(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
(25/5) 546 — 551 (1999)

院内製剤「抱水クロラールシロップ」に関する検討†

田口雅登*, 堀内孝博, 三村泰彦, 足立伊佐雄

富山医科薬科大学附属病院薬剤部†

Studies on Hospital Preparation, “Chloral Hydrate Syrup”

MASATO TAGUCHI*, TAKAHIRO HORIUCHI, YASUHIKO MIMURA and ISAO ADACHI

Department of Hospital Pharmacy, Toyama Medical and Pharmaceutical University†

(Received January 25, 1999)
(Accepted June 28, 1999)

We investigated the stability of “Chloral Hydrate Syrup” by $^1\text{H-NMR}$ spectrometry and spectrophotometry.

“Chloral Hydrate Syrup” is composed of 4% (w/v) chloral hydrate, 50% (w/v) simple syrup and 2% (w/v) pineapple flavor. When “Chloral Hydrate Syrup” was kept in the dark and cold conditions, chloral hydrate was found to be stable for at least 2 weeks. No changes in the smell and taste of “Chloral Hydrate Syrup” were observed. However, the color was fugitive, and 80% of original color was lost within a week even in the dark and cold conditions.

The Pharmacological effects of “Chloral Hydrate Syrup” given for 25 infant patients, who had been hospitalized in Toyama Medical and Pharmaceutical University Hospital between September and November 1997, were evaluated clinically. “Chloral Hydrate Syrup” showed a certain hypnotic effect in 24 out of 25 patients. These results suggest that “Chloral Hydrate Syrup” is useful as a hospital hypnotic preparation.

Key words — chloral hydrate, hospital preparation, $^1\text{H-NMR}$ spectrometry, spectrophotometry

緒 言

抱水クロラールは小児の睡眠検査等に有用な薬剤であるが¹⁾, 消化管に対する副作用および検査時における催眠への適応がないなどの理由から, 当院では従来トリクロリールシロップTMを使用してきた。しかし1997年6月のトリクロリールシロップTMの供給停止に伴い, 代替品として院内

製剤「抱水クロラールシロップ」の供給を行うこととなった。今回, この製剤の調製方法, 安定性などを中心に報告する。

方 法

1. 調製方法の検討と矯味剤の選択

トリクロリールシロップTMの代替品としての目的から抱水クロラールもシロップに類似した剤形とするのが望ましい。そこで白糖(単シロップ)を加え調製する際の簡便な操作性を考慮に入れ, その混合比率を決定した。また, 抱水クロ

† 富山市杉谷2630; 2630, Sugitani, Toyama, 930-0194 Japan

ラールには独特の刺激性の味があるため、薬剤部所属の職員18名を対象としたテストを行い、成分栄養剤（以下EDとする）専用フレーバー（ヘパンED用「ドリンクミックス」：ヘキストマリオンセル社）4種類の中から最も適当な矯味剤を検討した。

2. 主薬の安定性について

抱水クロラルの定量にはいくつかの方法があるが^{2,3)}、本製剤には抱水クロラルの他に白糖、フレーバーが含まれており、これらの方法ではサンプルの前処理が必要となる。このため抱水クロラルの分離定量は困難であるか、条件設定が困難であることが予想された。また抱水クロラルの含量から判断しても必ずしも検出感度の高い方法が必要ではない。今回我々は抱水クロラルシロップの前処理なしで簡便かつ直接的な測定が可能な¹H-NMRを用いることにより、フレーバー等も含めた製剤全体の安定性の検討を試みた⁴⁾。

抱水クロラルシロップを室温保存または冷暗所保存し、2週間後の¹H-NMRスペクトルを500 MHzのVarian社製核磁気共鳴測定装置にて測定

した。なお、本試験で用いた単シロップは日本薬局方に従い、Sucrose（和光純薬工業）より重水（和光純薬工業）を用いて製した。抱水クロラルの¹H-NMRスペクトルのチャートを図1に示す。抱水クロラルの含量は、sucroseに由来する δ 5.33—5.34ppm付近のアノメリックおよび δ 4.13ppm付近の3'位のメチンプロトン、 δ 5.30ppm付近の抱水クロラルのメチンプロトン、さらに δ 4.86ppmのDOHのプロトンに基づく各共鳴ピーク面積（順にA, B, C, Dとする）を用いて検討した。はじめに、0, 2, 4, 6, 8% (w/v) 濃度の抱水クロラルシロップについて、¹H-NMRによる定量性を検討した。次に抱水クロラルシロップ中の抱水クロラルおよびフレーバー中の一部の化合物に関して、室温、冷暗所保存2週間後におけるピーク面積比を測定した。

3. ED専用バインフレーバーの色調安定性について

1週間室温、暗所または冷暗所に保存した後の吸光度（440nm）の変化からフレーバー色素の安定性を検討した。

図1. 抱水クロラルシロップの¹H-NMR スペクトル
Varian 社製核磁気共鳴測定装置 500 MHz

4. 官能試験

非無菌的環境（調剤室）において調製したサンプルを3つ用意し、それぞれ室温、暗所または冷暗所に保存した。調製1週間後にサンプルの色調、風味、味についてそれぞれの保存状態による違いを2名の薬剤部職員が判断した。フレーバーはパインを用い、それぞれのサンプルについて調製直後の抱水クロラルシロップとオープン方式で比較検討した（本試験における2名の判断に相違はなかった）。

5. 細菌試験

1976年薬発297号薬局長通知によると、「内用液剤は大腸菌群、緑膿菌、及び黄色ブドウ球菌のいずれの菌も検出してはならない」とある。そこで非無菌的環境（調剤室）において調製した冷暗所保存4週間までのサンプルについて細菌（大腸菌群、ブドウ球菌、緑膿菌）の存在の有無を次の方法にて試験した。

サンプルを遠心分離後（3000rpm, 15min）上清を捨て滅菌精製水を加え、さらに同条件で遠心分離して得られる残渣を普通寒天培地上で培養した。

6. 使用成績

1997年9月から11月までの3カ月間で小児患者を対象にカルテによる追跡調査が可能な25名の症例について、本製剤の使用目的、有効性ならびに併用薬剤を調査した。臨床上の有効性の判定は次の基準に従った。

有効：入眠効果が認められた（検査目的の場合は検査が施行できた）。

無効：入眠しなかった、または検査等の目的を施行できなかった。

結果と考察

1. 調製方法の検討と矯味剤の選択

通常シロップ剤の多くは80%（w/v）程度の白糖を含有する。白糖の濃度を高めることで保存性の向上などが期待できるが、本製剤に使用するフレーバーの安定性が後記の通り良好でなかった。

そのため本製剤は用時調製かつ速やかに交付する方が望ましいと考えられる。抱水クロラルの水への溶解性は比較的良い（8.3g/mL, 25℃）⁵⁾が、調製時間の短縮化や矯味の効果などのバランスを考慮して組成を検討することが必要である。

白糖の濃度を高く設定する場合、抱水クロラルおよびフレーバーを溶解するのに使用する蒸留水の量が制限される。調製の度にスターラー等の器具を使用することは調製時間の短縮化という点で問題となる。このため本製剤は調製の際、100 mLあたり50mLの単シロップ（白糖として42.5%）を添加することとした。抱水クロラルは濃度を6%とした場合にトリクロリールシロップTMと用量がほぼ同じとなる。しかし後記の図3のセットで調製を試みると抱水クロラルとフレーバーを溶解するのに若干時間を要するため請求時調製という点で問題であった。溶解に要する時間は抱水クロラルの結晶の大きさ、蒸留水の温度等にも左右されるが、抱水クロラルの濃度を4%となるようにした場合には30秒以内の溶解が可能となった。フレーバーはED調製に用いるのと同じ濃度になるような割合が適当であると判断し以下に示す組成をもとにフレーバーの種類を変えてテストを行った。

テストの結果より矯味に用いるED専用フレーバーは調製直後に検討した結果ではパインまたはヨーグルトが良いと思われた[パイン40%、ヨーグルト28%、アップル16%、オレンジ16%（複数回答あり）]。しかしながらヨーグルト、オレンジを用いた場合には調製翌日に強い苦みを生じたため、総合的にはパインがより適当と判断した。

抱水クロラルシロップの組成

抱水クロラル（ホエイ）	4g
単シロップ（局）	50mL
ED専用フレーバー（パイン）	2g
蒸留水	全量 100mL

2. 主薬の安定性について

ピークA、Bはsucroseに、またピークCは抱水クロラルに由来している。抱水クロラルを

定量するにはピークCの面積を正確に測定しなければならない。しかしピークCの近傍にあるピークAの面積が測定ごとに若干変動しやすいため、ピークCの面積値に影響を及ぼすことが推察された。このためピークCの面積値を抱水クロラル濃度として直接的に評価することはできなかった。次いで0, 2, 4, 6, 8%(w/v)の抱水クロラルとピークA,B,Cそれぞれのピーク面積値をもって相関性のある式を導いたところ、 $\{(A+C)-B\}/B$ 式から相関係数 $r=0.976$ の良好な相関性が得られた。この方法を用いることで少なくとも8%以下の濃度範囲における抱水クロラルの定量が可能となった。

また、抱水クロラルの保存中にピークBの面積は経時的に増加する傾向が見られたが、同じsucroseに基づくピークAの面積は変化が見られなかった。このことからピークBはsucroseのほかに、フレーバー中に含まれる不確定成分の共鳴ピークの影響を受けていることが示唆された。そこで、ピークDを一定とみなして、それに対するA+CおよびBの2週間後におけるピーク面積比の変化率を調べ、含量変化の検討を試みた。その結果(A+C)/D比は冷暗所および室温保存下でどちらも98%と調製直後の100%とほぼ同じ値を示し、抱水クロラル含量は冷暗所や室温保存下において少なくとも2週間後は安定であると考えられた。一方、B/D比は冷暗所保存で80%室温保存では77%と低くなり、少なくとも一部のフレーバー成分に何らかの変化が起きていることが示唆された(表1)。

3. ED専用バインフレーバーの色調安定性について

表1. 冷暗所および室温保存2週間後のピーク面積比の変化

	冷暗所保存	室温保存
抱水クロラル	98.0±3.0	98.7±2.9
フレーバー成分	80.6±3.9	77.4±3.1

(n=3)

調製直後のそれぞれのピーク面積比を100%とする

抱水クロラル: ピーク面積比(A+C)/D値の変化率から算出

フレーバー成分: ピーク面積比B/D値の変化率から算出

440nmの吸光度を経時的に測定した結果、バインフレーバーの色素は不安定で、図2に示すように冷暗所で保存しても1週間で約80%が消失してしまうことが示された。

4. 官能試験(表2)

保存1週間後において室温保存ではフレーバーの風味は消失し、えぐみが出るなど調製直後とは大きく異なる味であった。また、フレーバー色素も消失しており、外観上の変化も著しかった。暗所に保存した場合もフレーバーの風味がわずかに感じられた程度で、室温保存の場合と同じく著しい変化が認められた。冷暗所保存の場合は、フレーバーの風味は保持されており、えぐみも弱かった。またフレーバー色素の若干の退色はあるものの、先の2つの保存方法とは大きく異なる結果となった。

4週間後では冷暗所保存でも風味はわずかに残

図2. 抱水クロラルシロップの色調変化

同一試料を以下の条件にそれぞれ保存し、440nmにおける吸光度を経時的に測定した(n=4)。

■冷暗所保存

●暗所保存

○室温保存

表 2. 保存条件による抱水クロラールシロップの変化

	室温保存	暗所保存	冷暗所保存	
	1 週間後			4 週間後
色	無色透明		微黄色	無色透明
風味 (香り)	なし	わずかに有り	有り	わずかに有り
味覚	えぐみ有り		弱いえぐみ	えぐみ有り

各試験とも調整直後の抱水クロラールシロップを対照として比較

るが、フレーバー色素が完全に消失していたため、長期間の保存は困難であると判断した。

5. 細菌試験

調剤室で調製後 4 週間冷暗所保存したサンプルの細菌試験を行ったところ、大腸菌群、ブドウ球菌および緑膿菌はいずれも検出されなかった。

以上のように抱水クロラールシロップについて主薬はおおむね安定であるが、色調などが不安定であった。これらのことから本製剤は請求時に用時調製するのが最も望ましいと考えられた。そこで我々は請求時に特別な設備のない場所でも簡便に調製できるように図 3 のような調製用セットを用意し、対応することにした。

6. 使用成績 (表 3)

追跡調査が可能であった小児科および第一外科の小児入院患者 25 名 (合計 31 処方) について使用成績を調査した。その結果、抱水クロラールシロップは 58.1% の割合で睡眠検査に用いられており、12 名の患者に使用された。12 名のうち 1 名 (2 件) がともに検査を施行しておらず無効症例であったが、その他の症例では良好な効果が認められた。また手術前投薬および催眠目的はそれぞれ 35.5%、6.4% であり、すべての患者に有効性が認められた。今回の成績から睡眠検査、手術前投薬、催眠のいずれの目的にも本製剤の臨床的有效性が示された。

なお本製剤の投与量は体重 (kg) × 0.7 mL またはトリクロリールシロップTM 投与量の 1.5 倍を目安にした。また追加投与を行う場合にも全量で 30 mL を越えないようにした。

また、抱水クロラールシロップは看護婦などから「味が悪いので服用させにくかった。」との声も一部聞かれたため、より服用しやすくなるような工夫が必要と思われる。ED 専用フレーバーは溶解後あまり長期間の安定性を期待できないこともあり、コンプライアンス向上のためにはフレーバーを溶解後速やかに服用することが望ましい。

当院では抱水クロラールシロップを請求時に調剤室内で調製することで対応できたが、請求頻度がさらに高くなるような場合には、小容器にフレーバー以外を分注して予製とし、味を損なわないように分包したフレーバーを用時溶解する「散剤付き水剤」の形式で交付することも検討すべきである。また追跡調査の対象とはならなかったが、小児科外来で検査中止となる無効例が数例あった。このような睡眠効果の違いは検査前日の生活との関連もあると思われ、詳細についてはより多くの症例での検討が必要と考えられる。現在、当院ではトリクロリールシロップTM の供給再開に伴い抱水クロラールシロップの調製は行っていない。しかし本調査により、トリクロリールシロップTM の使用頻度の少ない施設においては

図3. 抱水クロラルシロップ調製用セットの概要

- ①, ②: 抱水クロラル, EDフレーバーをプラスチックボトルに入れる.
 ③, ④: 蒸留水, 単シロップを加え溶解させる.
 ⑤: 最後に蒸留水を加え全量とする.

表3. 抱水クロラルシロップの使用成績

使用目的	睡眠検査	手術前投薬	催眠
患者数	12人 (58.1%)	11人 (35.5%)	2人 (6.4%)
有効例	16例 / 18例	11例 / 11例	2例 / 2例
併用薬剤	アタラックスPシロップ (8件 / 18件)	硫酸アトロピンシロップ またはセニラン坐薬 (4件 / 11件)	アタラックスPシロップ (2件 / 2件)

患者数: 25名 処方件数: 31件

抱水クロラルシロップの方がより安価で、在庫管理の面からも簡便かつ有用であることが示唆された。

謝辞 本研究の¹H-NMR測定に関して御助言賜りました本学生薬学教室、林 利光博士に深謝いたします。

引用文献

- 1) 大阪府病院薬剤師会編, “医薬品要覧”, 薬業時報社 (1992).
- 2) A. W. Archer and E. A. Haugas, *J. Pharm. Pharmacol.*, **12**, 754-760 (1960).
- 3) A. W. Davidson, *Journal of the A. O. A. C.*, **51**, 626-630 (1968).
- 4) J. W. Turczan and B. A. Goldwitz, *J. Pharm. Sci.*, **61**(4), 613-615 (1972).
- 5) THE MERCK INDEX, **12**, “Chloral Hydrate”.