

内用液剤の安定性におよぼす水質の影響^{*1}

林 弘祐, 横地義郎, 北澤正康, 須原清治, 北澤式文

名古屋大学医学部附属病院薬剤部^{*2}Effect of Quality of Water Used for Dispensing on the
Stability of Commercial Oral Liquid Preparations^{*1}

HIROSUKE HAYASHI, YOSHIRO YOKOCHI, MASAYASU KITAZAWA,

KIYOHARU SUHARA, and SHIKIFUMI KITAZAWA

Department of Hospital Pharmacy, School of Medicine, Nagoya University^{*2}

(Received February 26, 1985)

Much attention has been paid to various factors affecting the stability of active ingredient in the oral liquid preparations, but little consideration has been given to the matter of the quality of water used in dispensing or compounding in hospital pharmacy. City water contains approximately 1.0 ppm of chlorine for disinfection. To clarify the effect of chlorine on drug stability, certain amount of chlorine was added successively to city water to maintain its concentration at 1.0 ppm. This water is nominated as "the Water" in this report. The following results were obtained:

1) 42 preparations out of 51 remained stable either in the Water or distilled water. 2) 6 preparations decreased the content of their ingredients when stored at room temperature, but they maintained the content for 7 to 10 days when preserved in a dark, cool place. These findings were obtained both in the Water and distilled water. 3) 2 preparations were inactivated more when prepared with the Water than when prepared with distilled water. The loss of content was not significant within 7 days, but the Water should be avoided to maintain the contents of these medicines for a long time. 4) 1 preparation showed little loss of content when prepared with distilled water, but showed about 80% loss when prepared with the Water, suggesting that such product should not be prepared with city water.

Keywords—oral liquid preparation; dispensing; quality of water; distilled water; city water; diluted solution; polypropylene container; residual chlorine; stability

内用液剤は小児科を中心として繁用される剤形の一つであり、用いる水の水質に関して調剤指針には「原則として新鮮な精製水または常水で調製する。水道水の純度は常水に近いが、しばしば 0.5~1.0 ppm 程度の遊離塩素を含有することがある」とされ、¹⁾ また日局Xには「常水とは通例水道水および井水を指す。その適否の判定に当っては使用目的、採水場所の位置構造、周囲の状況、地質および消毒の方法などの関係を考慮する」とされている。²⁾

調剤に用いる水の水質については調剤指針¹⁾、日局には上のように規定されているが、実際には手軽に入手できる水道水あるいは井水を用いる病院薬局が多いものと考えられる。内用液剤中の薬物の安定性、配合変化に関する報告は多いが、³⁻⁵⁾ 調剤に際して用いた水の水質による影響に関する報告はほとんどなされていない。しかし調剤指針にも示されているように水道水中の残留塩素による変化、特に酸化されやすい薬物に対する水道水の影響についての検討は種々の点から重要であると考えられる。

^{*1} 日本薬学会第100年会(東京, 1980年)にて発表。

^{*2} 名古屋市昭和区鶴舞町65; 65, Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, 466 Japan

実験の部

1. 試料の選定

名古屋大学病院薬剤部で採用されている全内用液剤72品目中, Gastrographin, Trelan-G などの検査薬, Maalox, Lactulose などのように添加水を加えない製剤など21品目の液剤を除き, その他の内用液剤用製剤を含めて51品目を対象とした。

まず各製薬会社に Table 1 に示す当院の水道水の水質, 特に残留塩素 1.0 ppm 程度という条件を示し, この水質の水を用いて調剤した場合の製剤の安定性に影響が考えられるかどうかアンケート調査をして, その可能性の有無について解答を得た。その場合, 他の要因である光, 温度などは考慮しないこととした。その結果「変化なし」と解答したものは26製剤, 「変化あり」と解答したものは Popon-S のみの1製剤であり, その変化が「不明」と解答したものは24製剤であった。

2. 当院の水道水

当院の水道水は井水を硫酸アルミニウム含有の沈殿槽にため, 鉄分などを除去したのち, マンガン砂の漏過槽を通して, この間に次亜塩素酸ナトリウムによって殺菌したものを浄水槽に貯留し, その2部と名古屋市の市水3部とを混合したものである。この水道水の水質検査の結果は Table 1 に示した通りであり, 水質検査基準に適合し, 現在当院での飲料用あるいはその他の目的に使用されているものである。本実験にはこの水道水にさらに次亜塩素酸ナトリウムを加えて残留塩素を 1.0 ppm に調節したものをを用いた。しかし, この水も水質検査基

準内にあり, 日局の常水の基準にも適合したものである。本論文においては以後「水道水」「The Water」はこの水をいうこととする。

3. 安定性の実験法

「水道水」による変化不明の解答のあった24製剤についての大人の常用量を Table 3 に示す。各薬品の常用量に「水道水」, 蒸留水を加え, 各々 100 ml とし, ポリプロピレン製投薬ビンに入れ, 室温に放置し, 1, 2, 3, 4 週間経過後に含量を測定した。ただし, シャ光の必要あるものはシャ光した。内用液剤の投与期間は調剤指針に「通常4日以内とし」と規定しているが, 実際には7日の処方も多く, ときには14日投薬することもしばしばみられるので, 安全域を考慮しその2倍の4週間の変化を観察した。

4. 定量法

Transamin: ビリジンおよびアスコルビン酸存在下におけるニンヒドリン発色法によって 570 nm の吸光度測定。

Alimezine: USP XIX 法の Trimeprazine Tartrate Syrup の測定法に準じた。

Wintomylon: UV 極大波長 335 nm における吸光度比色法。

Periactin: 希塩酸溶液の吸光度 286nm における吸光度測定。

Astomin: 0.1N 塩酸溶液の 276.5 nm における吸光度測定。

Primperan: 希塩酸溶液に亜硝酸ナトリウム溶液 1ml を加えた後, スルファミン酸アンモニウム溶液を加え激

Table 1. Results of Quality Test of "The Water" and Quality Standard for City Water

Items	Water temp.	Turbidity	Color	pH value	Nitrite nitrogen	Nitrate nitrogen	KMnO ₄ consumed
Units	degree	degree	degree		mg / l	mg / l	mg / l
Quality Standard for City water		2 >	5 >	5.8-8.6	(-)	10 >	10 >
"The Water"	16.7	0	1.1	6.5	(-)	1	0.6

Items	Residual chlorine	Chloride ion	Total residue	Hardness	Heavy metal	Iron	Manganese
Units	mg / l	mg / l	mg / l	mg / l	mg / l	mg / l	mg / l
Quality Standard for City water	0.1 <	200 >	500 >	300 >	1 >	0.3 >	0.3 >
"The Water"	1.0	7.8	202	43.3	1	0.16	0.02

Table 2. Oral Liquid Preparations Studied in the Present Report*

"The Water" is usable 26 Preparations**				Usability of "The Water" is unknown 24 Preparations				
Asverin	Atarax	Wintermin	Kanamycin	Achromycin V	Astomin	Alimezine	Inorin	
Keflex	Cefro	Cepol	Sinomin	Dalacin	Incremin Fe	Wintomylon	Syncl	Josamycin
Zarontin	Tavegyl	Phenobal	Pipenin	Erythrocin	Transamin	Decadron	Panacid	
Chloromycetinpalmitate		Poquil	Brocin	Flavitan	Fungizone	Periactin	Viccillin	
Vibramycin	Leftose	Telgin G	Beston	Chocola A	Chocola D	Bisolvon syr.		
Serenace	Depaken	Ilosone	Rinderon	Bisolvon liq.	Primperan	Pentrex	Cepticol	
Lekrica	Mycostatin			Medicon				

"Popon S" is suggested "The Water" is not usable by the manufacturer.

* The total number of the preparation used in Nagoya University Hospital Pharmacy is upto 72, however 21 preparations are not necessary to be added water in the dispensing.

** 26 preparations out of 51 are suggested "The Water" is usable by the respective manufacturers.

Table 3. Adult Dose of the Commercial Preparations Used in This Study

Drugs	Adult dose	Drugs	Adult dose
Achromycin V syr.	40 ml	Flavitan syr.	20 ml
Wintomylon syr.	30 ml	Periactin syr.	30 ml
Erythrocin dry syr.	10 g	Medicon syr.	10 ml
Josamycin dry syr.	10 g	Syncl dry syr.	7.5 g
Panacid syr.	10 ml	Viccillin dry syr.	15 g
Primperan syr.	15 ml	Pentrex dry syr.	40 g
Astomin syr.	15 ml	Cepticol dry syr.	40 g
Inorin syr.	10 ml	Chocola A	1 ml
Incremin with Iron syr.	30 ml	Chocola D	2.5 ml
Decadron erixir	50 ml	Alimezine syr.	20 ml
Transamin syr.	15 ml	Bisolvon syr.	15 ml
Fungizone syr.	10 ml	Bisolvon liq.	6 ml

* Water was added to make respective oral preparations to volume of 100 ml.

しく振り混ぜ、シュウ酸 N-(1-ナフチル)-N'-ジエチルエチレンジアミン試液を加えた液の 545 nm の吸光度測定。

Decadron: エタノール溶液にブルーテトラゾリウム試液および希テトラメチルアンモニウムヒドロキシド溶液を加え45分放置後 525 nm にて吸光度測定。

Flavitan: ペーパークロマトグラフィー用ミフラビン螢光法により測定。

Chocola A: カラム Nucleosil C₁₈, キャリヤーエタノール水溶液, 流速 0.45 ml/min, 検出器 UV 254 nm にて高速液体クロマトグラフィーにて測定。

最も含量変動の大であった Bisolvon の定量法は次の方法にしたがった。すなわち Bisolvon に希釈液を加え保存した液 15 ml を正確に量り, 100 ml の分液漏斗に入れ, 5 N 水酸化ナトリウム液を 1 ml 加える。この液にクロロホルムを正確に 30 ml 加え, 5 分間振り混ぜたのち, クロロホルム層を分取する。水層にクロロホルムを正確に 20 ml 加え, 再び抽出し, クロロホルム層は先のクロロホルム層とあわせ, 蒸発乾固する。残留物に内部標準液 (n-テトラコサンの99.5%以上のもの0.04 g をクロロホルムに溶かし 100 ml としたものを) を正確に 2 ml 加え, 試料液とした。別に塩酸ブロムヘキシンの標準品より標準溶液を作り, 試料液および標準溶液 2~3 μ l の一定量につき, ガスクロマトグラフ法を下記の測定条件で行い, n-テトラコサンのピーク面積 I_T, I_S および塩酸ブロムヘキシンのピーク面積 B_T, B_S を求め, 次式より検液中の塩酸ブロムヘキシンの量を計算した。

検液 1 ml 中の塩酸ブロムヘキシンの量 (mg) = 塩酸ブロムヘキシンの標準品の量 (mg) $\times$ B_T/B_S $\times$ I_S/I_T $\times$ 1/100

測定条件は, 検出器: FID, カラム: 内径 3 mm, 長さ 1 m のガラス製カラムに 2% Silicon OV-1/chromosorb W.A.W (80~100 mesh), カラム温度: 200°C, 試料気化室温度: 230°C, キャリヤーガス: 窒素

抗生物質は日抗基記載の方法により, 日局に定量法の記載されているものはそれに従って行った。その他の医薬品の定量についてはメーカーから提出された定量法にしたがった。

特殊な定量法を要するもの, あるいは特殊な装置, 器具を必要とし, 本院薬剤部で定量できなかったものについては定量を製造メーカーに依頼した。その場合は「水道水」, 蒸留水を所定量加え 500 ml に調製し, ポリプロピレン製投薬ビンに入れ, いずれが「水道水」, 蒸留水によるものかわからないようにして測定を依頼, そのデータを解析した。

本実験において, 含量の変化のあったものは3回測定

し, その平均値を求めた。

5. 残留塩素の定量法

「水道水」中の残留塩素は水中に存在する不純物により消費されるので不純物の多少は残留塩素の分解速度に影響を与えるが, いずれにしても残留塩素は保存中に減少していくため, 「水道水」のみをポリプロピレン製投薬ビンに入れ, 4週間経過後の残留塩素の量をオルトトルイジン法⁶⁾により定量し, Fig. 1 に示した。

当初約 1.0 ppm あった残留塩素は4週間後約 0.2 ppm に減少した。

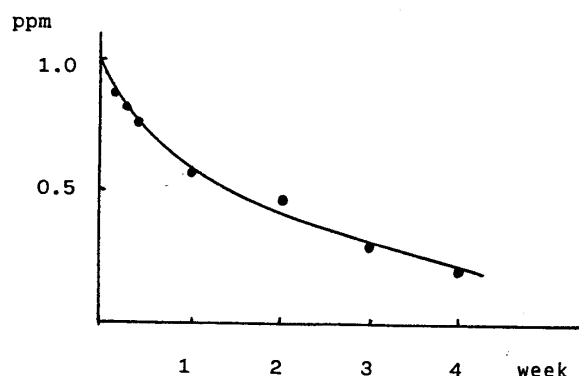


Fig. 1. Time-course Decay of Chlorine in "The Water"

実験結果と考察

1. 「水道水」, 蒸留水により含量変化のなかった製剤

含量の測定を行った 24 製剤のうち 15 製剤すなわち, Achromycin V, Wintmylon, Erythrocin, Josamycin, Panacid, Primperan, Astomin, Inorin, Incremin Fe (鉄の含量のみ), Decadron, Transamin, Fungizone, Flavitan, Periactin, Medicon の各内用液剤は「水道水」, 蒸留水で調製しても, 室温で4週間経過後も Fig. 2 のように含量の低下は認められなかった。

2. 「水道水」, 蒸留水により含量の低下した製剤

Syncl, Viccillin, Pentrex, Cepticol, Chocola A, Chocola D の 6 製剤は「水道水」, 蒸留水にて 100ml とし, 室温に放置した場合, 「水道水」, 蒸留水いずれにても含量の低下を認めた (Fig. 3)。

これら 6 製剤とも「水道水」, 蒸留水による差は認められなかったが, 調製後日を追って含量の低下を示した (Viccillin も高濃度になると Fig. 3. の▲のように力価の減少率は小となった)。しかし, これらの製剤も冷暗所に保存すれば Fig. 3 の点線で示すように少なくとも 7~10日は残存含量95%以上で安定である。

したがって患者に対し投薬の際冷所保存の注意が必要であり, 長期間の投与は避けなければならないと考えら

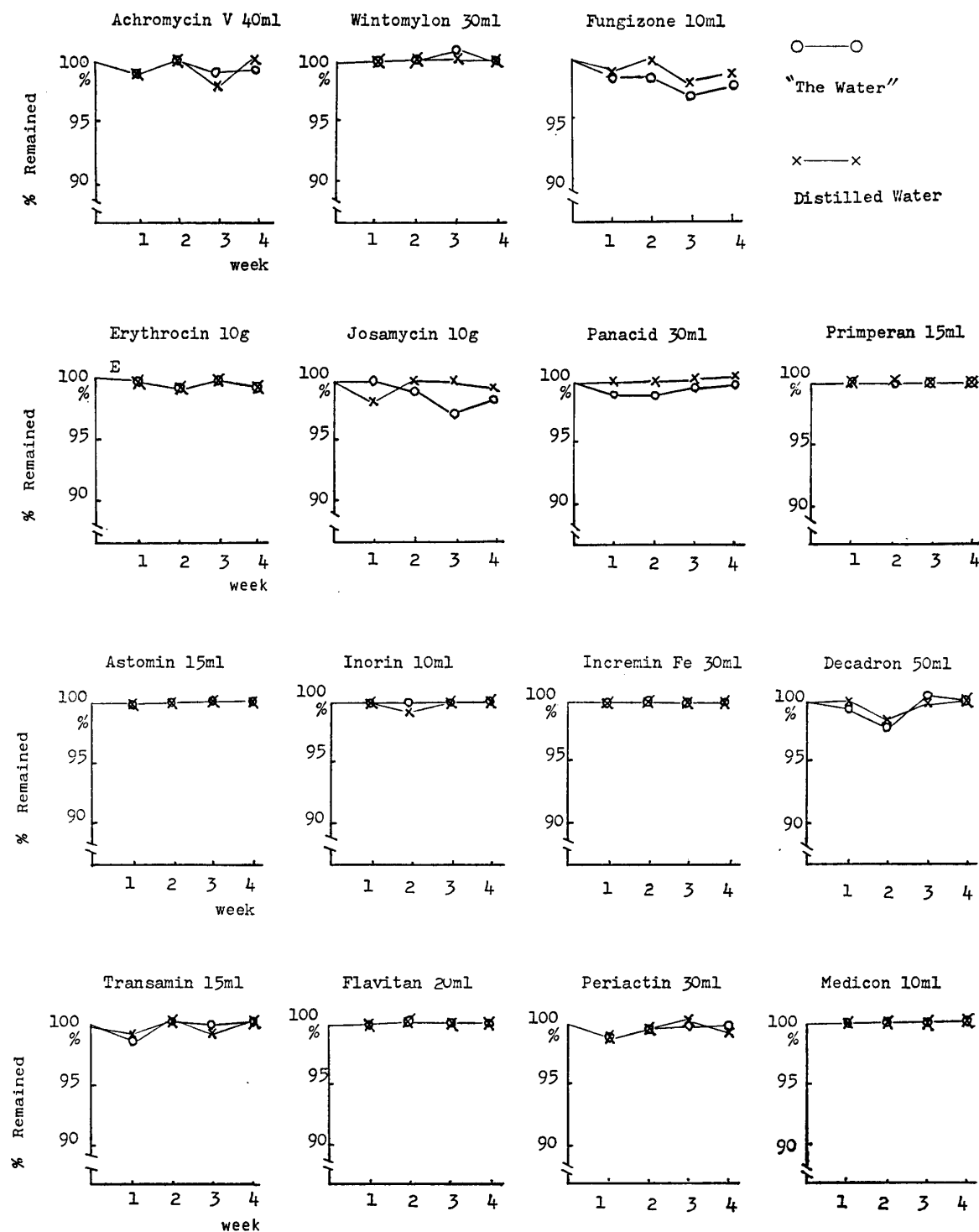


Fig. 2. Stability of Oral Liquid Preparations in "The Water" (100ml)

れる。なお、Chocola D は室温にても褐色ガラス容器に保存すれば2週間は安定であるが (Fig. 3 の▲印), ポリプロピレン容器による室温保存で含量の低下を認めた。

3. 「水道水」により含量の低下を示した製剤

「水道水」で調剤した場合, 蒸留水を用いた場合に比し含量の低下が大であった製剤について Fig. 4~5 に示した。

Alimezine, Bisolvon syr. を各 100ml に調製した場合蒸留水を用いると, Alimezine は4週間経過後も残存量 100%, Bisolvon syr. は約 95% を示したが, 「水道水」を用いた場合 Alimezine は約 95%, Bisolvon syr. 約 90% の残存量となり, 蒸留水を用いた場合に比較してわずかに含量の低下を示した。しかし4週間経過後ということを考えればこの程度の差は実際の調剤にはいずれを用いてもほとんど問題ないと考える。

Bisolvon liq. を蒸留水, 「水道水」100ml でそれぞれ調剤した場合は Fig. 5 に示したように, 蒸留水の場合

は4週間経過しても 97~98% 残存して Bisolvon syr. の場合とほとんど差はなかったが, 「水道水」を用いた場合は1週間ですでに 55%, 4週間後には 15~20% の残存量となり, 大きく含量の低下を示した。

以上のように, 本院で使用している内用液剤の大部分にあたる51品目のうち調剤にさいして蒸留水, 「水道水」のいずれを用いてもほとんどの製剤は4週間経過後も含量の変化に差はなかった。しかし Alimezine Syr., Bisolvon syr. の2製剤は4週間経過後において「水道水」は蒸留水による調剤に比較してわずかに含量の低下をみたが, 実際の調剤では4週間という長期の液剤投与は考えられないのではほとんどさしつかえないが, 長期保存の製剤には「水道水」の使用を避けなければならない。アンケートにより「水道水」の使用不可の解答があった Popon S liq., ならびに残存量の定量を行ったものの中では Bisolvon liq. のみが4週間経過後には約 80% の含量低下が認められたので, これらの調剤には当然蒸留水を使用しなければならないものと考えられる。

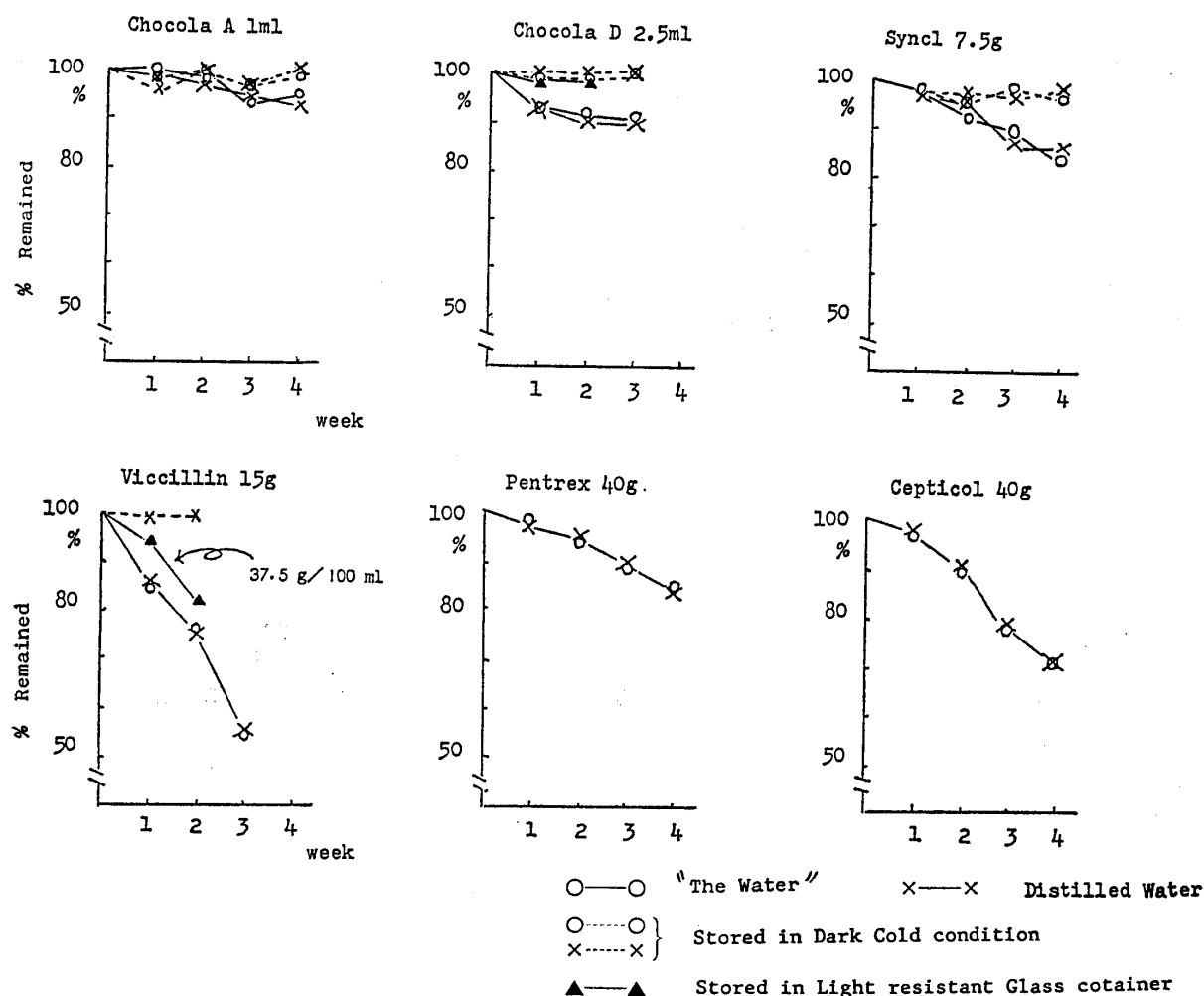


Fig. 3. Stability of Oral Liquid Preparations in "The Water" (100ml)

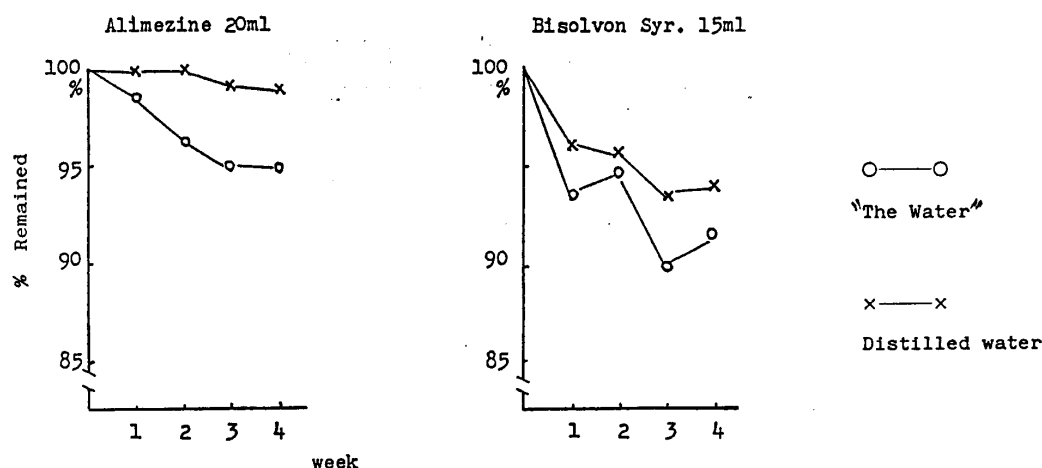


Fig. 4. Stability of Oral Liquid Preparations in "The Water" (100ml)

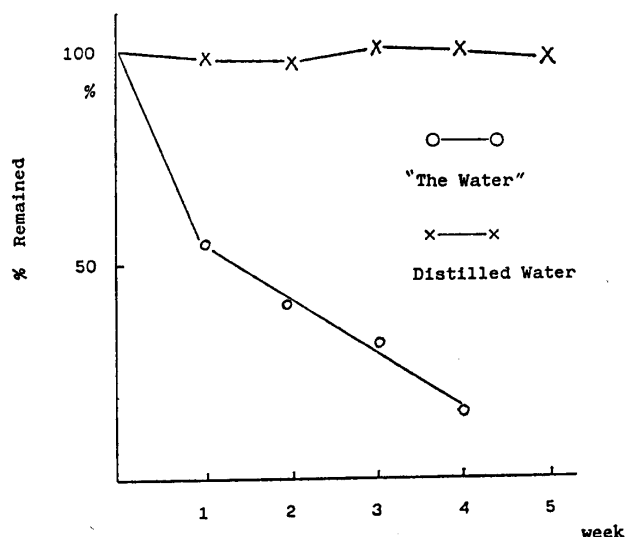


Fig. 5. Stability of Bisolvon in "The Water" (6ml → 100ml)

結 論

内用液剤の調剤にあたり用いた「水道水」、蒸留水による医薬品への影響、とくに水道水中の残留塩素が 1.0 ppm 近辺にあった時に医薬品の含量にどのような変化があるかを検討し、次のような結果を得た。

1. 検討した51製剤のうち41製剤は「水道水」、蒸留水のいずれの調剤においてもほとんど変化はなかった。

2. Syncl dry syr., Viccillin dry syr., Cepticol dry syr., Pentrex dry syr., Chocola A, Chocola D の6製剤は「水道水」、蒸留水を用い、室温に放置するといずれの場合も含量の低下が認められるが、冷暗所に保存すれば10日以内は含量に大きな変化はなかった。そ

してそのどちらも「水道水」、蒸留水の間には有意な差は認められなかった。

3. Alimezine syr., Bisolvon syr. の2製剤は「水道水」、蒸留水による調剤では、蒸留水の場合はほとんど変化はなく、「水道水」を用いた場合はわずかに含量の低下を認めた。しかし実際の調剤にはほとんど問題ない程度であったので、いずれを用いてもさしつかえないが、長期保存の場合は「水道水」の使用を避けなければならない。

4. Bisolvon liq. は蒸留水の調剤においては含量の低下はわずかであったが、「水道水」で調剤すると残存量は1週間後 55%、4週間経過すると 20% 以下に低下することが明らかとなったので、この調剤には必ず蒸留水を用いるべきであろう。

謝辞 本研究にあたり、アンケート、含有量の測定においてご指導、ご協力いただいた各製薬会社関係各位に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 日本薬剤師会編：“第六改訂調剤指針”，薬事日報社，1977，p.100.
- 2) 日本公定書協会：“第十改正日本薬局方解説書”，1981，D-432.
- 3) 吉田正紀，若元進，鯨島政義：薬剂学，39，143 (1979).
- 4) 西垣貞男，市場みすゞ，大和田恵子，武信貞夫，岩田富美子，千賀慶太郎：病院薬学，5，118 (1979).
- 5) 神代昭ほか：薬剂学，36，別冊付録，19 (1979).
- 6) 日本薬学会編：“衛生試験法注解”，1980，p.764.