0.625%洗眼用イソジン液の安定性に関する検討

武隈 洋*, 志賀弘康, 山下恭範, 須田範行, 岩井美和子, 岸野吏志, 宮崎勝巳
北海道大学医学部附属病院薬剤部†

Studies on the Stability of 0.625% Povidone-Iodine for Eye Washing

Yoh Takekuma*, Hiroyasu Shiga, Yasunori Yamashita, Noriyuki Suda,
Miwako Iwai, Satoshi Kishino and Katsumi Miyazaki
Department of Pharmacy, Hokkaido University Hospital†

[Received April 24, 2001
Accepted October 4, 2002]

A 0.625% povidone-iodine solution (PVP-I) for eye washing, a pharmaceutical product prepared in our hospital, is used to disinfect the conjunctival sac in eye surgery. Since iodine is unstable, its bactericidal activity is reduced when PVP-I is diluted. Therefore, the stability of a 0.625% PVP-I solution under various preservation conditions was studied. Its stability was evaluated by pH variation, visual inspection and the residual rate of available iodine. The 0.625% PVP-I solution was stored for 5 weeks at room temperature (25°C) and at 4°C under diffused light or in a dark place. The amount of available iodine was determined by the oxidation-reduction titration method according to the fourteenth revised edition of the Japanese Pharmacopoeia (JPXIV). No apparent changes were found by pH variation or visual inspection after storage for 5 weeks either at 4°C or 25°C. The residual rates of available iodine after 5 weeks of storage were 91% at 25°C and 98% at 4°C, thus suggesting that a reduction in available iodine is smaller at 4°C than at 25°C. This finding also suggests that a reduction in available iodine is dependent on temperature.

The results of this study indicate that a 0.625% PVP-I solution for eye washing remains stable for 5 weeks if stored at a temperature of less than 4°C.

Keywords — povidone-iodine (PVP-I), shelf-life, disinfectant, stability

緒 言

イソジン®液 (図1) は, 細菌・真菌・ウイルスに広く有効性を示し, 耐性菌が少ないなどの利点を有することから, 現在臨床において最も繁用されている消毒剤の一つである¹⁾. 眼科手術時の結膜嚢消毒に0.625%洗眼用イソジン液 (16倍イソジン®希釈液) が用いられる²⁾が, 希釈イソジン®液の安定性に関する報告は少ない^{3,4)}. 特にイソジン®液は, 希釈するに伴い有効ヨウ素の分解が促進されることから, 用時調製が推奨されており^{2,5)}, 16倍に希釈されたこの院内製剤中の残存する有

効ヨウ素量を確認することは臨床上極めて重要である. 田らは⁴⁾, 室温保存で密閉および開放条件下での検討を行い, 密閉保存において2週間後の有効ヨウ素量は98.7%であることを報告している. しかしながら, 冷所保存, 遮光保存等種々の保存条件下での検討はなされておらず, 最適な保存条件および有効保存期間等を設定することが難しく, 用時調製せざるを得ないのが実状である.

したがって, 今回種々保存条件下における0.625%洗眼用イソジン液の安定性を検討し, 保存方法および使用期限の設定を行った.

† 札幌市北区北14条西5丁目; Kita-14-jo, Nishi-5-chome, Kita-ku, Sapporo-shi, Hokkaido, 060-8648 Japan

図1. イソジン液の構造

方 法

1. 使用薬剤および調製方法

製剤原料として、イソジン®液(ポビドンヨード100mg/mL, 有効ヨウ素10mg/mL, 明治製菓(株), Lot No.ADL 3923)および注射用水(ガラスボトル開栓型, 光製薬(株), Lot No.9903HC)を用いた。

また, チオ硫酸ナトリウム(和光純薬工業(株))は特級品を, バレイショデンプン(メルク・ホエイ(株))は局方品を用いた。

0.625%イソジン液は, イソジン®液33.3mLを, メンブランフィルター(Sterivex-GP: 0.22 μ m, MILLIPORE)を用いて加圧ろ過し, ろ液を注射用水500mLに充填して調製した。

2. 測定項目

1) 有効ヨウ素の定量

有効ヨウ素量の定量は, 第十四改正日本薬局方の酸化還元滴定法に準拠して行った⁷⁾。測定結果は, 調製直後の濃度に対するヨウ素(I_2)の残存率(%)で示した。

滴定液 0.01mol/L チオ硫酸ナトリウム液

指示液 でんぶん試液

試料溶液 20mL

0.01mol/L $Na_2S_2O_3$ 1 mL=1.269mg I

2) 外観変化

外観の経時的変化を, 目視により観察した。

3) pH 変化

pH 値の測定は, 堀場 F-21型 pH メーターを用いて行った。

3. 保存条件

0.625%イソジン液を調製後, 室温(20-25℃)散光, 室温遮光, 冷所(4℃)散光, 冷所遮光保存の4条件下で, それぞれ調製直後, 2, 3, 4, 5週間後に各測定項目の測定を行った。なお, 測定期間の設定は, 品質の高い院内製剤を効率よく供給するために必要な期間を鑑み5週間とした。

結 果

1. 残存率の経時的変化

有効ヨウ素の残存率の経時的変化を表1に示した。室温保存下では, 有効ヨウ素量の著しい減少が認められ, 5週間後には95%を下回る結果となった。一方, 冷所保存下では調製から5週間経過後においても98%以上の高い残存率を示した。

2. 外観の経時的変化

製剤の外観は, いずれの条件下においても5週間後まで顕著な変化は認められなかった。

3. pH の経時的変化

各保存条件下における pH の経時的変化を表1に示した。いずれの条件下においても5週間後まで大きな変化は認められなかった。

考 察

製剤中の医薬品の含量には変動が認められることから($\pm 5\%$ 以内), 分解産物が毒性を示さない限り残存率90%以上を安定と判断されているが⁸⁾, 当院では, 調製直後の品質管理の観点から条件をより厳しくし, 有効ヨウ素の残存率95%以上を安定とした。

イソジン®(ポビドンヨード)液は, polyvinyl pyrrolidone (PVP)とヨウ素(I_2)の錯化合物で, 分子式 $(C_6H_9NO) \cdot xI$ のヨードホル剤の一種である。抗菌力を示す有効ヨウ素 $(PVP_n(I_2)_m \cdot (I_3^-)_i, I_3^-, I_2$ の三者)と抗菌力を有しないヨウ素イオン(I^-)からなり, 水溶液中で図2に示すような平衡状態にあると考えられる⁷⁾。またGottardiは, イソジン®液のようなヨードホルの性質を持つ有機ポリマー(イソジン®液の場合PVP)を含む消毒液は, 1)希釈程度によって遊離ヨウ素の割合が著しく異なる, 2)温度の上昇に伴い遊離ヨウ素の割合が増加する, ことを報告している⁸⁾。遊離ヨウ素の割合が大きくなるにしたがいヨウ素イオンへの移行率は増加することから, 16倍希釈の本製剤は, 有効ヨウ素の残存率の低下, すなわち安定性の確認が問題となる。また, 製剤を保存する条件により有効ヨウ素量の減少する割合

表 1. 0.625%洗眼用イソジン液の経時的な有効ヨウ素の残存率, pH 値

	試験項目	希釈直後	2週間後	3週間後	4週間後	5週間後
室温・散光	残存率	100±0.05	97.0±0.71	95.9±0.32	95.3±0.59	94.0±0.15
	pH	4.56±0.17	4.34±0.06	4.39±0.02	4.27±0.03	4.30±0.04
室温・遮光	残存率	100±0.05	96.4±0.06	95.5±0.69	94.3±1.02	91.3±0.68
	pH	4.56±0.17	4.36±0.04	4.58±0.16	4.38±0.07	4.38±0.09
冷所・散光	残存率	100±0.05	98.9±0.16	98.6±0	98.7±0.23	98.3±0.45
	pH	4.56±0.17	4.36±0.02	4.49±0.03	4.36±0.03	4.40±0.05
冷所・遮光	残存率	100±0.05	99.2±0.11	98.6±0.12	98.6±0	98.1±0.38
	pH	4.56±0.17	4.44±0.13	4.50±0.01	4.41±0.02	4.46±0.07

n=3、平均値±S.D.

[1] PVPとヨウ素の複合体

図 2. イソジン液の水溶液中での平衡状態

が異なることが示唆される。

今回、製剤中の有効ヨウ素量を測定した結果、いずれの保存条件においても有効ヨウ素の残存率は経時的に低下が認められた。しかしながら、各保存条件によりその低下する割合は著しく異なり、室温保存下では5週間後に95%以下にまで低下したが、冷所保存下では98%以上を有していた。

これらの結果より、冷所保存では有効ヨウ素量の低下が少なく安定であるが、温度の上昇に伴い有効ヨウ素量は減少しヨウ素イオンへの移行速度が促進されることが明らかとなった。

有効ヨウ素のうち抗菌力を示す $\text{PVP}_n(\text{I}_2)_m \cdot (\text{I}_3^-)_i$ と I_3^- は濃い赤色、 I_2 (遊離ヨウ素) は薄い赤色であるが、抗菌力を有しないヨウ素イオン (I^-) は無色であることから、外観変化からイソジン®液の殺菌力を推測することは可能である (図2)^{4,7)}。しかしながら、今回の検討からも明らかなようにすべての条件において外観には変化は認められなかった。これは、遊離ヨウ素およびヨウ素イオンの存在が少ないことに起因していると思われる。

以上の結果より、0.625%洗眼用イソジン液の使用期限は、冷所保存下で5週間に設定した。その結果、製剤

業務の効率化はもちろんのこと、安定な製剤の供給が可能となった。このように、院内製剤の安定性を確認し、使用期限等を設定していくことは製剤業務の効率化はもちろんのこと、品質の優れた製剤を供給する上でも極めて重要であり、今後さらに他の院内製剤においても同様に検討を加え、院内製剤の適正使用に貢献していきたい。

引用文献

- 1) 島田慈彦, 竹内尚子, 中山豊, 小川幸雄, 石射正英, 消毒剤使用実態調査報告(Ⅱ), 月刊薬事, **34**, 2555-2563(1992).
- 2) 江口甲一郎, 富所敦男, 多田桂一, 中尾てる子, 若林憲章, 石田考也, 浜田邦夫, 眼耳鼻咽喉科の消毒に関する検討: その2, 眼科手術, **6**, 339-341(1993).
- 3) 東海林徹, 白石正, 高橋修二, 仲川義人, 北目文郎, 含嗽用 Povidone Iodine 希釈液の遊離ヨウ素濃度及び殺菌効果におよぼす保存温度の影響, 病院薬学, **12**, 272-276(1986).
- 4) 田聖花, 原二郎, 安田冬子, 小川弘, 平石徹, 東堤稔, 希釈ポビドンヨード液の有効保存期間の検討ー有効ヨウ素量および殺菌力の経時変化ー, あたらしい眼科, **15**, 237-240(1998).

- 5) 藤原隆明, 眼疾患に必要な手術と知識 術野消毒と器具の滅菌法, 眼科, **36**, 1045-1052 (1994).
- 6) 一番ヶ瀬尚, “製剤学”, 廣川書店, 東京, 1977, pp. 336-388.
- 7) 日本薬局方解説書編集委員会編, “第十四改正日本薬局方解説書”, 廣川書店, 東京, 2001, pp. 2685-2689.
- 8) W. Gottardi, The influence of the chemical behaviour of iodine on the germicidal action of disinfectant solutions containing iodine, *Journal of Hospital Infection*, **6**, Supplement 1-11 (1985).