院内製剤レボチロキシンナトリウム注射液の定量と安定性^{*1}

加藤裕久, 斎藤正明, 古泉秀夫, 豊田義雅

国立病院医療センター薬剤科^{*2}Determination and Stability of Levothyroxine Sodium
Injections Prepared in Hospital^{*1}

YASUHISA KATO, MASAOKI SAITO, HIDEO KOIZUMI,

YOSHIMASA TOYODA

Department of Pharmacy, National Medical Center Hospital^{*2}

(Received October 22, 1985)

Levothyroxine sodium injections as hospital pharmacy products were prepared from L-thyroxine sodium and Thyradin-S tablet. An ion-pairing reversed-phase high-performance liquid chromatography was used for the determination of levothyroxine sodium. The recovery rates of levothyroxine sodium injections using L-thyroxine sodium and dissolved by 0.1N NaOH were between 98.0 and 99.9%, but those of products using Thyradin-S tablet were between 9.0 and 11.8%.

Stability of levothyroxine sodium injection products was investigated in terms of their appearance and change of the content in 180 days.

As a result, significant change was observed in some conditions of preservations. Thus, levothyroxine sodium injection that was preserved at room temperature under UV light showed a low residual rate. However, it is considered that the levothyroxine sodium injections be useful if they are preserved in a dark, cold place.

Keywords—levothyroxine sodium; L-thyroxine sodium; Thyradin-S tablet; high-performance liquid chromatography; ion-pairing reverse-phase; preservation; residual rate

緒 言

甲状腺機能低下症や甲状腺手術後の患者への甲状腺ホルモン剤の投与は、一般に経口的に行われている。しかし、粘性水腫イレウスや粘性水腫昏睡等の症例では、意識障害や消化管からの出血等により非経口投与が望まれ、実際に、粘性水腫イレウス^{1,2)}や粘性水腫昏睡^{3,4)}の症例での甲状腺ホルモンの非経口投与が報告されている。そして、その適用の緊急性から注射剤での投与が最良と思われる。

わが国では甲状腺ホルモン製剤の注射剤は製造、市販されておらず、国外でもレボチロキシンナトリウム⁵⁾とトリヨードチロニン⁶⁾の注射剤が、各々1製剤ずつ製

造、市販されているのみで、入手は困難である。そこで、当院では幻覚妄想状態で発症したシーハン症候群の患者に投与すべく、レボチロキシンナトリウム（以下T₄-Naと略す）注射液を調製することとした。本剤は、シーハン症候群や粘性水腫昏睡等の症例で用いられ、緊急を要するため、用時調製されている。その安定性は確認されていないが、調製後の長期保存が可能であれば、緊急時の対応が容易となる。

今回、逆相分配イオンペア高速液体クロマトグラフィー（以下IP-HPLCと略す）を用いて、T₄-Naの注射液の定量及び安定性を検討したので報告する。

実 験 方 法

1. 注射液の調製及び試薬

T₄-Na注射液を、試薬L-チロキシンナトリウム・5水和物（Sigma）及び市販チラージン®-S錠を用いて、無菌操作法により、5つの製剤処方A, B, C, D及

*1 本報の一部は日病薬関東ブロック第15回学会大会（新潟、1985年8月）にて発表。

*2 新宿区戸山1丁目21-1; 21-1, Toyama 1-chome, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 Japan

び E を調製した。それらを Table 1 に示す。

処方Aは、注射用蒸留水を用いて 0.1N 水酸化ナトリウム溶液を調製し、121°C、20分高圧蒸気滅菌を行った。次に L-チロキシンナトリウムを 0.1N 水酸化ナトリウム溶液 0.5ml に溶解し、注射用蒸留水を加えて全量 100ml とした。メンブランフィルター (0.22 μ m) でろ過し、2 ml (100 μ g/ml) 宛、滅菌バイアルに分注し製した。処方Bは、L-チロキシンナトリウムを 0.1N 水酸化ナトリウム溶液 2.0ml で溶解した。処方Cは、L-チロキシンナトリウムを 0.1N 水酸化ナトリウム溶液だけで溶解し、全量 100ml とした。処方Dは、市販チラージン®-S 錠 (50 μ g/T) を 10錠とり、粉碎して粉末状とした後、注

射用生理食塩液で溶解し、全量 10ml とした。これをメンブランフィルター (3 μ m) でろ過し、2 ml (50 μ g/ml) 宛、滅菌バイアルに分注し製した。処方Eは、チラージン®-S 錠を前と同様、粉末状とした後、0.1N 水酸化ナトリウム溶液 0.5ml に溶解し、注射用蒸留水で全量 10ml とした。処方Dと同様にろ過後、分注し製した。

本定量法の内部標準物質は、3,5-ジヨード-L-チロニン (Sigma) を用いた。メタノール、リン酸-カリウム及び容量分析用 2N 水酸化ナトリウム溶液は、和光純薬工業製を用い、カウンターイオンとして 1-オクタンスルホン酸 (Waters) を用いた。また他の試薬はすべて市販特級規格品を用いた。

Table 1. Levothyroxine Na Injections for Test

Rp. A	L-thyroxine Na	10mg
	0.1N NaOH	0.5ml
	Distilled Water for Injection	ad 100ml
Rp. B	L-thyroxine Na	10mg
	0.1N NaOH	2.0ml
	Distilled Water for Injection	ad 100ml
Rp. C	L-thyroxine Na	10mg
	0.1N NaOH	ad 100ml
Rp. D	Thyradin®-S (50 μ g)	10Tab
	0.9% NaCl for Injection	ad 10ml
Rp. E	Thyradin®-S (50 μ g)	10Tab
	0.1N NaOH	0.5ml
	Distilled Water for Injection	ad 10ml

Table 2. Instrument and Instrumental Condition of Levothyroxine Na

Liquid Chromatograph :

Shimadzu Model LC-3A with UV detector

Column : Zorbax-ODS (4.6mm $\times$ 250mm)

Column Temperature : Ambient

Eluate : 0.1M KH₂PO₄ : Methanol (2 : 3) + PIC B-8*

Flow rate : 0.9ml/min

Pressure : 140kg/cm²

Detector : UV 254nm

Sensitivity : 0.02 AUFS

Extractant : 3,5-diiodo-L-thyronine (Sigma)

* 0.005 M Octane sulfonic acid

Fig. 1. High Performance Liquid Chromatogram

1 : 3,5-diiodo-L-thyronine (Internal Standard)

2 : Levothyroxine Na

2. IP-HPLC の測定条件

T₄-Na の IP-HPLC 法による測定条件を Table 2 に示す。カラムは Zorbax-ODS, 移動相には 0.1M リン酸二水素カリウム:メタノール (2:3) に 0.005M オクタンスルホン酸を加え, 内部標準物質として 3,5-ジヨード-L-チロニンを用いて, 検出波長 254nm で測定した。

3. T₄-Na の定量法

T₄-Na を分離したクロマトグラムを Fig. 1 に示す。T₄-Na と 3,5-ジヨード-L-チロニン (I. S.) の保持時間は 18.3min と 5.8min であり, 完全に分離した。

各注射液 1.0ml に 0.1N 水酸化ナトリウム溶液 4.0ml を加え, 試験溶液とした。

L-チロキシナトリウムを 0.1N 水酸化ナトリウム溶液で 10~120 μ g/ml に調製し, 標準溶液とした。20 μ l をカラムに注入して, 得られたクロマトグラムからピーク高さを測定し, 検量線を作製した。

4. 保存条件

保存条件は, 室温・放置, 室温・しゃ光, 室温・UV 照射及び冷所・しゃ光の 4 条件で, 30 日までは 10 日毎, それ以後 30 日毎, 180 日間にわたり T₄-Na の残存率を測定した。室温は 25 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C, 冷所は 5 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C であった。また, UV 照射は紫外線殺菌灯を用いた。保存条件を Table 3 に示す。

Table 3. Preservation of Levothyroxine Na Injection

Temperature	Light
Room Temp.	Non Shield
Room Temp.	Shield
Room Temp.	UV
Cool Place (5 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C)	Shield

Table 4. Recovery and Reproducibility of Levothyroxine Na Injection

Rp	Taken(μ g/ml)	Found(μ g/ml)*	Recovery(%)
A	100.0	98.0 $\pm$ 2.1	98.0
B	100.0	99.9 $\pm$ 1.1	99.9
C	100.0	99.9 $\pm$ 1.3	99.9
D	50.0	4.5 $\pm$ 4.0	9.0
E	50.0	5.9 $\pm$ 4.3	11.8

* mean $\pm$ S.D. (n=5)

結果および考察

1. T₄-Na の定量

甲状腺ホルモンの HPLC 法による定量において, 逆相分配クロマトグラフィーを用いた方法は, 内外で報告⁷⁾されているが, IP-HPLC を用いた方法は少ない。カウンタイオンとして, 0.005M オクタンスルホン酸を用いた。

T₄-Na の検量線は, Fig. 2 に示すように T₄-Na 濃度と内部標準物質に対するピーク高さ比は, ほぼ原点を通る良好な直線関係が得られた。

次に調製した各 T₄-Na 注射液の回収率を Table 4 に示す。L-チロキシナトリウムを用いた処方 A, B 及び C の回収率は良好でほぼ 100% を示したが, チラージン®-S 錠を用いた処方 D 及び E の回収率は, 9.0% と 11.8% にすぎなかった。これは, T₄-Na が蒸留水にはほとんど溶解せず, 水酸化ナトリウム試液に溶解するため, また処方 E で回収率が低いのは, 錠剤の賦形剤が多く, T₄-Na が完全には溶解しきれないためと思われる。

2. T₄-Na の安定性

回収率が良好であった処方 A, B 及び C の各注射液の 180 日間にわたる残存率の推移を Fig. 3, 4 に示す。室温・放置下での各注射液の残存率は, 処方 C を除いて, 180 日後処方 A で 20.0%, 処方 B で 50.5% まで低下した。室温・しゃ光の条件では, 各注射液とも室温・放置下での残存率よりもやや高く, 処方 A で 43.0% を示した。室温・UV 照射の条件では, 残存率は著しく低下し, 90 日後ですでに各注射液は 2.0~18.0% まで低下し, 淡黄色を呈した。この着色は T₄-Na から遊離するヨウ素によると思われる。⁸⁾ 冷所・しゃ光の条件ではかなり安定で,

Fig. 2. Calibration Curve for Levothyroxine Na

Fig. 3. The Residual Rate of Levothyroxine Na Injection

180日後でも処方Cで99.5%, 処方Aでも61.0%を示した。

T₄-Na注射液の安定性は、宮内ら⁹⁾がアンプルに封入した場合「少なくとも1週間の保存期間では安定している」との報告のみで確認されてはいなかったが、本実験により、試薬 L-チロキシンナトリウム・5水和物を用いて、0.1N 水酸化ナトリウム溶液で溶解、調製し冷所・しゃ光で保存すれば、少なくとも180日間あるいはそれ以上安定であることが確かめられた。

結 論

T₄-Na注射液は、シーハン症候群や粘性水腫昏睡等の症例で投与されるため緊急を要するが、その安定性は確認されていなかった。しかし、本実験により、条件を設定すれば少なくとも180日間あるいはそれ以上安定であることが判明した。ただし、処方A及びBはpHが約

Fig. 4. The Residual Rate of Levothyroxine Na Injection

10, 処方Cでは約13とアルカリ性が強いいため、その生理作用を考慮して、患者への投与は十分な注意が必要と思われる。

文 献

- 1) A. A. Abbasi et al.: J. A. M. A., **234**, 181 (1975).
- 2) T. Batalis et al.: Br. J. Surg., **68**, 439(1981).
- 3) M. Blum: Am. J. Med. Sci., **264**, 433-443 (1972).
- 4) D. H. Holvey et al.: Arch. Inter. Med., **113**, 139-146 (1964).
- 5) Extra Pharmacopoeia, **28**, 1500 (1982).
- 6) P. D. R., **38**, 953 (1984).
- 7) J. F. Brower et al.: Pharm. Sci., **73**, a, 1315-1317 (1984).
- 8) 西垣貞男: "調剤学", 南山堂, 東京, 1979, pp. 339-389.
- 9) 宮内昭也: 日内分泌会誌, **60**, 23-29 (1984).