小児用シロップ剤の粘度と計量器への 付着損失との定量的関係

山本佳久¹, 鈴木豊史^{*2}, 深水啓朗², 鎌野 衛¹, 伴野和夫²

有限会社若葉調剤薬局桜木薬局¹
日本大学薬学部薬剤学研究ユニット²

Quantitative Relationship between Adhesion Loss of Syrups for Infants in a Metering Glass and Their Rheological Characteristics

Yoshihisa Yamamoto¹, Toyofumi Suzuki^{*2}, Toshiro Fukami²,
Mamoru Kamano¹ and Kazuo Tomono²

Sakuragi Pharmacy, Wakaba Pharmacy Co. Ltd.¹
Research Unit of Pharmaceutics, College of Pharmacy, Nihon University²

{ Received December 25 2007 }
{ Accepted March 25, 2008 }

We determined the adhesion loss in a metering glass for 9 types of syrup for infants, and investigated the relationship between the adhesion loss and the rheological properties of the syrups. There was a good correlation ($r^2 = 0.981$) between the viscosity of the syrups and percentage syrup residues on the metering glass. Further, from the viewpoints of accuracy and efficiency in dispensing, our finding that percentage residues for a dispenser were much lower ($< 0.15\%$) than for the metering glass suggested that it was better to use a dispenser for dispensing viscous syrups with a viscosity of at least 50 60 mPa·s. The results of our examination of syrup viscosities in the present study are expected to be useful information for their administration, and to contribute to the establishment of dispensing procedures based on scientific evidence.

Key words syrups, viscosity, metering glass, adhesion loss, dispenser

緒 言

多くの薬剤師は、計量器具に対する付着残存性が高いシロップ剤があることを、投薬びんへの薬液の移行過程を通じて経験している。小児の患者からの処方せんを応需している薬局においては、シロップ剤を調剤する頻度が比較的高い。シロップ剤の秤量には、一般にメートルガラス、ディスペンサーおよび滴びんなどの計量器が用いられているが、なかでもメートルガラスは使いやすさの点から、薬局で最も繁用されている計量器の一つである¹⁾。計量器具内に薬液が付着残存する要因の一つにシロップ剤固有の粘度が挙げられる。しかしながら、インタビューフォーム(IF)の「pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨および安定な pH 域等」の項に、粘性の指標と

なる粘度あるいは動粘度が記載されているシロップ剤は一部に過ぎない。また、IFの「剤形の区別および性状」の項より、「粘稠な液体」や「濃稠な液体」などの粘性を有していることが理解できるシロップ剤もあるが、これら粘性の記述に明確な基準はない。「調剤指針」によれば、「粘稠性の内用液剤およびTDM対象薬剤であるエリキシル剤を秤量する場合にはディスペンサーを使用すると正確に移し出すことができ、正確な調剤を行うことができる」とされている¹⁾。しかしながら、ディスペンサーの使用が推奨される「粘稠性」に関する基準の規定はなく、メートルガラス内に付着残存性が高いシロップ剤の調剤に注意を払うことは、薬剤師の経験や感覚に頼らざるを得ない現状である。一方、粘稠性の高いシロップ剤は、乳幼児の服用性に対して影響を与えることが予想される。シロップ剤は数種類の混合で処方されるケー

* 千葉県船橋市習志野台 7 7 1; 7 7 1, Narashinodai, Funabashi-shi, Chiba, 274 8555 Japan

スが多く、服用性の観点からも混合シロップ剤の粘性に関する情報を予測することが重要である。

そこでわれわれは、シロップ剤のメートグラス内薬液付着残存性を評価し、その付着損失とレオロジー的性質との関連性について検証した。さらに、調剤時に計量器具を選択する際に有用な「粘稠性」の基準について提案し、実際に処方された混合シロップ剤の粘性を予測することから、その服用性について考察した。

方 法

1. 使用薬剤

アスピリン®シロップ 0.5%(以下、アスピリンと略す)は田辺製薬株式会社、アタラックス® Pシロップ 0.5%(以下、アタラックスと略す)はファイザー株式会社、カロナール®シロップ 2%(以下、カロナールと略す)は昭和薬品化工株式会社、ゼスラン®シロップ 0.03%(以下、ゼスランと略す)は旭化成ファーマ株式会社、精製水は日医工株式会社、単シロップはメルク製薬株式会社、ノイチーム®シロップ 0.5%(以下、ノイチームと略す)はサンノーバ株式会社、ムコソルバン®シロップ 0.3%(以下、ムコソルバンと略す)は帝人ファーマ株式会社、ムコダイン®シロップ 5%(以下、ムコダインと略す)は杏林製薬株式会社、メプチン®シロップ 5μg/mL 0.0005%(以下、メプチンと略す)は大塚製薬株式会社、ペリアクチン®シロップ 0.04%(以下、ペリアクチンと略す)は萬有製薬株式会社からそれぞれ購入した。

2. メートグラス内付着残存率の測定

メートグラス(円錐型液量計 30 mL, Climbing Corporation)の質量を量った後、試料 10 mL をメートグラス内に秤取し、その質量を測定した。試料の入ったメートグラスを一定速度で約 1 秒かけて水平(メートグラスの口側平面を垂直)にし、その後 10 秒間この状態を維持することにより、試料を投薬びんのなかに流下させた(図 1)。10 秒経過後、試料移行後のメートグラスの質量を測定した。質量は電気式はかり(DJH 300, 新光電子(株))で測定し、試験は室温約 25℃ にコントロールされた薬局調剤室内において実施した。メートグラス内付着残存率(%)は式(1)により算出した。試料が混合剤の場合、傾倒混和を 10 回行った後に付着残存率の測定を行った。

$$R_m = \left[\frac{(W_s' - W)}{(W_s - W)} \right] \times 100 \quad \text{.....式(1)}$$

ここで、 R_m はメートグラス内付着残存率(%), W はメートグラスの質量(g), W_s は 10 mL の試料の含まれたメートグラスの質量(g), W_s' は残存した試料が含まれたメートグラスの質量(g)をそれぞれ示している。

図 1. シロップ剤のメートグラス内付着残存率の測定法

付着残存率の時間推移はメートグラスを水平にしてから、5, 10, 30, 60 および 120 秒間、その状態を維持することにより測定した。

3. 粘度の測定²⁾

試料の粘度は回転粘度計(B 型粘度計 BL, (株)東京計器)を用いて測定した。室温付近の温度(25 ± 1)で試料中のロータを一定速度で回転(6 ~ 60 rpm)させたときに、ロータに働く粘性抵抗トルク値を測定した。低粘度(< 15 mPa·s)の場合には、7.2 ~ 72 s⁻¹ の範囲で、それ以上の粘度の場合には、1.7 ~ 17 s⁻¹ の範囲で粘度計のロータやその回転数を変えることによりせん断速度を上昇させ、そのときのせん断応力をプロットした。回帰直線が原点を通る直線となるニュートン流動を示した場合、粘度はレオグラムの直線の傾きと式(2)の関係より算出した。

$$D = 1 / S \quad \text{.....式(2)}$$

ここで、 S はせん断応力(mPa), D はせん断速度(s⁻¹)そして η は粘度(mPa·s)をそれぞれ示す。また、レオグラムの直線が原点を通らず、せん断応力軸と交わる塑性流動を示した場合、式(3)から塑性粘度 η' を算出し、この数値を用いて他剤の粘度との比較に用いた。

$$D = 1 / \eta' (S - S_0) \quad \text{.....式(3)}$$

ここで、 η' は塑性粘度(mPa·s), S_0 は回帰直線とせん断応力軸との交点、すなわち降伏値(mPa)をそれぞれ示す。

4. 密度の測定³⁾

試料の密度は、ピクノメーター(比重びん)を用いて測定した。比重びんの全質量をあらかじめ量り、一定体積(5 mL)の試料を比重びんに満たし、25℃ の恒温槽で試料温度を安定させた後、天秤でその質量を測定した。密度は式(4)から算出した。

$$\rho = \frac{(W_s - W)}{(W_w - W) / \rho_w} \quad \text{.....式(4)}$$

ここで、 ρ は密度(g/mL), W_s および W_w は試料および水の質量(g), W はピクノメーターの質量(g), ρ_w は

水の密度(0.99704 g/mL, 25)をそれぞれ示している。

5. 動粘度の算出

試料の動粘度は、粘度を同温度(25)のその試料の密度を用いて、式(5)から算出した。

$$= \frac{\eta}{\rho} \quad \dots\dots \text{式(5)}$$

ここで、 η は動粘度(mm²/s)を示している。

6. 接触角の測定⁴⁾

試料の接触角 は、液滴法により室温付近の温度(25 ± 1)で測定した。重力の影響を無視できる液滴量である試料 5μL をガラス平板表面上に滴下し、30 秒後の液滴画像をマイクロカメラ(CCD S2, (株)島津製作所)で撮影し、固体 - 液体界面(ガラス表面の水平線)に対する液滴の端点と頂点を結ぶ直線の角度 /2 を visual scalar (MCP 550, Scopeman, (株)モリテックス)を用いて計測した。

7. ディスペンサー内付着残存率の測定

本研究ではディスペンサーとして注射用シリンジ(10 mL, テルモ(株))を使用した。シリンジの質量を量った後、試料 10 mL をメートグラス内に吸引し、その質量を測定した。試料の入ったシリンジを投薬びんに移行させ、試料移行後のシリンジの質量を測定した。ディスペンサー内付着残存率は式(6)から算出した。

$$R_d = \left[\frac{(W_d' - W)}{(W_d - W)} \right] \times 100 \quad \dots\dots \text{式(6)}$$

ここで、 R_d はディスペンサー内付着残存率(%), W はディスペンサーの質量(g), W_d は 10 mL の試料の含まれたディスペンサーの質量(g), W_d' は試料移行後のディスペンサーの質量(g)をそれぞれ示している。

8. 統計解析

有意差検定は一元配置の分散分析(ANOVA)後, Fisher-test を用いて行い, $p < 0.05$ のとき有意差ありとした。

結 果

1. シロップ剤のメートグラス内付着残存性

試料 10 mL を秤取したメートグラスを 10 秒間水平に維持したときのシロップ剤のメートグラス内付着残存率はそれぞれ精製水 $1.57 \pm 0.25\%$ (平均値 ± 標準偏差, $n = 3$), アタラックス $18.26 \pm 4.08\%$, 単シロップ $11.26 \pm 1.68\%$, ムコソルバン $8.96 \pm 0.82\%$, アスベリン $7.53 \pm 1.03\%$, ゼスラン $3.95 \pm 0.45\%$, カロナール $2.44 \pm 0.03\%$, ムコダイン $2.42 \pm 0.38\%$, ペリアクチン $2.37 \pm 0.24\%$, ノイチーム $2.10 \pm 0.42\%$ そしてメプチン $1.99 \pm 0.23\%$ であった。このうち、アタラックス、単シロップ、ムコソルバンおよびアスベリンは、精製水と比較して有意に高い値を示した(図 2)。

2. 付着残存率の時間推移

精製水に対して有意に高い付着残存率を示したアタラックス、単シロップ、ムコソルバンおよびアスベリンについて、メートグラス内付着残存率の時間推移について検討した。図 3 に示すように、それらの付着残存率はメートグラスを水平に維持した時間の延長にともない減少し、120 秒間メートグラスを水平に維持した時には 5 種のシロップ剤すべての付着残存率が 5% 以内に収束した。

3. シロップ剤の粘度

検討に使用した小児用シロップ剤について、せん断速度 D とせん断応力 S との関係を示すレオグラムを図 4 に示す。せん断速度 D がせん断応力 S に比例する

図 2. シロップ剤のメートグラス内付着残存率。平均値 ± 標準偏差 ($n = 3$)。

* $p < 0.05$ vs 精製水

図3. メートグラス内付着残存率の時間推移．
平均値 ± 標準偏差 (n = 3).

図4. シロップ剤におけるせん断速度とせん断応力
の関係(レオグラム)。

ニュートン液体の D S 曲線は原点を通る直線として表される(式(2))。アスピリンの D S 曲線は、降伏値が約 400 mPa となる塑性流動を示したのに対し、他の薬剤においてはいずれもニュートン流動を示すことがわかった。

た。表 1 に示すようにアタラックスおよび単シロップの粘度は 100 mPa・s 以上であり、アスピリンとムコソルバンはほぼ同程度(約 60 mPa・s)の粘度であった。その他 6 種のシロップ剤は 15 mPa・s 以下の粘度であり、今回検討したシロップ剤のなかでは比較的低粘度であった。

4. シロップ剤の密度、動粘度および接触角

シロップ剤の密度は、アスピリンの 1.08 g/mL から単シロップの 1.32 g/mL の範囲内であった。算出した動粘度は、いずれのシロップ剤も粘度と同様な順を示した(表 1)。ガラス材質とシロップ剤のぬれ性を評価するために、平らなガラス表面に滴下したシロップ剤の液滴がガラス板と接触する角度を測定した。試料の蒸発・揮発防止と内用液剤の調剤時間を考慮して評価した滴下 30 秒後の接触角を表 1 に示す。検討した小児用シロップ剤のなかでは、単シロップおよびアタラックスが比較的高い接触角(約 20 deg.)を示したのに対して、低濃度(0.0005%)であるメブチンが低い接触角(約 4 deg.)を示すことがわかった。その他 7 種のシロップ剤は 10 ~ 17 deg. の範囲内の接触角を示し、メブチンを除き今回検討したシロップ剤の接触角はほぼ同程度の値であった。

5. シロップ剤のメートグラス内付着残存率と粘度、密度および接触角との関係

シロップ剤 10 mL を含むメートグラスを 10 秒間水平に維持したときのシロップ剤のメートグラス内付着残存率とその粘度(a)および動粘度(b)との関係は、良好な正の相関性が認められた(粘度 $r^2 = 0.981$, 動粘度 $r^2 = 0.987$, 図 5)。これに対して、付着残存率と接触角(c)および密度(d)との間に良好な関係はみられなかった(接触角 $r^2 = 0.400$, 密度 $r^2 = 0.417$)。

表 1. シロップ剤の粘度、密度、動粘度および接触角

シロップ剤	粘度 ^{a)} (mPa・s)	密度 (g/mL)	動粘度 ^{b)} (mm ² /s)	接触角 (deg.)
アスピリン	60.6	1.08	55.9	12.8
アタラックス	200	1.28	156	19.4
カロナール	4.32	1.12	3.88	12.0
ゼスラン	15.7	1.22	12.8	15.1
単シロップ	112	1.32	85.3	20.8
ノイチーム	3.33	1.13	2.94	16.9
ペリアクチン	5.86	1.15	5.10	13.0
ムコソルバン	57.8	1.15	50.2	13.0
ムコダイン	4.47	1.17	3.83	10.7
メブチン	3.40	1.14	2.99	3.86

a) 粘度は、シロップ剤のせん断速度 D とせん断応力 S との関係(図 4)から式(1)を用いて算出した値を示す。

b) 動粘度は、粘度を同温度(25 °C)のシロップ剤の密度で除した値を示す。

図5. メートグラス内付着残存率と(a)粘度, (b)動粘度, (c)接触角および(d)密度との関係

6. シロップ剤のディスペンサー内付着残存率

表2に示すように, ディスペンサー内付着残存率はアタラックス, 単シロップ, アスベリンおよびムコソルバンにおいて0.15%以下であり, メートグラスで秤量する場合と比較して, きわめて低い付着残存率を示した。

7. 混合シロップ剤のメートグラス内付着残存率

混合シロップ剤の粘性を把握する目的で, 実処方4例におけるメートグラス内付着残存率の測定を行った。Rp.1と2は高粘度(アスベリンおよびムコソルバン)と低粘度のシロップ剤の混合物, Rp.3は高粘度のシロップ剤を含まない例である。Rp.1~3における付着残存率は3.5%以下であったが, 高粘度のアスベリンとムコソ

ルバンだけ含むRp.4においては, 他のRp.1~3と比較してわずかに高い付着残存率(5.5%)を示した(表3)。

考 察

今回の検討で用いたシロップ剤のIF⁵⁻¹³⁾において, 「pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨および安定なpH域等」(製剤に関する項目)の項に粘度に関する記載があったのは, 9品目中アスベリン, アタラックス, ゼスラン, ノイチームおよびペリアクチンの5品目のみであった(表4)。また, 「剤形の区別および性状」(製剤に関する項目)の項に粘性に関する記述のあるシロップ剤は, ゼスラン(濃稠)およびメブチン(やや粘稠)の2品目

表2. シロップ剤のディスペンサー内付着残存率

シロップ剤	粘度 (mPa·s)	メートグラス内残存率 ^{a)} (%)	ディスペンサー内残存率 ^{b)} (%)
アタラックス	200	18.3±4.1	0.15±0.08
単シロップ	112	11.3±1.7	0.12±0.04
アスベリン	60.6	7.5±1.0	0.12±0.05
ムコソルバン	57.8	9.0±0.8	0.11±0.05

a) b) 平均値 ± 標準偏差(n=3)

表 3. 混合シロップ剤の実処方におけるメートグラス内付着残存率

処 方 例			残存率 (%) ^{a)}
Rp. 1	アスベリン ペリアクチン ムコソルバン メブチン	2 mL 3 mL 3 mL 4 mL (朝・夕食後 7日分)	2.84±0.17
Rp. 2	アスベリン ムコソルバン メブチン	3 mL 5 mL 5 mL (毎食後 7日分)	3.53±0.24
Rp. 3	ゼスラン ムコダイン	2 mL 4 mL (朝・夕食後 7日分)	2.32±0.37
Rp. 4	アスベリン ムコソルバン	3 mL 5 mL (毎食後 7日分)	5.53±0.25

a) 平均値 ± 標準偏差 (n = 3)

であり、必ずしも高い粘度を示したシロップ剤(表 1)に記載されているわけではなかった。ムコソルバンは、比較的高い粘度を示したが、IF に粘度や粘性に関する記載がないこともわかった。このことは、薬剤師が IF だけではシロップ剤の粘性に関する客観的な情報を得ることができない可能性を示唆している。

液剤の製剤学的および物理化学的性質について検討した例は、いくつか報告されている¹⁴⁻¹⁷⁾。黒田らはニュートン流体の性質を示すシロップ剤を用いて、ガラス器壁への薬液付着量と粘度との関連性を明らかにし、その付着量から粘度の予測が可能であることを報告している¹⁷⁾。保険薬局においても、このような粘度の予測が可

能であれば、薬剤師は経験や感覚のみならず科学的な根拠に基づいて調剤手法を確立することができる。しかしながら、黒田らによるガラス器壁への付着残存量の検討は、保険薬局の調剤室において実施するには多量の試料を必要とするなど、克服すべきいくつかの課題が残っている。そこでわれわれは、シロップ剤の秤量器具(メートグラス)に対する付着残存率の単純な評価系を確立した。円錐型のメートグラスを水平、すなわちメートグラスの注ぎ口側の平面を垂直に維持した際、メートグラスの内部にはシロップ剤が流下するための一定の緩やかなスロープが形成される(図 1)。われわれはこのスロープを利用して、シロップ剤を投薬びんのなかに一定時間流下させ、その後メートグラスに残存するシロップ剤の質量を測定することから、メートグラスへの薬液の付着残存性の指標にした。メートグラス内付着残存率はそれぞれのシロップ剤の特性に応じた固有の値を示し(図 2)、付着残存率の高いアタラックス、単シロップ、ムコソルバンおよびアスベリンにおいては、それらの値が時間の経過に伴い減少することがわかった(図 3)。実際のシロップ剤の調剤においては、メートグラスを一定時間水平にした後、さらに大きく傾けて薬液の損失を限りなく少なくするか、メートグラス内に残存した薬液を水などで洗浄してその洗液を加えるのが一般的である。宮本らは、ジゴキシニエリキシル剤をモデル剤形として調剤工程および服用時に生じる薬剤損失について検討しており、メスシリンダーを約 10 秒間かけて注いだ後、角度を 45 度とし 5 秒間保った試験系によるシミュレーショ

表 4. インタビューフォーム(IF)における粘度や粘性に関する記述の有無および記載されている主な添加剤

シロップ剤	粘度に関する記載 ^{a)}		IFに記載されている粘度の測定条件	粘性に関する記述 ^{b)}	主な添加剤		
	粘度 (mPa・s)	動粘度 (mm ² /s)			甘味剤	粘性の液体	その他増粘剤等
アスベリン	100~300	×	B型粘度計, 30 rpm, 30 sec	×	サッカリンNa D-ソルビトール	プロピレングリコール	グリセリン 脂肪酸エステル シリコン樹脂 ソルビタン 脂肪酸エステル
アタラックス	280~320	×	20 °C	×	D-ソルビトール	プロピレングリコール	カルメロースNa
カロナール	×	×		×	サッカリンNa	プロピレングリコール マクロゴール	
ゼスラン	×	12.5~14.5	カ'ロ-テ'型粘度計 20 °C	濃稠	D-ソルビトール		
ノイチーム	×	3.30		×	D-ソルビトール	濃グリセリン プロピレングリコール	
ペリアクチン	×	5.99	20 °C	×	白糖 サッカリンNa	グリセリン	
ムコソルバン	×	×		×	D-ソルビトール	グリセリン	ヒドロキシエチルセルロース
ムコダイン	×	×		×	D-ソルビトール		
メブチン	×	×		やや粘稠	精製白糖		

a) IF に記載されている粘度および動粘度の単位を本論文で使用している単位に合わせて記載している。×は粘度または動粘度の記載がないことを示している

b) ×はIFの「剤形の区別及び性状」の項に粘性に関する記載がないことを示している。

ンを行っている¹⁸⁾。

次に、シロップ剤のメートグラス内付着残存率とレオロジー的特性との関係について明らかにするために、シロップ剤のレオロジー特性の一つである粘度の測定を試みた。レオグラムの結果より、アスベリン(塑性流動)を除くすべてのシロップ剤においてニュートン流動を示すことが明らかとなった(図4)。レオグラムの傾きから算出された粘度と付着残存率との間に明らかな相関性($y = 0.0823x + 2.2785$, $r^2 = 0.981$)が観察された(図5a)。また、粘度を密度で除した動粘度においても同様に、付着残存率との間に高い相関性($y = 0.1058x + 2.1346$, $r^2 = 0.987$)が認められた(図5b)。これらの結果から、メートグラス内薬液残存率からシロップ剤の粘度および動粘度を推定できることが示唆された。アスベリン、アタラックス、ゼスラン、ノイチーム、ペリアクチンの5品目は、IFの粘度または動粘度に関する記載値とほぼ同等の値であった。

ところで、試料がニュートン流動を示す場合、粘度はいずれのせん断速度においても一定の値を示し、その値はレオグラムの傾きから得られる粘度と等しい。これに対して、試料が非ニュートン流動を示す場合、粘度はせん断速度によって異なる値を示す。今回、われわれはレオグラムを作成することにより、アスベリンが降伏値を有する塑性流動を示すことを明らかにし、レオグラムの傾きから塑性粘度を算出した。各々のシロップ剤の粘度を比較する場合には、レオグラムを作成しその流動特性をよく見きわめて粘度を比較する必要性が示唆された。

シロップ剤がメートグラス内に付着残存する要因の一つに、メートグラスのガラス表面とシロップ剤の界面で生じる相互作用が考えられる。そこで、ガラス材質とシロップ剤のぬれ性を評価するために、平らなガラス表面に滴下したシロップ剤の液滴がガラス板と接触する角度を測定した。高粘度および高い付着残存性を示したアタラックスや単シロップは高い接触角を示したものの、各試料の接触角とメートグラス内付着残存率との間には良好な関係は認められなかった(図5c)。一般にシロップ剤の秤量器具から投薬びんへの移行性は、器具表面を流下する液の粘性で液の器壁に対する“ぬれ”の性質に依存していると考えられている。しかしながら、器具がメートグラスのようなガラス製である場合においては、器具表面を流下する液の粘性が主要な因子とされており¹⁷⁾、今回のメートグラス内付着残存率と粘度の関係から得られた知見はこれを支持するものであった。

本検討で使用したシロップ剤のなかで、アタラックス、アスベリンおよびムコソルバンは50 mPa・s以上の高い粘度を示した(表1)。これらの製剤には白糖やDソルビトールなどの甘味剤、グリセリンやプロピレングリコールなどの粘稠性液体のほか、カルメロースナトリウ

ム(アタラックス)、ヒドロキシエチルセルロース(ムコソルバン)およびシリコン消泡剤(アスベリン)などの粘性を示す添加剤¹⁹⁾が配合されているため(表4)、他のシロップ剤に比較して高い粘度を示したものと考えられた。

われわれは本検討で用いたシロップ剤のなかで、アタラックス、アスベリン、単シロップおよびムコソルバンの粘性が高く、メートグラス内に残存しやすいことを日頃の業務から感覚的に認識している。一般にこれらの薬液をメートグラスから投薬びんへ移行させるときは、先に述べたようにメートグラスをさらに大きく傾けるか、メートグラス内に残った薬液は少量の水で洗い、洗液を投薬びんに加える¹⁾などの対応をより慎重に時間をかけて行うことが必要となる。また、秤量直前にあらかじめ乾燥したメートグラス内を水で軽くなじませることも薬液の粘性をわずかに低下させ、流動性を高め、損失を少なくできる方法の一つである。メートグラス内薬液残存率と比較して、ディスペンサー内薬液残存率は、速やかに損失なく投薬びんへ移行させることが可能であった(表2)。この結果より、ディスペンサーは粘稠性の高いシロップ剤を調剤するために有用であることが検証できた。これらの薬剤のメートグラス残存率は6~7%以上であり(図2)、粘度は57 mPa・s以上の範囲であることから(表1)、少なくとも50~60 mPa・s程度の粘度を有するシロップ剤を調剤する際には、正確性および効率性の観点からディスペンサーの使用を考慮する必要があることが示唆される。

液体食品の口内重厚感とその食品の粘度との間には、一定の関係が成立することが知られており²⁰⁾、食品の粘度がそのおいしさや飲みやすさに大きく関与することが推察される。石坂らは、シロップ剤の動粘度が15~20 mm²/s以上であると嚥下しづらくなり、服用性に影響を及ぼすことを報告している²¹⁾。服用性の観点からみれば、通常のシロップ剤は混合で処方されるケースが多くみられ、混合剤での粘性の把握も重要である。製薬企業における製剤設計時には他剤との配合調剤を考慮することはほとんどないため²²⁾、混合剤の粘性に関する情報は乏しい。そこで、われわれは当薬局で受ける実処方4例についてメートグラス内付着残存率を測定することから動粘度の推定を試みた。表3に示すように、低粘度のシロップ剤とともに高粘度のアスベリンおよびムコソルバンが含まれている処方例(Rp.1およびRp.2)や高粘度シロップ剤の含まれていない処方例(Rp.3)においては付着残存率が3.5%以下であり、図5bから動粘度は15 mm²/s以下と推定された。しかしながら、アスベリンとムコソルバンのみの処方例(Rp.4)については残存率が5.5%であり、嚥下しにくくなる動粘度(34 mm²/s)となることが推定された。シロップ剤の粘性は患者の服用性だけでなく、保護者の取り扱いやすさにも影響を及ぼす

ことが考えられることから、計量カップによる損失についても今後明らかにしていく必要がある。

以上の結果より、シロップ剤のメートグラス内薬液残存率とその粘度との間に明らかな相関が認められた。正確性および効率性の観点から、少なくとも50~60 mPa・s程度の粘度を有する粘稠性シロップ剤の調剤には、メートグラスよりディスペンサーの使用が望ましいことが示唆された。本研究におけるシロップ剤の粘性に関する評価は、服用性の観点からも非常に有用な情報となることが期待され、科学的な根拠に基づいた調剤手法の確立に貢献するものと考えられる。

謝辞 本研究におけるレオロジー特性に関して有益な御助言をいただいた、日本大学薬学部薬品物理化学研究ユニット橋崎要博士および井上元基修士に感謝いたします。

引用文献

- 1) 日本薬剤師会編, “第十二改訂調剤指針” 薬事日報社, 東京, 2006, pp.118-119.
- 2) 日本薬局方解説書編集委員会編, “第十五改正日本薬局方解説書”, 廣川書店, 東京, 2006, B-320.
- 3) 日本薬局方解説書編集委員会編, “第十五改正日本薬局方解説書”, 廣川書店, 東京, 2006, B-358.
- 4) 石井淑夫, 小石眞純, 角田光雄編, “ぬれ技術ハンドブック - 基礎・測定評価・データ -”, テクノシステム, 東京, 2001, p.19.
- 5) アスベリン®錠 10・20・アスベリン®散 10%・アスベリン®ドライシロップ 2%・アスベリン®シロップ 0.5%・アスベリン®シロップ「調剤用」2% インタビューフォーム, 田辺製薬株式会社, 2005年7月.
- 6) アタラックス®P シロップ 0.5% インタビューフォーム, ファイザー製薬株式会社, 2006年10月.
- 7) カロナール®シロップ 2% インタビューフォーム, 昭和薬品化工株式会社, 2005年6月.
- 8) ゼスラン®錠・ゼスラン®シロップ・ゼスラン®小児用細粒 0.6% インタビューフォーム, 旭化成ファーマ株式会社, 2005年7月.
- 9) ノイチーム®シロップ 0.5% インタビューフォーム, エーザイ株式会社, 2006年7月.
- 10) ペリアクチン®錠 4 mg・ペリアクチン®散 1%・ペリアクチン®シロップ 0.04% インタビューフォーム, 萬有製薬株式会社, 2006年8月.
- 11) ムコソルバン®錠・ムコソルバン®液・ムコソルバン®シロップ・小児用ムコソルバン®DS 1.5%・DS 3%・ムコソルバン®L カプセルインタビューフォーム, 帝人ファーマ株式会社, 2007年7月.
- 12) ムコダイン®錠 250 mg・500 mg・ムコダイン®細粒・ムコダイン®DS・ムコダイン®シロップ 5% インタビューフォーム, 杏林製薬株式会社, 2006年11月.
- 13) メブチン®錠 50μg・ミニ錠 25μg・メブチン®顆粒 0.01%・メブチン®シロップ 5μg/mL・メブチン®ドライシロップ 0.005% インタビューフォーム, 大塚製薬株式会社, 2006年8月.
- 14) 中垣正幸, 河村成男, 懸濁性シロップ剤の物理化学的研究(第3報)スルファミン類の界面膜電位について, 薬学雑誌, **85**, 894-898 (1965).
- 15) 中垣正幸, 河村成男, 懸濁性シロップ剤の物理化学的研究(第6報)カルボキシメチルセルロースナトリウム蔗糖水溶液の粘性挙動について, 薬学雑誌, **88**, 852-856 (1968).
- 16) 青木大, 福地坦, 笠原伸元, 石田定広, 三浦泰彦, 蔵野雅庸, 懸濁シロップ剤の製剤学的検討: シロップ用抗生物質粉末剤の懸濁性, 薬剤学, **32**, 159-164 (1972).
- 17) 黒田稔, 広田貞雄, シロップ剤の器壁付着の数量的評価, 薬剤学, **37**, 152-158 (1977).
- 18) 宮本昌二, 鈴木勝, 幸田幸直, 調剤工程および服用時の薬剤損失 - ジゴキシン製剤をモデルにして -, 病院薬学, **25**, 292-298 (1999).
- 19) 日本医薬品添加剤協会編, “医薬品添加物事典 2005”, 薬事日報社, 東京, 2005, pp.1-335.
- 20) 西成勝好, 食とレオロジー, 日本レオロジー学会誌, **31**, 41-50 (2003).
- 21) 石坂敏彦, 岡田祥恵, 嶽本絵里, 向井淳治, 徳山絵生, 内田享弘, Prednisolone 散内服時の最適苦味抑制法について, 第17回日本医療薬学会講演要旨集, **339**, (2007).
- 22) 石坂隆史, シロップ剤を中心とした内用液剤の配合変化について, プライマリ・ケア, **27**, 36-43 (2004).