

薬局製剤の規格試験結果について

西岡千鶴・吉田明美・藤田久雄・毛利孝明・塚本武・黒田弘之

A Result of standard test of Pharmaceutical Preparations

CHIZURU NISIOKA, AKEMI YOSIDA, HISAO FUJITA, TAKAAKI MOURI,
TAKESI TUKAMOTO, HIROYUKI KURODA

I 緒言

薬局製剤は「薬局開設者が当該薬局における設備及び器具を持って製造することができる医薬品」である。「薬局製剤業務指針」（以下指針）に基づき、各品目ごとに「成分及び、分量又は本質」「製造方法」、「用法及び用量」「効能又は効果」「貯蔵方法及び有効期間」及び「規格及び試験方法」に関する承認基準が定められている¹⁾。今回、平成12年度医薬品等一斉収去において、香川県内の薬局の5処方6製剤について規格試験及び参考として1包当たりの重量測定を実施した。又、有効成分の定量方法が示されていないイブプロフェンを含む製剤について定量法を検討し、2処方2製剤についてその含量を定量した。収去した薬局製剤の規格試験の結果をここにとりまとめたので報告する。

II 調査方法

1. 試料

平成12年度医薬品等一斉収去において収去した薬局製剤である風邪薬、解熱鎮痛剤5処方6製剤を試料とした。これら製剤の処方はおりのとおりである。

解熱鎮痛薬7-① 大人1日3回1回 1.5g

成分及び分量	日本薬局方	アセトアミノフェン	0.68g
	"	エテンザミド	1.02g
	"	カフェイン	0.25g
	"	プロピレニル尿素	0.6g
賦形剤	"	デンプン、乳糖又はこれらの混合物	適量
全量			4.5g

解熱鎮痛薬9-① 大人1日2回1回 1.5g

成分及び分量	日本薬局方	アセトアミノフェン	0.6g
	"	エテンザミド	1.0g
	"	カフェイン	0.24g
賦形剤	"	デンプン、乳糖又はこれらの混合物	適量
全量			3.0g

かぜ薬2-① 大人1日3回1回 1.5g

成分及び分量	日本薬局方	アセトアミノフェン	0.3g
	"	エテンザミド	1.0g
	"	マレイン酸クロルフェニラミン	0.0075g
	"	カフェイン	0.15g
賦形剤	"	デンプン、乳糖又はこれらの混合物	適量
全量			4.5g

解熱鎮痛薬10 大人1日3回1回 1.0g

成分及び分量	日本薬局方	イブプロフェン	0.15g
賦形剤	"	デンプン、乳糖又はこれらの混合物	適量
全量			1.0g

解熱鎮痛薬11-① 大人1日3回1回 1.5g

成分及び分量	日本薬局方	イブプロフェン	0.45g
	"	カフェイン	0.2g
	"	ケ化末	1.0g
	"	ショウヨウ末	0.3g
	"	カゾウ末	1.0g
賦形剤	"	デンプン、乳糖又はこれらの混合物	適量
全量			4.5g

2. 試薬

標準品（アセトアミノフェン、カフェイン、エテンザミド、マレイン酸クロルフェニラミン、ブロム

ワレリル尿素)については局方品を定量法の条件にて乾燥し、個々の定量法に示す濃度とした。イブプロフェンは和光純薬製のものメタノール、アセトニトリルは高速液体クロマトグラフィー用を、ケイヒ末、ショウキョウ末、カンゾウ末は局方品。その他の試薬は和光純薬製特級を用いた。

薄層クロマト板はメルク製Kieserger60F254を用いた。

3. 装置及び測定条件

高速液体クロマトグラフ：島津LC-10AVP

カラム InertsilODS-2 φ4.6×150mm

カラム温度：40℃

検出波長：275, 254, 260nm

移動相：メタノール（またはアセトニトリル）

：リン酸(1→1000)を定量法に定めた

組成

流速：1.0ml/分

4. 試験方法

「薬局製剤業務指針」に示された方法。

III 結果及び考察

平成12年度香川県における医薬品の一斉監視指導除去検査を実施した。対象とした製剤は解熱鎮痛薬、かぜ薬でありその処方 II 調査方法 1. 試料の項に示した。各々の試験項目は「薬局製剤業務指針」に示された規格及び試験方法に定める方法により実施した。また参考として1包当たりの重量を測定した。

1. 1包当たりの重量について

各薬局製剤について重量を測定した。その結果を表1に示した。これら5処方6製剤の標準偏差は0.01からと比較的小さい製剤や0.080と変動の大きい製剤も見られた。大人一人1回当たりの用量と1包当たりの平均を比較すると、製剤Aは81.8%、製剤Bは107.3%、製剤Cは77.0%、製剤Dは100.7%、製剤Eは94.9%、製剤Fは93.5%と2割前後重量が低い製剤が見られた。12局以前の製剤総則重量偏差試験において重量偏差は10%であり薬局製剤については規定はないものの一包の重量が少ないのは有効成分の含量にも関係するので問題がある。

表1 市販薬局製剤一包の重量

番号	製剤A		製剤B		製剤C		製剤D		製剤E		製剤F	
	一包中の重量(g)	平均重量との差(%)	一包中の重量(g)	平均重量との差(%)	一包中の重量(g)	平均重量との差(%)	一包中の重量(g)	平均重量との差(%)	一包中の重量(g)	平均重量との差(%)	一包中の重量(g)	平均重量との差(%)
1	1.1317	7.78	1.6029	0.40	1.0088	12.66	1.4706	2.65	1.4613	-2.67	0.9376	-0.24
2	1.2455	-1.49	1.6288	-1.20	1.1467	0.72	1.5090	0.11	1.3374	6.04	0.9324	0.31
3	1.3502	-10.02	1.6230	-0.84	1.1502	0.41	1.5201	-0.62	1.5121	-6.24	0.9017	3.60
4	1.2206	0.54	1.5982	0.70	1.1159	3.38	1.5658	-3.65	1.3929	2.14	0.8444	9.72
5	1.2488	-1.76	1.6004	0.56	1.0665	7.66	1.5104	0.02	1.4137	0.68	0.9782	-4.58
6	1.3544	-10.36	1.6090	0.03	1.1807	-2.23	1.5812	-4.67	1.4623	-2.74	1.0177	-8.81
7	1.1489	6.38	1.6150	-0.35	1.2267	-6.21	1.5227	-0.79	1.3911	2.27		
8	1.1773	4.07	1.6069	0.16	1.2540	-8.57	1.4722	2.55	1.3589	4.53		
9	1.2247	0.21	1.6005	0.55	1.2454	-7.83	1.4443	4.40	1.4804	-4.01		
10	1.1442	6.77										
11	1.2117	1.27										
12	1.1165	9.02										
13	1.2367	-0.77										
14	1.2061	1.72										
15	1.3912	-13.36										
平均	1.2272		1.6094		1.1550		1.5107		1.4233		0.9353	
標準偏差	0.080		0.010		0.078		0.042		0.055		0.055	
平均と理論値の割合%	81.82		107.29		77.00		100.71		94.89		93.53	

2. 各製剤の確認試験について

各処方の試験方法に従って確認試験を実施した。

その結果を表2に示した。解熱鎮痛薬、かぜ薬各処方に含まれているアセトアミノフェン、エテンザミド、カフェイン、ブロムワレリル尿素、マレイン酸クロルフェニラミン、イブプロフェン、また生薬成分である、ケイヒ、ショウキョウ、グリチルリチン

酸についての薄層クロマトグラフィーによる確認試験であった。製剤A, B, C, E, Fについては規格どおりで問題はなかった。しかし、製剤Dについてアセトアミノフェン、エテンザミド、マレイン酸クロルフェニラミンの標準スポットに対する試料溶液からのスポットは確認できたが、カフェインについては試料溶液からのスポットを確認できなかった。

た。その薄層クロマトグラフを図1に示した。この製剤Dについて調査した結果、現在は薬局製剤として承認されていないカフェインを含まない処方によ

り製造されていたことが判明した。今後承認されている処方により製造するよう指導したとのことである。

表2 市販薬局製剤の確認試験結果

製剤名	成分名	結 果
製剤 A	アセトアミノフェン エテンザミド	試料溶液から得た3個のスポットは、標準溶液（アセトアミノフェン、エテンザミド、カフェイン）から得たそれぞれのスポットと色調及びRf値が等しい。
製剤 B	カフェイン	
製剤 C	アセトアミノフェン エテンザミド カフェイン	試料溶液から得た3個のスポットは、標準溶液（アセトアミノフェン、エテンザミド、カフェイン）から得たそれぞれのスポットと色調及びRf値が等しい。
製剤 D	アセトアミノフェン エテンザミド カフェイン プロムワレリル尿素	試料溶液から得たスポットは、標準溶液から得られたスポットと色調及びRf値が等しい。
製剤 E	アセトアミノフェン エテンザミド カフェイン マレイン酸クロルフェニ ラミン	料溶液から得た2個のスポットのRf値は標準溶液（1）アセトアミノフェン標準溶液（2）エテンザミドから得たそれぞれのスポットのRf値に等しいが標準溶液（3）カフェインに対するスポットは得られなかった。 試料溶液から得たスポットは標準溶液から得た黄赤色のスポットと色調及びRf値が等しい
製剤 F	イブプロフェン	試料溶液から得たスポットは標準溶液から得たスポットと色調及びRf値が等しい
	カフェイン	試料溶液から得たスポットは標準溶液から得た暗紫色のスポットと色調及びRf値が等しい
	ケイヒ	試料溶液から得たスポットは標準溶液から得た黄赤色のスポットと色調及びRf値が等しい
	ショウキョウ	試料溶液から得た数個のスポットのうち1個のスポットは標準溶液から得た紫色の主スポットと色調及びRf値が等しい
	グリチルリチン酸	試料溶液から得た数個のスポットのうち1個のスポットは標準溶液から得た暗紫色の主スポットと色調及びRf値が等しい
	イブプロフェン	試料溶液から得たスポットは標準溶液から得たスポットと色調及びRf値が等しい

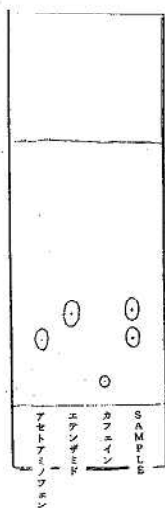


図1 製剤Dの薄層クロマトグラム
Kieselgel 60 F254
(酢酸エチル：ヘキサン=4：1)

3. 規格試験による各成分含量について

3処方4製剤についてその有効成分の含量を測定した。その結果を表3に示した。

まず、アセトアミノフェンについてであるが、製剤A、製剤B、製剤Dについてはそれぞれ規格値に合致していた。しかし、製剤Cについては規格値が13.6%から16.6%であるのに対し、20.8%と含量が高かった。

カフェインについては製剤A、製剤Bについてはそれぞれ規格値に合致していた。しかし、製剤Cについては規格値が5.0%から6.1%であるのに対し、6.5%とやや高かった。製剤Dについてはカフェインは検出しなかった。

エテンザミドについてはアセトアミノフェンと同

様で製剤A, 製剤B, 製剤Dについてはそれぞれ規格値に合致していた。しかし, 製剤Cについては規格値が20.4%から24.9%であるのに対し, 27.9%と含量が高かった。

ブロムワレリル尿素でも規格値12.0%から14.7%のところ, 16.3%と高い値であった。製剤Dのマレイン酸クロルフェニラミンは規格に合致していた。これを製剤大人一日量に換算したものが表4である。その有効成分の常用量と比較するとしてみればこれらの常用量はアセトアミノフェン一回0.3から0.5g一日3回であり, 一日量0.9から1.5gである。カフェイン0.2から0.9g, エテンザミド0.1から0.6g, ブロムワレリル尿素0.5から0.8g, マレイン酸クロルフェニラミン4から24mgである。製剤A, B, C, Dにおいて規格より高い含有量である製剤もあるが有効成分の常用量を超えるものは見られなかった。

次に, 製剤の一包当たりの有効成分含量の割合を

見ることとし, これを表5に示した。

一包当たりの有効成分含量の割合を計算すると表4とはまた異なった割合となる。つまり一包の重量が少ないとその成分が規格値どおり含まれていても一包当たりでは低くなる。製剤Aがその例である。つまり重量は81.8%含量では92.5%から105.5%が75.7から86.3%となる。また, 製剤Bでは重量が106.9%であったが含量では95.8から99.4%が一包当たりに換算すると102.8から106.7%と多く摂取することとなる。製剤Cでは, 重量が77.0%であったが, 含量が規格を超えた値だったため一包当たりでは89.9から106.4%の範囲であった。重量, 含量が100%付近であった製剤Dでは両者の差は殆ど見られなかった。このように一包当たりの重量が多少した場合, それに伴い薬剤の摂取量が多くなったり少なくなったりするので, 一定量の用法用量が守られる方が望ましいと考えられる。

表3 規格試験による有効成分含量

製剤名	アセトアミノフェン	カフェイン	エテンザミド	ブロムワレリル尿素	マレイン酸クロルフェニラミン
製剤 A (規格値)	31.7mg (21.1%) (18.0~22.0%)	11.1mg (7.4%) (7.2~8.8%)	49.0mg (32.6%) (30.0~36.7%)		
製剤 B (規格値)	29.8mg (19.9%) (18.0~22.0%)	11.8mg (7.9%) (7.2~8.8%)	47.9mg (31.9%) (30.0~36.7%)		
製剤 C (規格値)	41.5mg (20.8%) (13.6~16.6%)	13.0mg (6.5%) (5.0~6.1%)	55.8mg(27.9%) (20.4~24.9%)	73.5mg (16.3%) (12.0~14.7%)	
製剤 D (規格値)	10.4mg (6.9%) (6.0~7.3%)	検出せず (3.0~3.7%)	24.4mg (22.2%) (20.0~24.4%)		0.74mg (0.16%) (0.15~0.18%)

表4 市販薬局製剤一日量当たりの有効成分含有量

製剤名	アセトアミノフェン	カフェイン	エテンザミド	ブロムワレリル尿素	マレイン酸クロルフェニラミン
製剤 A (規格値に対する割合)	0.6331g 105.5%	0.2220g 92.5%	0.9791g 97.9%		
製剤 B (規格値に対する割合)	0.5966g 99.4%	0.2369g 98.7%	0.9581g 95.8%		
製剤 C (規格値に対する割合)	0.9343g 137.4%	0.2925g 117.0%	1.255g 123.0%	0.7352g 122.5%	
製剤 D (規格値に対する割合)	0.3110g 103.7%	検出せず 0%	0.9980g 99.9%		0.00736g 98.2%

表5 市販薬局製剤一包当たりの有効成分の割合

製剤名	成分名				
	アセトアミノフェン	エテンザミド	カフェイン	ブロムワレリル尿素	マレイン酸クロルフェニラミン
製剤 A	86.3±6.06	80.2±6.43	75.7±6.44		
製剤 B	106.7±1.00	102.8±2.21	105.9±3.08		
製剤 C	106.4±19.12	94.4±6.50	89.9±6.39	94.6±10.53	
製剤 D	104.4±4.59	100.5±3.39			98.9±4.30

(単位:%)

4. イブプロフェンの定量試験について

今回の収去検査において解熱鎮痛剤10, 11-①については有効成分の定量法は定められておらず確認試験法のみを設定である。両者の共通の有効成分はイブプロフェンである。そこで他の解熱鎮痛剤やかぜ薬などと同じように高速液体クロマトグラフィーでの定量方法を検討することとした。

移動相では他の解熱鎮痛剤、かぜ薬と共通に使用できるリン酸溶液とメタノール(アセトニトリル)の混液、分離カラムはODS系のInertsil10DS-80Aを用いることとした。測定波長はカフェイン、イブプロフェン、内部標準品のメタノール溶液の吸収スペクトルを測定し測定波長を225nmに定めた。図2にこれらの吸収スペクトルを示した。移動相では組成比を40%から65%に変化させ有効成分のイブプロフェン、カフェインの保持時間や分離を比較検討し測定条件を設定した。組成比を変えた有効成分のカラム保持比(K')を図3に示した。2成分が適度に分離し、短時間で定量できることまた他の成分が妨害しない点等を考慮しリン酸溶液:アセトニトリル(50:50)を用いることとした。

製剤の試験方法は「指針」に準じた方法とした。すなわちよく混合した試料0.3g(製剤10では0.2g)を取りメタノール30ml10分振とうしメタノールで50.0mlとする。その1.0mlを取り内標準溶液(p-ヒドロキシ安息香酸エチル1→1000)1.0mlを加え5.0mlとし、試料溶液とした。カフェイン標準は0.014gを、イブプロフェン標準は0.03gを精確に秤量しメタノールにとかし50.0mlとし、各々1.0mlを取り、内標準溶液1.0mlを加え5.0mlとし標準溶液とした。

解熱鎮痛剤11-①の処方に基づき調製したモデル試料を用い回収率を求めた。表6、図4に回収率及びモデル試料のクロマトグラムを示した。

表6 モデル試料中の有効成分の回収率

回数	イブプロフェン	カフェイン
1	101.6	117.7
2	101.0	117.6
3	102.3	115.9
4	101.6	118.0
5	101.5	116.0
6	100.9	115.7
平均値(%)	101.48	116.82
標準偏差	0.46	0.96
変動係数(%)	0.45	0.82

(単位:%)

表7 一日(一回)当たりのイブプロフェン、カフェイン含有量

製剤名 有効成分名	製剤 E		製剤 F
	イブプロフェン	カフェイン	イブプロフェン
1	0.451	0.259	0.163
2	0.449	0.244	0.147
3	0.452	0.246	0.147
4	0.447	0.244	0.150
5	0.444	0.258	0.152
6	0.448	0.240	0.152
7	0.446	0.244	
8	0.451	0.245	
9	0.442	0.247	
平均 規格値に対する 割合(%)	0.4478 99.5	0.2474 123.7	0.1518 101.2

(単位:g)

表8 一包中のイブプロフェン、カフェイン含有量

製剤名 有効成分名	製剤 E		製剤 F
	イブプロフェン	カフェイン	イブプロフェン
1	0.1465	0.0842	0.1530
2	0.1333	0.0725	0.1371
3	0.1518	0.0827	0.1327
4	0.1385	0.0756	0.1267
5	0.1395	0.0810	0.1482
6	0.1455	0.0781	0.1549
7	0.1379	0.0755	
8	0.1362	0.0741	
9	0.145	0.0812	
平均 規格値に対する 割合(%)	0.1415 94.4	0.0783 117.4	0.1421 94.7

(単位:g)

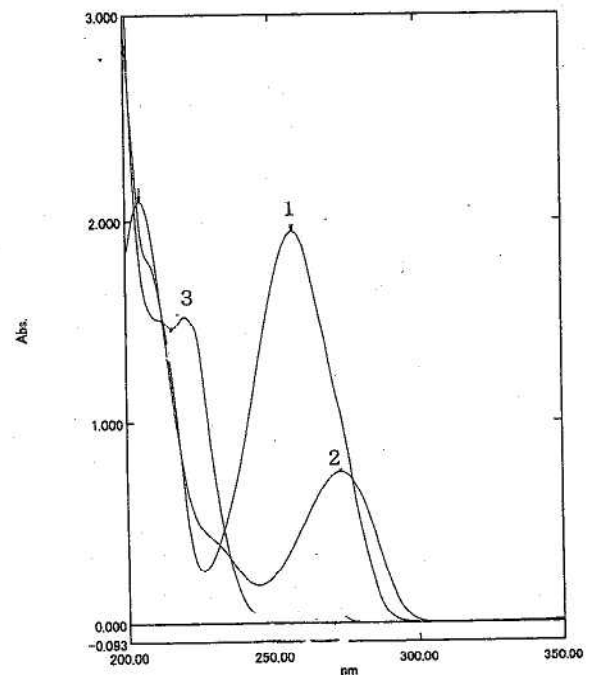


図2 標準品及び内標準物質のUVスペクトル

- 1 p-ヒドロキシ安息香酸エチル
- 2 カフェイン
- 3 イブプロフェン

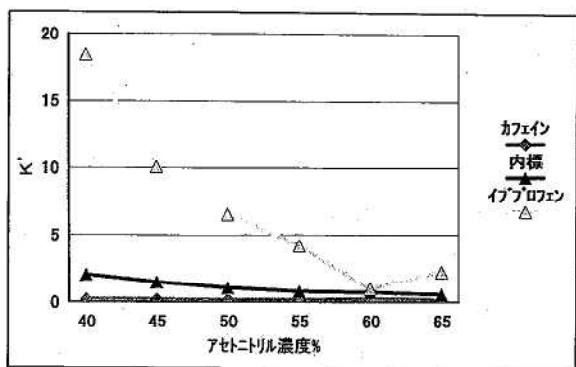


図3 各成分のカラム保持比 (K') に及ぼすアセトニトリル濃度の影響

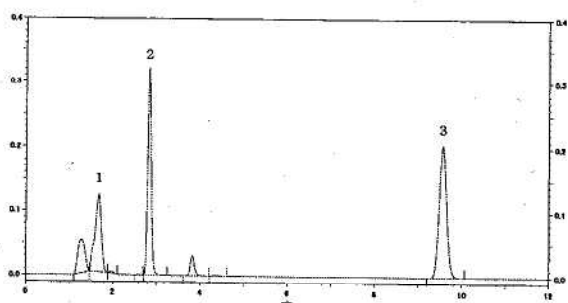


図4 モデル製剤のクロマトグラム
1 カフェイン
2 p-ヒドロキシ安息香酸エチル
3 イブプロフェン

表から分かるようにモデル試料の、イブプロフェンの回収率は101.5%変動係数は0.45と良好な結果を示し、本条件はイブプロフェンの定量法として有効であると考えられた。本定量法を用いて収去した2製剤の含量を測定し、表7にその結果を示した。また一包当たりに換算した結果を表8に示した。両

製剤ともイブプロフェンは処方どおり含有されていた。カフェインについてはモデル製剤も含有量がやや高く定量されていたので他の条件を検討するべきと考えられた。

製剤Eではイブプロフェンの含量は平均0.448g/1日量で99.5%，製剤Fでは0.152g/1回量101.2%と規格どおり配合されていた。一包当たりに換算すると一包の重量がやや低いので表示量に対してはやや低いようであるが問題ないと考えられる。

IV 結 論

平成12年度医薬品一斉収去検査において薬局製剤5処方6製剤の規格試験を実施した。

1. 各製剤の一包の重量を測定した結果、2製剤について20%程度重量の低い製剤が見られた。
2. 1製剤が承認されていない処方により製造されていた。
3. 規格に合致しない製剤が1製剤見られた。
4. その他の製剤は規格試験に適合していた。
5. イブプロフェンの定量法を検討し、2製剤を定量した結果、処方どおり含有されていた。

V 文 献

- 1) 日本薬剤師会編：薬局製剤業務指針・第3版．薬事日報社（1988）