

カルボシステインドライシロップによる 一包化調剤の品質劣化



公益社団法人東京都薬剤師会 衛生試験所

○梅沢 綾子 向永 和頼 糊沢 格子 安田 一郎
安部 好弘 西澤 啓子 小野 稔 藤田 義人

【目的】本会で一包化調剤の安定性試験を実施したところ、1か月程度の室温保存で白色から淡褐色に変色する一包化剤（基本処方）を発見した。精査したところ、カルボシステイン DS 50%(Md)、クロバザム細粒1%(My)及びバルプロ酸 Na細粒40%(Dk)の組み合わせの混合剤が最も褐色化が進むことが判明した。そこでこの変質原因を明らかにするとともに変質を受けない対策を考えた。

【方法】基本処方：処方箋により指示された Md0.54g、My 0.65g、Dk 0.63g、アンプロキソール DS1.5% 0.44g、レベチラセタム DS50% 0.25gの5剤混合の一包化剤を基本処方とした。

安定性試験：加速試験条件を準用し、40±2℃/75±5% RH/暗所にて一包化した混合剤を開封せず、4週間保管した。

水分量：試料をそれぞれ粉末とし24時間減圧乾燥後、乾燥物に換算し算出した。

呈色物質の確認：それぞれの水溶液の UV-VISを測定し極大吸収を測定した。

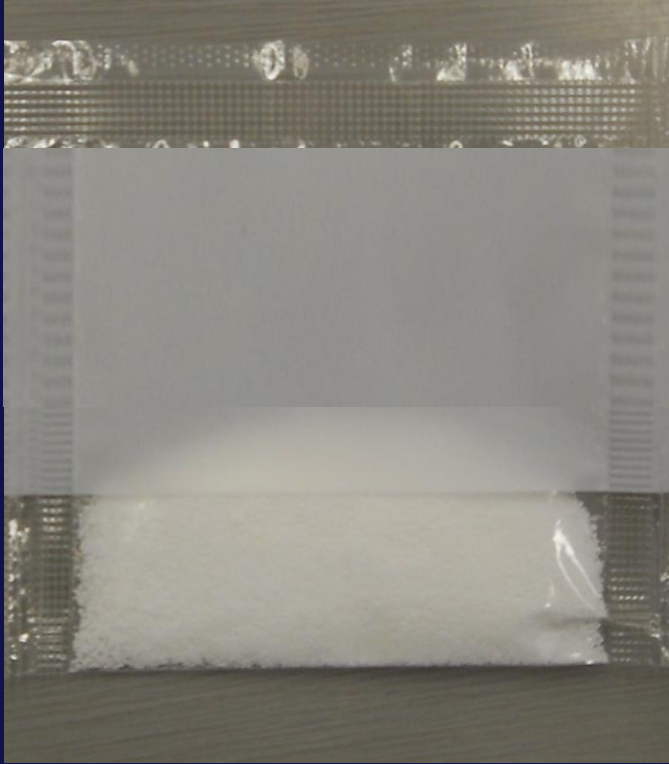
L-カルボシステイン(C)及び甘味成分アスパルテム(A)の定量：それぞれ HPLCで定量した。

【結果及び考察】メラノイジンの生成：基本処方を含め、Md+My+Dkの3剤を含む一包化剤はいずれも褐色に変色した。Mdの主剤はCであり、アミノ化合物である。安定性試験下では、基本処方中でのCは、4週間後には初期の79%まで段階的に減少した。これは混合剤のなかでCが還元糖とアミノカルボニル反応を起こし、褐色物質であるメラノイジンを生成した結果と考察される。そこで褐色物質の UV-VISスペクトルを測定したところ、280nmに極大吸収を示し、アミノ酸標準品から誘導したメラノイジンとそのスペクトルは一致し、メラノイジンと同定された。

本反応に必要な還元糖は Myに添加物として配合される乳糖水和物であり、吸湿性の高い Dk中の水分により乳糖の環状構造が開環し、アミノカルボニル反応が進んだものと推測される。安定性試験下での基本処方4週間後の水分量は16%であった。

A含量と呈味の変化：安定性試験下での Md+My+Dkの一包化剤中のA含量を測定したところ、段階的に減少し、4週間後には初期値の3割に減少した。その時呈味は、甘味が消失し、刺激のある苦味となった。

【結論】Mdが他剤とアミノカルボニル反応を起こしたことが変色に起因している。Mdの他剤との一包化に際しては吸湿を防ぐなどの注意が必要である。



保管前



保管後(4週間)

基本処方 $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75 \pm 5\% \text{RH}$ / 暗所

Figure 1 shows 10 small plastic bags, each containing a sample of poly(2-vinylpyridine) (P2VP) after 4 weeks. The bags are labeled with Roman numerals and numbers, indicating different samples. The samples show varying degrees of color change and texture, ranging from white to yellow and orange, suggesting degradation or chemical changes over time.

アミノカルボニル反応

L-カルボシステイン(L-C):わずかに減少



結 論

- ・ L - カルボシステインによる褐変化はアミノカルボニル反応に起因する
- ・ 呈味の変化は、アスパルテームの消失による
- ・ 基本処方の一包化は、品質劣化を生じ不適当である

薬学的知見

- ・他剤との一包化情報は、インタビューフォームあるいは製薬会社からの回答では限界がある
- ・L-カルボシステインのような他剤との一包化で品質劣化をおこす薬剤があるので注意する

【対策】

- ・色味と同様、呈味の変化にも注意する
- ・吸湿性のある薬剤には乾燥剤を入れる
- ・長期ではなく短期調剤に変更する



湿気防止無

湿気防止無