

ブリセフドライシロップの配合変化

山添喜久雄, 二橋純一, 可知茂男, 西川三喜男,
伊藤 譲, 川影逸郎, 藤井喜一郎
浜松医科大学医学部附属病院薬剤部*

Compatibility of Bricef Dry Syrup with Mixed Solutions

KIKUO YAMAZOE, JUNICHI NIHASHI, SHIGEO KACHI, MIKIO NISHIKAWA,
YUZURU ITO, ITSURO KAWAKAGE, and KIICHIRO FUJII
Pharmacy, Hamamatsu University School of Medicine Hospital*

(Received February 2, 1981)

Compatibility of Bricef Dry Syrup (cefatrizine oral suspension) with mixed solutions which were often pre scribed in our hospital was investigated in terms of changes in external appearance, pH and residual potency of cefatrizine(CFT). These changes were checked immediately after and 1, 3, 5, 7 and 14 days after mixing. The results showed lowering, to some extent, of CFT potency in relatively high pH region. Especially, when dry syrup was mixed with an alkaline solution, CFT potency reduced significantly within 24 hours at room temperature. These results suggest that careful attention should be paid to the above combination since a risk of incompatibility may be involved.

Color of suspensions of a few preparations changed during the storage. The change in color should be avoided to prevent anxiety in patients, though its correlation with stability of CFT is not clear. In combinations with other solutions, the change in appearance, pH and potency of CFT was small, suggesting that such combinations be clinically recommendable.

はじめに

本来抗生物質のドライシロップ剤は用時に適量の水に混ぜるか, またはそのまま服用されるように製剤化されている. しかし各病院によっては他の複数のシロップ剤と混合した形で投薬される場合もある. その場合ドライシロップ剤の安定性等を十分に検討し, 配合の可否を薬剤師は周知しておかなくてはならない. 今回, 著者らは新しく市販されたブリセフ(セファトリジン)ドライシロップ剤と当院の実際処方および繁用の医薬品との配合による変化を調査し, 若干の知見を得たので報告する. 調査はpHの変動, 色調および再分散性の外見変化, 生物学的力価の変化について実施した.

実験方法

1. 配合薬剤および配合量

* 浜松市半田町 3600 ; 3600, Handa-cho, Hamamatsu-shi, 431-31 Japan

a. 実際処方に基づくシロップ剤との配合(多剤との配合)

浜松医科大学附属病院小児科で実際に処方されている14種類を選び出した. その処方内容を Table 1 に示した. これに液量 20ml に対してブリセフドライシロップ 1 g を加えたものを試料とした.

b. 単剤との配合

実際に処方されているものを中心に Table 2 に示す薬剤を選定した. シロップ剤との配合ではその 10ml とブリセフドライシロップ 2 g を混合し, 水で全量 20ml とした. 散剤についてはその 1 g を秤量し, これに水 10 ml を加え, よく振った後ブリセフドライシロップ 2 g を加え, 同様に水で全量 20ml とした.

2. 色調の観察

上記の方法で調製した試料液を共栓硬質試験管に移し, 調製した直後の色調と室温放置後 1, 3, 5, 14 日経過時の色調とを比較観察した. 多剤との配合についてはそれ自体に色調の変化を生じる可能性があるため, ブリセ

Table 1. Contents of Mixed Solutions

Rp. No.	Daily Dosages of Commercial Products(ml)									
	AS	BC	BI	ME	PE	PO	PR	TA	LE	m-F(g)
1	1.5	1.0	1.5					5.0		
2	1.5	1.0	1.5		5.0					
3	2.5	2.5	3.0				10.0	9.0		
4	2.5	2.5	3.0		9.0		10.0			
5	1.75	1.5					5.0	5.0		0.35
6	1.75	1.5			5.0		5.0			0.35
7	1.5		1.5	1.5		5.0		5.0		
8	1.5		1.5	1.5	5.0	5.0				
9	1.5		1.5					4.0		0.30
10	1.5		1.5		4.0					0.30
11	2.0							8.0		0.40
12	2.0				8.0					0.40
13	2.0		2.0	2.0				8.0	10.0	
14	2.0		2.0	2.0	8.0				10.0	

AS:Asverin syrup(2%), BC:Brocin-Codein syrup, BI:Bisolvon solution
 ME:Medicon syrup, PE:Periactin syrup, PO:Pontal syrup, PR:Primperan syrup
 TA:Tavegyl syrup, LE:Leftose syrup, m-F:Methy-F powder(10%)

Rp.No.	Bricef Dry Syrup(g)	total amount(+H ₂ O) (ml)
3, 4	2.0	40
13, 14	1.5	30
others	1.0	20

フドライシロップを加えないものを標準とした。なお、pH測定、再分散性、生物学的力価測定も配合直後、1, 3, 5, 7, 14日後に測定した。

3. pH 測定

ブリセフドライシロップとの配合によりすべてが懸濁液となるため、沈殿を完全に再分散させた後に pH を測定した。多剤との配合についてはやはりブリセフドライシロップを加えないものを標準においた。

4. 再分散性

再分散性の検討は病院薬局協議会の内用液剤の配合試験案である倒立法を準用した¹⁾。すなわち、共栓硬質試

験管の上部に高さ10mm程度の空気層を残して試料を入れ、静かに倒立させて、またもとの状態に戻す操作を繰り返す。沈殿物が再分散し均一な懸濁液になるまでの回数で再分散性を検討した。

5. 力価測定試験

セファトリジンの力価を生物学的方法により測定した。測定は日本抗生物質医薬品基準シロップ用セファトリジン力価測定法²⁾に準じて行い、残存力価を求めた。

Table 2. Commercial Products Used in the Study and Their Characteristics

Trade Name	Characteristics	pH	Remarks
Asverin syrup	orange, suspension	4.8	
Apresolin powder(10%)	white, suspension	4.9	1 g + 10ml H ₂ O
Alimezine syrup	red, clear solution	2.9	
Sulpyrin powder	colorless, clear solution	6.4	1 g + 10ml H ₂ O
Tavegyl syrup	colorless, clear solution	6.5	
Bisolvon syrup	colorless, clear solution	2.7	
Neophyllin powder	colorless, clear solution	8.4	1 g + 10ml H ₂ O
Primperan syrup	yellow, clear solution	2.7	
Brocin-Codein syrup	black brown, clear solution	8.3	
Periactin syrup	yellow, clear solution	3.9	
Pontal syrup	white, suspension	4.1	
Medicon syrup	brown, clear solution	3.8	
Methy-F powder(10%)	white, suspension	4.7	1 g + 10ml H ₂ O
Leftose syrup	colorless, clear solution	3.8	

実験結果と考察

1. 色調の変化

色調の変化の著しいものは多剤との配合においてはみられず、単剤での活性アミノ基を有する薬剤ネオフィリン末、アプレゾリン散との配合でみられただけであった。この2種はいずれも鮮やかな赤色を呈し、配合不適と考えられる。色調の変化ということではないが、ブリセフトライシロップは懸濁性であるために、どの組み合わせでも沈殿を有し、おおむね3日目から何層かの層を形成し、透明部と沈殿部に分かれるのが観察された。

2. pH 測定

一般にセファロスポリン系薬剤は酸性側では安定であるが、アルカリ性側ではβ-ラクタム環の開裂が予測され不安定である³⁾。このため pH は安定性の一つの重要な目安となることが考えられる。ブリセフトライシロップ1gを水10mlに懸濁させた直後の pH は 5.0 であり、時間の経過に伴い徐々に低下していく傾向がある。

多剤との配合による pH の経時変化を Table 3 の a に示した。この14種類のうちでは No.1 の処方他に比較して若干 pH が高い点が注目される。No.1 では配合直後の pH が 5.7 であり、他の処方の pH が 5.0 付近、またはそれ以下に比較して高い値を示した。経時変化はブリセフトライシロップ単味のそれとよく類似していた。

また、単剤との配合では Table 3 の b に示したように、

配合直後の pH が濃厚プロチンコデイン液での 6.4、ネオフィリン末での 8.5 のように高い値を示すものが注目された。経時変化ではネオフィリン末、スルピリン末のように時間の経過に伴い pH が上昇していくものが観察された。他の薬剤との配合においては特に著しい変化は観察されなかった。セファロスポリン系薬剤の性質上、pH の上昇には注意が必要と考えられる。

3. 再分散性試験

懸濁性シロップ剤では粘度とともに再分散性が重要視される。時にケーキング現象を起こし、均一な懸濁液に戻らない場合は配合禁忌と考えなくてはならない。今回観察したものではケーキング現象を起こし、再分散しなくなってしまうものはみられなかったが、アスベリンシロップ、ポンタールシロップ等の高稠度溶液との配合では、単剤の配合のみならず多剤の場合でも再分散性は他に比較して低下する傾向がみられた。抗生物質を正確に服用するという点を考慮すれば、再分散性の低下するような組み合わせはできる限り避けるのが望ましい。また他の組み合わせにおいても時間の経過に伴い再分散性の低下がみられるので、混合状態での長期保存は好ましくないといえる。

4. 力価試験

抗生剤の配合変化を検討する上で力価が最も重要な指標となることは明らかである。今回、化学的な定量はシロップ剤との混合では困難なため生物学的力価測定法で

Table 3. Change in pH of Suspensions

a. Combined with Mixed Solutions

Rp. No.	Initial	1day	3days	5days	7days	14days
1	5.7	5.5	5.4	5.3	5.3	5.2
2	5.6	5.6	5.6	5.5	5.5	5.5
3	4.7	4.8	4.8	4.7	4.7	4.6
4	4.6	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
5	4.9	4.9	4.8	4.8	4.8	4.7
6	4.7	4.7	4.7	4.7	4.8	4.8
7	4.7	4.6	4.5	4.5	4.6	4.5
8	4.4	4.3	4.3	4.3	4.3	4.2
9	5.0	4.9	4.8	4.8	4.7	4.7
10	4.6	4.5	4.4	4.4	4.4	4.6
11	5.0	5.1	5.0	5.0	5.0	4.8
12	4.5	4.3	4.3	4.3	4.3	4.4
13	4.8	4.9	4.8	4.8	4.8	4.7
14	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.0

b. Combined with Commercial Products

Additives	Initial	1day	3days	5days	7days	14days
Alimezine syrup	4.4	4.5	4.2	4.3	4.3	4.5
Asverin syrup	4.8	4.8	4.8	4.7	4.7	4.7
Apresolin powder(10%)	5.5	4.6	4.4	4.4	4.4	4.4
Brocin-Codein syrup	6.4	6.2	6.0	5.7	5.8	5.6
Bisolvon syrup	4.8	4.7	4.6	4.6	4.5	4.5
Medicon syrup	4.6	4.6	4.5	4.5	4.5	4.5
Methy-F powder(10%)	4.9	4.7	4.8	4.8	4.7	4.6
Sulpyrin powder	5.1	5.7	5.6	5.7	5.6	5.3
Neophyllin powder	8.5	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
Periactin syrup	4.9	4.9	4.9	4.8	4.7	4.8
Pontal syrup	4.6	4.6	4.5	4.6	4.5	4.3
Primperan syrup	4.5	4.4	4.2	4.4	4.3	4.3
Tavegyl syrup	5.6	5.6	5.6	5.5	5.5	5.5
Leftose syrup	5.0	4.9	4.8	4.7	4.7	4.8
Control	5.0	5.0	4.9	4.8	4.6	4.7

Table 4. Stability of CFT in Admixture

a. Combined with Mixed Solutions

Rp. No.	Residual Potency of CFT(%)					
	Initial	1day	3days	5days	7days	14days
1	101.9	99.4	96.9	90.8	82.9	69.7
2	102.8	99.9	102.0	94.8	87.5	77.2
3	99.0	102.2	97.3	94.4	91.4	83.3
4	100.4	96.8	100.8	93.9	90.9	82.3
5	102.4	98.7	93.6	92.0	89.4	79.5
6	98.6	96.5	95.3	91.0	88.0	77.9
7	97.5	97.5	97.3	94.3	89.0	81.6
8	100.0	96.8	94.3	91.5	90.5	78.3
9	100.7	98.7	95.1	95.3	90.2	78.3
10	100.9	97.8	93.9	93.6	91.8	83.6
11	102.5	96.5	94.1	93.4	88.1	82.8
12	102.0	96.2	96.5	93.6	90.7	82.7
13	101.3	99.0	99.3	92.3	89.3	79.6
14	101.4	96.8	101.8	94.1	90.2	80.3

b. Combined with Commercial Products

Additives	Residual Potency of CFT (%)					
	Initial	1day	3days	5days	7days	14days
Asverin syrup	101.1	99.1	95.6	91.9	88.4	78.0
Tavegyl syrup	100.4	100.7	97.4	93.1	89.5	76.8
Brocin-Codein syrup	97.2	64.3	39.5	31.9	29.2	10.4
Bisolvon syrup	99.1	101.3	95.0	94.2	93.5	81.5
Primperan syrup	98.3	101.5	93.3	93.0	90.4	80.5
Pontal syrup	100.8	97.9	95.5	92.4	89.2	80.5
Medicon syrup	101.1	97.3	95.6	92.3	89.9	75.5
Leftose syrup	102.7	98.1	97.9	94.0	88.7	80.0
Periactin syrup	100.0	97.8	96.4	92.9	87.1	80.2
Alimezine syrup	99.3	102.4	97.6	94.0	92.2	82.4
Methy-F powder (10%)	97.6	98.7	94.6	92.5	92.5	78.1
Neophyllin powder	90.8	0.1				
Apresolin powder (10%)	100.7	95.0	92.4	91.2	89.6	78.3
Sulpyrin powder	101.9	93.0	87.8	83.2	78.3	60.1

試験を行った。

a. 多剤との配合

配合変化の測定結果を力価残存率でTable 4のaに示した。No.1の処方では5日で90.8%, 7日で82.9%, 14日で69.7%の残存率を示し、他と比較してやや力価の低下が大きかった。他はほぼ同様の力価変化を示し、7日で約90%, 14日で約80%の残存率であった。先のpHの結果と合わせて考えると、No.1の処方が他に比較して配合直後のpHが高いことが原因になっているように思われた。

b. 単剤との配合

配合変化の測定結果をTable 4のbに示した。この中でネオフィリン末との配合は調製時で90.8%, 1日で0.14%の残存率しかなく、以後は測定不能というような著しい力価の低下が認められた。また濃厚プロチンコデイン液との配合でも、調製直後こそ力価の低下が認められなかったものの、1日で64.3%, 3日で39.5%, 14日で10.4%の残存率を示し、配合不可と考えられた。スルピリン末との配合は上記2種ほどの力価の低下はみられないが、他と比較すると力価の低下が大きかった。これら3種類を除く11種ではほぼ同様な力価変化を示し、3日で約95%, 7日で約90%, 14日で約80%の残存率を示し、多剤の場合とほぼ同様なゆるやかな力価の低下が認められた。力価の低下を示した配合例では、調製直後またはそれ以後のpHが他のものに比べて高いことが注目される。その力価の低下の度合もpHが高いほど著明である

ことから、pH依存性であることが示唆された。

結 論

以上の試験結果から、プリセフドライシロップは他剤との配合性は比較的良好で、室温で1週間程度までは安定ではあるが、pHの高い薬剤との配合は注意を必要とする。特にアルカリ性の薬剤との配合は力価の低下も著しいので禁忌である。また一般にこの系統の薬剤は活性アミノ基をもったものとの配合は禁忌とされているが、力価の点からいえば官能基よりもpHに注意しなくてはならないこともネオフィリン末とアプレグリン散の力価の低下の度合を比較して明らかにされた。すなわち、pHのコントロールを行えば、力価の低下はある程度まで防ぐことができることが認められた。

謝辞 本研究に際し、試料の提供ならびに力価試験に対し、ご指導をいただいたブリistol・マイヤーズ社に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) 神代 昭ほか：薬剤学，別冊付録，38 (1)，24 (1978)。
- 2) 日本抗生物質医薬品基準 (追補31)，16，厚生省告示第148号 (1979)。
- 3) Allen I. Cohen, Philip T. Funke, and Mohindar S. Puar : J. Pharm. Sci., 62, 1559 (1973)。