とスルピリンの相互作用とが考えられた。分解度

と前報¹⁾に示した吸湿特性値 RHs との関係から、RHs 以下で保存すれば、製剤 B および C を除けば 7 日後まで、製剤 B, C および D を除けば 14 日後まで分解度 1 であることが認められ、この B, C および D は吸湿特性値 θ が (+) の製剤であった。

前報¹⁾で、「保存は θ が (+) の製剤の場合に注意して、RHs 以下の環境がよいと考えられる。」と述べたが、このことは今回の分解度の面からも同様に結論され、吸湿特性値 RHs および θ が、粉末医薬品製剤の開封後ならびに調剤後の防湿対策の指標として有用であることが再確認された。また DS 剤への他剤配合、特にスルピリン配合は望ましくないと考えられた。

文 献

- 1) 島川治巳, 小野彪, 石田祐子, 小原邦子, 本城由美子: 病院薬学, **6**, 276 (1981).
- 2) T. L. Lee, L. D'Arconte and M. A. Brooks: J. Pharm. Sci., **68**, 454 (1979).
- 3) J. Carlqvist and D. Westerlund: J. Chromatogr., **164**, 373 (1979).
- 4) M. J. Lebelle, W. L. Wilson and G. Lauriault: J. Chromatogr., **202**, 144 (1980).
- 5) M. A. Brooks, M. R. Hackman and D. J. Mazzo: J. Chromatogr., **210**, 531 (1981).
- 6) M. Masada, Y. Kuroda, T. Nakagawa and T. Uno: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **28**, 3527 (1980).
- 7) H. H. W. Thijssen: J. Chromatogr., **183**, 339 (1980).
- 8) K. Tsuji and J. F. Goetz: J. Chromatogr., **147**, 359 (1978).
- 9) K. Tsuji and J. F. Goetz: J. Chromatogr., **157**, 185 (1978).
- 10) A. P. DeLeenheer and H. J. C. F. Nelis: J. Pharm. Sci., **68**, 1527 (1979).
- 11) L. W. Elder: Modern Packaging, **23**, 138 (1949).