

院内製剤の品質確保
－内服用ルゴール液及びペパーミントオイル懸濁液の安定性－

蓑輪佳子，守安貴子，岸本清子，門井秀郎，奥野ルミ
諏訪淳一，川崎寛一，安田一郎，森謙一郎，荻野周三

院内製剤の品質確保

—内服用ルゴール液及びペパーミントオイル懸濁液の安定性—

蓑輪佳子^{*1}, 守安貴子^{*1}, 岸本清子^{*1}, 門井秀郎^{*1}, 奥野ルミ^{*2}
諏訪淳一^{*3}, 川崎寛一^{*3}, 安田一郎^{*4}, 森謙一郎^{*1}, 荻野周三^{*5}

1%内服用ルゴール液及びその希釈調製液の安定性試験を行った。1%内服用ルゴール液を褐色ポリエチレン製容器に入れ、3ヶ月冷蔵保存したところヨウ素含量の減少は認められなかった。又、ポリプロピレン製内服用投薬瓶（半透明）に入れ安定性をみたところ、3日後投薬瓶はヨウ素により顕著に着色したが、ヨウ素含量は97%とわずかな減少であった。このヨウ素含量の減少は照射より温度の影響を強く受けた。次に胃内視鏡検査用剤の1.6%ペパーミントオイル懸濁液の安定性試験を行った。その結果4ヶ月、冷蔵保存ではメントール含量の減少は認められなかった。

キーワード：院内製剤, 内服用ルゴール液, ヨウ素, ペパーミントオイル懸濁液, メントール, 安定性試験, 照射, 遮光, 無菌試験

はじめに

院内製剤の品質確保のために当センターでは、医療機関が行うことが困難である安定性試験などを行い、自主管理を行う上で必要となる基礎データを提供している。これまでにヒドロキノン軟膏、アスコルビン酸ローション、ワルファリンカリウム錠粉砕品の安定試験等¹⁻⁴⁾の試験結果を報告してきた。

今回は都立府中病院で調製、使用している1%内服用ルゴール液及び1.6%ペパーミントオイル懸濁液について、安定性試験を行った。

内服用ルゴール液は、検査時に甲状腺を放射線から保護するためなどに汎用されるヨウ素製剤であるが、市販されていないため、院内製剤として調製されている。1%内服用ルゴール液は調剤室で調製後、褐色のポリエチレン製（以下PE製と略す）容器に入れ、冷所保存、用時ポリプロピレン製（以下PP製と略す）内服用投薬瓶（半透明）に小分けし、アルミ箔をまいて病棟へ提供されている。病棟では、これを希釈して患者が服用するが、この過程で照射、冷所保存の有無、容器の違いなどにより、内服用ルゴール液の安定性が異なると考えられている。そこで今回これらの影響を検討する目的で、ヨウ素含量を経時的に測定した。又、遮光、冷蔵保存の褐色PE製容器の蓋内側が褐色に着色したり、PP製内服用投薬瓶（半透明）を非遮光、室温で保存すると着色することから、この着色により内服用ルゴール液中のヨウ素含量が変化しているかを検討した。

胃の内視鏡検査に使用する1.6%ペパーミントオイル懸

濁液は、院内で調製し、その有効期限を冷蔵保存で1ヶ月に設定している。有効期限が短いため、調製回数が多くなっている。そこで、有効期間の延長が可能であるか検討するため、有効成分の含量変化を測定した。また、ペパーミントオイル懸濁液の無菌試験を行い、保存期間中の無菌状態を検討した。

実験方法

1. 内服用ルゴール液

病院内では、保存用として1%内服用ルゴール液を調製し、小分け後、随時病棟に提供している。その後水で希釈して患者へ分与している。この状況に沿って、各濃度の内服用ルゴール液を準備し、試験に供した。

1) 保存用1%内服用ルゴール液の調製

ヨウ素	1.0 g
ヨウ化カリウム	2.0 g
精製水	適量
全量	100 mL

ヨウ素：特級、99.9%、和光純薬(株)、ヨウ化カリウム：特級、ナカライテスク(株)を使用した。ヨウ素とヨウ化カリウムを秤取し、少量の精製水を加え溶解後、精製水で全量を100 mLとした。メンブランフィルター（Sterivex, 0.22 μm, ミリボア社）でろ過後、褐色のPE製容器（No.3, 株式会社サンケミカル）に50 mLずつ分注した。

2) 病棟用1%内服用ルゴール液

病棟への提供用として保存用1%内服用ルゴール液を10

*1 東京都健康安全研究センター医薬品部医薬品研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

*2 東京都健康安全研究センター微生物部病原細菌研究科

*3 東京都立府中病院薬剤科

*4 千葉科学大学薬学部

*5 東京都健康安全研究センター医薬品部



図1. 1.6%ペパーミントオイル懸濁液

- (a) 通常病院内で使用する容器
(b) 安定性試験で使用した容器

mLずつPP製内服用投薬瓶（半透明）（シントー化学）に分注した。

3) 患者が服用する0.002%内服用ルゴール液の調製

水道水100 mLに1%内服用ルゴール液0.2 mLを加えた。これは通常、患者が服用する内服用ルゴール液の濃度に相当する。

4) 保存条件

(1) 保存用1%内服用ルゴール液

1%内服用ルゴール液を入れた褐色PE製容器とさらにその上からアルミ箔をまいた褐色PE製容器を冷蔵（4°C）保存し、調製直後（0日）、1週、4週、8週及び12週後に有効ヨウ素含量を測定した。

(2) 病棟用1%内服用ルゴール液

PP製内服用投薬瓶（半透明）に1%内服用ルゴール液を入れ、(a)光照射、室温保存、(b)アルミ箔による遮光、室温保存と(c)アルミ箔による遮光、冷蔵保存の3つの条件で保存した。試験開始直後、3、6、24、72時間後及び168時間（7日）後に有効ヨウ素含量を測定した。室温は25～26°C、光照射は室内蛍光灯下（1,000 lux）に9～10時間/日置いた。

(3) 患者が服用する0.002%内服用ルゴール液

病棟で患者は、ガラス製コップ、プラスチック製コップ、紙製コップなどを使用し、服用することが考えられることから、今回はガラス製、プラスチック製及び紙製の3種類の容器に0.002%内服用ルゴール液を入れ、室温（25～26°C）で保存し、蛍光灯照射（1,000 lux）を行った。さらに過酷な状態での保存をみるために、安定性試験装置（LH-100S、日本医化器械製作所）の中に置き、光照射（5,000 lux、24時間）を行った。試験開始直後、1、2、3及び6時間後に有効ヨウ素含量を測定した。

(4) 有効ヨウ素含量の測定

各条件下で保存した内服用ルゴール液中の有効ヨウ素含量は、Horn and Ditter⁵⁾及び田中ら⁶⁻⁸⁾の報告に準じて、352 nmにおける吸光度を測定し、定量した。2.5%ヨウ素標準原液を調製後冷蔵保存し、測定時に精製水で12.5～50 µg/mLに希釈して、検量線を作成した。その相関関係は0.9961～0.9977で良好な直線関係を得た。

2. 1.6%ペパーミントオイル懸濁液

1) 1.6%ペパーミントオイル懸濁液の調製

ハッカ油	8 mL
ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート	1g
蒸留水	適量
全量	500 mL

ハッカ油：日本薬局方ハッカ油：メルク製薬（株）、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート：和光純薬(株)を使用した。ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート1gをとり、蒸留水492 mLを加えて溶解後、121°C、20分で高圧蒸気滅菌した。滅菌した溶液にハッカ油8 mLをメンブランフィルター（Sterivex, 0.22 µm, ミリポア社）でろ過しながら加え、よく振とうして懸濁させた。図1に示したように病院内で使用する場合は、500 mLの外用ポリ瓶（白）に調製するが、今回は100 mL又は200 mLずつを外用ポリ瓶（白）に分注し、安定性試験に用いた。

2) 保存条件

1.6%ペパーミントオイル懸濁液は、冷蔵（4°C）で保存し、調製直後、1ヶ月、2ヶ月及び4ヶ月後に未開封品で、メントール含量を測定した。また、調製直後、2ヶ月及び4ヶ月後に同試料を用いて無菌試験を行った。さらに調製直後に開封し、測定した製剤を冷蔵保存し（開封品）、メントール含量を測定した。

3) メントール含量の測定

標準溶液：*l*-メントール（三晃製薬(株)）をメタノールで溶解し、120～280 µg/mLの標準溶液を調製した。

内部標準溶液：安息香酸メチル（東京化成工業）0.4 mLにメタノールを加え100 mLとした。

試料溶液：1.6%ペパーミントオイル懸濁液を室温に戻し、10分振とう器で振とう後、10分静置した。ピーカーに移し、スターラーで攪拌しながら、水位の1/2の位置から2.0 mLをサンプリングした。試料に内部標準溶液2 mLを加え、メタノールで正確に50 mLとし、試料溶液とした。

GC分析条件：カラムDB-5（0.25 mm i.d.×30 m、膜厚0.25

表1. 保存用1%内服用ルゴール液の保存方法の違いによるヨウ素含量の変化

保存方法	調製直後	1週	4週	8週	12週
褐色ポリエチレン製容器	9.9±0.1 ^{*1} (100%) ^{*2}	10.0±0.1 (101%)	10.1±0 (102%)	10.3±0 (104%)	10.1±0.1 (102%)
アルミ箔をまいた褐色ポリエチレン製容器		10.1±0 (102%)	10.1±0 (102%)	10.3±0.1 (104%)	10.2±0.1 (103%)

*1 n=3, 単位：mg/mL

*2 () 内は、調製直後のヨウ素含量を100%として換算した値

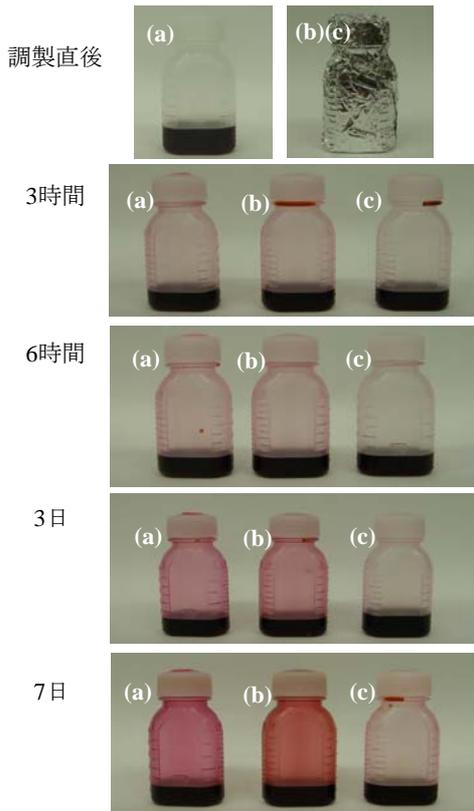


図2. 1%内服用ルゴール液を入れたポリプロピレン製内服用投薬瓶（半透明）の着色
 保存条件(a) 室温(24~31°C)
 光照射1,000 lux, 照射時間9~10時間/日
 (b) 室温(24~31°C), アルミ箔により遮光
 (c) 冷蔵, アルミ箔により遮光

μm, J&W Scientific), カラム温度110°C, 注入口温度230°C, 検出器温度230°C, キャリアガス He, スプリット比40 : 1, 注入量1 μL

4) 無菌試験

日本薬局方無菌試験法のメンブランフィルター法に準拠して行い, 無菌試験用ユニット (Steritest, ミリポア社) を使用した. 試料溶液は, 1.6%ペパーミントオイル懸濁液50 mLを同量の洗浄液で希釈し, 2等分して用いた.

結果及び考察

1. 内服用ルゴール液

1) 保存用1%内服用ルゴール液の安定性

病院内では, 保存用の1%内服用ルゴール液を褐色PE製容器に入れ, さらにアルミ箔をまくという二重の遮光を行い, 冷蔵庫で保存している. そして未開封の状態の有効期限は3ヶ月と設定している. 1本ずつアルミ箔をまくため, 手間がかかるのが現状である. そこで, 褐色PE製容器にアルミ箔をまく効果があるかを確認するために, 本試験を行った.

その結果, 表1に示したように, 内服用ルゴール液のヨウ素含量において, アルミ箔の有無による差は認められなかった. このことから, 有効期限としている3ヶ月間冷蔵保存する際に, 褐色PE製ビンにアルミ箔をまく必要はなく, 作業時間を短縮することが可能となる.

2) 病棟用1%内服用ルゴール液の容器への着色とヨウ素含量の変化

保存用1%内服用ルゴール液をPP製内服用投薬瓶 (半透明) に10 mLずつ分注し, 監査を受け, その後アルミ箔をまいて調剤室から病棟へ提供している. 病棟では冷蔵して3日以内に使用している. 分注から監査までの間, PP製投薬瓶 (半透明) は, 非遮光, 室温の状態にある. 監査時にPP製投薬瓶の蓋が褐色に着色している, あるいは病棟の冷蔵保存時, PP製投薬瓶が着色していることが認められている. PP製投薬瓶 (半透明) の着色とヨウ素含量低下の関係が危惧されることから, ヨウ素含量の測定を行った.

PP製内服用投薬瓶 (半透明) の着色の変化を, 図2に示した. 調製3時間後, 室温保存した(a), (b)に褐色の着色が認められ, 冷蔵, 遮光保存した(c)はわずかに着色が認められた. 室温保存の場合, アルミ箔による遮光の有無による差はほとんどなく, 経時的に着色の度合いが強くなったが, 冷蔵により容器への着色は少なくなった. このことにより, ヨウ素のPP製内服用投薬瓶 (半透明) への着色は, 光照射の有無よりも, 保存温度に大きく影響を受けることが分かった.

表2に保存方法の違いによるヨウ素含量の変化を示した. 冷蔵, 遮光保存の場合, 3日後のヨウ素含量は10.1 mg/mLを示し, 調製直後のヨウ素含量との差は認められなかった. 室温保存では, 光照射と遮光による違いは認められず, 3日後のヨウ素含量は97%とわずかに減少した.

室温保存の場合, 遮光の有無にかかわらず顕著にPP製内

表2. 1%内服用ルゴール液の病棟における保存方法の違いによるヨウ素含量の変化

保存条件*1	調製直後	3時間	6時間	1日	3日	7日
(a)室温, 光照射	10.2 ± 0.2 (100%)*3	10.0 ± 0.1 (98%)	9.9 ± 0 (97%)	10.0 ± 0.1 (98%)	9.9 ± 0 (97%)	9.8 ± 0 (96%)
(b)室温, 遮光		10.0 ± 0 (98%)	10.0 ± 0 (98%)	10.1 ± 0 (99%)	9.9 ± 0.1 (97%)	9.8 ± 0 (96%)
(c)冷蔵, 遮光		10.1 ± 0.1 (99%)	10.0 ± 0.1 (98%)	10.2 ± 0 (100%)	10.1 ± 0.1 (99%)	10.1 ± 0 (99%)

*1 図1の保存条件を参照

*2 n=3, 単位: mg/mL

*3 () 内は, 調製直後のヨウ素含量を100%として換算した値

表3. 冷蔵保存における1.6%ペパーミントオイル懸濁液中のメントール含量の変化

ペパーミントオイル懸濁液	調製直後	1ヶ月	2ヶ月	4ヶ月
未開封品	5.26±0.26 ^{*1} (100%) ^{*2}	5.13±0.16 (97.6%)	5.17±0.15 (98.3%)	5.15±0.19 (98.0%)
開封品		5.09±0.24 (96.8%)	5.36±0.40 (102.0%)	5.15±0.41 (97.9%)

*1 n=3, 単位: mg/mL

*2 () 内は, 調製直後のメントール含量を100%として換算した値

服用投薬瓶(半透明)に着色が認められた。これはヨウ素の蒸散と容器への吸着が原因と推察されるが、3日後のルゴール液中のヨウ素含量の低下は3%とわずかであり、使用時この含量低下が問題になることは少ないと考えられる。また、ルゴール液をガラスアンプルに入れ、高圧蒸気滅菌を行った場合、ヨウ素含量の低下が認められない⁷⁾ことから、冷蔵で保存しなくても密封性が高いガラス製容器の使用により、ヨウ素含量の低下を防ぐことは可能と考えられる。しかし、投薬瓶の着色は製剤の安定性に不安を抱く大きな要因になると思われることから、冷蔵保存が推奨される。また、分注3時間後には着色が認められることから着色を防ぐためには速やかに冷蔵(4°C)保存することが必要である。

3) 0.002%内服用ルゴール液に及ぼす服用時の容器の影響

病棟で患者が服用する場合、100 mL程度の水に1%内服用ルゴール液を数滴加えて用いることから、本試験では0.002%内服用ルゴール液を調製、使用した。この希釈調製液について、容器の種類の違いと服用までに要する時間の影響を調べた。

図3に、希釈調製直後のヨウ素含量を100%として換算したヨウ素含量の平均値(n=3)の経時変化を示した。室内の蛍光灯下(1,000 lux)でガラス製コップ、プラスチック製コップ及び紙製コップに0.002%内服用ルゴール液を入

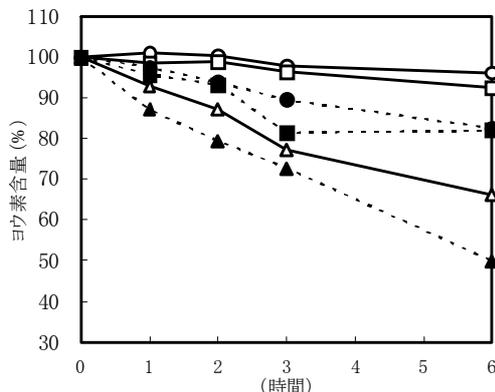


図3. 0.002%内服用ルゴール液に及ぼす服用時の容器の影響

- ガラス製コップ, 1000 lux照射
- プラスチック製コップ, 1000 lux照射
- △ 紙製コップ, 1000 lux照射
- ガラス製コップ, 5000 lux照射
- プラスチック製コップ, 5000 lux照射
- ▲ 紙製コップ, 5000 lux照射

れ、6時間の変化を比較した。2時間まではガラス製コップとプラスチック製コップではヨウ素含量の低下は認められなかったが、6時間後には5~10%の低下を認めた。紙製コップを使用した場合、1時間後にヨウ素含量は93%を示し、その後経時的に減少し、6時間後は66%まで減少した。紙製コップの接着部分が、ヨウ素デンプン反応がおきたように紫色に変色するのが認められたが、今回の実験でヨウ素含量が著しく減少した原因を特定することはできなかった。

ヨウ素製剤であるイソジン液では、希釈倍率が高いほど、有効成分の減少が顕著であった^{2,7)}が、今回の内服用ルゴール液も希釈することにより、温度、容器の材質の影響を受けやすく、ヨウ素含量の低下が顕著であった。

窓際などに置かれた場合を想定し、5,000 luxの光照射を行ったところ、1,000 luxの蛍光灯下に置いた場合より、いずれの容器でもヨウ素含量の低下が認められた。

これらの結果より、患者が服用する薄めた内服用ルゴール液の場合、1%内服用ルゴール液に比べ、温度、光、容器など様々な要因によりヨウ素含量の低下を起しやすいたことが分かる。患者が服用する時は、容器はガラス製またはプラスチック製容器を使用し、希釈後速やかに服用することが必要である。

2. 1.6%ペパーミントオイル懸濁液

1) メントール含量の変化

胃の内視鏡検査時、蠕動運動を抑制するために通常ブスコパン注射が行われているが、最近注射による苦痛を避け、ペパーミントの芳香によるリラックス効果から、ペパーミントオイルを胃内に散布して蠕動を抑制する方法が取り入れられている。調剤室では1.6%ペパーミントオイル懸濁液500 mLを週5本程度調製し、その有効期限を1ヶ月に設定している。しかし、今後使用量の増加が考えられることから、作業効率を上げるために1回の調製量を増やし、調製間隔を長くしたいとの要望がある。そこで有効期限の延長が可能であるか検討した。

ペパーミントオイル懸濁液は、ハッカ油を界面活性剤と共に混和し、懸濁状態で使用する。そこで、日本薬局方ハッカ油の規格成分になっているメントール含量に着目し、安定性試験を実施した。表3に、1.6%ペパーミントオイル懸濁液中のメントール含量の変化を示した。調製直後の3本の平均値は5.26±0.26 mg/mLであり、その後1ヶ月、2ヶ月及び4ヶ月後に各3本を開封し、測定した。その平均値は

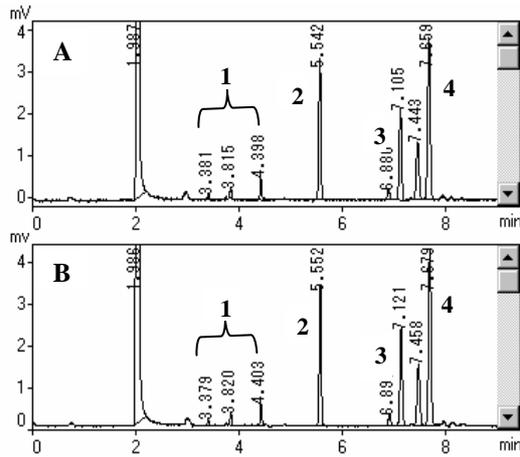


図4. 1.6%ペパーミントオイル懸濁液の
ガスクロマトグラム

A: 調製直後 B: 冷蔵保存4ヶ月後
1: d -リモネン, β -ピネン, α -ピネン
2: 内部標準 3: メントン 4: メントール

5.13 \pm 0.16, 5.17 \pm 0.15, 5.15 \pm 0.19 mg/mLとメントール含量の低下はわずかであり, 3本の変動係数も3%程度であった。また, 調製直後に測定した開封品を繰り返し測定した場合, メタノール含量は未開封品よりバラツキが大きいことが認められたが, 顕著な減少は認められなかった。但し, 開封品の使用はメントール含量においては問題がないと思われるが, 細菌汚染の可能性を考えると避けるべきである。

図4に, 1.6%ペパーミントオイル懸濁液の調製直後と4ヶ月後のガスクロマトグラムを示した。ガスクロマトグラムのパターンを比較すると, 主成分であるメントール以外の d -リモネン, β -ピネン, α -ピネン, メントンなどの含有成分のパターンにも変化は認められなかった。

以上の結果から, 1.6%ペパーミントオイル懸濁液の有効期限を3~4ヶ月まで延長することは可能であることが分かった。

2) 無菌試験

調製直後, 冷蔵(4°C)保存2ヶ月及び4ヶ月後の3本いずれも無菌試験に適合し, 保存期間中無菌状態が保たれていることを確認した。

ま と め

1. 院内製剤である1%内服用ルゴール液及び患者が服用する希釈調製液の遮光の必要性, 冷所保存の必要性及び保存容器の違いによる安定性について検討した。1%内服用ルゴール液を褐色ポリエチレン製容器に入れて, 3ヶ月冷蔵(4°C)保存した場合, ヨウ素含量の減少は認められなかった。また病棟に提供する場合に使用するポリプロピレン

製内服用投薬瓶(半透明)に入れ, 7日間の安定性をみた。室温保存で, 投薬瓶は顕著に褐色に着色したが, 3日後, ヨウ素含量の低下は3%とわずかな減少が認められた。また, この着色の変化は, 光照射の有無より温度の影響を受けるため, 冷蔵保存により着色を防ぐことができた。

病棟で患者が服用する場合, 水に1%内服用ルゴール液を数滴加えて用いることから, これと同濃度の希釈調製液について, 服用時の容器の種類と服用までに要する時間によるヨウ素含量の変化を調べた。2時間まではガラス製コップとプラスチック製コップではヨウ素含量の低下は認められなかったが, 6時間後には5~10%の低下を認めた。紙製コップを使用した場合, ヨウ素含量の低下が顕著であった。患者が内服用ルゴール液を服用する場合, 容器はガラス製又はプラスチック製が適していることが分かった。

2. 1.6%ペパーミントオイル懸濁液の4ヶ月冷蔵(4°C)保存では, メントール含量の減少は認められず, さらに無菌試験に適合した。また, 主成分であるメントール以外に含まれているメントン, d -リモネン, β -ピネン, α -ピネンの含有などもガスクロマトグラムパターンの比較により, 差がないことが確認された。

(本研究の概要は第39回日本薬剤師会学術大会平成18年10月で発表した。)

文 献

- 1) 岸本清子, 蓑輪佳子, 守安貴子, 他: 東京健安研七
年報, **56**, 53-58, 2005.
- 2) 岸本清子, 長嶋真知子, 重岡捨身, 他: 東京健安研七
年報, **57**, 93-99, 2006.
- 3) 蓑輪佳子, 岸本清子, 守安貴子, 他: 東京健安研七
年報, **58**, 111-115, 2007.
- 4) 岸本清子, 蓑輪佳子, 重岡捨身, 他: 東京健安研七
年報, **57**, 101-103, 2006.
- 5) 富吉由貴, 矢野貴久, 吉田 実, 他: 日病薬誌, **41**,
1515-1517, 2005.
- 6) D.Horn, W.Ditter: International Symposium of Povidone,
1, 120-140, 1983.
- 7) 田中 正, 中川文夫, 小川雅史, 他: 医薬ジャーナル,
34, 137-142, 1998.
- 8) 耕田子志美, 鈴木智美, 真田 進, 他: 日病薬誌, **35**,
97-99, 1999.

Quality Control for Hospital Preparation of Medicine
-The Stability of Lugol's Solution for Oral Use and Peppermint Oil Suspension-

Keiko MINOWA^{*1}, Takako MORIYASU^{*1}, Kiyoko KISHIMOTO^{*1}, Hideo KADOI^{*1}, Rumi OKUNO^{*1}
Jun'ichi SUWA^{*2}, Kan'ichi KAWASAKI^{*2}, Ichiro YASUDA^{*3}, Ken'ichiro MORI^{*1} and Shuzo OGINO^{*1}

The stability test of 1% Lugol's solution for oral use and 1.6% peppermint oil suspension for stomach endoscopy was developed. The decrease in iodine content of 1% Lugol's solution stored in brown polyethylene bottle in a refrigerator for 3 months was not observed. The 1% Lugol's solution kept in the translucent polypropylene administration bottle for over 3 days, was deeply colored by iodine, but the content of iodine was determined to be 97%. The decrease in iodine was influenced more by temperature than light irradiation. To test the stability of 1.6% peppermint oil suspension, menthol concentration was determined. The decrease in menthol concentration in the solution stored in a refrigerator for 4 months was not observed.

Keywords: hospital preparation medicine, Lugol's solution for oral use, iodine, peppermint oil suspension, menthol, stability test, light irradiation, shield the light, sterility test

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan

*2 Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital

*3 Chiba Institute of Science