カルボシステインシロップ 5%「JG」 の配合変化試験に関する資料

大興製薬株式会社

【はじめに】

カルボシステインシロップ 5% 「JG」は、有効成分として 1mL 中に L-カルボシステインを 50mg 含有するシロップ剤である。今回、pH 変動試験及び他のシロップ剤等との配合変化試験 を実施した。

【試験製剤】

1.被験製剤

カルボシステインシロップ5%「JG」(大興製薬㈱)

2.配合対象製剤

(1) 液剤

薬効分類名	製品名	製造販売会社
解熱鎮痛消炎剤	カロナールシロップ 2%	昭和薬品化工
件 然 與 佣 仟	ポンタールシロップ 3.25%	第一三共
鎮咳剤	アストミンシロップ 0.25%	アステラス製薬
與"效用"	フスコデ配合シロップ	アボットジャパン
	ビソルボンシロップ 0.08%	日本ベーリンガーインゲルハイム
去たん剤	ムコソルバン内用液 0.75%	帝人ファーマ
	小児用ムコソルバンシロップ 0.3%	帝人ファーマ
鎮咳去たん剤	アスベリンシロップ 0.5%	田辺三菱製薬
與例本に他別	メジコン配合シロップ	塩野義製薬
	イノリンシロップ 0.1%	田辺三菱製薬
	ブリカニールシロップ 0.5mg/mL	アストラゼネカ
気管支拡張剤	ベネトリンシロップ 0.04%	グラクソ・スミスクライン
	ベロテックシロップ 0.05%	日本ベーリンガーインゲルハイム
	メプチンシロップ 5µg/mL	大塚製薬
副腎ホルモン剤	セレスタミン配合シロップ	MSD
	アクディームシロップ 0.5%	あすか製薬
酵素製剤	アクディームシロップ 1%	あすか製薬
野糸 殺用	ノイチームシロップ 0.5%	サンノーバ
	レフトーゼシロップ 0.5%	シオエ製薬
	アリメジンシロップ 0.05%	ニプロパッチ
抗ヒスタミン剤	タベジールシロップ 0.01%	ノバルティスファーマ
リルレクグミン剤	ペリアクチンシロップ 0.04%	日医工
	ポララミンシロップ 0.04%	MSD
アレルギー用薬	ザジテンシロップ 0.02%	ノバルティスファーマ

(2) 粒剤、ドライシロップ剤

薬効分類名	製品名	製造販売会社
鎮咳剤	メチエフ散 10%	田辺三菱製薬
與"效剂	リン酸コデイン散 1%「マルコ」	日医工ファーマ
鎮咳去たん剤	アスベリンドライシロップ 2%	田辺三菱製薬
気管支拡張剤	ベラチンドライシロップ小児用 0.1%	田辺三菱製薬
世 マカミンダ	クレ・ママレットドライシロップ 0.1%	昭和薬品化工
抗ヒスタミン剤	ポララミンドライシロップ 0.2%	高田製薬
アレルギー用薬	リザベンドライシロップ 5%	キッセイ薬品工業
アレルイ・	セルテクトドライシロップ 2%	協和発酵キリン
	ケフラール細粒小児用 100mg	塩野義製薬
	ケフレックスシロップ用細粒 200	塩野義製薬
	オラスポア小児用ドライシロップ 10%	アルフレッサファーマ
抗生物質製剤	クラリスドライシロップ 10%小児用	大正製薬
	セフスパン細粒 50mg	長生堂製薬
	バナンドライシロップ 5%	第一三共
	リカマイシンドライシロップ 200	旭化成ファーマ

【試験方法】

(1) pH変動試験

被検製剤から 4mL (L-カルボシステイン 200mg) をとり、pH 初期値を測定した後、

0.1mol/L 塩酸試液または、0.1mol/L 水酸化ナトリウム試液を 5mL まで滴加する。

滴加終了後、各試液の滴加量、pH 及び外観を記録した。

また、滴加中に外観変化を認めた場合、その時点で試験を終了し、滴加量、pH及び外観を記録する。

(2) 配合変化試験

カルボシステインシロップ 5% 「JG」と各製剤を配合した。この配合液について、室温または冷暗所に静置し(透明ガラス試験管(密栓))、配合直後、1 日後、3 日後及び 7 日後に外観観察、pH 測定及び再分散性の測定を行った。

※再分散性の判定基準

良好:10回の転倒で均一化した場合

不良:10回の転倒で均一化しなかった場合

【試験結果】

カルボシステインシロップ 5%「JG」の pH 変動試験の結果を表 1 に、配合変化試験結果を表 2~4 に示す。

表 1

製剤	規格 pH	滴加試液	pH 初期値	最終 pH	pH 移動指数	外観
カルボシステイン	E E - E 7	0.1mol/L-HCl	6.54	3.54	3.00	変化なし
シロップ 5%「JG」	$5.5 \sim 5.7$	0.1mol/L-NaOH	6.54	8.94	2.40	変化なし

表 2 液剤との配合試験結果

配合薬剤					配合後の	時間	
製品名	配合量 /自社製剤	保存	試験項目	配合直後	1日後	3日後	7日後
		4.10	外観	橙色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
カロナールシロップ 2%	5mL/2mL	室温	рН	6.06	6.03	5.92	6.01
			外観	带褐白色懸濁	帯褐白	∃色懸濁、白	色沈殿
		室温	рН	4.98	4.96	4.97	4.97
18	32mL		再分散性	_	不良	不良	不良
ポンタールシロップ 3.25%	/32mL		外観	带褐白色懸濁	带褐白	1色懸濁、白	色沈殿
		冷所	рН	4.97	4.96	4.97	4.96
			再分散性	_	不良	不良	不良
		宁 油	外観	橙色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
アストミンシロップ 0.25%	28mL	室温	рН	4.90	4.90	4.89	4.90
/ Aトミングロップ 0.25%	/32mL	yA =r	外観	橙色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
		冷所	рН	4.89	4.88	4.87	4.91
	8mL /32mL	室温	外観	褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			рН	6.28	6.29	6.29	6.32
フスコデ配合シロップ		νΛ =r	外観	褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
		冷所	рН	6.31	6.36	6.36	6.38
		中油	外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	20mL	室温	рН	5.02	5.02	5.04	5.05
ビソルボンシロップ 0.08%	/32mL	WIE	外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
		冷所	рН	4.99	5.00	5.04	5.03
		中油	外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
) - ソスパン中田湾 0 EF0/	24mL	室温	рН	5.71	5.74	5.74	5.75
ムコソルバン内用液 0.75%	/32mL	\V =r	外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
		冷所	рН	5.71	5.72	5.72	5.72
		学 油	外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
小児用ムコソルバン	16mL	室温	рН	4.94	4.94	4.94	4.93
シロップ 0.3%	/32mL	WATE.	外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
		冷所	рН	4.92	4.91	4.92	4.94

配合薬剤					配合後の	時間	
製品名	配合量 /自社製剤	保存	試験項目	配合直後	1日後	3日後	7日後
			外観	褐色懸濁、 白色沈殿	変化なし	変化なし	変化なし
		室温	рН	5.23	5.26	5.28	5.27
アスベリンシロップ 0.5%	22mL		再分散性	_	良好	良好	良好
7 7 7 9 7 9 1 9 7 0.3%	/32mL		外観	褐色懸濁、 白色沈殿	変化なし	変化なし	変化なし
		冷所	рН	5.23	5.26	5.27	5.26
			再分散性	_	良好	良好	良好
		÷	外観	淡黄褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
メジコン配合シロップ 3mL/5m	0. 1 / 7. 1	室温	рН	5.24	5.23	5.23	5.23
メンコン配合シロック	3mL/5mL	yA =r	外観	淡黄褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
		冷所	рН	5.24	5.16	5.17	5.18
		جادا	外観	淡褐色澄明	淡褚	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	解臭
2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	20mL /32mL	室温	рН	4.91	4.90	4.90	4.89
イノリンシロップ 0.1%		冷所	外観	淡褐色澄明	淡褐	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	解臭
			рН	4.92	4.89	4.89	4.90
		室温	外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
ブリカニールシロップ	24mL		рН	4.87	4.86	4.86	4.87
0.5mg/mL	/32mL		外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
		冷所	рН	4.91	4.91	4.89	4.93
		4.9	外観	淡褐色澄明	変化なし	針状結晶	板状結晶
32 1 11 2 2 2 2 2 0 0 40/	39mL	室温	рН	4.23	4.24	4.33	4.44
ベネトリンシロップ 0.04%	/32mL	VA ===	外観	淡褐色澄明	変化なし	針状結晶	板状結晶
		冷所	рН	4.23	4.22	4.29	4.58
		₽₩	外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
2	39mL	室温	рН	5.38	5.39	5.40	5.40
ベロテックシロップ 0.05%	/32mL	νΛ ≕ κ	外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
		冷所	рН	5.35	5.36	5.39	5.37
		d⇒>N=	外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	28mL	室温	рН	4.81	4.82	4.84	4.83
メプチンシロップ 5μg/mL	/32mL	»,∧ →~	外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
		冷所	рН	4.80	4.80	4.82	4.81

配合薬剤					配合後の時間			
製品名	配合量 /自社製剤	保存	試験項目	配合直後	1日後	3日後	7日後	
		⇔ 38	外観	橙色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
セレスタミン配合シロップ	28mL	室温	рН	4.61	4.61	4.62	4.62	
	/32mL	νΛ =r	外観	橙色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
		冷所	рН	4.62	4.63	4.65	4.62	
			外観	淡褐色懸濁	淡褐色澄	登明、褐色浮	遊沈殿物	
		室温	рН	6.33	6.31	6.32	6.35	
757 1 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2	28mL		再分散性	_	良好	良好	良好	
アクディームシロップ 0.5%	/32mL		外観	淡褐色懸濁	淡褐色懸	系濁、褐色浮	遊沈殿物	
		冷所	pН	6.33	6.33	6.36	6.37	
			再分散性		良好	良好	良好	
			外観	淡褐色懸濁	淡褐色懸	淡褐色懸濁、褐色浮遊沈殿		
	14mL /32mL	室温	pН	6.41	6.43	6.41	6.44	
アクディームシロップ 1%			再分散性	_	良好	良好	良好	
プクティームシロップ 1%		冷所	外観	淡褐色懸濁	淡褐色懸	系濁、褐色浮	遊沈殿物	
			pН	6.41	6.45	6.48	6.46	
			再分散性		良好	良好	良好	
			外観	淡褐色懸濁	淡褐色澄明、褐色浮遊沈殿物		遊沈殿物	
		室温	pН	5.60	5.60	5.59	5.61	
ノイチームシロップ 0.5%	28mL		再分散性		良好	良好	良好	
747-450000000000000000000000000000000000	/32mL		外観	淡褐色懸濁	淡褐色澄	登明、褐色浮	遊沈殿物	
		冷所	pН	5.60	5.59	5.58	5.61	
			再分散性		良好	良好	良好	
			外観	淡褐色懸濁	淡褐色鼎	孫濁、褐色浮	遊沈殿物	
		室温	pН	6.45	6.45	6.47	6.48	
レフトーゼシロップ 0.5%	28mL		再分散性	_	良好	良好	良好	
V / P E V H y / 0.0%	/32mL		外観	淡褐色懸濁	淡褐色澄	¥明、褐色浮	遊沈殿物	
		冷所	рН	6.48	6.49	6.55	6.54	
			再分散性	<u> </u>	良好	良好	良好	

配合薬剤					配合後の	時間	
製品名	配合量/自社製剤	保存	試験項目	配合直後	1日後	3日後	7日後
		李油	外観	淡赤色澄明	変化なし	変化なし	紅色澄明
アリメジンシロップ 0.05%	21mL	室温	pН	4.88	4.89	4.90	4.90
)	/32mL	VA TE	外観	淡赤色澄明	変化なし	変化なし	紅色澄明
		冷所	pН	4.90	4.92	4.93	4.91
		李油	外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
タベジールシロップ 0.01%	20mL	室温	pН	6.08	6.10	6.12	6.11
タペンールシロップ 0.01%	/32mL	冷所	外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pН	6.08	6.10	6.12	6.09
		室温	外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
· 11 7 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	28mL		рН	5.43	5.42	5.44	5.44
ペリアクチンシロップ 0.04%	/32mL		外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
		冷所	рН	5.44	5.42	5.45	5.43
		李 油	外観	橙色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
18== 2 \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	16mL	室温	рН	6.58	6.63	6.64	6.65
ポララミンシロップ 0.04%	/32mL	yA =r	外観	橙色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
		冷所	рН	6.58	6.62	6.67	6.68
#3%=3/3/17 # of 0.000/	1.5mL	李 油	外観	淡黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
ザジテンシロップ 0.02%	/2mL	室温	pН	5.42	5.37	5.40	5.39

表 3 粒剤、ドライシロップ剤との配合試験結果

表3 粒剤、ドフイシロ配合薬剤	1ッフ剤と0			配合後の時間				
製品名	配合量/自社製剤	保存	試験項目	配合直後	1日後	3日後	7日後	
	7日 江 衣用		外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	2.8g	室温	рН	6.52	6.57	6.57	6.58	
メチエフ散 10%	/32mL		外観	淡黄褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
		冷所	рН	6.52	6.61	6.62	6.64	
			外観	褐色懸濁	変化なし	変化なし*	変化なし*	
		室温	рН	6.09	6.05	6.06	6.05	
リン酸コデイン散 1%	0.5g/5mL		再分散性	_	良好	良好	良好	
「マルコ」	0.og/omi		外観	褐色懸濁	変化なし	変化なし*	変化なし*	
		冷所	pН	6.09	6.05	6.05	6.06	
			再分散性	_	良好	良好	良好	
			外観	橙白色懸濁、 白色沈殿	変化なし	変化なし	変化なし	
アスベリンドライシロップ	5.5g /32mL	室温	pН	4.96	4.96	4.95	4.97	
			再分散性	_	良好	良好	不良	
2%		冷所	外観	橙白色懸濁、 白色沈殿	変化なし	変化なし	変化なし	
			рН	4.96	4.96	4.97	4.99	
			再分散性		良好	良好	不良	
		室温	外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
ベラチンドライシロップ	2.1g	主恤	pН	6.73	6.75	6.73	6.74	
小児用 0.1%	/32mL	冷所	外観	淡褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
		111771	рН	6.73	6.83	6.82	6.85	
			外観	淡褐色澄明、 白色浮遊物	変化なし	変化なし	変化なし	
		室温	рН	6.63	6.69	6.70	6.75	
クレ・ママレット	2g/32mL		再分散性	_	良好	良好	良好	
ドライシロップ 0.15	2g/52IIIL		外観	淡褐色澄明、 白色浮遊物	変化なし	変化なし	変化なし	
		冷所	pН	6.67	6.78	6.78	6.79	
			再分散性	_	良好	良好	良好	
		室温	外観	褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
ポララミンドライシロップ	3.2g	主侃	pН	6.62	6.64	6.62	6.37	
0.2%	/32mL	冷所	外観	褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
		111771	рН	6.61	6.72	6.71	6.70	

※:経時的に懸濁物が減少した。

配合薬剤					配合後の	時間	
製品名	配合量/自社製剤	保存	試験項目	配合直後	1日後	3日後	7日後
			外観	微緑色白濁	変化なし	変化なし	変化なし
リザベンドライシロップ 5%	1.5g /32mL	室温	рН	5.83	5.69	5.72	5.71
			再分散性	_	良好	良好	良好
			外観	微黄色白濁	変化なし	変化なし	変化なし
セルテクトドライシロップ 2%	0.625g /32mL	室温	pН	6.56	6.42	6.58	6.56
·			再分散性		良好	良好	良好
			外観	橙黄色懸濁、 黄色沈殿		沈殿増	
ケフラール細粒小児用 15.6g		室温	рН	5.30	4.85	4.48	4.21
	15.6g		再分散性	_	不良	良好	良好
100mg	/32mL		外観	橙黄色懸濁、 黄色沈殿		沈殿増	
		冷所	pН	5.27	5.21	5.16	5.09
			再分散性	_	良好	良好	不良
		室温	外観	橙色懸濁、 白色沈殿	変化なし	変化なし	分解臭
			pН	5.67	5.56	5.37	5.14
ケフレックス	10.4g		再分散性	_	良好	良好	良好
シロップ用細粒 200	/32mL		外観	橙色澄明、 白色沈殿	変化なし	変化なし	変化なし
		冷所	рН	5.71	5.74	5.71	5.70
			再分散性		良好	良好	良好
			外観	橙色懸濁、 白色沈殿		特異臭増	
		室温	рН	4.75	4.75	4.77	4.76
オラスポア小児用	15.6g		再分散性	<u> </u>	良好	良好	良好
ドライシロップ 10%	/32mL		外観	橙色懸濁、 白色沈殿		特異臭増	
		冷所	рН	4.75	4.74	4.75	4.74
			再分散性	_	良好	良好	良好
			外観	微黄色白濁	変化なし	変化なし	変化なし
クラリスドライシロップ 10%小児用	2.5g /2mL	室温	рН	8.91	8.77	8.75	8.67
			再分散性	_	良好	良好	良好

配合薬剤				配合後の時間				
製品名	配合量 /自社製剤	保存	試験項目	配合直後	1日後	3日後	7日後	
		室温	外観	褐色澄明	変化なし	変化なし	淡褐色澄明	
ナファ パングmyt FO	4.7g	至価	pН	4.40	4.41	4.42	4.42	
セフスパン細粒 50mg	/32mL	yA =r	外観	褐色澄明	変化なし	針状結晶	針状結晶	
		冷所	рН	4.40	4.42	4.43	4.68	
		室温	外観	微桃色白濁	変化なし	変化なし	変化なし	
バナンドライシロップ 5%	1g/2mL		рН	5.35	5.27	5.24	5.24	
			再分散性	_	良好	良好	良好	
			外観	黄色白濁	変化なし	変化なし	変化なし	
リカマイシン ドライシロップ 200	2.5g/2mL	室温	рН	7.59	7.75	7.83	7.89	
			再分散性	_	良好	良好	良好	

表 4 多剤配合の場合

配合薬剤	試験項目		配合後の時間				
製品名	配合割合	保存	武陟	快垻目	配合直後	3日後	7日後
			外観	外観	橙色懸濁	変化なし	変化なし
				におい	特異臭	特異臭	特異臭
カルボシステインシロップ 5% 「 JG 」 メプチンシロップ 5μ g/mL	16 14	室温		味	甘かった	甘かった	甘かった
ポララミンシロップ 0.04% アスベリンシロップ 0.5%	8 11	暗所	I	эΗ	4.79	4.80	4.83
11	11		再分	分散性	良好	良好	良好
			含量	(%) *	100	100.2	100.6

^{*:}配合直後のカルボシステインの含量を100%とした残存率