

# 吸入療法における各種薬剤の安定性 (第2報)

北里大学 薬学部

吉 山 友 二

北里大学病院 薬剤部

村 瀬 勢 津 子, 望 月 真 弓, 朝 長 文 弥

吸入療法は局所療法の一つとして近年注目を集め、特に超音波によるエアロゾル療法は安定性のよい微細粒子が比較的均一に得られることから、呼吸器疾患を中心に各科で繁用されるようになってきている。使用される薬剤には気管支拡張剤、抗生剤、粘液溶解剤等がある。実際の治療にあたっては患者の病態に応じて種々の薬剤が混合されて用いられているが、吸入剤の超音波による影響や配合剤による変化など十分に検討した上で使用されていないのが実状である。

そこで我々は吸入療法における各種薬剤の安定性について一連の実験を企画し、吸入療法における抗生剤<sup>1), 2)</sup>ならびに気管支拡張剤<sup>3)</sup>の安定性に関し、特にネブライザー処理による影響および薬剤配合性を中心に報告してきた。今回、新たに繁用されると思われる5薬剤について、超音波ネブライザーによる影響、また局所の去

痰作用を期待して使用されるビスルボン<sup>®</sup>液および吸入に配合剤として広く用いられているアレベール<sup>®</sup>との配合変化試験も併せて検討したので報告する。

## 実験材料および方法

今回検討した5薬剤、すなわちインターール<sup>®</sup>点鼻液、オルガドロン<sup>®</sup>注射液、ネオフィリン<sup>®</sup>注、ボスミン<sup>®</sup>液、ムコフィリン<sup>®</sup>液ならびに配合性の検討で用いたアレベール<sup>®</sup>およびビスルボン<sup>®</sup>液について主成分名、1回使用量、pHと外観をTable 1に示す。薬剤は全て市販の製品を実験に供した。

吸入器はネスコウルトラソニックネブライザー-MV-31N型(周波数, 1.68MHz, シャープ株式会社)を用い、霧化量5の中間ダイヤルで使用した。また比較のためにコンプレッサーネ

Table 1 Investigated Drugs

Brand Name	Chemical Name	One-dose volume	pH	Appearance
Intal	disodium cromoglycate	2.6mg/0.13ml	5.3	pale yellow
Orgadron	dexamethasone phosphate	2.5mg/0.5ml	7.4	colorless
Neophyllin	aminophylline	0.25g/10ml	8.8	colorless
Bosmin	epinephrine	0.1% 1.0ml	4.4	colorless
Mucofilin	acetylcysteine	20% 1.0ml	7.4	colorless
Alevaire	tyloxapol glycerol sodium bicarbonate	0.125% 5.0% 2.0ml 2.0%	8.4	colorless
Bisolvon	bromhexin hydrochloride	4mg/2.0ml	2.7	colorless

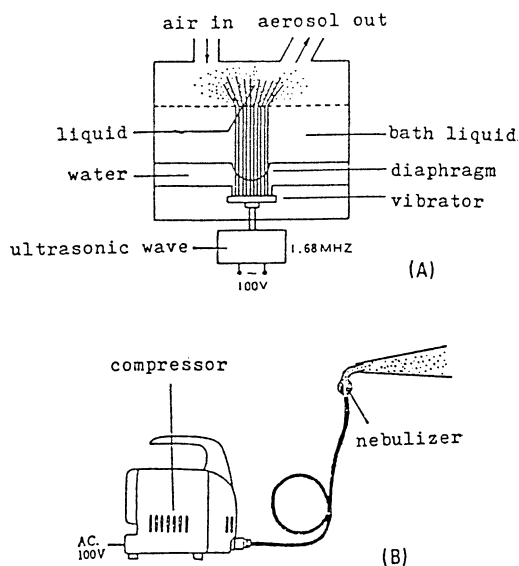


Fig. 1. Apparatus of Nebulization  
(A) ultrasonic nebulizer  
(B) compressor nebulizer

ブライザー（日商式，N型）を対比させた（Fig. 1）。

薬剤残存量の定量は，ムコフィリンに関してはエルマン法による比色法で，それ以外は全て  $\mu$ -Bondapak C<sub>18</sub> カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーにより実施した（Table 2）。

試験項目は，外観変化の肉眼的観察，pH および薬剤残存量の測定とした（Table 3）。

(1) ネブライザー処理による影響：超音波ネブライザーとコンプレッサーネブライザーの2機種を用い各ネブライザーで30分間処理を行ない処理直後，3，5，10，20，30分後にそれぞれの吸入液をサンプリングし，pH，外観ならびに薬剤残存量を検討した。同時に超音波ネブライザー使用時に吸入器の加熱で薬液が45℃前後に温度上昇することから，45℃で30分間処理し，温度による影響も検討した。

(2) アレベールまたはビスルボン液との配合

Table 2 Assay Methods

Drug	Method	Assay condition of HPLC		
		Column	Mobile phase	Detection
Intal	HPLC	$\mu$ -Bondapak C18	40% Acetonitrile in 0.05M KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	254 nm
Orgadron	HPLC	$\mu$ -Bondapak C18	30% Acetonitrile in H <sub>2</sub> O	237 nm
Neophyllin	HPLC	$\mu$ -Bondapak C18	7% Acetonitrile in 10mM Acetate buffer	272 nm
Bosmin	HPLC	$\mu$ -Bondapak C18	0.17M Acetate buffer (pH 3.6)	280 nm
Mucofilin	Colorimetry	Ellman method (Dithionitrobenzoic acid)		412 nm

Table 3 Methods

#### 1. Influence of nebulization

Nebulizer: Ultrasonic nebulizer and Compressor nebulizer

Sampling time: 0, 3, 5, 10 and 20 min

Observed category: pH, appearance, and residual concentration determined by HPLC

#### 2. Incompatibility

Drugs were mixed with Alevaire or Bisolvon, then stored at 4<sup>o</sup>, 20<sup>o</sup>, and 30<sup>o</sup>. After 0, 3, 6, 24, 72, 168 and 336 hours, those mixtures were examined in pH, appearance and residual concentration determined by HPLC.

性：精製水，アレバールおよびビスルボン液を配合した各混合試料液は3等分し，4°，20° および30°Cにそれぞれ保存した。これより配合直後，3，6，24時間，3日，7日，14日後にそれぞれサンプリングし，pH，外観，薬剤残存量について検討した。

### 結果および考察

5 薬剤の超音波による影響を30分間にわたって検討した結果，pHならびに外観の経時変化をTable 4に，また5薬剤のネブライザーおよび45°C処理による薬剤残存率の経時変化をFig. 2-1～Fig. 2-3にコンプレッサーネブライ

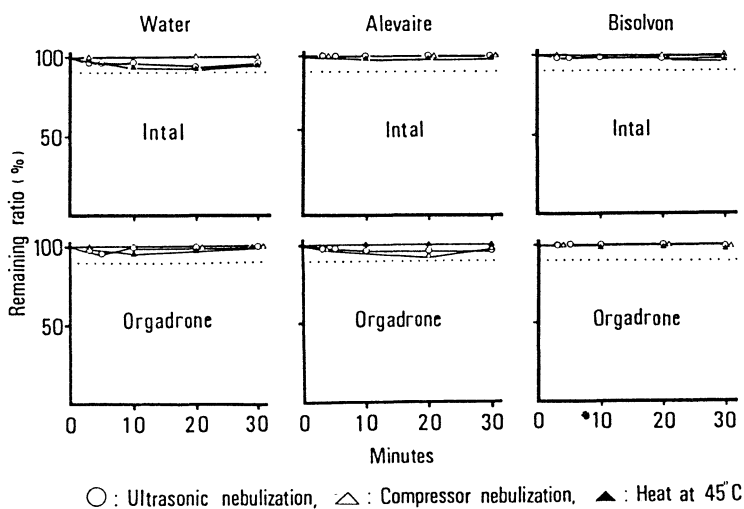


Fig. 2-1. Stability of the drugs treated with Nebulizers and at 45°C

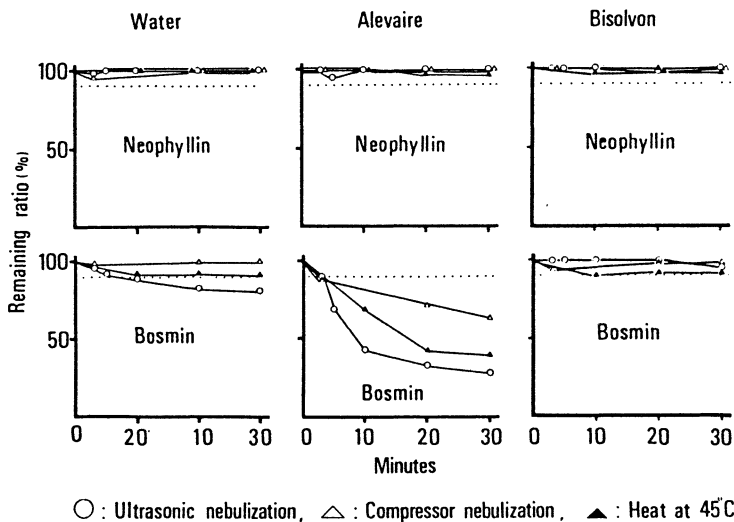
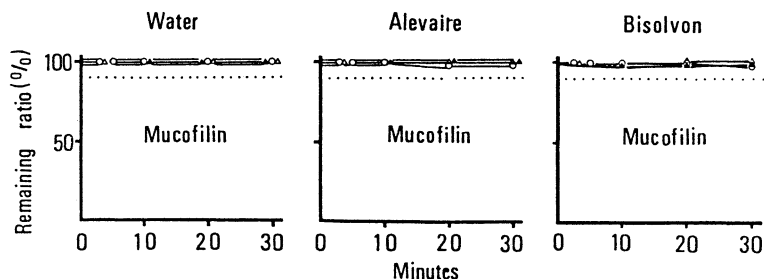


Fig.2-2. Stability of the drugs treated with Nebulizers and at 45°C



○: Ultrasonic nebulization, △: Compressor nebulization, ▲: Heat at 45°C

Fig. 2-3. Stability of the drugs treated with Nebulizers and at 45°C

ザーと比較して示した。

pHは、各例とも超音波処理による pH の著明な変化はなかったが、外観については配合薬剤によると考えられる変化がインターール、オル

ガドロン、ネオフィリン、ムコフィリンの 4 薬剤とビソルボン液の各配合液で、また超音波処理によると考えられる変化がボスミンで認められた (Table 4)。

Table 4 Stability of the drugs treated with Ultrasonic nebulizer in pH and appearance

Drugs	Additives	pH						Appearance	
		Time of nebulization						30min	30min
		0	3	5	10	20	30min		
Intal	-	5.2	5.2	5.1	5.1	5.1	5.1	-	
	A	8.4	8.9	9.0	9.3	9.5	9.7	-	
	B	2.8	2.8	2.7	2.7	2.6	2.6	turbid > ppt	
Orgadron	-	7.9	7.6	7.6	7.4	7.4	7.4	-	
	A	9.0	9.2	9.3	9.5	9.6	9.7	-	
	B	6.3	6.2	6.2	6.2	6.1	6.1	turbid > transparent	
Neophyllin	-	8.9	8.8	8.8	8.7	8.7	8.7	-	
	A	8.9	8.9	8.8	8.8	8.9	9.0	-	
	B	8.9	8.8	8.9	8.7	8.7	8.7	turbid > ppt	
Bosmin	-	4.4	4.3	4.0	3.7	3.9	3.3	pale > pink	
	A	8.3	8.9	9.0	9.2	9.4	9.4	pale > brown	
	B	3.3	3.3	3.3	3.2	3.2	3.1	pale > brown	
Mucofilin	-	8.4	8.4	8.4	8.4	8.3	8.3	-	
	A	8.4	8.5	8.6	8.8	9.0	9.1	-	
	B	6.6	7.4	7.5	7.6	7.6	7.6	turbid > ppt	

UN: ultrasonic nebulization

Additives: -: not added, A: Alevaire, B: Bisolvon

Appearance: -: colorless

薬剤残存率では、インターール、オルガドロン、ネオフィリン、ムコフィリンのいずれも超音波、コンプレッサー、45°Cの各処理により、薬剤残存率90%以上を示し安定であった。ボスミンでは、精製水との配合で超音波処理による影響が若干みられ、さらにアレベールとの配合において超音波、コンプレッサー、45°Cのいずれの場合にも薬剤残存率の著明な低下が認められた。

ボスミンについて精製水添加の薬液に対して

超音波処理による影響が若干みられたことを除けば、各薬剤ともネブライザー処理による影響は特になく、むしろ配合による変化であることが示唆された。

各薬剤とアレベールおよびビソルボン液との配合性の pH および外観の経日変化を Table 5 に示した。いずれの配合例でも経日的に pH が変化することはないが、ビソルボン液は pH2.7 と低いため各種の薬剤と配合時の pH 変動によ

Table 5 Incompatibility test of drugs in pH and appearance

Drugs	Additives	Temp	pH								Appearance
			Time of storage								
			Ohrs	3	6	24	3 days	7	14		
Intal	A	4°	8.2	8.4	8.6	8.8	8.9	9.1	9.1	—	
		20°	8.2	8.6	8.8	8.9	9.1	9.3	9.4	—	
	B	4°	2.8	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	turbid > oil drops	
		20°	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.9	3.2	turbid > oil drops	
Orgadrone	A	4°	8.4	8.6	8.7	8.7	8.7	9.2	9.2	—	
		20°	8.4	8.7	8.8	9.0	9.1	9.3	9.4	—	
	B	4°	6.2	6.2	6.2	6.2	6.0	6.2	6.1	turbid	
		20°	6.2	6.2	6.2	6.1	6.0	6.5	7.6	turbid > transparent	
Neophyllin	A	4°	8.9	8.8	/	/	8.8	9.0	8.9	—	
		20°	8.9	8.4	/	/	8.9	9.1	9.1	—	
	B	4°	8.9	8.7	/	/	8.6	8.6	8.5	turbid > transparent	
		20°	8.9	8.3	/	/	8.6	8.6	8.5	turbid > transparent	
Bosmin	A	4°	8.6	8.7	8.8	8.8	8.8	8.8	8.9	—	
		20°	8.6	8.7	8.8	8.8	8.7	8.6	8.6	—	
	B	4°	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	—	
		20°	2.7	2.7	2.7	2.7	2.8	2.8	2.7	—	
Mucofilin	A	4°	8.5	8.4	8.4	8.6	8.7	8.9	9.0	—	
		20°	8.5	8.6	8.6	8.7	8.7	8.8	8.9	—	
	B	4°	7.2	7.1	7.1	7.3	7.4	7.4	7.5	turbid > ppt	
		20°	7.2	7.2	7.4	7.5	7.5	7.6	7.6	turbid > oil drops	

Additives : A: Alevaire B: Bisolvon  
 /: not determined - : colorless

ると考えられる白濁を生じた。ただし、pH4.4と酸性側にあるボスミンとの配合では、特に外観上変化は認めなかった。

アレベールもしくはビスルボン液と各薬剤との配合後4°、20°、30°C保存下での薬剤残存量の経日変化を Fig.3 に示した。インタールとビン

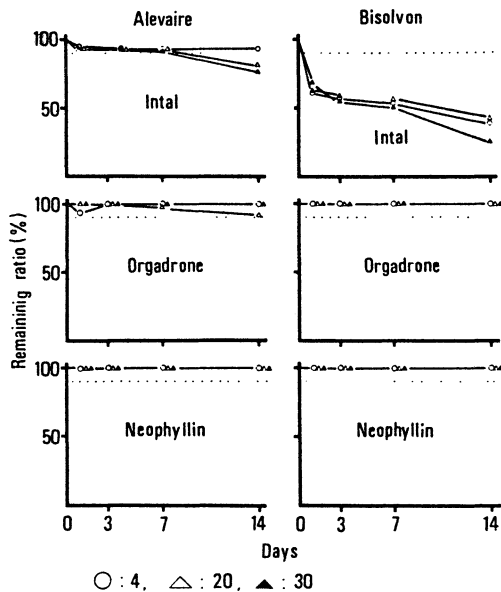


Fig. 3-1. Incompatibility test of drugs admixed with Bisolvon or Alevaire

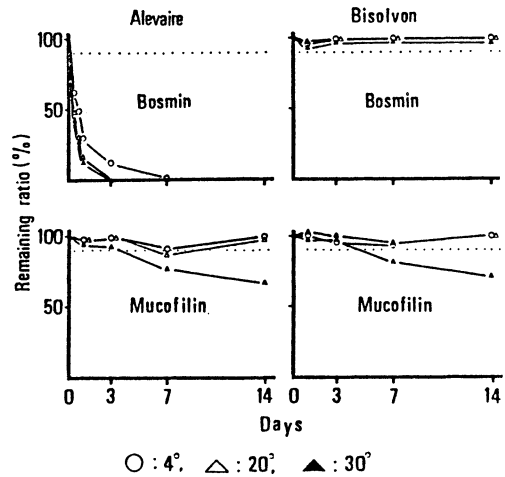


Fig. 3-2. Incompatibility test of drugs admixed with Bisolvon or Alevaire

ルボン液の配合では配合24時間後には約60%に残存率は低下し、14日後では50%以下であった。オルガドロン、ネオフィリンでは、アレベールあるいはビスルボン液との配合ともに14日間の保存期間において、薬剤残存率の90%を割る低下は認められず安定であった。ムコフィリンは、アレベール配合例およびビスルボン液配合例のいずれにおいても30°C保存で配合7日後より薬剤残存率が90%以下に低下し、また精製水添加

の場合でも30%保存ではやはり90%以下に低下することを認めており、ムコフィリンは開封後速やかに使用することが望ましいであろう。またボスミンはアレベールとの配合において、配合3～7日後には薬剤残存量が著しく低下し、定量不可であった。これは、ネブライザーおよび45℃処理における残存率の低下と併せ鑑みるとこの配合は不適といえよう。

ボスミンはアレベールとの配合で薬剤残存率が低下したが、ビソルボン液との配合では低下せず、ボスミンは酸性側 pH 域では比較的安定であるが、アルカリ性側 pH 域では著しく不安定となることが示唆された。このことは、ボスミンとアレベール中の個々の成分との配合後の超音波ネブライザー処理を行なった実験によりさらに明確化される (Fig. 4)。すなわち、ア

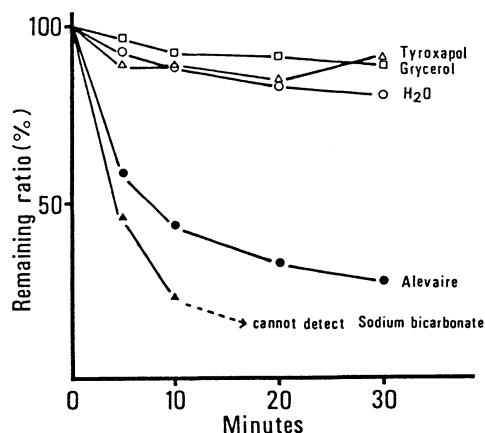


Fig. 4. Stability of Bosmin admixed with each component of Alevaire

レベール中のチロキサポール、グリセリンの各成分との配合では薬剤残存率の低下は認められず、重炭酸ナトリウムとの配合では超音波ネブライザーで5分間処理したとき、薬剤残存率は50%以下に低下している。ボスミンとアレベール配合液の経時変化は、アレベール中の重炭酸ナトリウムによるpHのアルカリ性側へのシフトによるものと推測される。なお、ビソルボン液との配合で著しく薬剤残存量が低下したインタールは、配合により生じた白色沈殿物を分離

し、薄層クロマトグラフィーを実施した結果、インタールが白色沈殿物として沈殿していることが確認された。

## 結 論

吸入療法における5薬剤についてネブライザー処理による薬剤の安定性、またアレベールおよびビソルボン液との配合の適否に関して併せて検討した。

ネブライザー処理による薬剤安定性試験では、ボスミンにおいて超音波ネブライザー処理の影響が認められた。

配合試験では、ビソルボン液との配合においてボスミン以外の4薬剤ともに白濁を生じ、一方ボスミンとアレベール、インタールとアレベールおよびビソルボン液の各配合液では配合後3～24時間目から薬剤残存量の有意な低下がみられた。

以上より配合による含量低下を示すインタールとアレベールおよびビソルボン液の配合については用時調製とし、またボスミンとアレベール、ボスミン以外の4薬剤とビソルボン液の配合は避けるべきであると判断された。

## 文 献

- 1) 村瀬勢津子, 他: 吸入療法におけるアミノグリコシド系抗生物質製剤の安定性, 病院薬学 11(1): 32~44, 1985
- 2) 村瀬勢津子, 他: 吸入療法における抗生剤の安定性, 病院薬学 12(3): 241~252, 1986
- 3) 吉山友二, 他: 吸入療法における吸入用気管支拡張剤の安定性, 第7回医用エアロゾル研究会報告集, 1983

追加コメント；佐藤（神戸常盤短大）

このような検討は非常に大切だと思われる。ところで配合による変性，あるいは失活等が証明されるならば，用時調整よりも，not recommendable とすべきだし，一方，粒子特性を含めたそのような negative factor が全くなければ，つまり懸濁液として有用性が認められるなら，白濁を気にする必要はないと思われる。

コメント；吉山（北里大学）

有益なコメント有難う御座居ました。

薬剤の臨床適応に際しては，薬剤安定性も考慮すべき一因と考えます。不安定と推察されるとき，他剤の有無を検討した上で処方されることが肝要であります。

第6回兵先生のコメントにある如く，「要は10分以内の使用，霧化量ずつ注入又は点滴補給すればある程度回避し得る。」と同様，用時調製することも一案かと考えます。

いずれにしましても，臨床適応の一助となるべく，研究して参りますので今後とも宜しく御指導の程お願い申し上げます。