医薬品の配合変化に関する研究 第2報 クロナゼパム細粒^{*1}

高杉益充, 宮田一好, 橋本郁雄, 水口和生, 井上晴美, 鎌田正義, 馬詰真澄^{*2}

徳島大学医学部付属病院薬剤部^{*2}

Compatibility of Clonazepam with Other Ingredients

MASUMITSU TAKASUGI, KAZUYOSHI MIYATA, IKUO HASHIMOTO,
KAZUO MINAKUCHI, HARUMI INOUE, MASAYOSHI KAMADA
and MASUMI UMAZUME^{*2}

Department of pharmacy, Tokushima University Hospital^{*2}

Compatibility of Clonazepam granule with other agents was studied on the basis of weight change and UV spectroscopy. Thirteen mixtures of Clonazepam granule and different agents, wrapped in white paraffine paper, were left to stand for a long time at three grades of constant temperature and constant relative humidity (30°, 92%; 25°, 75%; 5°, 52%). Change with time in stability of respective mixtures was examined. Three of the 13 mixtures melted partially in 3 days at 30° but that was not caused by Clonazepam granule. It is especially interesting that the weight of the mixture of Clonazepam granule with Mino-Aleviatin (30°, 92%; 25°, 75%) decreased gradually with time. That was attributable to the sublimation of Mino-Aleviatin.

緒 言

クロナゼパムは抗てんかん作用を目的として開発された最初のベンゾジアゼピン誘導体であり、スペクトルのかなり広い抗てんかん剤で、とくに小児のけいれん発作群に有効であるとされている¹⁾。成分はつぎのとおりである。

-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

今回著者らは、クロナゼパム 1,000 倍散との常用配合薬剤を取り上げ、経時変化に重点を置いてその配合の可否を検討した。

実験方法

表 1 に示す徳島大学病院の外來処方せんから、クロナ

ゼパム細粒 1 g に対する常用配合薬 13 種を選定し、成人 1 回量を秤量して乳鉢で軽く混和し、また、それぞれの単剤を対照として観察した。保存条件は 30°・RH 92%²⁾、25°・RH 75%、5°・RH 52% とし、白色パラフィン紙に包み、デシケーターに入れて、配合直後、3 日後、7 日後、14 日後について、また変化の認められたものでは 30°・RH 92% においてコニシ式分包機用のポリセロラミネート紙に分包して比較した。

デシケーターに入れる飽和溶液として、30° の場合は KNO₃ 液を³⁾、25° の場合は NaCl 液を用い、5° の場合は Na₂Cr₂O₇ 液を用い、保冷室に静置して観察した。また、重量増加率の測定はメトラー天秤（清光、B 5 型）を使用し、デシケーターより取り出して速やかに測定した。

結果および考察

30°, 25°, 5° のパラフィン紙ならびに 30° のポリセロラミネート紙における単味および混合の全種類についての試験結果を表 2 に示す。判定基準は日薬調剤技術委員会制定の配合変化試験法の規定にしたがった⁴⁾。(ただしマイナスのものはこの表から除外した。)

パラフィン紙 30° の場合、SM 散、シナール、ワッサー V の 3 種が、単味・配合とも 3 日で 2 になるが、25° と

^{*1} 第 15 回日本薬学会中国四国支部年会で発表。

^{*2} 徳島市蔵本町 2 丁目 50; 50, Kuramotocho 2-chome, Tokushima-shi, 770 Japan

表1. 配合薬の種類と量

薬品名	配合量 (mg)	Lot No.	会社名
Clonazepam	1,000	X080	住友
S M	1,000	AC5-1	三共
Gemanil	200	GO278GH	大日本
Cinal	700	A910J	シオノギ
Phenytoin (10%)	1,000	S4155D	三晃
Diamox	300	316-1	レダリー
Tegretol	400	4090WWKRF	藤沢
Lactose	300	S49312	丸石
Nelbon	500	C 8044S	三共
Hydantol	200	RA25A	藤永
Phenabal	700	TM16AK	藤永
Mysoline	500	HW356HE	大日本
Mino-Aleviatin	500	GU190GL	大日本
Wasser V	700	FC0213	小玉

5°ではこのようなことはなかった。ポリセロラミネート紙30°の場合は、SM 散では変化がないが、シナールでは単味が7日に、配合したものは14日に $\uparrow$ となった。また、ワッサーVは単味・配合とも14日には $\uparrow$ となった。この $\uparrow$ は、どれも一部液化したり、ペースト状となったものであるから、高温多湿のときは、ポリセロラミネート紙に分包した薬品といえども、その保管には細心の注意が必要である。なお、色調や臭において、著しく変化したものはなかった。

単味のものと同配合薬とを比較してみると、同時か、むしろ配合薬の方が変化が遅いことがわかる。したがって、クロナゼパム細粒の配合による変化ではなく対照薬による変化と考えられる。また、クロナゼパム細粒と他の抗てんかん剤を、3種配合 (Clonazepam+Phenobarbital+Mino-Aleviatin, Clonazepam+Phenobarbital+Hydantol), 4種配合 (Clonazepam+Phenobarbital+Tegretol+Diamox, Clonazepam+Mysoline+Tegretol+Diamox), 5種配合 (Clonazepam+Phenobarbital+Tegretol+Diamox+Hydantol, Clonazepam+Mysoline+Tegretol+Diamox+Hydantol) して観察したが、とくに外見上の変化は認められなかった。

つぎに、薬品の重量増加率測定に先立ち、パラフィン紙とポリセロラミネート紙各々10枚について平均重量増加率を求めた。

図1に示すように、30°・パラフィン紙の場合は3日まで急激に増加し、7日ではほぼ恒量に達するが、30°・ポリセロラミネート紙の場合は3日まで比較的急激に増加し、その後14日まで徐々に増加し、増加率約6%付近で両者が接近する。また25°、5°・パラフィン紙においては増加率は2%以下であった。

図1. 分包紙の重量増加率

図2には、 $\uparrow$ となったものを除いて、重量増加率が $\pm 5\%$ 以上を示した薬品を取り上げ、その重量増加率と保存日数との関係を示した。図でSは単味を、Cは配合薬を示す。

上方の重量増加率の式で⁶⁾、D-Pは薬品を分包した状態での重量から分包紙の平均重量を差引いた値であり、iは実験前をfはそれぞれ観察日の測定値である。

図2. 薬品の重量増加率

表2. 経時変化

薬品名	日数	パラフィン紙 30°・RH92%	パラフィン紙 25°・RH75%	ポリセロラ ミネート紙 30°・RH92%
		3 7 14	3 7 14	3 7 14
S M	S*	++ +	---	---
	C*	++ +	---	---
Cinal	S	++ +	---	± ++
	C	++ +	---	± ++
Phenytoin	S	- ± ±	---	---
	C	---	---	---
Lactose	S	- ± ±	---	---
	C	---	---	---
Phenobal	S	- ± ±	- ± ±	---
	C	- ± ±	---	---
Wasser V	S	++ +	± ± ±	- + +
	C	++ +	± ± ±	- + +

* S: 単味 C: 配合

判定基準 (日薬調剤技術委員会制定)

-: 変化の全く認められないもの

±: 変化の有無の疑わしいもの

+: 明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差支えない程度のもの

+: 調剤投与に差支える程度の変化が認められるもの

図からわかるように、実線で示したパラフィン紙・30°の場合はフェノバルとテグレトールの単味およびミノアレビアチンの単味と配合薬において、またパラフィン紙・25°の場合はミノアレビアチンの単味と配合薬において著しい変動がみられた。しかし、パラフィン紙・5°の場合は、±5%以上の増加率を示したものはなかった。ポリセロラミネート紙・30°の場合は、点線で示したように、SM散とミノアレビアチンの単味の2種が該当する。

重量増加率がプラスの薬品の増加状態をみると、パラフィン紙の場合3日まで急カーブで増加し、3日ではほぼ恒量になっていることがわかる。すなわち、3日までにほぼ最大に近い吸湿を示すことになる。これに対しポリセロラミネート紙の場合は14日まで直線的に増加している。すなわち、だいたい保存日数と吸湿とは比例関係にあることがわかる。そしてこのような傾向は、重量増加率が±5%以下である多くの薬品についてもあてはまった。

重量増加率がマイナスとなった薬品としてミノアレビアチンとその配合薬があり、その変動は著しく、パラフィン紙・30°の場合は50%近くにもおよぶ。またミノアレビアチンの単味と配合した場合を比較すると、温度や湿度の条件が異なっても、常に単味の方がマイナスとな

る率が大である。これらの原因は昇華によるものと想像され、昇華実験をおこなったところ、かなりの結晶性昇華物を得ることができた。この昇華物について融点を測定すると45°であり、局方に記載されているトリメタジオンの融点と一致した。

つぎに、昇華物をエタノールに溶解し日立124型分光光度計を使用して吸光度を測定してみると、図3に示した下側のチャートを得た。上側のチャートは市販のミノアレビアチンをエタノールで溶解後ろ過して測定したものである。

図3. 紫外外部吸収スペクトル

試料にエタノールを加え振とう放置後ろ過、
濾液について測定

両者とも278 nmと307 nmに極大があり、295 nmに極小がある。278 nmの極大においてミノアレビアチンの方が一段と高くなっているが、これはおそらく賦形剤による影響と思われる。これらのことから昇華物はトリメタジオンと考えられ、重量増加率がマイナスとなるのはこの昇華が原因であると考えられる。したがってミノアレビアチンについては、小分けのもの、とくに装置瓶においては何らかの工夫が必要であり、またミノアレビアチンが調剤されている場合は投薬日数が長期にわたるため、その患者に対して高温を避けて保管するなど、

与薬時に適切な指導をする必要があると考える。

図4にはクロナゼパム細粒について、 $30^{\circ} \cdot 92\%$ におけるパラフィン紙ならびにポリセロラミネート紙の場合の重量増加率を示した。クロナゼパム細粒の場合は、パラフィン紙・ポリセロラミネート紙ともにだいたい同じような増加傾向を示し、14日には増加率約4%となる。

図4. クロナゼパム細粒の重量増加率

表3は、クロナゼパム細粒をパラフィン紙で $30^{\circ} \cdot 92\%$ で保存した場合、その含量の変動状態を示したものである。含量の測定にあたっては、試料にメタノールを加えて振とう後イソプロパノールを加えて溶解濾過し、日立124型分光光度計を使用して波長312nmにおける吸光度により測定した。実験前の含量を100%とし、それぞれ観察日の含量と比較した。これからわかるように、保存日数が長くても含量の変動は僅かであって非常に安定な薬品であると考ええる。

表3. クロナゼパム細粒の含量変化
($30^{\circ} \cdot \text{RH } 92\%$)

Day	0	3	7	14
Content(%)	100	97.3	97.2	97.0

結 語

以上のように、クロナゼパム細粒は安定な薬品であって、他剤との配合によっておこるとされる変化はなかった。

しかし、対照薬のうちには最近の製剤技術の進歩にもかかわらず、高温多湿の条件では液化することもあり、また、一見外観的变化が認められない場合でも、測定してみるとかなり吸湿したり昇華したりしていることが判明した。したがってわれわれは常にこれらのことに留意して調剤にあたらなければならないと考える。

謝辞 本研究にあたって終始ご指導およびご協力を賜った、徳島大学薬学部薬品製造工学、山下卓哉教授、山下伸典助教授、柴田 瑩助手ならびに試料を提供していただいた住友化学工業株式会社に深謝する。

文 献

- 1) 加藤秀明他：脳と神経，28，(6)，(1976)。
- 2) 不破龍登代他：最新薬剤学，303 (1974)。
- 3) 野上 寿他：医薬品開発基礎講座，17，(2)，389 (1971)。
- 4) 久保文苗他：薬剤学，19，(4)，276 (1959)。
- 5) 北沢式文他：薬剤学，34，(2)，89 (1974)。