

医薬品の配合変化に関する研究

第3報 ザジテンシロップ

福家 秀敏, 藤澤 明穂, 秋山 恭平

はじめに

フマル酸ケトチフェンは抗アナフラキシー作用, 抗ヒスタミン作用等を有し, 気管支喘息, アレルギー性鼻炎治療に繁用されている。

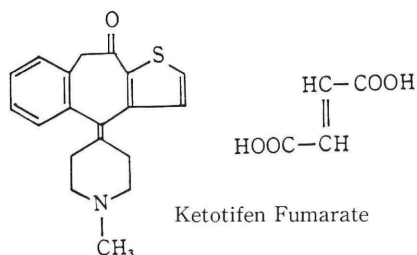
今回, 市販のザジテンシロップについて各種薬剤と配合し, 内用液剤配合変化試験¹⁾による pH 変動, 外観変化, 再分散性等の方法で検討したので報告する。

実験方法

組成・性状

ザジテンシロップは 1 ml 中にフマル酸ケトチフェン 0.276 mg (ケトチフェンとして 0.2 mg) を含有し, 無色～微黄色澄明の液で, 芳香があり, 味は甘い。

フマル酸ケトチフェンは, 微黄白色～灰黄色の結晶性の粉末で, においはないか, 又は, わずかに特異なにおいがある。



試料

ザジテンシロップおよび当院において処方上配合が予想されるシロップ剤 10 品目, ドライシロップ (以下 DS と略す) 剤 5 品目, 細粒剤 3 品目の計 18 品目を試料とした (Table 1)。

間接試験

1) 試料液

シロップ剤原液を蒸留水で 2 倍に希釈した液を試料液とした。DS 剤, 細粒剤は蒸留水に溶解または懸濁して 50% w/v とした。

2) 外観変化の観察

試料液 50 ml をそれぞれ 2 本の試験管にとり pH を測定した後, よく振りまぜながら一本の方には 0.1 N-HCl 試液を, 他方には 0.1 N-NaOH 試液を, 持続する外観変化を生ずるまで加える。外観変化を生じた pH を変化点 pH とし, 外観変化を生じない場合は両試液をそれぞれ 5.0 ml を加えた点を最終 pH とした。

直接試験

1) 試料液

ザジテンシロップ 2.5 ml を 15×150 mm の共栓試験管にとり, これに配合すべき液剤 2.5 ml を試験管内壁にそって注ぎ, さらに蒸留水 5 ml を同じく加え, 密栓して上下倒立しよく混合した液を試料液とした。また DS 剤, 細粒剤においては, 2.5 g を秤取し, 蒸留水で溶解または懸濁し 5 ml とし, 液剤の場合と同様の方法で混合した。

なお, pH 測定においては, 調整した試料液の調整直後と 1 週間後の pH 値を測定した。沈澱を生じた場合には完全に再分散させた後の懸濁状態で測定した。

2) 保存条件

試料液を 30°, 5° とし, それぞれ電気恒温器に静置した。

3) 観察期間

観察期間は 1 週間とし, 配合直後, 1 日, 3 日, 5 日および 7 日後の沈澱, 液層部の色調を観察した。

4) 再分散性試験

試料液を入れた共栓試験管を 5 秒間倒立させ,

Table 1. Durgs Used in This Study and their Appearances

Brand name	Manufacturer	Lot No.	Appearances*
Zaditen syrup	Sandoz	001S	colorless, clear solution
Astomin syrup	Yamanouchi	AYA69	pale beige, clear solution
Bisolvon syrup	Boehinger Ingelheim	VB24	colorless, clear solution
Celestamine syrup	Shionogi	DA02	reddish yellow, clear solution
Flavitan syrup	Toa Eiyo	EY52	yellow, clear solution
Inolin syrup	Tanabe	3Z030	colorless, clear solution
Leftose syrup	Nippon Shinyaku	1192A0	colorless, clear solution
Periactin syrup	Banyu	A519R	colorless, clear solution
Pontal syrup	Sankyo	176Q	white, suspension
Primperan syrup	Fujisawa	O420	colorless, clear solution
Transmamin syrup	Daiichi	BH64	purplish pink, clear solution
Venetlin syrup	Sankyo	S3814HA	colorless, clear solution
Asverin dry syrup	Tanabe	36021	yellowish orange, suspension
Cepticol dry syrup	Banyu	CDB269	yellowish pink, suspension
Hokunalin dry syrup	Hokuriku	5BT1	colorless, clear solution
Syncl dry syrup	Toyo Jozo	SYN5003	orange, suspension
Vibramycin dry syrup	Fizer Taito	5HS03C	yellowish orange, suspension
Kefral fine granules	Shionogi	ED07	bright yellow, suspension
Pasetocin fine granules	Kyowa Hakko	723AED	pale purplish pink, suspension
Vastocillin fine granules	Takeda	H983	yellowish orange, suspension

* In the case of dry syrup or fine granules, the appearances of dry syrup or fine granules showed the state when it was added to water.

ついで5秒間正立させるという操作を1回とし、これをくり返し懸濁液が均質に分散するまでの回数を測定した。試料液は1週間静置したものをを用いた。

結果および考察

薬剤の pH および pH 変動試験の結果を **Table 2** に示した。ザジテンシロップの pH 値は 5.2 で、0.1N-HCl 試液を加えたときの pH 値は 1.5、0.1 N-NaOH 試液を加えたときの pH 値は 5.6 であった。

30°, 5° において、ザジテンシロップと 19 種の薬剤との配合により生じた色調および pH 値を観察し、**Table 3** を得た。ザジテンシロップとの配合により色調が変化を示したものはビブラマイシン DS である。配合直後は橙色を示し、1 日後に 30°, 5° 共に二層の沈澱が認められ、上層の沈澱物は黄橙色、下層の沈澱物は黄白色を示した。さらに 5 日

後に 30° において上層の沈澱物は黄褐色、下層の沈澱物は黄白色を示した。

Fig. 1 は、配合変化による pH 変動を示したものである。ザジテンシロップと 19 種の薬剤において、変化点を超えるものは認められなかった。

配合 1 週間後、pH 値が大きく変動したものの (**Fig. 2**) はセプチコール DS、シングル DS、ケフラール細粒、バストシリン細粒の 4 種類であった。シングル DS は 30°, 5° 共に pH 値が大きく変動したが、他の 3 薬剤は 5° ではほとんど変動がなく、30° では大きな変動が観察された。これらは pH 値の経時変化が認められることにより配合変化の可能性があると思われる。

再分散性試験の結果は、ケフラール細粒、バストシリン細粒については再分散性不良であったが、他の薬剤については良好であった。

Table 2. Visible Change of Drugs Caused by pH Shifts

Brand name		ml	Visible change	pH
Zaditen	0.1N-HCl	5	—	5.2 → 1.4
	0.1N-NaOH	5	—	5.2 → 11.7
Astomin	0.1N-HCl	5	—	4.1 → 1.5
	0.1N-NaOH	1.4	turbid	4.1 → 9.1
Bisolvon	0.1N-HCl	5	—	3.5 → 1.4
	0.1N-NaOH	0.6	turbid	3.5 → 5.7
Celestamine	0.1N-HCl	5	—	3.2 → 1.4
	0.1N-NaOH	1.6	deepen	3.2 → 10.1
Flavitan	0.1N-HCl	5	—	5.0 → 1.5
	0.1N-NaOH	5	—	5.0 → 12.0
Inolin	0.1N-HCl	5	—	4.2 → 1.5
	0.1N-NaOH	0.4	colorless → pale yellow	4.2 → 5.2
Leftose	0.1N-HCl	5	—	3.6 → 1.4
	0.1N-NaOH	5	—	3.6 → 12.0
Periactin	0.1N-HCl	5	—	3.9 → 1.4
	0.1N-NaOH	0.2	turbid	3.9 → 8.9
Pontal	0.1N-HCl	5	—	4.3 → 1.5
	0.1N-NaOH	5	—	4.3 → 11.5
Primperan	0.1N-HCl	5	—	2.7 → 1.5
	0.1N-NaOH	5	—	2.7 → 11.3
Transamin	0.1N-HCl	5	—	6.1 → 4.4
	0.1N-NaOH	5	—	6.1 → 10.7
Venetolin	0.1N-HCl	5	—	3.6 → 1.5
	0.1N-NaOH	5	—	3.6 → 10.9
Asverin	0.1N-HCl	5	—	3.6 → 1.6
	0.1N-NaOH	1.7	deepen	3.6 → 8.8
Cepticol	0.1N-HCl	5	—	5.1 → 2.4
	0.1N-NaOH	5	—	5.1 → 7.4
Hokunalin	0.1N-HCl	5	—	5.2 → 1.4
	0.1N-NaOH	5	—	5.2 → 11.4
Syncl	0.1N-HCl	5	—	4.9 → 1.4
	0.1N-NaOH	1.3	orange → red	4.9 → 7.2
Vibramycin	0.1N-HCl	5	—	5.9 → 1.9
	0.1N-NaOH	0.7	deepen	5.9 → 9.6
Kefral	0.1N-HCl	5	—	4.7 → 1.8
	0.1N-NaOH	5	—	4.7 → 7.4
Pasetocin	0.1N-HCl	5	—	4.9 → 2.1
	0.1N-NaOH	5	—	4.9 → 8.1
Vastcillin	0.1N-HCl	5	—	6.2 → 3.0
	0.1N-NaOH	5	—	6.2 → 7.5

The pH was shifted by addition of 0.1N-HCl or 0.1N-NaOH.

Table 3. Results of Compatibility Test with Zaditen Syrup and Nineteen Drugs (1)

Brand name	Tem.	Measurements	Days after mixing				
			0	1	3	5	7
Astomin	30'	pH	4.5				4.6
		Appearance	clear solution pale beige	→	→	→	→
	5'	pH	4.5				4.5
		Appearance	clear solution pale beige	→	→	→	→
Bisolvon	30'	pH	4.2				4.2
		Appearance	clear solution colorless	→	→	→	→
	5'	pH	4.2				4.1
		Appearance	clear solution colorless	→	→	→	→
Celestamine	30'	pH	4.0				4.1
		Appearance	clear solution reddish yellow	→	→	→	→
	5'	pH	4.0				4.0
		Appearance	clear solution reddish yellow	→	→	→	→
Flavitan	30'	pH	5.2				5.3
		Appearance	clear solution yellow	→	→	→	→
	5'	pH	5.2				5.2
		Appearance	clear solution yellow	→	→	→	→
Inolin	30'	pH	4.5				4.5
		Appearance	clear solution colorless	→	→	→	→
	5'	pH	4.5				4.5
		Appearance	clear solution colorless	→	→	→	→
Leftose	30'	pH	5.2				5.2
		Appearance	clear solution colorless	→	→	→	→
	5'	pH	5.2				5.2
		Appearance	clear solution colorless	→	→	→	→
Reriactin	30'	pH	4.9				4.9
		Appearance	clear solution colorless	→	→	→	→
	5'	pH	4.9				4.8
		Appearance	clear solution colorless	→	→	→	→
Pontal	30'	pH	4.7				4.7
		Appearance	suspention white	precipitation white	→	→	→
	5'	pH	4.7				4.7
		Appearance	suspention white	precipitation white	→	→	→
Primperan	30'	pH	3.8				3.8
		Appearance	clear solution colorless	→	→	→	→
	5'	pH	3.8				3.8
		Appearance	clear solution colorless	→	→	→	→
Transamin	30'	pH	6.0				6.0
		Appearance	clear solution purplish pink	→	→	→	→
	5'	pH	6.0				5.9
		Appearance	clear solution purplish pink	→	→	→	→

Table 3. Results of Compatibility Test with Zaditen Syrup and Nineteen Drugs (2)

Brand name	Tem.	Measurements	Days after mixing				
			0	1	3	5	7
Venetolin	30°	pH	4.0				4.0
		Appearance	clear solution colorless	→	→	→	→
Asverin	5°	pH	4.0				4.0
		Appearance	clear solution colorless	→	→	→	→
Asverin	30°	pH	3.9				3.9
		Appearance	suspention yellowish orange	precipitation white	→	→	→
Asverin	5°	pH	3.9				3.9
		Appearance	suspention yellowish orange	precipitation white	→	→	→
Cepticol	30°	pH	5.1				4.5
		Appearance	suspention yellowish pink	precipitation pale pink	→	precipitation white	→
Cepticol	5°	pH	5.1				5.0
		Appearance	suspention yellowish pink	precipitation pale pink	→	precipitation white	→
Hokunalin	30°	pH	5.4				5.4
		Appearance	clear solution colorless	→	→	→	→
Hokunalin	5°	pH	5.4				5.3
		Appearance	clear solution colorless	→	→	→	→
Syncl	30°	pH	5.1				5.6
		Appearance	suspention orange	precipitation light yellowish orange	→	→	→
Syncl	5°	pH	5.1				6.1
		Appearance	suspention orange	precipitation light yellowish orange	→	→	→
Vibramycin	30°	pH	5.2				5.3
		Appearance	suspention yellowish orange	precipitation bright yellowish orange light yellow	→	precipitation yellowish orange bright yellow	→
Vibramycin	5°	pH	5.2				5.4
		Appearance	suspention yellowish orange	precipitation bright yellowish orange light yellow	→	→	→
Kefral	30°	pH	4.8				3.2
		Appearance	suspention bright yellow	precipitation pale yellow	→	→	→
Kefral	5°	pH	4.8				4.7
		Appearance	suspention bright yellow	precipitation pale yellow	→	→	→
Pasetocin	30°	pH	5.2				5.0
		Appearance	suspention pale purplish pink	precipitation white	→	→	→
Pasetocin	5°	pH	5.2				5.1
		Appearance	suspention pale purplish pink	precipitation white	→	→	→
Vastcillin	30°	pH	6.0				5.2
		Appearance	suspention yellowish orange	precipitation reddish yellow	→	→	→
Vastcillin	5°	pH	6.0				5.7
		Appearance	suspention yellowish orange	precipitation reddish yellow	→	→	→

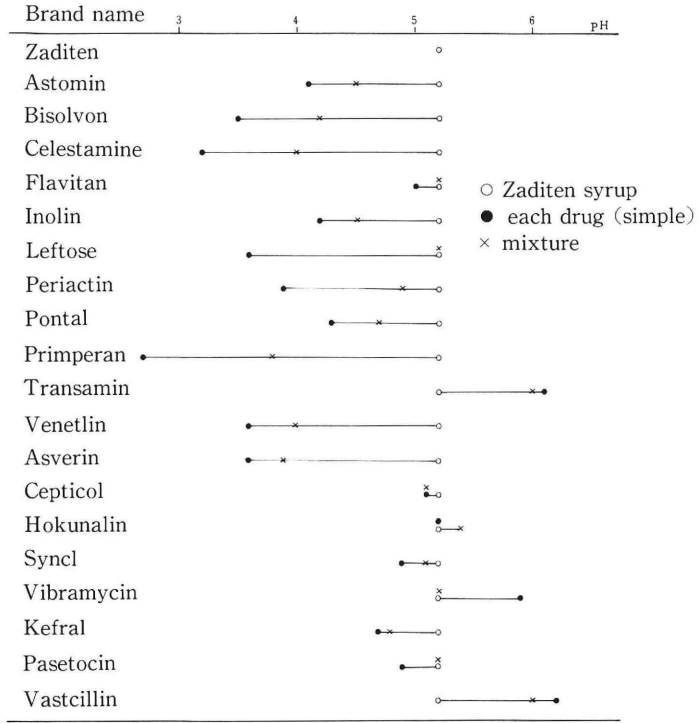


Fig. 1. pH Shift for Mixing

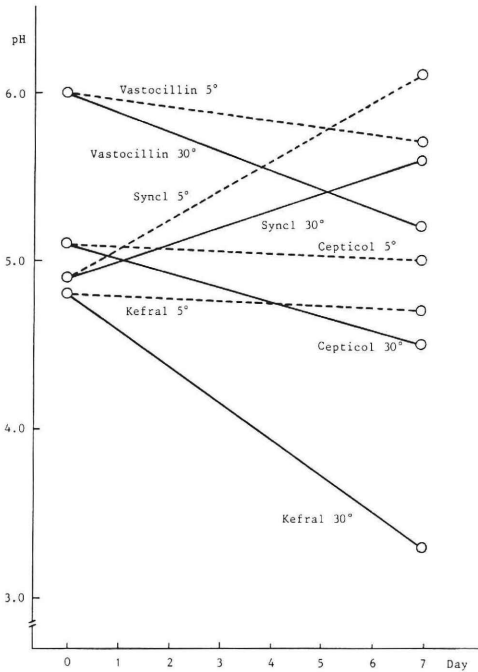


Fig. 2. Drugs of pH Shifts for 1 Week after Mixing

文 献

1) 神代 昭, 川巴年四郎, 北沢式文他: 薬剂学別冊, 38, 24, 1978

(昭和 62 年 11 月 26 日 受理)