

表面自由エネルギーの低い素材からなるメートグラスに対するシロップ剤の付着残存性

山本佳久,^a 鈴木豊史,^{*,b} 橋崎 要,^c 小倉雅男,^a
梅田由紀子,^d 日高慎二,^e 深水啓朗,^b 伴野和夫^b

Adhesion Loss of Syrups in a Metering Glass Which Consists of a Low Surface Free Energy Material

Yoshihisa YAMAMOTO,^a Toyofumi SUZUKI,^{*,b} Kaname HASHIZAKI,^c Masao OGURA,^a
Yukiko UMEDA,^d Shinji HIDAKA,^e Toshiro FUKAMI,^b and Kazuo TOMONO^b

^aSakuragi Pharmacy, QOL Kanto Co. Ltd., 3-9-29 Sakuragi, Wakaba-ku, Chiba 264-0028, Japan, ^bResearch Unit of Pharmaceutics, ^cResearch Unit of Physical Chemistry, School of Pharmacy, Nihon University, 7-7-1 Narashinodai, Funabashi, Chiba 274-8555, Japan, ^dDepartment of Pharmacy, Nihon University Nerima-Hikarigaoka Hospital, Nihon University School of Medicine, 2-11-1 Hikarigaoka, Nerima-ku, Tokyo 179-0072, Japan, and ^eThe Pharmacist Education Center, School of Pharmacy, Nihon University, 7-7-1 Narashinodai, Funabashi, Chiba 274-8555, Japan

(Received March 2, 2010; Accepted April 23, 2010)

We previously reported a strong positive correlation between syrup viscosity and the rate of syrup loss due to adhesion to a glass metering device. In this study, we examined differences in the surface free energies of metering devices made of different polymeric materials, since reducing adhesion loss to metering devices could improve the efficiency of drug preparation involving highly viscous syrups. Among metering devices made of glass only, glass with a silicone coating (SLC), polypropylene (PP), and polymethylpentene (PMP) the surface free energy of the glass-only metering device was the highest (49.2 mN/m). The adhesion loss obtained for highly viscous syrups in the PP and PMP metering devices was significantly lower than that of the glass metering device. Measurements of syrup contact angles suggested that in metering devices made of PP and PMP, which have low surface free energies, a decrease in the spreading wetting of syrups was a factor in reducing the rate of adhesion loss. Thus irrespective of the syrup viscosity being measured, metering devices produced from materials with low surface free energies can reduce the time required to prepare prescriptions without compromising the accuracy of drug preparation.

Key words—syrup; metering glass; surface free energy; adhesion loss; viscosity

緒 言

小児用シロップ剤は一般的に粘性を有する液体である。メートグラスで秤量したシロップ剤を投薬びんに移す際には、付着による損失を最小限に抑える必要がある。そのため、高い粘稠性を有するシロップ剤の場合、薬剤師は適度な時間をかけて慎重に流下させなければならない。さらに、少量の水を加えてメートグラス内に残存したシロップ剤を軽く洗浄し、その洗液を投薬びんに再度加える操作が必要と

なる場合もある。このようなシロップ剤の計量調剤は、錠剤などの計数調剤に比較して、時間を要し、特に保険薬局においては調剤業務の流れを停滞させる一因にもなっている。また、混雑時には調剤者が患者の待ち時間を気にする焦りから、上述した操作に十分な時間を費やすことができず、投薬びん内の薬液量の正確さが懸念される。

シロップ剤の秤量には、一般にメートグラス、ディスペンサー及び滴びんなどの計量器が用いられている。¹⁾ われわれは前報において、単シロップを含むシロップ剤 10 種の粘度 (3.3–200 mPa·s) とガラス製メートグラスに対する付着残存率 (1.5–18%) との間に良好な正の相関性 ($r^2=0.981$) が認められることに加え、粘度が約 60 mPa·s 以上を示すシロップ剤の調剤にはディスペンサーの使用が望まし

^aクオール関東株式会社桜木薬局, ^b日本大学薬学部薬剤学研究ユニット, ^c同薬品物理化学研究ユニット, ^d日本大学医学部付属練馬光が丘病院薬剤部, ^e日本大学薬学部薬剤師教育センター

*e-mail: suzuki.toyofumi@nihon-u.ac.jp

いことを報告した。²⁾しかしながら、保険薬局においてディスペンサーを使用する割合は、メートガラスに比べてはるかに低い。そこでわれわれは、表面自由エネルギーの低い高分子系の素材で成型されたメートガラスに着目した。すなわち、計量器としての精度がガラスと同等であれば、表面自由エネルギーの低い素材からなるメートガラスを使用することで、シロップ剤の付着残存率が低下し、従来のガラス製メートガラスを用いる調剤より、調剤効率を飛躍的に向上できると考えた。

本研究は、表面自由エネルギーの低い素材からなるメートガラスの有用性をガラス製と比較検討し、さらにこれらのメートガラスに対するシロップ剤の付着残存性に係わる因子について考察することを目的とした。

方 法

1. 試料 小児用シロップ剤には、アスベリン[®]シロップ 0.5% (アスベリン, 三菱田辺製薬株), アタラックス[®]-P シロップ 0.5% (アタラックス, ファイザー株), ゼスラン[®]小児用シロップ 0.03% (ゼスラン, 旭化成ファーマ株), 単シロップ (メルク製薬株), ペリアクチン[®]シロップ 0.04% (ペリアクチン, 日医工株), 小児用ムコソルバン[®]シロップ 0.3% (ムコソルバン, 帝人ファーマ株), ムコダイン[®]シロップ 5% (ムコダイン, 杏林製薬株), メプチン[®]シロップ 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (メプチン, 大塚製薬株) を使用した。精製水として精製水「ORY」(日医工株) を使用した。

2. メートガラス ガラス製メートガラスは、Climbing 社 (円錐型液量計 20 ml, 東京, 日本) から、ポリプロピレン (PP) 製及びポリメチルペンテンポリマー (PMP) 製メートガラスは、サンブラテック株 (円錐型 20 ml, 東京, 日本) からそれぞれ購入した。

3. ガラス製メートガラスのシリコンコーティング ガラス製メートガラスのシリコンコーティング (SLC) には、ジメチルポリシロキサンを主成分とするシリコンコーティング剤 (岩城硝子株) を使用した。アンプル内の試薬を 70°C 前後の蒸留水で 40-50 倍程度に希釈後、十分に洗浄したガラス製メートガラスを 10 秒程度浸漬した。その後、直ちに精製水で洗浄し、24 時間、室温で乾燥させた。

4. 表面自由エネルギーと接触角の測定 メートガラス切断片における接触角の測定には、自動接触角測定装置 (OCA20, データフィジックス) を用いた。ガラス, SLC, PP 及び PMP のメートガラス切断片上に 1 μl の水又は 1-ブromonaftalen を滴下し、メートガラス切断片上の液滴の外形を円又は楕円で近似して接触角を算出した。それぞれの接触角値を用いて、Owens と Wendt の式 [Eq. (1)] から表面自由エネルギーの極性成分 γ_s^p (mN/m) と分散成分 γ_s^d (mN/m) を算出した。なお γ_s^p と γ_s^d の和がメートガラス全体の表面自由エネルギー γ_s となる。³⁾

$$(1 + \cos \theta) \gamma_l = 2\sqrt{\gamma_s^d \cdot \gamma_l^d} + 2\sqrt{\gamma_s^p \cdot \gamma_l^p} \quad (1)$$

ここで、水及び 1-ブromonaftalen の表面張力 γ_l は、Busscher らにより報告された値 [水: $\gamma_l = 72.1$ mN/m (極性成分 $\gamma_l^p = 52.2$ mN/m, 分散成分 $\gamma_l^d = 19.9$ mN/m) 及び 1-ブromonaftalen: $\gamma_l = 44.4$ mN/m ($\gamma_l^p = 0$ mN/m, $\gamma_l^d = 44.4$ mN/m)] を使用した。⁴⁾

また、試料の接触角は、メートガラス切断片上に 1 μl の試料を滴下し、メートガラス切断片上の液滴の外形を円又は楕円で近似することで算出した。

5. メートガラス内付着残存率の測定 前報²⁾において高い粘稠性を示したアスベリン (60.6 mPa·s), アタラックス (200 mPa·s), 単シロップ (112 mPa·s) 及びムコソルバン (57.8 mPa·s) のシロップ剤 4 種を試料として選択した。メートガラスの質量を量った後、試料 10 ml をメートガラスに秤量し、その質量を電気式はかり (DJH-300, 新光電子株, 東京) で測定した。試験は室温 (約 25°C) で行った。メートガラス内付着残存率は、下記に示す 2 種類の方法によって、試料を投薬びんの中に流下させた (Fig. 1)。A 法は試料間の差を明確にするために、B 法は実際の調剤を想定するために設定した。A 法では、試料を含むメートガラスを一定速度で約 1 秒かけて水平 (メートガラスの口側平面を垂直) にし、その後 10 秒間この状態を維持した (水平 10 秒)。²⁾ B 法では、試料を含むメートガラスを 10 秒間水平に維持した後、さらに 5 秒間 45 度に傾けた (水平 10 秒→45 度 5 秒)。試料を移した後、メートガラスの質量を再び測定し、Eq. (2) を用いてメートガラス内付着残存率 (%) を算出した。²⁾

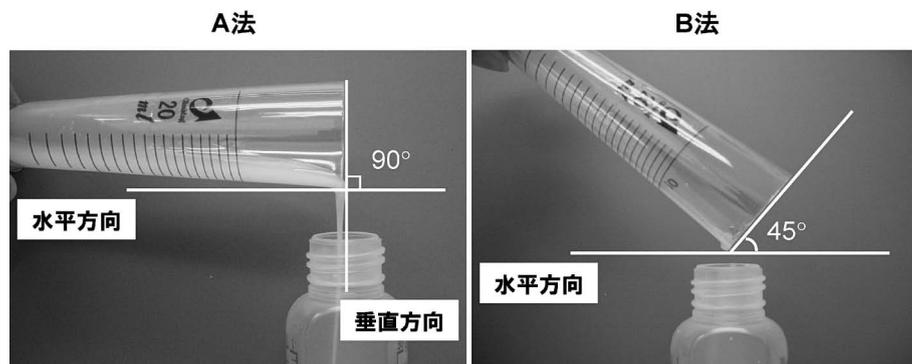


Fig. 1. Tests Measuring the Adhesion Loss of Syrups to Metering Devices

Using Method A to clarify the differences between samples, a metering device containing sample was placed horizontally at a constant speed over approximately 1 sec (the opening plane of the metering device was positioned vertically), and this position was maintained for 10 sec. Using Method B to mimic actual drug preparation, a metering device containing sample was positioned horizontally for 10 sec and then tilted 45° for further 5 sec.

$$R_m = \left\{ \frac{(W_{\text{post}} - W)}{(W_{\text{pre}} - W)} \right\} \times 100 \quad (2)$$

ここで、 R_m はメートグラス内付着残存率 (%), W はメートグラスの質量 (g), W_{pre} は試料 10 ml を含むメートグラスの質量 (g), W_{post} は試料を移した後のメートグラスの質量 (g) をそれぞれ示している。

6. メートグラスからの排出容量の測定 試料には、アスベリン (60.6 mPa·s), アタラックス (200 mPa·s), ペリアクチン (5.9 mPa·s), ムコソルバン (57.8 mPa·s), メプチン (3.4 mPa·s), 及び単シロップ (112 mPa·s) のシロップ剤 6 種²⁾と精製水を使用した。メートグラスに試料 10 ml を秤量し、その質量を測定した。試料を秤量したメートグラスを 45 度に傾け、注ぎ口から試料の液滴が落下しなくなるまで投薬びんに排出させた。排出後、メートグラスの質量 (g) を再び測定し、排出前の質量 (g) との差から試料の排出質量 (g) を算出した。得られた値と各試料の 25°C における密度²⁾から排出容量 (ml) を算出した。

7. 調剤時間の測定 調剤経験 3 年以上の薬剤師 3 名 (男性 1 名, 女性 2 名, 年齢 27-38 歳) が, Table 1 に示す実際の処方せん 2 例について, ガラス, PP 及び PMP 製メートグラスをそれぞれ用いて, 処方されているすべてのシロップ剤を秤量してから投薬びんに移すまでの時間を測定した。秤量した試料を含むメートグラスを 45 度に傾け, 注ぎ口から試料の液滴が落下しなくなるまでの時間を終了時間とした。調剤の正確性の判断は, 投薬びんを目盛りで全量が処方量 ±2% の範囲内にあることを基

Table 1. Viscosity of Syrups and Prescriptions Used for Assessing Preparation Time

処方	シロップ剤	濃度	容量 (1 日分量)	粘度 ²⁾ (mPa·s)
1	アスベリンシロップ	0.5%	3 ml	60.6
	ペリアクチンシロップ	0.04%	4 ml	5.9
	ムコソルバンシロップ	0.3%	3 ml	57.8
	混合 分 3 毎食後 4 日分			
2	ゼスランシロップ	0.03%	4 ml	15.7
	ムコダインシロップ	5%	6 ml	4.5
	混合 分 2 朝夕食後 3 日分			

準とした。

8. 統計解析 有意差の検定は, 一元配置の分散分析 (ANOVA) 後, Fisher-test を用いて行い, $p < 0.01$ のとき有意差ありとした。

結果及び考察

われわれは, 保険薬局で繁用される液剤処方のうち, 粘稠性の高いシロップ剤について, その調剤効率の向上を目的として, 表面自由エネルギーの低い高分子系の素材で成型されたメートグラスに着目した。ガラス, SLC, PP 及び PMP 製メートグラスの表面自由エネルギーは, それぞれ 49.2, 45.6, 39.0 及び 35.7 mN/m であった (Fig. 2)。表面自由エネルギーにおける分散成分 γ^d は各素材でほぼ同程度の値 (36-37 mN/m) を示したのに対して, 極性成分 γ^p は PP 及び PMP でほとんど認められなかった。ガラスの表面自由エネルギー (49.2 mN/m)

とその極性成分 γ_s^p (11.5 mN/m) は、今回検討した素材の中では最も高い値を示した。このことは、ガラス製メートグラスの内側壁面がシロップ剤に含まれる水成分との間で強力な水素結合性の相互作用を生じた結果、器壁へのシロップ剤の付着性が増加し、投薬びんに移す際にメートグラス内の付着残存性が高くなることを示唆している。一方、PP と PMP の極性成分がほとんど認められなかったことから、これらのメートグラスを使用することで、シロップ剤の付着残存性を改善できることが考えられた。

器壁に対する付着残存性を決定する因子には、溶液の粘度以外に、溶液のぬれ性が挙げられる。⁵⁾ すなわち、試料が素材表面に対してぬれ易い性質を有していれば、付着残存率が増大すると考えられる。そこで、メートグラスの内側器壁に対するシロップ

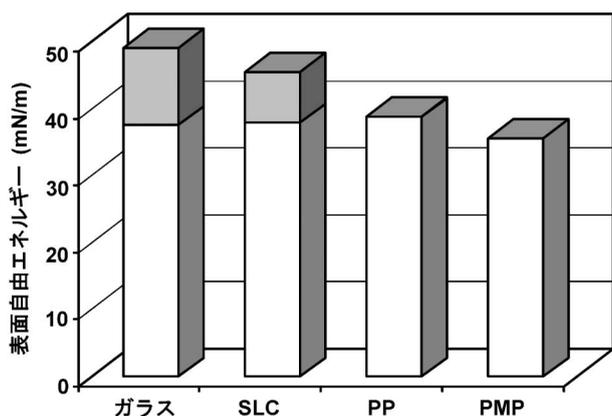


Fig. 2. Surface Free Energy of Metering Devices
□, Dispersive component; ■, Polar component.

剤の液滴の状態を観察し、接触角の測定を行うことで、それらのぬれ性を評価した。Figure 3 に示すように、アスベリン、アタラックス、ムコソルバン及び単シロップの接触角は、ガラスと比較して PP や PMP のメートグラスで増大する傾向が観察された。これらの結果は、メートグラス内壁の表面自由エネルギーの減少にともない、いずれのシロップ剤においても拡張ぬれが低下することを示しており、そのことが、シロップ剤の付着残存率を改善する一因となり得ることが示唆された。

PP 及び PMP 製メートグラスに対するシロップ剤の付着残存性が、ガラス製と比較してどの程度改善されるのかを明らかにするため、各素材からなるメートグラスに対するシロップ剤の付着残存率を測定した。A 法 (水平 10 秒) で測定されたシロップ剤の付着残存率は、素材の表面自由エネルギー (Fig. 2) との相関性は認められなかったものの、SLC, PP 及び PMP 製でいずれもガラス製と比較して有意な減少を示した (Fig. 4)。実際の調剤を想定した B 法 (水平 10 秒→45 度 5 秒) においても同様の傾向が観察された (Fig. 4)。前報の結果から、試料として選択した 4 種のシロップ剤はガラス製メートグラスに対して高い付着残存率を示すことがわかっている。²⁾ したがって、粘稠性の高いシロップ剤の付着残存性は、表面自由エネルギーが低い素材のメートグラスを使用することにより、顕著に改善できることが示唆された。この結果は、ポリ容器壁へのシロップ剤の付着が、ガラス容器に比較して少ないという甲斐らの報告からも支持される。⁶⁾ ま

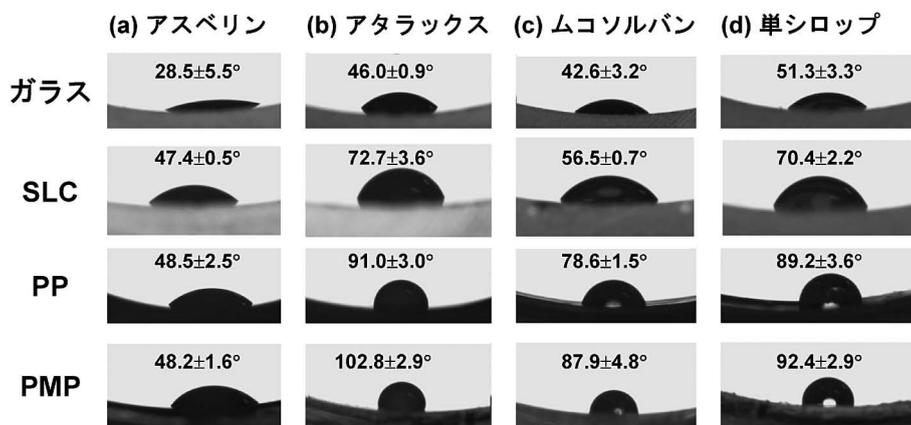


Fig. 3. Syrup Drops Placed on Metering Device Fragments and Their Contact Angles
Each value represents the mean±S.D. ($n=3-6$).

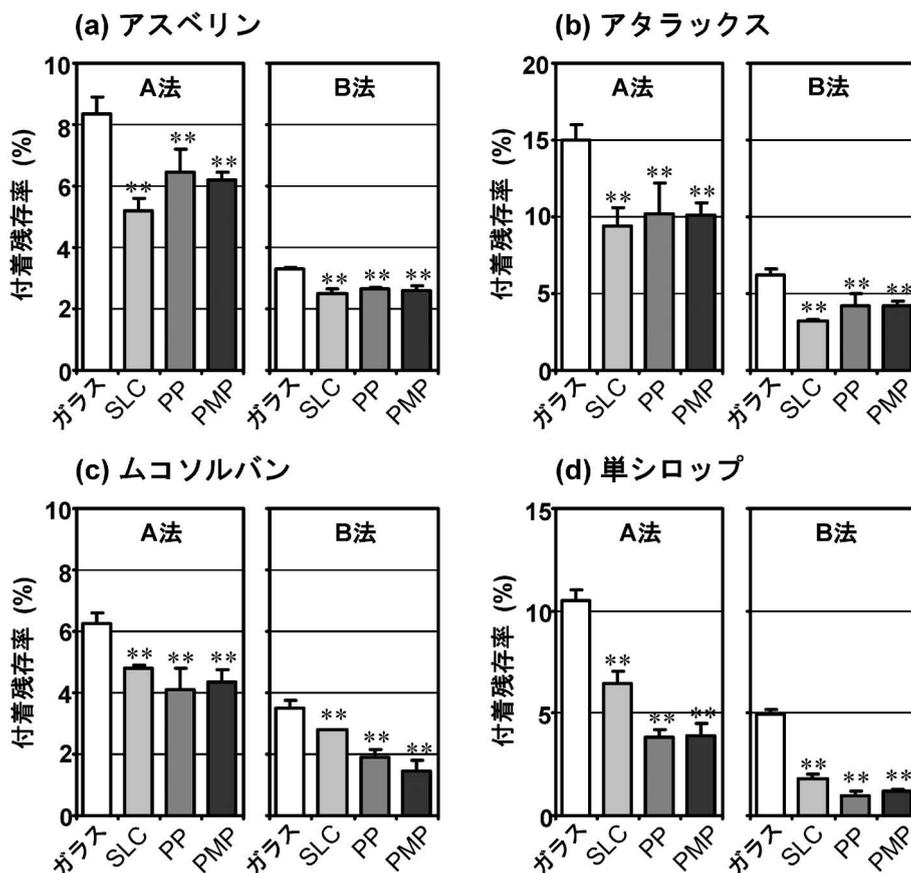


Fig. 4. Adhesion Loss of Syrups to Metering Devices

Methods A and B follow those in Fig. 1. Each column represents the mean \pm S.D. ($n=3$). ** $p<0.01$ vs. the glass metering device.

た、ガラス製と同一の規格形状のメートグラスにシリコンコーティングを施し、表面物性のみを変化させた場合においても、表面自由エネルギーの低い条件がシロップ剤残存性の改善に有用であることが実証できた (Fig. 4)。保険薬局において、ガラス製メートグラスにシリコンコーティングを施して調剤に供することは实际的でないため、以後の検討ではガラス、PP及びPMP製メートグラスを対象に評価することとした。4種のシロップ剤の粘度とA法で測定した付着残存率との関係を Fig. 5 に示す。ガラス製メートグラス [Fig. 5(a)] ではシロップ剤の粘度と付着残存率との間に高い相関性 ($r^2=0.951$) が認められたのに対して、PP及びPMP製 [Figs. 5(b) and (c)] では、それらの相関が低くなる傾向を示した (PP製; $r^2=0.593$, PMP製; $r^2=0.616$)。また、データには示さないが、B法で付着残存率を測定した場合においても同様な結果が得られた。これらのことから、表面自由エネルギーの低い素材からなるメートグラスでは、シロップ剤

の粘度だけではなく、薬剤の器壁に対するぬれ性、含有する薬物濃度の割合や添加剤の種類などがそれぞれ付着残存性に関与していることが推察された。このことは、シロップ剤の付着残存率と素材の表面自由エネルギーとの間に相関性が認められない原因の1つであると考えられた。

次に、PPとPMP製メートグラスを用いた計量の正確性を確認するため、精製水や単シロップを含む7種の試料についてその排出容量を測定し、ガラス製との比較を試みた。Figure 6に示すように、検討したすべてのシロップ剤において、PP及びPMP製メートグラスからの排出容量は秤量値である10 mlに近似し、ガラス製よりも正確な値を示した。このことから、PP及びPMP製メートグラスは、液剤の調剤で要求されるレベルの正確性を十分に確保していることが示唆された。さらに、実処方例を調剤した場合、PP及びPMP製のメートグラスの使用により、ガラス製に比べ、シロップ剤の調剤時間を約10-20秒有意に短縮できることが明らか

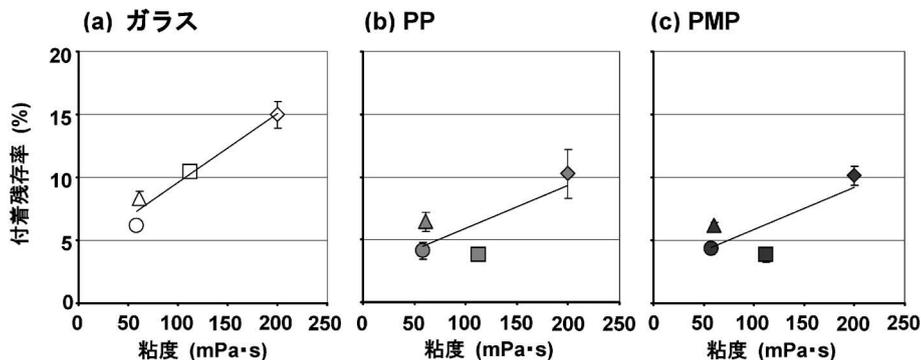


Fig. 5. Relationship between Syrup Viscosity and Adhesion Loss Inside Metering Devices
 ○, Mucosolvan; △, Asverin; □, Simple syrup; ◇, Atarax. Each point represents the mean ± S.D. (n=3).

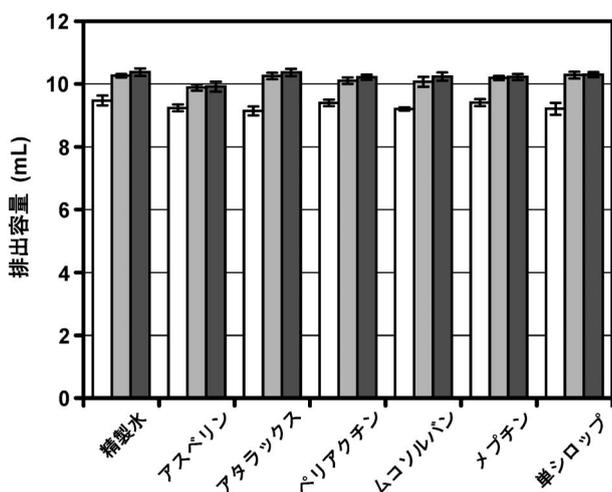


Fig. 6. Amount of Discharge after Weighing 10 ml of Each Syrup and Then Transferring the Syrup to a Dispensing Container
 □, Glass; ■, PP; ■, PMP. Each column represents the mean ± S.D. (n=10). **p<0.01 vs. the glass metering device.

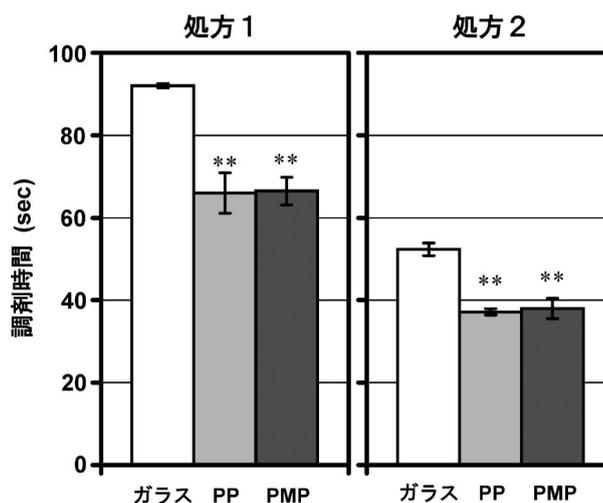


Fig. 7. Preparation Time for Actual Prescriptions (Shown in Table 1) Using Metering Devices
 □, Glass; ■, PP; ■, PMP. Each column represents the mean ± S.D. (n=3). **p<0.01 vs. the glass metering device.

になった (Fig. 7). 以上の結果より、秤量するシロップ剤の粘稠性にかかわらず、表面自由エネルギーの低い素材からなるメートガラスを使用することにより、調剤の正確性を損なうことなく、調剤時間の効率を改善できることが示唆された。

結 論

表面自由エネルギーが低い PP や PMP からなるメートガラスの使用は、ガラスに比べ、メートガラスに対するシロップ剤の付着残存性を大幅に低減させることが明らかになった。さらに、粘稠性の高いシロップ剤を調剤する上でこれらのメートガラスは、正確性を損なうことなく、その時間的な効率の向上を可能にした。PP や PMP 製のメートガラス

は、軽量で取り扱い易く、耐薬品性に優れ、破損し難いという経済性の観点からも、調剤における有用性は高いと考えられる。

REFERENCES

- 1) “Chouzai Shishin,” 12th ed., ed. by Japan Pharmaceutical Association, YAKUJI NIPPO LIMITED, Tokyo, 2006, pp. 118.
- 2) Yamamoto Y., Suzuki T., Fukami T., Kama-no M., Tomono K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **34**, 691-698 (2008).
- 3) Owens D. K., Wendt R. C., *J. Appl. Polym. Sci.*, **13**, 1741-1747 (1969).
- 4) Busscher H. J., Van Pelt A. W. J., De Boer P., De Jong H. P., Arends J., *Colloids Surf.*,

-
- 9, 319–331 (1984).
- 5) Kuroda M., Hirota S., *Yakuzaigaku*, **37**, 152–158 (1977).
- 6) Kai J., Seo H., Kodama H., Hashimoto T., Tsuruoka M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **10**, 384–387 (1984).