

医薬品の温度安定性について VII 外皮用抗真菌薬（水虫薬）の温度苛酷試験

大嶋智子、山野哲夫、森 義明

Thermal Stability Studies of Pharmaceuticals VII Thermally Accelerated Tests of Antifungal Lotions and Ointments

Tomoko OOSHIMA, Tetsuo YAMANO and Yoshiaki MORI

Abstract

An evaluation was carried out of the thermal stability of six active ingredients of antifungal lotions and ointments: miconazole nitrate, lidocaine, dipotassium glycyrrhizinate, chlorpheniramine maleate, crotamiton, and salicylic acid. The ingredient content was simultaneously determined by HPLC using four commercially available sample products (two ointments and two lotions). The weight of the two lotions after storage for one or two months at 50°C decreased slightly. After storage for one month at 50°C, no change in the active ingredient content was observed. After storage for two months at 50°C, the content of three of the active ingredients (miconazole nitrate, lidocaine, and crotamiton) in one ointment increased by up to 128% compared to storage at room temperature, while potassium glycyrrhizinate content in a sample of the same product decreased by 21%. A change in the content of certain active ingredients in antifungals was thus observed as a result of thermally accelerated testing. Long-term storage of antifungals in hot places should therefore be avoided.

Key words: thermally accelerated test, miconazole nitrate, antifungals, HPLC

I 緒言

医薬品は、温度・湿度・光等により有効成分の変化が認められるものがあるため、製造だけでなく流通・保管等の段階での製品管理が必要である。医薬品を正しく使用するためには、添付文書の保管及び取り扱い上の注意に明記されているとおり「直射日光の当たらない涼しい所に保管」することが重要である。しかし、販売時に店頭で野ざらしにされる可能性や購入後に車中や自宅の窓際に放置されることによって高温になるおそれがある。著者らは外用痔疾用薬、胃腸薬、解熱鎮痛剤、抗アレルギー点眼薬・点鼻薬、ドリンク剤および虫さされ薬の温度苛酷試験を行い、高温保存時に胃腸薬では消化力が低下すること、解熱鎮痛剤ではアスピリンが分解すること、抗アレルギー点眼薬ではクロ

ルフェニラミンマレイン酸塩およびクロモグリク酸ナトリウムの含有量が増減すること、ドリンク剤ではタウリン含有量が減少すること、虫さされ薬ではジフェンヒドラミン塩酸塩の濃度がわずかに増加することを報告した[1-6]。

今年度は、外皮用抗真菌薬の有効成分、ミコナゾール硝酸塩を含有する水虫薬の温度安定性を検討した。ミコナゾール硝酸塩は、1987年に医科向けから一般薬へと切り替えられたスイッチ OTC (Over the counter) 成分で、市販水虫薬に広く使用されている。日本の夏は高温多湿なため、靴を長時間履くことで足がむれて、水虫になりやすい状態にある。水虫薬は 1 日 1~数回、継続して塗布する必要がある[7]、携帯される場合もある。使用法や携帯される可能性のあるものでは、必ずしも適正な条件で保管されるとは限らない。

本報では、外皮用抗真菌薬のミコナゾール硝酸塩

製剤の安定性について、温度による苛酷試験(50℃1 ヶ月、50℃2 ヶ月)を行い、室温保存品を対照として、ミコナゾール硝酸塩濃度およびその他有効成分(リドカイン、グリチルリチン酸二カリウム、クロタミトン、クロルフェニラミンマレイン酸塩、サリチル酸)の濃度を、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により定量し、温度による影響を調査した。

II 実験方法

1) 試料

ミコナゾール硝酸塩を主な有効成分とする水虫薬 4 試料(軟膏剤 2 試料、液剤 2 試料)を試料とし、含有する種々の有効成分を Table 1 に示した。

2) 試薬

分析対象とした有効成分の構造式を Fig. 1 に示した。抗真菌薬のミコナゾール硝酸塩は米国薬局方標準品を用いた。その他の有効成分、抗疥癬薬で日本薬局方外医薬品規格(局外規)のクロタミトンは LKT Lab 社製を用いた。消炎成分のリドカインおよびグリチルリチン酸二カリウム(局外規)は生化学用を、抗アレルギー薬のクロルフェニラミンマレイン酸塩は日本薬局方標準品を、鎮痛作用をもつサリチル酸は試薬特級を用いた。

蒸留水、メタノールおよびアセトニトリルは HPLC 用を用いた。1-ヘプタンスルホン酸ナトリウムはイオンペアクロマトグラフ用を、リン酸は試薬特級を用いた。

3) 標準溶液

ミコナゾール硝酸塩は予め 105℃ 2 時間乾燥させた後、減圧下デシケーターで室温まで放置したものを秤量して用いた。ミコナゾール硝酸塩、クロタミトン、リドカイン、クロルフェニラミンマレイン酸塩、グリチルリチン酸二カリウム、サリチル酸はそれぞれメタノールに溶解し

て 50mg/50mL の標準原液を調製した。ミコナゾール硝酸塩 100 μ g/mL、クロタミトン 200 μ g/mL、リドカイン 200 μ g/mL、クロルフェニラミンマレイン酸塩 50 μ g/mL、サリチル酸 200 μ g/mL、グリチルリチン酸二カリウム 100 μ g/mL の混合標準溶液をメタノール溶液として調製した。この割合で、ミコナゾール硝酸塩 10-100 μ g/mL となるようメタノールで段階的に希釈して混合標準溶液を調製し、検量線用標準溶液とした。

4) 試料溶液の作成

液剤の水虫薬は、その 1mL を正確に秤量し、メタノールを用いて 200 倍に希釈した。それをメンブランフィルターでろ過し HPLC 用試験溶液とした。軟膏剤の水虫薬は、100 mL のメスフラスコに 1g を正確に秤量し、メタノール 80mL 加え、20~30 分間超音波による抽出を行った。軟膏剤が均質に混和することを確認してから、メタノールで正確に 100mL とした。充分混和した後、1 時間以上静置後に、上澄みを取分けメタノールで 2 倍希釈し、試料の 200 倍希釈溶液を作成した。液剤と同様にろ過して HPLC 試験溶液を作成した。

5) HPLC 測定条件

HPLC 装置は Agilent 製 HP-1100 シリーズを、カラムは GL サイエンス製 Inertsil ODS3(4×150 mm i.d. 粒径 5 μ m)を使用した。カラム温度は 40℃、流量は 1.5 mL/min、注入量は 10 μ l、測定波長 230 nm で測定した。なお、移動相は、pH2.2 の 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム/リン酸緩衝液*(A) : アセトニトリル(B) (75:25)を用い、以下に示すグラジエント分析を行った。測定開始後 7 分まで移動相組成比を(A) : (B) = 75:25 で保持した後、10 分までに 60:40、15 分までに 50:50 となるようリアグラジエントを行った。15 分から 17 分までそのまま保持した後、19 分で初期状態の 75:25 に戻るよう設定し 3 分間安定させた。

Table 1 Active ingredients of tested samples

Sample no.	Formula types	Active ingredient
1	ointment	Miconazole nitrate, Crothamiton, Lidocaine, Dipotassium glycyrrhizinate, urea
2	ointment	Miconazole nitrate, Lidocaine, Dipotassium glycyrrhizinate, Dequalinium chloride, <i>l</i> -Menthol
3	lotion	Miconazole nitrate, Lidocaine, Dipotassium glycyrrhizinate, Dequalinium chloride, <i>l</i> -Menthol
4	lotion	Miconazole nitrate, Lidocaine, Chlorpheniramine maleate, Salicylic acid, Isopropylmethyl phenol, <i>d,l</i> -Camphor

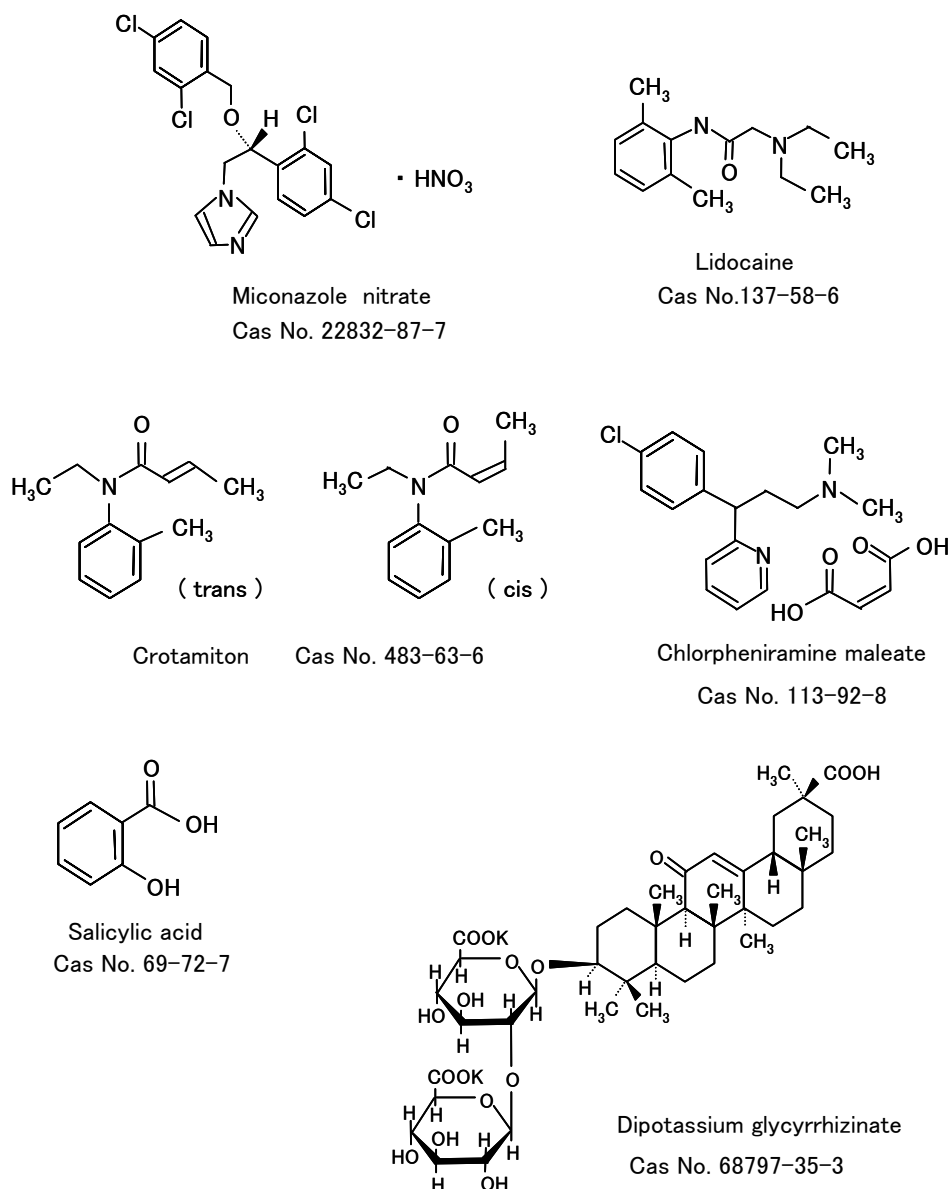


Fig. 1 Chemical structure of analyzed active ingredients in antifungal lotion and ointment

(*:1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 1.04g に蒸留水 770 ml を加え、リン酸を加え pH2.2 に調整したものをメンブランフィルターでろ過して使用した。)

6) 苛酷試験

平成 3 年 2 月 15 日 薬審第 43 号の苛酷試験によって行った[8]。本試料は室温保存品であるため、50℃の恒温装置(アドバンテック製 FS-320)に包装した状態で 1 ヶ月および 2 ヶ月間遮光保存したものを苛酷試験品とした。また、室温で遮光保存した試料を対照品とした。

7) 外観観察等

苛酷試験終了後に室温保存品および苛酷試験品について、容器及び内容物などの外観変化を肉眼的に

観察した。水虫薬の重量は、容器を含む試料全重量から空容器重量を差し引いて求め、低温保存品と苛酷試験品で重量の変化を比較した。さらに分光光度計(日立計測器サービス(株)製 U-2000)を用いて紫外吸収スペクトル(200~600 nm)を測定し、その変化を観察した。

8) 統計解析

結果は一部を除き平均値±標準偏差で示した。ミコナゾール硝酸塩濃度および他に含有される有効成分濃度について、室温保存、苛酷試験 50℃1 ヶ月、50℃2 ヶ月の保存条件で、それぞれ平均値間の差を Tukey の多重比較で検定した。危険率 5%以下を有意水準とした。

Ⅲ 結果

1) 外観の変化および紫外吸収スペクトルの測定

室温保存品及び苛酷試験品(50℃1ヵ月、50℃2ヵ月)を比較して、いずれの試料も容器の変形は認められなかった。なお、試料 No.1,2の軟膏剤はラミネート密封チューブで、フタの外側凹部中央の突起でチューブの口に穴を開けて使用するタイプであった。そのうちの No.1の50℃2ヵ月保存品の中身で、わずかに医薬品の水分が多くなっているようすが肉眼で観察された。試料をメタノールでそれぞれ希釈したものについて吸収スペクトル(200-600nm)を測定した結果、Fig. 2 に示すように No.1では室温保存品、苛酷試験50℃1ヵ月、50℃2ヵ月で吸収スペクトルにばらつきが見られたが、そのほかの試料ではほとんど一致した。

2) 重量変化

室温保存品及び苛酷試験品(50℃1ヵ月、50℃2ヵ月)の重量を測定した結果を Table 2 に示した。No.1, 2の軟膏剤では苛酷試験による重量変化はみられなかったが、No.3, 4の液剤では室温保存品に比べ、苛酷試験品で有意な重量の減少(最大1.9%)がみられた。室温保存品と苛酷試験品の50℃1ヵ月、50℃2ヵ月で重量の相対標準偏差はそれぞれ0.1-0.5%、0.1-1.2%、0.1-1.3%となり、苛酷試験品で重量はややばらつきがみられる結果となった。

3) HPLC 分析による試験の再現性

ミコナゾール硝酸塩は、ODS カラムを用いて酸性の移動相条件下 230 nm で HPLC 分析が可能である[9]。クロタミトンは、ほぼ同様の分析条件で trans 体、cis 体に分離し HPLC 分析できることやそれら異性体を単一ピークとして定量できる方法が報告されている[10]。また、ミコナゾール硝酸塩とともに含まれるリドカインやクロルフェニラミンマレイン酸塩についても同様の条件

で HPLC 分析の報告がある[11]。そこで、今回、リドカインで用いた分析法[11]を基本にして、ミコナゾール硝酸塩に影響を及ぼさないよう種々の有効成分(リドカイン、クロタミトン、クロルフェニラミンマレイン酸塩、グリチルリチン酸二カリウムおよびサリチル酸)が分離可能な

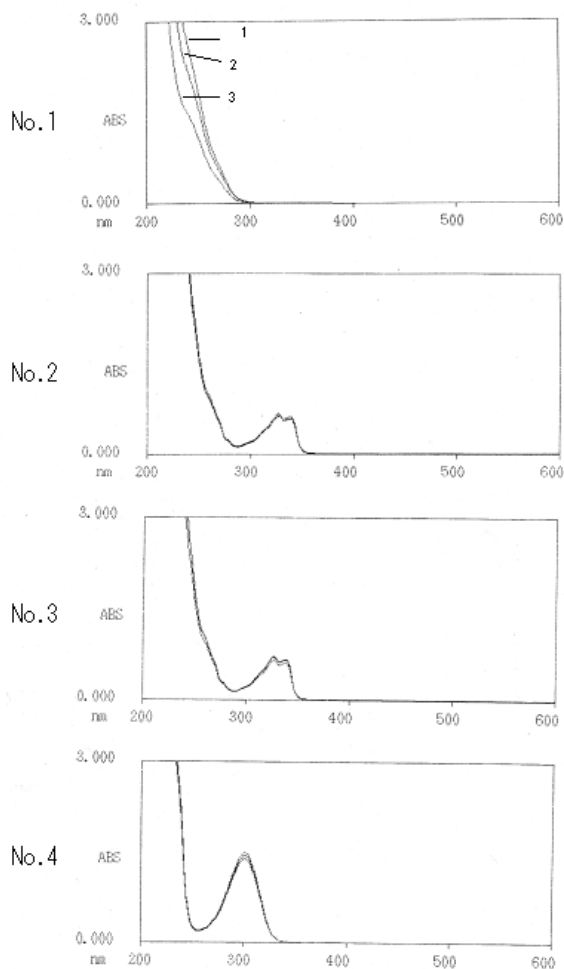


Fig. 2 UV/vis absorption spectra of antifungal lotions and ointments through the thermally accelerated test

1: Storage at room temperature, 2: After 1 month at 50℃, 3: After 2 months at 50℃

Table 2 Weight changes of antifungal lotions and ointments through the thermally accelerated test

Sample no.	Storage at room temperature		Thermally accelerated test (50℃)					
	(g)	CV (%)	After 1 month			After 2 months		
			(g)	CV (%)	Weight change rate (%)	(g)	CV (%)	Weight change rate (%)
1	15.2 ± 0.08	0.5	15.2 ± 0.09	0.6	0	15.2 ± 0.07	0.4	0
2	10.3 ± 0.02	0.2	10.2 ± 0.12	1.2	-1.0	10.3 ± 0.13	1.3	0
3	9.4 ± 0.02	0.2	9.3 ± 0.01 ^a	0.1	-1.1	9.3 ± 0.01 ^{a, b}	0.1	-1.1
4	26.1 ± 0.03	0.1	26.1 ± 0.11	0.4	0	25.6 ± 0.25 ^{a, b}	1.0	-1.9

Average ± standard deviation, n=3

a: significantly different from storage at room temperature (p<0.05)

b: significantly different from after 1 month at 50℃ (p<0.05)

分析条件を検討した。その結果、クロタミトンは cis 体 (ピーク強度比 2.4%) と trans 体 (同 97.6%) に分離して分析できることから、ピーク強度の大きい trans 体により分析した。

混合標準溶液の HPLC クロマトグラムを Fig. 3 に示した。ピークは保持時間 (RT) の順にリドカイン (4.45

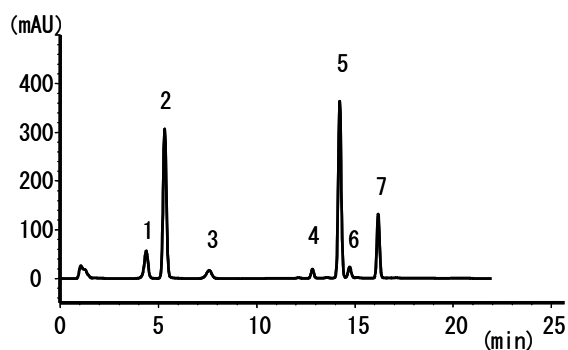


Fig. 3 HPLC Chromatogram of standard solution

- 1 : Lidocaine (200 µg/mL),
- 2 : Salicylic acid (200 µg/mL),
- 3 : Chlorpheniramine maleate (50 µg/mL),
- 4 : Dipotassium glycyrrhizinate (100 µg/mL),
- 5 : Crotamiton (trans) (200 µg/mL),
- 6 : Crotamiton (cis),
- 7 : Miconazole nitrate (100 µg/mL) (in methanol solution)

min)、サリチル酸 (5.37 min)、クロルフェニラミンマレイン酸塩 (7.66 min)、グリチルリチン酸二カリウム (12.87 min)、クロタミトン (trans 体 14.26 min、cis 体 14.71 min)、ミコナゾール硝酸塩 (16.27 min) が検出された。これらピークはいずれも完全分離し、ミコナゾール硝酸塩の定量に影響を及ぼさないことから、いずれも同時分析が可能であった。また、標準溶液について繰り返し 6 回分析したところ、ミコナゾール硝酸塩の測定値および保持時間に対する相対標準偏差はそれぞれ 0.12%、0.02% となり、良好な再現性が得られた。同様にクロタミトン、リドカイン、クロルフェニラミンマレイン酸塩、グリチルリチン酸二カリウムおよびサリチル酸の測定値および保持時間に対する相対標準偏差は、それぞれ 0.15 (サリチル酸) ~ 0.61 (リドカイン) %、0.05 (クロタミトン) ~ 0.30 (クロルフェニラミンマレイン酸塩) % の範囲にあり、いずれも 1% 以下の良好な再現性が得られた。

4) 検量線

ピーク面積によりミコナゾール硝酸塩の検量線をそれぞれ 10-100 µg/mL の範囲で 6 点により作成したところ、相関係数は 1.000 の直線性を示した。同様に、

Table 3 Content of active ingredients of antifungal lotions and ointments through the thermally accelerated test

Active ingredient	Unit	Indicated	Range*	Storage at room temperature	Thermally accelerated test (50°C)			
					After 1 month		After 2 months	
Miconazole nitrate								
1	mg/100g	1,000	900-1,100	1,023 ± 7 (102)	1,051 ± 20 (105)	1,271 ± 104 ^{a,b} (127)		
2	mg/100g	1,000	900-1,100	1,017 ± 8 (102)	1,020 ± 19 (102)	1,012 ± 14 (101)		
3	mg/100mL	1,000	900-1,100	986 ± 5 (99)	990 ± 16 (99)	1,006 ± 6 (101)		
4	mg/100mL	1,000	900-1,100	1,011 ± 17 (101)	973 ± 19 ^a (97)	960 ± 2 ^a (96)		
Lidocaine								
1	mg/100g	2,000	1,800-2,200	1,933 ± 18 (96)	1,999 ± 33 (100)	2,342 ± 174 ^{a,b} (117)		
2	mg/100g	2,000	1,800-2,200	2,117 ± 224 (106)	1,842 ± 30 (92)	1,969 ± 246 (98)		
3	mg/100mL	2,000	1,800-2,200	1,901 ± 16 (95)	2,069 ± 269 (103)	2,078 ± 239 (104)		
4	mg/100mL	2,000	1,800-2,200	1,909 ± 17 (95)	1,941 ± 33 (97)	1,964 ± 19 (98)		
Dipotassium glycyrrhizinate								
1	mg/100g	500	450-550	516 ± 4 (103)	500 ± 6 (100)	397 ± 37 ^{a,b} (79)		
2	mg/100g	500	450-550	521 ± 4 (104)	515 ± 8 (103)	517 ± 9 (103)		
3	mg/100mL	500	450-550	496 ± 5 (99)	488 ± 8 (98)	491 ± 5 (98)		
Crotamiton								
1	mg/100g	10,000	9,000-11,000	10,234 ± 234 (102)	10,907 ± 306 (109)	12,847 ± 924 ^{a,b} (128)		
Chlorpheniramine maleate								
4	mg/100mL	200	180-220	202 ± 8 (101)	200 ± 5 (100)	195 ± 3 (97)		
Salicylic acid								
4	mg/100mL	4,000	3,600-4,400	4,000 ± 64 (100)	4,040 ± 44 (101)	4,138 ± 39 ^a (103)		

Average ± standard deviation, n=3

*: Approved range of content [12]

(): Ratio against indicated content (%)

a: significantly different from storage at room temperature (p<0.05)

b: significantly different from after 1 month at 50°C (p<0.05)

リドカイン 20-200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、クロルフェニラミンマレイン酸塩 5-50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、グリチルリチン酸ニカリウム 10-100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ およびサリチル酸 20-200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、クロタミトン 20-200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲においても相関係数はいずれも 1.000 の直線性を示した。

5) 有効成分の濃度変化

室温保存品及び苛酷試験品の軟膏剤では 100 g あたり、液剤では 100 mL あたりのミコナゾール硝酸塩等有効成分濃度の測定結果を Table 3 に、表示量に対する割合と合わせて示した。また、試料ごとに有効成分濃度の変動を Fig. 4 に示した。

(1) ミコナゾール硝酸塩

いずれの試料も室温保存品において、表示量に対するミコナゾール硝酸塩の割合は 99-102% であり、承認書[12]の規格値範囲内であった。また、苛酷試験 50°C 1 ヶ月保存品および 50°C 2 ヶ月保存品のミコナゾール硝酸塩量の表示量に対する割合はそれぞれ 97-105%、96-127% となった。苛酷試験 50°C 1 ヶ月では室温保存品と同様にいずれも承認書規格値の範囲内であった

が、苛酷試験 50°C 2 ヶ月において No.1 の軟膏剤で 127% となり、承認書規格値の範囲を超える結果となった。また、No.4 では、ミコナゾール硝酸塩濃度は苛酷試験 50°C 1 ヶ月および 2 ヶ月において、いずれも室温保存品と比べて減少しその差は有意であったが、規格値の範囲内であった。有効成分濃度に影響のみられた No.1 あるいは No.4 の苛酷試験品では分解生成物を示唆するようなピークはみられなかった。

(2) リドカイン

いずれの試料も室温保存品において、表示量に対するリドカインの割合は 95-106% であり、承認書[12]の規格値範囲内であった。また、苛酷試験 50°C 1 ヶ月保存品および 50°C 2 ヶ月保存品のリドカイン量の表示量に対する割合はそれぞれ 92-103%、98-117% となった。苛酷試験 50°C 1 ヶ月では室温保存品と同様にいずれも承認書規格値の範囲内であったが、苛酷試験 50°C 2 ヶ月では試料 No.1 において承認書規格値の範囲を超える 117% となった。そのほかの試料では温度の影響はみられなかった。

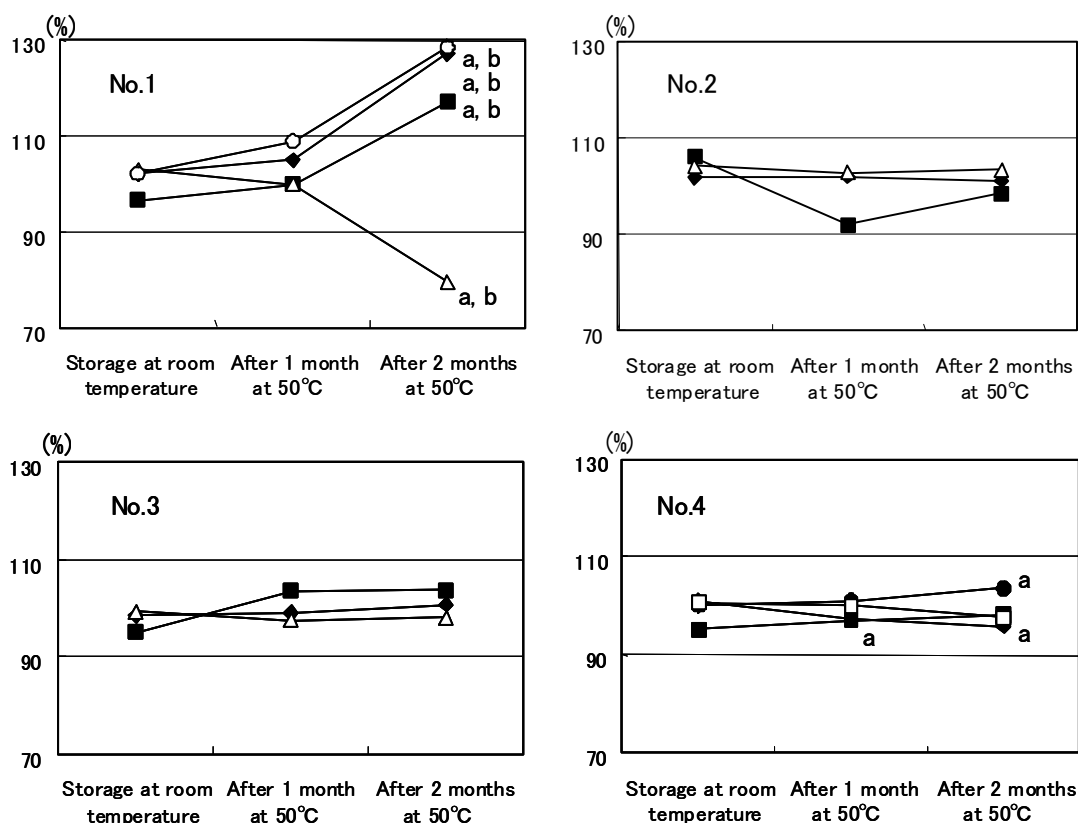


Fig. 4 Changes in content of active ingredients in antifungal lotions and ointments through the thermally accelerated test

- ◆: Miconazole nitrate, ■: Lidocaine, △: Dipotassium glycyrrhizinate, ○: Crotamiton
- : Salicylic acid, □: Chlorpheniramine maleate
- a: significantly different from storage at room temperature ($p < 0.05$)
- b: significantly different from after 1 month at 50°C ($p < 0.05$)

(3)グリチルリチン酸ニカリウム

室温保存品および苛酷試験 50°C1 ヶ月で、表示量に対するグリチルリチン酸ニカリウムの割合はそれぞれ 99-104%、98-103%であったが、苛酷試験 50°C2 ヶ月において試料 No.1 で 79%と減少し、承認書規格値を外れた。

(4)そのほかの有効成分について

No.1 に含まれるクロタミンは室温保存品および苛酷試験 50°C1 ヶ月では承認書規格値の範囲内にあるが、苛酷試験 50°C2 ヶ月で、128%となり規格値を超える結果となった。また、No.4 の液剤に含まれるサリチル酸は苛酷試験 50°C1 ヶ月、2 ヶ月ともに室温保存品に比べて有意な増加がみられたが、いずれも規格の範囲内であった。クロルフェニラミンマレイン酸塩濃度は室温保存品および苛酷試験品のいずれも承認書規格値を満たした。

IV 考察

No.1(軟膏剤)は、苛酷試験 50°C1 ヶ月では有効成分濃度に変動はみられなかったが、苛酷試験 50°C2 ヶ月により有効成分のミコナゾール硝酸塩、リドカイン、クロタミン濃度の増加およびグリチルリチン酸ニカリウム濃度の減少などの変動がみられ、承認書規格値を超える結果となった。ミコナゾール硝酸塩は外用投与の場合、角質層に良好に浸透するが、血液中に吸収されるのは投与量の 1%以下とわずかなため[7]、今回の濃度の増加は人の健康に影響を及ぼすとは考えにくい。No.1 では苛酷試験による重量変化がみられず、肉眼的に軟膏剤の水分がわずかに増しているようすが観察されたことから、軟膏剤基剤と有効成分の混合状態が不安定になり、有効成分の濃度にばらつきが生じたものと考えられる。

また、No.4(液剤)において、ミコナゾール硝酸塩濃度は苛酷試験 50°C1 ヶ月および2 ヶ月で有意な減少が見られ、サリチル酸濃度は苛酷試験 50°C2 ヶ月で室温保存品と比べ有意な増加がみられたが、いずれも承認書規格値の範囲内であった。No.4 では苛酷試験品で 1.9%の有意な重量減少がみられたが、その重量変化率による補正値は規格範囲を超えておらず、No.4(液剤)の揮散は有効成分含量に影響を及ぼさなかった。今回、測定波長 230 nm による HPLC 分析において、どの試料も分解生成物を示すようなピークが見られなかったが、多波長分析による検討をしておらず、分解物等の影響を確認するにはこれらについても検討する必要がある。

V 結論

医薬品は温度・湿度・光等によって有効成分の変化が認められるものが多いため、製造だけでなく、流通・保管等の段階での製品管理が必要である。そこで、本市では流通・保管・陳列に関する品質管理指導を行う際の基礎資料を得ることを目的として、今年度は水虫薬中のミコナゾール硝酸塩について室温保存品(5°C)、苛酷試験品(50°C1 ヶ月、50°C2 ヶ月)の濃度を定量し、温度苛酷試験の影響を調べた。その結果、以下の通りであった。

- 1) 室温保存した水虫薬中のミコナゾール硝酸塩等有効成分は、いずれも承認書規格値を満たしていた。
- 2) 苛酷試験品は室温保存品に比べて、軟膏剤では重量に変化が見られなかったが、No.1 では肉眼で水分が増したようすが観察された。
- 3) 苛酷試験品は室温保存品に比べて、液剤では有意な重量の減少がみられ、蒸発や揮散があったと考えられた。
- 4) No.1 の軟膏剤で、苛酷試験 50°C2 ヶ月後の水虫薬中のミコナゾール硝酸塩、リドカインおよびクロタミン濃度は承認書規格値を超え増加したが、グリチルリチン酸ニカリウム濃度は承認書規格値を超え減少した。
- 5) No.4 の液剤では、苛酷試験 50°C2 ヶ月後のミコナゾール硝酸塩濃度は有意に減少し、サリチル酸濃度は有意に増加したが、いずれも承認書規格値の範囲内であった。
- 6) No.2(軟膏剤)、No.3(液剤)では、苛酷試験による有効成分濃度の変動はみられなかった。

ミコナゾール硝酸塩を有効成分とする水虫薬は、室温で十分品質が保たれることがわかった。さらに今回の調査で、苛酷試験 50°C1 ヶ月では影響がみられなくても、2 ヶ月で有効成分濃度に影響がみられる製品のあることが明らかになった。苛酷な温度が軟膏基剤の安定性を欠き、有効成分濃度に影響を与えたと推定される。また、液剤では重量の減少による有効成分濃度の変動がみられた。これらの結果より、店舗での陳列、さらに保管に際しては、温度の影響を受けないようにすることが望ましい。

(本研究は平成 19 年度健康福祉局からの委託研究の一部である。)

参考文献

- 1) 大嶋智子, 川井信子. 医薬品の温度安定性について I : 外用痔疾用薬中の酢酸プレドニゾロン、

- 酢酸ヒドロコルチゾン、リドカインおよび酢酸トコフェロールの温度苛酷試験. 阪市環科研報 2000; 62:41-47.
- 2) 川井信子, 大嶋智子. 医薬品の温度安定性についてII: 胃腸薬の温度苛酷試験. 阪市環科研報 2000; 62:48-55.
- 3) 川井信子. 医薬品の温度安定性についてIII: 解熱鎮痛剤の温度苛酷試験. 阪市環科研報 2001; 63:7-13.
- 4) 尾崎麻子, 大嶋智子, 大垣寿美子, 藤田忠雄. 医薬品の温度安定性についてIV: 抗アレルギー点眼薬及び点鼻薬の温度苛酷試験. 阪市環科研報 2005; 67:21-28.
- 5) 尾崎麻子, 大嶋智子, 山野哲夫, 森 義明. 医薬品の温度安定性についてV: ドリンク剤に含まれるタウリンの温度苛酷試験. 阪市環科研報 2006; 68:25-30.
- 6) 大嶋智子, 山野哲夫, 森 義明. 医薬品の温度安定性についてVI: 外用鎮痒・消炎薬(虫さされ薬)の温度苛酷試験. 阪市環科研報 2007; 69: 19-24.
- 7) 日本薬局方解説書編集委員会. 第十五改正日本薬局方解説書. 東京: 廣川書店; 2006. C
- 8) 平成3年2月15日 薬審第43号「医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安全性試験成績の取り扱いについて」のガイドライン
- 9) Di Pietra A, Cavrini V, Andrisanno V, and Gatti R. HPLC analysis of imidazole antimycotic drugs in pharmaceutical formulations. J Pharm Biomed Anal 1992; 10: 873-879.
- 10) Izumoto S, Machida Y, Nishi H, Nakamura K, Nakai H, and Sato T. Chromatography of crodamiton and its application to the determination of active ingredients in ointments. J Pharm Biomed Anal 1997; 15: 1457-1466.
- 11) 薬業時報社. 一般医薬品の試験法(下巻). 東京: 1997. p229-232
- 12) 各試料の製造承認書