

日局イオウ・カンフルローションについての 一考察

毛利孝明・西岡千鶴・児玉益美・黒田弘之・横田ひとみ*
土居律代*・宮川真澄*・上原 陽*・宮武孝造*

I 緒 言

日局イオウ・カンフルローション(以下ローション(S)と略す)をはじめとするイオウ含有の懸濁性ローション製剤は、尋常性座瘡(にきび)などの治療薬として日常よく使用され、院内製剤する機会の多い医薬品の一つである。ローション(S)は、日本薬局方に第9局より収載され現在に至っている。しかしながら処方内容は、第10局まで使用されていたアラビアゴム末¹⁾の代りに分散剤としてヒドロキシプロピルセルロース(以下HPCと略す)を、カンフルの可溶性剤としてエタノールが使用されることに第11局より改められている。

HPCはセルロース誘導体²⁾で、一般の高分子化合物と同様に分子の重合度によって粘性が大きく変わる性質を有している。しかし日局HPCでは純度については明確にしているものの、粘性については触れられていない。そのため製剤されたローション(S)は、HPCの重合度の違いによりしばしば外観上に差異が生じてくる。

今回我々は粘性の異なる4種のHPCを用い、イオンクロマトグラフによる微量総イオウの定量法を考案し、ローション(S)の性状及び安定性について比較検討し、若干の知見が得られたので報告する。

II 実験方法

1. 実験期間及び実験場所

昭和63年8月1日から10月5日の間、県立中央病院薬局製剤室および衛生研究所理化学研究室で実施した。

2. 試薬及び装置

(1) 日局ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)は日本曹達製のHPC-SL(4.9CPS), HPC-L(8.4CPS), HPC-M(283CPS), HPC-H(2980CPS)の4種を用いた。

(2) 日局イオウ(小堺製薬㈱)

(3) 粘度計(池本理化学㈱)

(4) イオンクロマトグラフ(ディオネックス社QIC

型)

(5) pHメーター(堀場H7-SD型)

3. 試料の調製

試料は日局ローション(S)²⁾の処方に従って粘度の異なる各製剤500mℓを調製し、ガラス瓶に分割密栓保存し実験に供した。

4. 分析方法

pHはpHメーター及び万能pH試験紙でおこない、色調、臭気は官能試験で実施した。粘度は日局一般試験法に準じて行った。

総イオウの定量は、日局イオウの定量法に従ってイオウを硫酸イオンに変化させた後、イオンクロマトグラフで測定する方法を考案して実施した。

III 結果及び考察

1. ローション(S)中の微量イオウの定量法

イオウの定量法には重量法、比濁法、クロム酸バリウム比色法等があるが、ローション(S)中のイオウの含量は微量であるので、これらの方法では精度よく分析することはできない。我々は日局イオウの定量法に従って、過酸化水素で酸化し硫酸イオンに変化させ、これをイオン

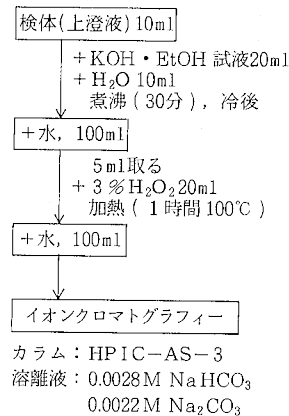


図1 イオンクロマトグラフによるイオウの分析法

* 香川県立中央病院薬局

クロマトグラフで測定する方法を開発した。この硫酸イオンに係数 0.334 を乗じてイオウの量に換算する。図 1 に分析法のフローシートを、図 2 には試料中のイオウのイオンクロマトグラムを、また図 3 にはそのときのイオウの検量線の 1 例を示した。

表 1 はイオウを含まないローションを調製して、イオウの量を 2 mg, 5 mg, 10 mg 添加して求めた回収率であり、93~98% と微量イオウの分析法としては良好な結果が得られた。

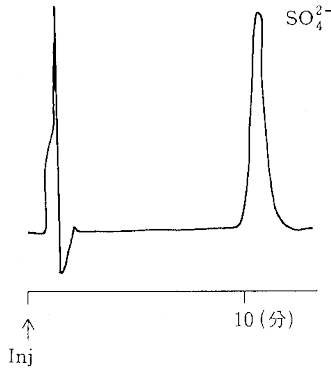


図 2 試料中のイオウのクロマトグラム

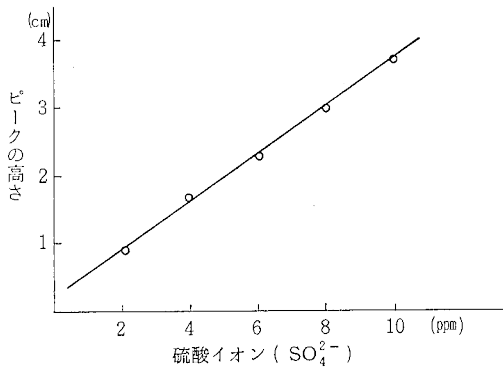


図 3 イオンクロマトグラフによる検量線

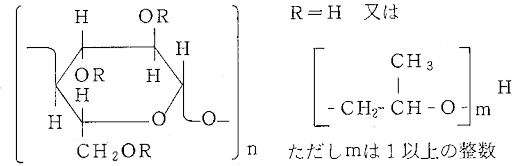
表 1 ローション(S)中の総イオウの添加回収率

イオウの添加量	回収率 (%)
2 mg	92.8
5 mg	95.3
10 mg	98.0

2. 調製ローション(S)の性状

HPC は図 4 に示した構造式を有し、その重合度により粘性は異なる。今回、我々が HPC-SL を用いて調製したローション(S)を No. 1 と製剤番号をつけ、以下 HPC-L には No. 2, HPC-M を No. 3, HPC-H を No. 4 として以下

構造式



粘度区分 (2% 水溶液, 20°)

低 ← 粘度 (cps) → 高			
3.0 ~ 5.9	6.0 ~ 10.0	150 ~ 400	1000 ~ 4000

図 4 ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) の構造と粘度区分

の実験に供した。

各ローション(S)とも調製直後は静置時も懸濁状態であるが、No. 1, No. 2 は約 24 時間で、No. 3, No. 4 は約 60 時間で上澄液が分離した。また No. 3, No. 4 は溶解時に HPC が塊状となり調製に時間を要した。

(1) 粘度

調製したローション(S)の 3 日後、63 日後の各々のローション(S)の粘度を表 2 に示した。また比較のために、ローション(S)と同一濃度の各 HPC の粘度及び第 10 局に使用された 3% アラビアゴム末溶液の粘度も示した。この表から HPC の種類によってローションの粘度にも大きな違いがみられた。第 10 局のローション(S)は No. 2, No. 3 のほぼ中間の粘性を示した。しかし粘度は約 2 ヶ月後も同じ粘性を示し、経時変化は認められなかった。

(2) その他の性状

表 3 に総イオウ濃度, pH, 色調, 臭気の 3 日後, 21 日後の性状を示した。

総イオウ濃度は HPC の粘度が高いほど高い傾向が認められたが、pH にはほとんど差異が認められなかった。また外観の色調は 3 日後はすべて淡黄色であったが、21 日後では粘度の高いものが黄褐色に変化した。色調が濃いものほど、総イオウ濃度も高い値を示した。

3. 開封使用時のローション(S)の変化

日局の方法により調製した試料を 500 ml の透明瓶に入れ密栓し、3 日, 7 日, 14 日, 28 日後に各々に栓を開き、3 日目には 100 ml, 以後 30 ml ずつを使用して試験したローション(S)の性状を表 4 に示した。またその時の総イオウ濃度, pH の変化を図 5 に示した。

開封して使用することにより、どの粘度のローション(S)も総イオウ濃度, pH, 色調, 臭気のすべてに大きな変化がみられた。

総イオウ濃度は使用しはじめると少し上昇し、その後

表 2 各ローション(S)の粘度

検 体		使用した懸濁化剤 (粘度)	流下時間 t (秒)	粘度計の 概略定数 k	運動粘度 v (cst)	密 度 d(g/ml)	絶対粘度 n (cps)
	製剤番号						
ローション(S) (調製3日後)	No. 1	HPC-SL (4.9 cps)	164	0.01	1.350	0.994	1.342
	No. 2	HPC-L (8.4 cps)	190	0.01	1.564	0.990	1.548
	No. 3	HPC-M (283 cps)	163	0.03	4.335	0.984	4.266
	No. 4	HPC-H (2,980 cps)	398	0.03	10.585	0.976	10.331
ローション(S) (調製63日後)	No. 1	HPC-SL (4.9 cps)	160	0.01	1.317	0.994	1.309
	No. 2	HPC-L (8.4 cps)	189	0.01	1.555	0.994	1.546
	No. 3	HPC-M (283 cps)	135	0.03	4.135	0.992	4.102
	No. 4	HPC-H (2,980 cps)	347	0.03	10.628	0.980	10.415
(備 考)							
ロ ー シ ョ ー ン (S) 濃 度	0.4% HPC液	HPC-SL (4.9 cps)	170	0.01	1.399	0.992	1.388
		HPC-L (8.4 cps)	194	0.01	1.597	0.994	1.587
		HPC-M (283 cps)	573	0.01	4.716	0.984	4.641
		HPC-H (2,980 cps)	522	0.03	13.883	0.974	13.522
	3%アラビアゴム末液	アラビアゴム末	309	0.01	2.543	1.010	2.568

表 3 各ローション(S)の性状比較 (3日及び21日後)

観察試験項目	製剤番号		No. 1	No. 2	No. 3	No. 4
	調製 後の日数					
総イオウ濃度 (ppm)	3 日		143.5	160.2	220.3	250.3
pH			10.6 < pH < 11	10.6 < pH < 11	10.6 < pH < 11	10.6 < pH < 11
色 調 臭 気			淡黄色 (透明) カンフル臭のみ	淡黄色 (透明) カンフル臭のみ	黄色 (透明) カンフル臭のみ	黄色 (透明) カンフル臭のみ
総イオウ濃度 (ppm)	21 日		341.8	403.8	373.1	494.0
pH			10.0	10.0	10.0	10.0
色 調 臭 気			黄色 (透明) カンフル臭+わ づかに硫化物臭	黄色 (透明) カンフル臭+わ づかに硫化物臭	黄かっ色 (透明) カンフル臭+ 少し硫化物臭	黄かっ色 (透明) カンフル臭+ 少し硫化物臭

表 4 各ローション(S)の性状比較 (開封使用時)

製剤 番号	測定 観察項目	使用法	未開封時 調製3日後	開 封 使 用 時		
				調製7日後	調製14日後	調製28日後
No. 1	総イオウ濃度 (ppm)		143.5	294.4	363.8	334.4
	pH		10.6 < pH < 11	9	7	6 < pH < 7
	色 調 臭 気		淡黄色 (透明) カンフル臭のみ	淡黄色 (透明) カンフル臭+ 硫化物臭	無 色 (透明) カンフル臭+ 硫化物臭	無 色 (透明) カンフル臭+ 少し硫化物臭
No. 2	総イオウ濃度 (ppm)		160.2	331.1	363.8	352.4
	pH		10.6 < pH < 11	8 < pH < 9	7	6 < pH < 7
	色 調 臭 気		淡黄色 (透明) カンフル臭のみ	淡黄色 (透明) カンフル臭+ 硫化物臭	無 色 (透明) カンフル臭+ 硫化物臭	無 色 (透明) カンフル臭+ 少し硫化物臭
No. 3	総イオウ濃度 (ppm)		220.3	350.4	340.4	340.4
	pH		10.6 < pH < 11	7	7	6 < pH < 7
	色 調 臭 気		黄 色 (透明) カンフル臭のみ	微黄色 (白濁少) カンフル臭+ 硫化物臭	微黄色 (白濁) カンフル臭+ 硫化物臭	無 色 (透明) カンフル臭+ 少し硫化物臭
No. 4	総イオウ濃度 (ppm)		250.3	333.1	323.7	297.7
	pH		10.6 < pH < 11	6	7	6 < pH < 7
	色 調 臭 気		黄 色 (透明) カンフル臭のみ	微黄色 (白濁) カンフル臭+ 硫化物臭 (強)	微黄色 (白濁) カンフル臭+ 硫化物臭	無 色 (透明) カンフル臭+ 少し硫化物臭

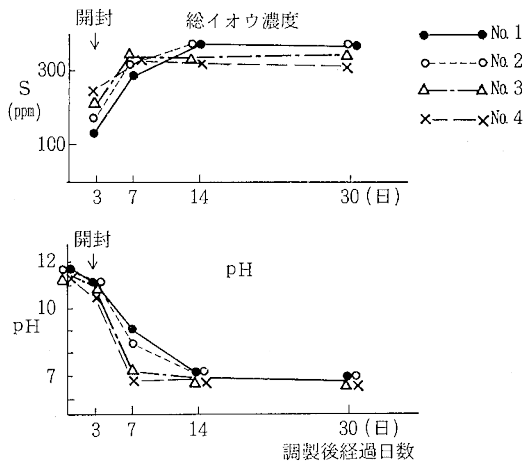


図5 各ローション(S)の総イオウ及び pHの経時変化(開封時)

一定となった。しかし未開封時にみられた粘度による差異は、認められなかった。このことは粘度が高いほどよくイオウを溶解するが、時間と共に溶解が進み、14日後位でどの粘度も同じ300ppm附近で一定になるものと思われた。

pHは開封使用時には粘度の高いものから順に急激に低下し、14日後にはpH7附近で一定となった。

色調は淡黄色～黄色でいずれも透明であったものが、白濁を生じながら無色透明へと変化した。

臭気はカンフル臭のみであったものが、7日後から硫化物臭を発生する様になった。この硫化物臭は一時的に強くなったが、開封後21日頃から徐々に弱まってきた。

開封後白濁が発生するまでの変化は、いずれも粘度の高いローション(S)ほど早く進んだ。

以上の様にローション(S)はHPCの種類により、性状に変化がみられるため、一定の品質のローション(S)を調製するには、HPCにある程度の規格を設ける必要があると思われた。我々は調製の容易さ、使用時の安定性、第10局にはアラビアゴム末が使用されていたこと等を考慮して、No.2に使用したHPC-L(8.4 cps)附近の粘度が適切ではないかと判断された。

4. No.2 ローション(S)の経時変化

(1) 未開封時の経時変化

未開封時のNo.2ローション(S)の経時変化を表5に示した。pH、色調、臭気はいずれも徐々に変化を示しているが、総イオウ濃度の上昇は著しい。また総イオウ濃度は調製後の経過日数は同じでも、製造番号の違いによる場合が大きな違いを示した。

(2) 開封時の経時変化

調製後3日目より開封し使用したNo.2ローション(S)の経時変化については、すでに前項3の中で述べた。次に調製後40日目のNo.2ローション(S)を同封して100mlとり、以後45日、47日、61日後に各々30mlをとり実験した結果を表6に、またその時の総イオウとpHの変化を図

表5 No.2 ローション(S)の経時変化

観察測定項目 調製後経過日数	総イオウ濃度	pH	色調	臭気
3日	218.9	10.6 < pH < 11	淡黄色(透明)	カンフル臭のみ
7日	302.8	9 < pH < 10	黄色(透明)	カンフル臭+わずかに硫化物臭
14日	397.8	9	"	"
21日	403.8	10	"	"
35日	438.6	9	黄かっ色(透明)	"
40日	603.4	9	"	カンフル臭+少し硫化物臭
42日	477.4	9	"	"
49日	669.5	9.9	"	"
56日	607.4	9.6	黄かっ色(透明)	カンフル臭+少し硫化物臭

表6 No.2 ローション(S)の経時変化(開封使用時)

測定観察項目	使用法			
	未開封時 調製40日後	開封使用時		
		調製45日後	調製47日後	調製61日後
総イオウ濃度(ppm)	603.4	402.5	403.8	340.4
pH	9	6.45	6.8	6.9
色調	黄かっ色(透明)	淡黄色(白濁強)	微々黄(白濁強)	無色(透明)
臭気	カンフル臭+少し硫化物臭	カンフル臭+硫化物臭(強)	カンフル臭+硫化物臭(強)	カンフル臭+わずかに硫化物臭

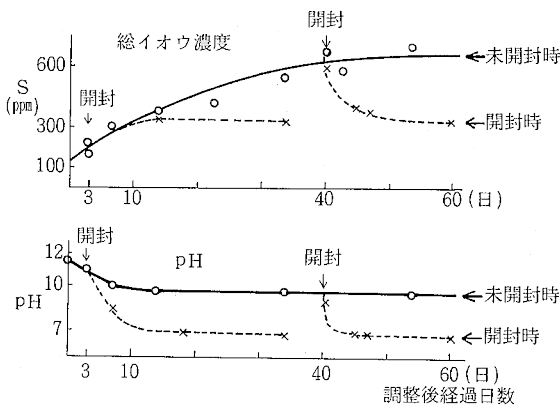
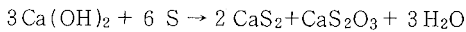
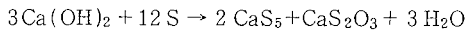


図6 No.2 ローション(S)の総イオウ及びpHの経時変化

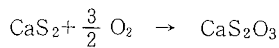
6に示した。

開封して使用すると、直ちに液面より白濁が生じはじめ、黄褐色透明であった上澄液は急激に透明度を失い、色調も約1週間で淡黄色へと変化した。白濁に伴い臭気は硫化物臭がきわめて強くなり、白濁に沈殿するまで持続した。このような変化は開封することにより、流入した空気中の炭酸ガスや酸素³⁾の影響によるものと推定される。これらの化学反応は複雑であるので一概には説明できないが、次の様な化学式が考えられる。



CaS₅, CaS₂ が黄褐色の有色になるが、炭酸ガスによりイオウを遊離して白濁化するものと思われる。

また酸素については、



となり、チオ硫酸塩が生じ無色化してくるものと推定される。

図6より、未開封時には総イオウ濃度は徐々に上昇するが、40日頃から一定となった。調製3日後から使用した時は、総イオウ濃度は一時的に上昇するが10日後からほぼ一定となった。

一方、調製40日後から使用した場合には、総イオウ濃度は急激な低下を示し、一週間で開封前の濃度のほぼ2/3となり、その後約1/2まで低下し一定となる傾向がみられた。

pHは開封して使用することにより低下し、調製3日後開封のときは7日で、40日後開封のときはその日のうちにpH7附近まで下がり、その後一定した。このようにローション(S)には開封、未開封をとわず、経時変化の著しい製剤であることが判明した。

5. No.2 ローション(S)の保存状態の違いによる経時変化

表7に冷所及び室内保存によるローション(S)の性状の変化を示した。又総イオウ濃度、pHの変化を図7に示した。

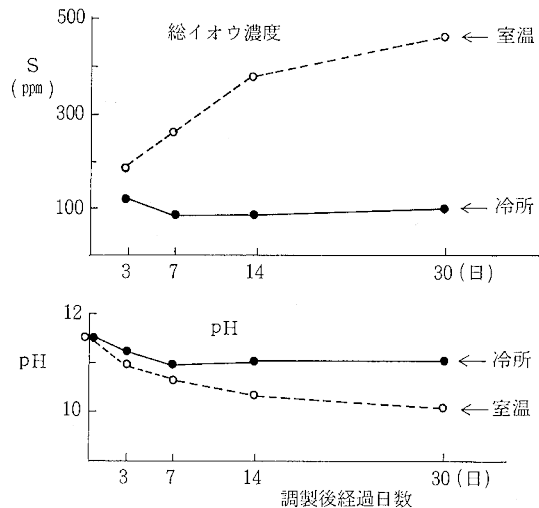


図7 No.2 ローション(S)の保存温度による総イオウ及びpHの経時変化

表7 No.2 ローション(S)の経時変化(室内、冷所保存)

保条 条件	調製済の経 過日数 測定 観察項目	3日	7日	14日	35日	56日
		室内(約30℃) 保存	総イオウ濃度(ppm) 218.9 pH 10.6 < pH < 11 色調 淡黄色(透明) 臭気 カンフル臭のみ	302.8 9 < pH < 10 黄色(透明) カンフル臭+わずかに硫化物臭	397.8 9 黄色(透明) カンフル臭+わずかに硫化物臭	438.6 9 黄かっ色(透明) カンフル臭+少し硫化物臭
冷所(約5℃) 保存	総イオウ濃度(ppm) 116.8 pH 10.6 < pH < 11 色調 白濁 臭気 カンフル臭のみ	80.8 10 < pH < 10.6 白濁 カンフル臭のみ	83.4 11.2 白濁 カンフル臭のみ	103.8 11.2 白濁 カンフル臭のみ	— — — —	

冷所保存では総イオウ濃度、pHはいずれも調製直後よりほとんど変化せず、室内保存した場合に比べて著しく差異が認められた。又色調も調製直後は淡黄色で濁っていたものが白濁状態となり、臭気は日数が経ってもカンフル臭のみで、室内保存とは異っていた。このことより、ローション(S)は温度の影響を受けやすい製剤であることがわかった。

Ⅳ ま と め

日局イオウカンフルローションの処方に従って粘性の異なる各製剤を調製し、外観、色調、臭気、pH、総イオウ濃度等の経時変化を詳細に検討した。

またこの実験のために、ローション(S)中の微量イオウ定量法をイオンクロマトグラで分析する方法を確立した。

日局ローション(S)は製剤方法、粘性、保存期間、保存

温度、使用時期などの違いによって性状が一定せず、経時変化も著しいことが判明した。しかしながら日局ローション(S)の性状の項には“本品は淡黄色の懸濁液である”との記載しかなく、より品質の一定した製剤とするためには、粘性や保存条件などを考慮して、もうすこし細かな規格を設ける必要があるように思われた。

文 献

- 1) 幸保文治、村田忠行：日局イオウ・カンフルローションの改良、医薬ジャーナル、vol20, 9, 91~97 (1984)
- 2) 第11改正日本薬局方解説書：D775~777, 広川書店 (1988)
- 3) 千谷利三：新版無機化学(中), 973~974, 産業図書, (1978)