(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
23(3) 225 — 230 (1997)

保存剤を含有していない0.125%チロキサポール吸入液に おける一回量包装の有用性

杉山一寛*, 高橋淳一, 井手上寿美佳, 金子幸恵, 松本富夫, 建部 守

獨協医科大学越谷病院薬剤部†

Usefulness of One Dose Packages of 0.125% Tyloxapol Solutions for Inhalation without Preservatives

IKKAKU SUGIYAMA*, JUNICHI TAKAHASHI, SUMIKA IDEGAMI, SACHIE KANEKO,

TOMIO MATSUMOTO and MAMORU TATEBE

Department of Pharmacy, Koshigaya Hospital,

Dokkyo University School of Medicine†

(Received December 12, 1996)
(Accepted February 18, 1997)

By comparing the usual method of measuring medication dosage in medical cups in our hospital (A packages) with newly developed one dose packages (B, C packages) the stability of the ingredients, the sterility of the material, and the accuracy of the correctness of the measuring the samples, we assessed the usefulness of one dose packages of preservative-free 0.125% tyloxapol solutions for the administration of oral medications. The results were as follows: 1) pH tended to rise in A as the storage temperature increased but was stable in both B and C. No changes in the external appearance were detectable in any of them. 2) No microbial contamination was found in any of the packages, A, B or C. 3) The measuring accuracy was better in B and C than in A. Thus, the one dose packages appeared to be more useful than the usual method of measuring drugs using medical cups as a method by which 0.125% tyloxapol solutions for inhalations can be used safely and conveniently even when supplied to patients.

Key words — drug packaging, drug contamination, pharmaceutical preservatives, inhalation administration, nebulizers and vaporizers, tyloxapol

保存剤を含有していない0.125%チロキサポール吸入液は成分そのものは経時的に安定であるが¹⁾, 現在行われている吸入液の供給方法では,

調製せずに瓶のまま交付する方法にしても, 薬剤師が医師からの処方箋により必要量を調製して交付する方法にしても, 微生物汚染を防ぐことはできず²⁻⁴⁾, 計量困難についても改善される見込みはない⁵⁾.

† 越谷市南越谷 2-1-50; 2-1-50, Minami-kosigaya, Kosigaya-shi 343 Japan

そこで、著者らは成分の安定性、試料の無菌性、試料分取の正確性の観点から、0.125%チロキサポール吸入液が患者のもとに供給後も安全かつ簡便に使用される方法として、市販製品に改良を施した一回量包装を試作し、当院における従来の薬杯による計量方法と比較することにより、0.125%チロキサポール吸入液の一回量包装の有用性についての検討を行ったので、ここに報告する。

実 験 の 部

1. 試料

今回の調査には、試料として0.125%チロキサポール吸入液（日本商事、大阪、以下TP）を用いた。

2. 包装および試料の充填

今回の実験に用いた包装は100mlの滅菌済みの褐色ポリエチレン製容器A（馬野化学容器、大阪）、ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート/ポリエチレンの四層構造からなる銀色の包装フィルム（凸版印刷、東京）を折り重ねて、出来上がり外寸法をそれぞれ一辺5.6cm, 6.0cm, 7.0cmの3種類の正三角形, 4.0cm×2.8cm, 5.0cm×3.5cm, 5.5cm×4.25cmの3種類の四角形になるように加工した包装B, Cである。なお、BおよびCの包装は試料の充填に必要な一辺を残して、マイクロシーラー（日科ミクロン、東京）を用いて接着後、エチレンオキサイドによる滅菌処理を施した。その後、無菌的に試料をAに25ml, 50ml, 100mlずつ充填したものをA_{0.5}, A_{1.0}, A_{2.0}, Bに0.5ml, 1.0ml, 2.0mlずつ充填したものをB_{0.5}, B_{1.0}, B_{2.0}, Cに0.5ml, 1.0ml, 2.0mlずつ充填したものをC_{0.5}, C_{1.0}, C_{2.0}とした。また、B_{0.5}, B_{1.0}, B_{2.0}およびC_{0.5}, C_{1.0}, C_{2.0}に試料を充填する操作はジャスター1100DG, DG1000および5000（ニチリョウ、東京）を用いて正確に行い、その後、未接着の一辺をマイクロシーラーにて接着した。

3. 外観観察およびpH測定

A (A_{0.5}, A_{1.0}, A_{2.0}), B (B_{0.5}, B_{1.0}, B_{2.0}), C (C_{0.5}, C_{1.0}, C_{2.0}) を4℃, 25℃, 35℃の温度条件下で遮光保存し、充填された試料の色調の変化、混濁の有無について、10週間、肉眼で観察した後、pH測定を行った。なお、pH測定には日立堀場pHメーターF-8型（堀場製作所、京都）を用いた。また、測定は2回行い、その平均値をpH値とし、B_{0.5}, C_{0.5} は各々2包装分を合わせ、計1mlとしたものを測定した。

4. 充填された試料中の生菌数の測定

A (A_{0.5}, A_{1.0}, A_{2.0}), B (B_{0.5}, B_{1.0}, B_{2.0}), C (C_{0.5}, C_{1.0}, C_{2.0}) を4℃, 25℃, 35℃の温度条件下で遮光保存し、1週間ごとに10週間、各包装2サンプルずつ、寒天平板表面塗抹法により、充填された試料1mlあたりの生菌数を測定した。なお、培地は一般細菌用としてSCD寒天培地（栄研化学、東京）、真菌用としてGP寒天培地（日本製薬、東京）を用いた。また、培養温度および時間は一般細菌用35℃, 72時間、真菌用25℃, 120時間とした。

5. 分取重量の測定と容量への変換

A_{0.5}は0.5ml, A_{1.0}は1.0ml, A_{2.0}は2.0mlずつ、薬杯を用いて試料を取り出す操作（以下、分取）を各30回を行い、試料を充填した各包装の分取操作前後の重量を測定し、TPの比重（d₂₀⁴ 1.025）を用い、式(1)により各容量（以下、分取容量）に変換した。B (B_{0.5}, B_{1.0}, B_{2.0}), C (C_{0.5}, C_{1.0}, C_{2.0}) は試料を充填した各包装の分取操作前後の重量を30回測定し、式(1)により各分取容量に変換した。ただし、B, Cの包装からの試料の分取に際しては、人間の手指の力で可能な範囲で充填された試料を絞り出すように行い、特別な器具、装置は用いなかった。

$$V_A, V_B, V_C = (W_1 - W_2) / 1.025 \cdots (1)$$

V_A, V_B, V_C: 分取容量 A, B, C (ml)

W₁: 分取操作前重量(g)

W₂: 分取操作後重量(g)

なお、Aの容器からの分取に際しては、片側が最小目盛り0.5mlで最大2mlまで計量可能なポ

リスチレン樹脂製の薬杯（今回は未使用の残りの片側は最小目盛り1mlで最大10mlまで計量可能）を用いた。また、重量はメトラー分析用上皿電子天秤 AE160型（日本シイベルヘグナー、神奈川）を用いて測定した。

6. 分取容量データの正規分布性の確認

各包装に充填された試料の30回分の分取容量データの正規分布性の確認を歪度、尖度および χ^2 適合度検定により行った。

なお、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

結 果

1. 外観変化および pH 変化

各包装に充填された試料の外観観察では、経時の外観変化はいずれも10週間認められなかった。

また、pH 測定結果は Table 1 に示す。

2. 充填された試料の無菌性

各包装に充填された試料の無菌性を調査したところ、いずれの条件においても生菌は10週間認められなかった。

3. 分取容量データの統計学的特性値

各包装に充填された試料の30回分の分取容量データの統計学的特性値を Table 2 に示す。

4. 分取容量データの正規分布性の判定

各分取容量データの歪度から、A_{1.0}、B_{2.0}、C_{0.5}、C_{1.0}は右裾広がり、その他の包装タイプは左裾広がりの分布であることがわかった。また、尖度から、C_{1.0}は正規分布に比し、尖った分布であり、その他の包装タイプは扁平であることがわかった (Table 2)。

Table 1. Change of pH during Storage

Storage condition	Package type	Initial	Weeks			
			1	3	5	10
4 °C Prevention of light	A _{0.5} , A _{1.0} , A _{2.0}	8.3	8.4	8.4	8.5	8.6
	B _{0.5}	8.3	8.5	8.5	8.5	8.5
	B _{1.0}	8.3	8.4	8.4	8.4	8.4
	B _{2.0}	8.3	8.4	8.3	8.3	8.4
	C _{0.5}	8.3	8.5	8.4	8.4	8.4
	C _{1.0}	8.3	8.5	8.5	8.3	8.4
	C _{2.0}	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3
25°C Prevention of light	A _{0.5} , A _{1.0} , A _{2.0}	8.3	8.4	8.7	8.7	8.9
	B _{0.5}	8.3	8.5	8.6	8.5	8.5
	B _{1.0}	8.3	8.4	8.4	8.4	8.3
	B _{2.0}	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3
	C _{0.5}	8.3	8.4	8.3	8.3	8.4
	C _{1.0}	8.3	8.4	8.5	8.4	8.4
	C _{2.0}	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3
35°C Prevention of light	A _{0.5} , A _{1.0} , A _{2.0}	8.4	8.4	8.8	8.8	9.0
	B _{0.5}	8.4	8.5	8.5	8.6	8.5
	B _{1.0}	8.4	8.4	8.5	8.5	8.5
	B _{2.0}	8.4	8.3	8.3	8.3	8.3
	C _{0.5}	8.4	8.4	8.4	8.4	8.4
	C _{1.0}	8.4	8.4	8.5	8.3	8.5
	C _{2.0}	8.4	8.3	8.4	8.3	8.3

Each value represents the mean of two samples.

Table 2. Statistical Characteristics of Distribution of the Actual Volumes of the Samples according to Package Type

Package type	No.	Mean (ml)	SD (ml)	Median (ml)	Q (ml)	Min (ml)	Max (ml)	Range (ml)	Skewness	Kurtosis
A _{0.5}	30	0.567	0.050	0.575	0.038	0.448	0.654	0.206	-0.543	-0.376
A _{1.0}	30	1.125	0.088	1.119	0.039	0.978	1.401	0.423	1.016	2.007
A _{2.0}	30	2.021	0.061	2.029	0.038	1.890	2.144	0.254	-0.427	-0.078
B _{0.5}	30	0.492	0.004	0.493	0.003	0.480	0.499	0.019	-1.000	1.402
B _{1.0}	30	0.976	0.013	0.976	0.009	0.946	0.997	0.051	-0.404	-0.201
B _{2.0}	30	1.962	0.020	1.962	0.020	1.933	2.000	0.067	0.099	-1.127
C _{0.5}	30	0.494	0.006	0.493	0.003	0.485	0.513	0.028	1.186	1.944
C _{1.0}	30	0.984	0.011	0.984	0.006	0.963	1.024	0.061	1.476	5.223
C _{2.0}	30	1.950	0.016	1.951	0.012	1.908	1.975	0.067	-0.503	-0.088

No.: Number of samples, SD: Standard deviation, Q: Quartile deviation

さらに χ^2 適合度検定により,各分取容量はいずれも非正規分布であることがわかった(Table 3)。

Table 3. Chi-square Test for Goodness of Fit of the Actual Volumes of the Samples according to Package Type

Package type	χ^2	P Value
A _{0.5}	5.34	<0.025
A _{1.0}	16.32	<0.001
A _{2.0}	3.91	<0.05
B _{0.5}	14.54	<0.001
B _{1.0}	6.46	<0.02
B _{2.0}	10.55	<0.002
C _{0.5}	18.43	<0.001
C _{1.0}	26.46	<0.001
C _{2.0}	7.86	<0.01

Each sample was 30, k=4, df=1

考 察

先に,著者らは調製吸入液が微生物汚染を受けずに安全に患者に使用されるためには,保存剤の添加が必要不可欠であることを報告した^{3,4)}。

しかしながら,一方では,吸入液中に添加され

た保存剤が喘息を惹起したとの報告もあることから⁶⁻¹¹⁾,可能であるならば吸入液中への保存剤の添加は回避することが望ましい。

また,現在行われている吸入液の供給方法では,調製せずに瓶のまま交付する方法にしても,薬剤師が医師からの処方箋により必要量を調製して交付する方法にしても,計量の際に困難を伴い,液をこぼしてしまう可能性もある⁵⁾。

そこで,試料の絞り出し操作の複雑さ,包装材料の浪費等の欠点も考えられるが,安定性,無菌性,分取の正確性の点から,薬杯による計量方法と市販製品の改良案として試作した一回量包装を比較することにより,TPの一回量包装の有用性について検討した。

包装は現在,当院で使用している褐色ポリエチレン製容器と新たに一回量包装用に四層構造からなる銀色の包装フィルムを選定した。なお,後者は分取操作性,分取正確性,携帯性を考慮し,正三角形および四角形とし,さらに,試料を充填した際に空白がなるべく残らない包装サイズとした。

Aからの試料分取に際しては,薬液に直接接触することになるスポイトあるいはディスポーザブルシリンジは,それ自体が微生物汚染を受け易い^{4,12)}との報告があるので,本研究においてはそ

これらの器具を使用せず、最小目盛りが0.5mlで最大2mlまで計量可能な薬杯を用いた。

B, Cの各包装にはデジタルマイクロピペットを用いて正確に薬液を充填した。

1. 充填された試料の安定性

経時的な外観変化はいずれも10週間認められなかったが、経時的pH変化についてはAのpHは上昇傾向にあり、なおかつ、保存温度が高いほどpHが高くなる傾向が認められた。このAにおけるpHの上昇はTP中に含有される炭酸水素ナトリウムの分解により¹³⁾、炭酸ガスが発生し、酸・塩基平衡が崩れ、それを補う方向に反応が進んだためと考える。すなわち、 $2\text{NaHCO}_3 \rightarrow \text{Na}_2\text{CO}_3 + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ なる化学反応が経時的に促進したためpHの上昇が見られたと考える。しかし、B, Cはいずれの温度でも安定した結果が得られた。

なお、TPの経時的な成分の安定性はすでに確認されているが¹⁾、今回の実験におけるAのpHの上昇傾向から判断すると、AよりB, Cのほうがより成分の安定性を確保できると考える。

2. 充填された試料の無菌性

各包装に充填された試料の無菌性を調査したところ、いずれの条件においても生菌は認められなかった。従って、いずれの包装も開封されるまでは、気密性が保持され得ることが確認された。しかしながら、使用のたびごとにキャップの開栓を余儀なくされるAはそのたびごとに微生物汚染を受ける可能性が出現するが^{3, 4)}、一回量包装のB, Cは包装の気密性が保持され得るなら、その可能性はないものとする。

従って、微生物汚染を受ける可能性がないという点から判断すると、AよりB, Cが包装として優れていると考える。

3. 分取容量データの正規分布性

各30回分の分取容量データの分布を確認したところ、歪度から、各分布は左右対称ではなく、中心から見ていずれかの側に多くの測定値が偏っており、また、尖度から、各分布は正規分布に比し、測定値が集中しているか、あるいはその逆に

集中の程度が低いことがわかった (Table 2)。

また、各分布が理論度数分布とどの程度合致しているかを χ^2 適合度検定により調べたところ、各 χ^2 値より、各分取容量データの分布はいずれも正規分布から偏った分布、すなわち、非正規分布であることがわかった (Table 3)。

従って、各30回分の分取容量データの分布はいずれも非正規分布であると判断した。

4. 試料分取の正確性の比較

充填された試料の分取の正確性の比較をTable 2に示した統計学的特性値を用いて、理論分取容量 ($A_{0.5}$, $B_{0.5}$, $C_{0.5}$ の場合は 0.500ml, $A_{1.0}$, $B_{1.0}$, $C_{1.0}$ は 1.000ml, $A_{2.0}$, $B_{2.0}$, $C_{2.0}$ は 2.000ml) グループごとに行った。但し、前述のように、本研究データの分布がいずれも非正規分布であることから、代表値として中央値、散布度として範囲および四分位偏差を用いた。

まず、各分取容量の中央値を比較すると、いずれの容量においても、AはB, Cに比べ、大きな値を示した (Table 2)。

次に、各分取容量の範囲および四分位偏差を比較したところ、どちらの特性値もAはB, Cの各値より大きな値を示した。すなわち、AはB, Cに比べ、いずれの容量においてもデータの散布度、すなわち、バラツキが大きいことが確認された (Table 2)。

従って、試料を正確に分取するという点から判断すると、AよりB, Cが包装として優れていると考える。

以上の結果から、保存剤を含有していないTPが患者のもとに供給後も安全かつ簡便に使用される方法として、従来の薬杯による計量方法に比し、一回量包装は有用であると考えられる。

謝辞 本研究の遂行にあたり、協力いただいた獨協医科大学越谷病院薬剤部の戸張敬子、内藤由美、萩原洋子、岸田典子、各氏に感謝する。

引用文献

- 1) 杉山一寛, 浅見博子, 鈴木幸恵, 西岡洋子, 戸

- 張敬子, 内藤由美, 松本富夫, 建部守, *JJSHP*, **30**, 1161-1166 (1994).
- 2) 尾家重治, 神谷晃, 防菌防黴, **21**, 233-236 (1993).
- 3) 杉山一寛, 浅見博子, 鈴木幸恵, 高田洋子, 戸張敬子, 松本富夫, 建部守, 小堀一乃, 森三樹雄, *病院薬学*, **20**, 219-224 (1994).
- 4) 杉山一寛, 柿崎正子, 浅見博子, 戸張敬子, 内藤由美, 松本富夫, 建部守, 小堀一乃, 森三樹雄, *病院薬学*, **20**, 392-398 (1994).
- 5) 杉山一寛, 柿崎正子, 浅見博子, 高田洋子, 戸張敬子, 松本富夫, 建部守, *病院薬学*, **19**, 450-457 (1993).
- 6) D. H. Bryant and P. Rogers, *Chest*, **102**, 742-747 (1992).
- 7) R. L. Henry, R. G. Hankin and R. Abramson, *Aust. Paediatr. J.*, **25**, 86-88 (1989).
- 8) Q. Summers and R. Tarala, *Lancet*, **2**, 740-741 (1989).
- 9) W. Wright, Y. G. Zhang, C. M. Salome and A. J. Woolcock, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **141**, 1400-1404 (1990).
- 10) Y. G. Zhang, W. J. Wright, W. K. Tam, T. H. Nguyen-Dang, C. M. Salome, and A. J. Woolcock, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **142**, 1405-1408 (1990).
- 11) C.K.W. Lai, C.H.S. Chan, *Thorax*, **48**, 566-568 (1993).
- 12) M. Castle, J. H. Tenney, M. P. Weinstein, and T. C. Eichhoff, *Heart Lung*, **7**, 641-644 (1974).
- 13) 西垣貞夫, 南武夫, 雪下君子, 深尾裕美, 沢地次男, *JJSHP*, **20**, 37-43 (1984).