バルプロ酸ナトリウム細粒の製剤学的研究^{*1}

細井紀也, 岡本光美, 大前直之, 二村昭辰^{*a}, 後藤滋夫^{*b}, 玉置誠吾
岐阜県立多治見病院薬剤部^{*2}

Pharmaceutical Evaluation of Sodium Valproate Fine Granules^{*1}

NORIYA HOSOI, MITSUYOSHI OKAMOTO, NAOYUKI OHMAE,
AKIYOSHI FUTAMURA^{*a}, SHIGEO GOTO^{*b}, and SEIGO TAMAOKI
Department of Pharmacy, Gifu Prefectural Tajimi Hospital^{*2}

(Received May 22, 1987)

Compatibility of sodium valproate (SV) fine granules with phenytoin, caffeine and sodium benzoate, acetylpheneturide, dried yeast, trimethadione or Cabagin-U® was investigated by high-performance liquid chromatography.

Changes in compatibility were observed in the mixtures of SV with almost drugs except for Cabagin-U® under the severe conditions (25°C, RH 75%).

These results, suggest that Cabagin-U® is the suitable drug in mixing with SV. And then, since SV may be administered for as long as 30 days, caution should be exercised in mixing this drug with other agents.

Keywords—compatibility; sodium valproate (SV); high-performance liquid chromatography; residual potency (%) of SV

緒 言

バルプロ酸ナトリウム (SV) は^{1,2)}, α 位にプロピル基を有する吉草酸のナトリウム塩である。SV は性質上、極めて吸湿性の強い薬剤である。SV の保存方法、包装方法などが適切でない場合には、品質に影響をおよぼすことが懸念され、その報告がなされている³⁻⁷⁾。

SV と臨床上配合が予想される薬剤とから調製された製剤中の SV 含量の測定に関しては、クロマトグラフ的な分離、分析が有効と考えられる。SV の配合された製剤の経時変化に関する、製剤中 SV のクロマトグラフィーについて、従来ガスクロマトグラフィー (GC) による報告⁸⁻¹⁰⁾ があるが、高速液体クロマトグラフィー

(HPLC) は SV を未変化体のまま測定可能であるので、有効な手段と考えられる。フェニル系シリカカラムを用いた SV の HPLC 分析報告例⁸⁾ はあるが、オクタデシル系シリカカラムを用いた SV の HPLC 分析と SV の配合された製剤中 SV 挙動の経時変化に関する HPLC 報告例はないので、HPLC により、製剤中 SV の挙動を検討した。併せて患者が服用時、薬剤に対する不信任を抱かせないための検討も行った。

実験方法

1. 試料

特に述べるもの以外はすべて市販の特級試薬を用いた。配合試験に用いた薬剤は Table 1 に示した。トリメタジオン、乾燥酵母、フェニトイン、安息香酸ナトリウムカフェイン、アセチルフェネトライド、キャベジン U® 散を使用した。また、配合に用いた SV は 40% SV 細粒を用いた。

SV 標品：カネボウ薬品より供与されたものを標準物質として使用した (Lot No. 505118-N 100.0%)。内部

^{*1} 日本薬学会東海支部例会 (名古屋市, 1986年) で発表。

^{*2} 岐阜県多治見市前畑町 5-161; 5-161, Maehata-cho, Tajimi-shi, Gifu, 507 Japan

^{*a} 現所属：岐阜県立岐阜病院薬剤部

^{*b} 現所属：岐阜県恵那保健所

Table 1. Drugs Used in Combination Test

Sample	Lot. No.	Quantities per day (g)
Phenytoin	36751	1.0
Caffeine and sodium benzoate	5z 06	0.3
Acetylpheneturide	30132, 30131	0.4
Dried yeast	62FQR	2.0
Trimethadione	30021, 34031	0.5
Cabagin U	FJGHA	1.0
Sodium valproate fine granules (40 %)	41G61, 14G64, 14G64	1.0

標準含有抽出液：フェノバルビタール (PB) をデシケーター (シリカゲル) で4時間乾燥し、その約 200mg を精秤し、エタノールを加えて溶解し、正確に 1000ml とした。アセトニトリル：液体クロマトグラフ用 (和光純薬) を用いた。

2. 測定法

日本分光 UVIDECA V 型波長可変検出器付、日本分光 Twinkle 型高速液体クロマトグラフ、東京商会 OMP-90A 型分包機、島津 HKM-30 型恒温恒湿器を使用して行った。

3. 配合変化試験

Table 1 で示した各薬剤35日相当量と、40% SV 細粒 35日相当量をそれぞれ精秤し、混和後、分包機でポリエチレンラミネート紙を用い分包した。同様に、それぞれの薬剤単味を35日相当量精秤し、それぞれ分包した。その後、これらの分包したものを25°C 相対湿度75%、5°C 冷暗所、室温の各3条件下で0→35日間保存した。

4. HPLC 条件

カラム：Finepak SIL C₁₈, 46mmID×250mm, 溶離液：0.01N クエン酸/0.01N リン酸水素2ナトリウム/アセトニトリル (140/3:70/3:30^{v/v})、流速：1.9ml/min、測定吸収波長：219nm、測定温度：室温。

5. 定量

分包された製剤中 SV 含量の測定については、各々3条件下のそれぞれの各1包を注意深く開封して遠心管に入れ、内部標準含有抽出液 5ml を正確に加え、超音波 (45W, 38kHz 5min) で分散溶解させ、この混液を遠心分離 (1500 g, 5min) した。上澄を必要ならばメンブ

ランフィルターでろ過後、その一定量を HPLC に付した。

結果および考察

1. HPLC 条件の検討

溶離液として、アセトニトリル/水、アセトニトリル/リン酸緩衝液について、pH および溶離液組成について検討した結果、クエン酸-リン酸水素2ナトリウム混液を使用した場合、SV の至適分離挙動が得られ、その際の濃度および組成比は 0.01N クエン酸/0.01N リン酸水素2ナトリウム (2:1^{v/v}) であった。また、この溶液の pH は 4.3 であった。Fig.1 からみられるように SV の至適分離挙動を与えた 0.01N クエン酸/0.01N リン酸水素2ナトリウム/アセトニトリル (140/3:70/3:30^{v/v}) を溶離液条件とすることとした。

この溶離液に溶解した SV の吸収曲線は、204nm 付近に吸収極大を有していたので、吸光度の高い短波長側と紫外外部吸収のカットオフを考慮し、219nm を測定波長とすることとした。

内部標準物質の選択については、定量法操作について、まず内部標準物質を入れないで全操作を行い、SV のピークが重ならないことを確認後、内部標準物質を選択した。その結果 SV との分離度 (R) を考慮し、PB を保持時間および安定性の点から採用した。

2-1. 配合変化

40% SV 細粒と乾燥酵母とを配合した場合の SV 含量の経時変化を Fig.2 に示す。

Fig.2 にみられるように、5°C 冷暗所保存、室温保存

HPLC conditions :

Packing : Finepak SIL C₁₈

Column : 4.6mmID×250mm

Mobile phase : Acetonitrile/Buffer* (3 : 7)

Column temp. : Room temp.

Flow rate : 1.9ml/min

Detection : 219nm

* Buffer=0.01N Citric acid/0.01N Sodium Phosphate, Dibasic (2 : 1v/v)

Peaks ; a=Phenobarbital (is)

b=Sodium valproate

Fig. 1. Liquid Chromatogram of Sodium Valproate Extracted from Sodium Valproate Fine Granules

の各条件下と比較し、25℃ 相対湿度 75% の条件下では SV 含量の低下がみられた。また、安息香酸ナトリウムカフェイン、フェニトイン、トリメタジオンと、40% SV 細粒との各配合の場合も同様の傾向がみられた。

2-2. 吸湿率

40% SV 細粒と乾燥酵母とを配合した場合の経時変化における吸湿率を重量増加率で Fig. 3 に示した。5℃ 冷暗所保存、室温保存の各条件下と比較し、25℃ 相対湿度 75% 条件下では、顕著な重量増加が認められた。

吸湿率は 10 日目頃まで上昇し、その後は plateau となり、10 日目付近が、全体の傾向の一つの変換点となっているのがみられた。また、安息香酸ナトリウムカフェイン、フェニトイン、トリメタジオン、アセチルフェネトライドと 40% SV 細粒との各配合でも、同様の傾向がみられた。

2-3. 外観変化

40% SV 細粒と乾燥酵母を配合したものの 5℃ 冷暗所保存、室温保存、25℃ 相対湿度 75% 保存の各条件下の経時変化における外観変化について、Fig. 4 に写真を示す。同様に、乾燥酵母単味の経時変化についても同一条件下保存し併記した。Fig. 4 からわかるように、40% SV 細粒と乾燥酵母を配合したものの、もしくは乾燥酵母単味について、25℃ 相対湿度 75% 保存条件下においては外観変化が観察された。

なお、40% SV 細粒と安息香酸ナトリウムカフェイン、フェニトイン、トリメタジオン、アセチルフェネトライドとの各配合についても同様な傾向がみられた。

3-1. 40% SV 細粒中 SV 含量の経時変化

Fig. 2 と同一保存条件下における、40% SV 細粒単味中 SV 含量の経時変化を Fig. 5 に示す。

3-2. 40% SV 細粒の吸湿率

40% SV 細粒単味を分包した場合について、経時変化

Fig. 2. Relationship of Residual Potency (%) of Sodium Valproate versus Days after Mixing

Sample : Sodium valproate fine granules (40%) and dried yeast Mixing

Fig. 3. Weight (%) of Sodium Valproate Fine Granules (40%) and Dried Yeast after Mixing

Samples as in Fig. 2

Fig. 4. Variation of Sodium Valproate Fine Granules (40%) and Dried Yeast after Mixing

Fig. 5. Relationship of Residual Potency (%) of Sodium Valproate versus Days
Sample : Sodium valproate fine granules (40%)

における吸湿率を重量増加率で Fig.6 に示した。

3-3. 40% SV 細粒の外観変化

40% SV 細粒単味を分包した場合について、経時変化における40% SV 細粒の外観変化を、Fig.7 に写真で示した。保存日数が増加するに従って、25°C 相対湿度75%の保存条件下では外観変化が顕著にうかがえた。

4. 配合薬の検討

2-3, 3-3 で示したように、各薬剤と 40% SV 細粒とを配合させた場合、25°C 相対湿度 75% の保存条件では

顕著な外観変化が認められた。したがって、患者が服用時、薬剤に対する不信任を抱かせないために、外観の著明な変化を少なくすることを検討した。外観の変化を少なくする目的として、他の薬剤との配合を考慮した。そのような薬剤として、消化性潰瘍、肝疾患治療剤として使用されるキャベジンUに着目し、この薬剤と 40% SV 細粒との配合を以下検討した。

4-1. 40% SV 細粒とキャベジンUとの配合変化

Fig.2 と同一条件下における、経時変化と SV 含量と

Fig. 6. Weight (%) of Sodium Valproate Fine Granules (40%) versus Days

の関係を Fig.8 に示す。

4-2. 40% SV 細粒とキャベジンU 配合時の吸湿率

40% SV 細粒とキャベジンU 配合時の、経時変化における吸湿率を重量増加率で Fig.9 に示した。

Fig.9 において、保存日数が増加するに従って、5°C 冷暗所保存と室温保存の条件下でグラフが上下逆転するのは、実験した期間中が、当院の薬剤部の室内の湿度が低下していたこと、5°C 冷暗所ではたえず一定の湿度が保たれていたことも一つの原因であろうと思われた。

4-3. 40% SV 細粒とキャベジンU 配合時の外観変化

40% SV 細粒とキャベジンU を配合させた場合、経時変化を Fig.10 に写真で示す。

Fig.10 にみられるように、保存日数が増加しても、40% SV 細粒とキャベジンU 配合剤との外観には顕著な差が認められなかった。

ま と め

黒川ら⁹⁾の報告にあるように、著者らが検討した結果からも、40% SV 細粒と検討した各薬剤の配合された場合において、それらの外観変化と SV 含量の低下とは必ずしも相関があるとはいえない結果が得られた。

4-3 の結果から、外観変化が認められない場合でも、4-1 の結果のように SV 含量が低下している場合も予想

Fig. 7. Variation of Sodium Valproate Fine Granules (40%)

される。したがって、厚生省告示により30日投与が認められている SV と他剤との配合の際には、慎重に行われるべきであると思われた。外観を安定させるにはキャベジンU との配合も一つの方法であることが示唆された。また、SV の処方された薬剤の保管には、5°C 冷暗所のような場所に保管するなど、患者に指示することが望ま

Fig. 8. Relationship of Residual Potency (%) of Sodium Valproate versus Days after Mixing
Sample : Sodium valproate fine granules (40%) and Cabagin U Mixing

Fig. 9. Weight (%) of Sodium Valproate Fine Granules (40%) and Cabagin U after Mixing

Fig. 10. Variation of Sodium Valproate Fine Granules (40%) and Cabagin U after Mixing

しいと思われた。

謝辞 貴重な試料をご恵与下さいましたカネボウ薬品株式会社に深謝いたします。

引用文献

- 1) 田村善蔵, 堀岡正義編: “薬物治療適正化のための薬物血中濃度測定の実際”, 薬業時報社, 1981, p.202.
- 2) Official names of antiepileptic drugs, *Epilepsia*, 19, 533 (1978).
- 3) 岩本差由利, 池川嘉郎, 家串 稔, 村上克幸, 内田研三: 医学と薬学, 9, 1302 (1983).
- 4) 曾根 賢, 下山律子, 谷村竹生, 藤田 昂: 医学と薬学, 11, 294 (1984).
- 5) 黒川陽介, 栗原真美, 西谷篤彦, 岩崎由雄: 病院薬学, 11, 57 (1985).
- 6) 五十嵐邦一, 中野紀子, 丹野慶紀: 医学ジャーナル, 19, 1361 (1983).
- 7) 中尾昌史, 堂上孝至, 仲西 郁雄: J.J.S.H.P., 19, 865 (1983).
- 8) 渋谷具久, 安田公夫, 杉山 正, 古沢玉彦, 早野あやめ, 武藤日抄子, 小川桂子, 各務玲子, 水上勇三: 薬剤学, 43, 68 (1983).