

{Jpn. J. Hosp. Pharm.  
— 一般論文 —  
19(6) 503-508 (1993)}

## アルファカルシドール液剤の調剤後の光分解とその対策

鈴木時紀\*†<sup>1</sup>, 石川安信†<sup>2</sup>, 二橋純一†<sup>1</sup>, 藤井喜一郎†<sup>1</sup>  
浜松医科大学医学部付属病院薬剤部†<sup>1</sup>  
共立湖西総合病院薬剤部†<sup>2</sup>

## Photodecomposition after Dispensing Alfacalcidol Solution and Its Countermeasure

TOKINORI SUZUKI\*†<sup>1</sup>, YASUNOBU ISHIKAWA†<sup>2</sup>, JUNICHI NIHASHI†<sup>1</sup>  
and KIICHIRO FUJII†<sup>1</sup>

Pharmacy, Hamamatsu University School of Medicine Hospital†<sup>1</sup>  
Pharmacy, Co-operative Kosai General Hospital†<sup>2</sup>

(Received June 30, 1993  
Accepted September 8, 1993)

The photodecomposition of alfacalcidol solutions (Alfarol® solution) available in prescription and amber glass bottles (manufactured goods) was examined. Alfacalcidol solutions were stored under room light (fluorescent lighting, 940 lux) and near the north window for 28 days, and under ultraviolet lamp for 4 hours. Samples were withdrawn from each bottle at certain times and assayed by high-performance liquid chromatography.

Alfacalcidol was found to be unstable under the light-unshaded condition. The Residual contents of alfacalcidol in the prescription bottles were 40% and 85% after 28 days under room light and near the north window respectively, and was 25% after 4 hours under ultraviolet lamp. Therefore, we prepared an alfacalcidol and fat emulsion mixture to increase the photostability of alfacalcidol, and noted that this mixture was stable against light. For example, the residual content of alfacalcidol in the in prescription-bottled mixture was 96% after exposure to room light in a cold place (4°C) for the 28-day period.

**Keywords**—alfacalcidol solution; high-performance liquid chromatography; residual content; photostability; alfacalcidol and fat emulsion mixture

アルファカルシドール製剤は、骨粗鬆症、慢性腎不全およびその他のビタミンD代謝異常を伴う疾患に対する治療剤である。その液剤（アルファロール®液）は、小児科領域において使用されて

いるため、製品の遮光瓶から投薬瓶に小分けして調剤される例がある。ところが本液剤の添付文書には空気または光によって変化することが記載されているにもかかわらず、調剤用投薬瓶における光の影響がまだ調査されていないので、この点を高速液体クロマトグラフィーを用い含有量変化から検討した。また、リポ化プロスタグランジンE<sub>1</sub>製剤のように脂肪乳剤には遮光性<sup>1)</sup>が期待できる

†<sup>1</sup> 静岡県浜松市半田町 3600; 3600, Handa-cho, Hamamatsu-shi, Shizuoka, 431-31 Japan

†<sup>2</sup> 静岡県湖西市鷺津 2259-1; 2259-1, Washizu, Kosai, Shizuoka, 431-04 Japan

ので、アルファカルシドールとの混合液を調製し、その混合液の光安定性についても合わせて検討した。

## 実験の部

### 1. 試料

アルファカルシドール液剤（アルファロール液）は、中外製薬製（Lot No. BIB10, BIL01）を用い、アルファカルシドール標準品および内標準物質として用いた *p*-キシレングリコールも中外製薬より提供されたものを用いた。液剤の溶剤であるグリセリン脂肪酸エステル（MCT）は和光純薬製トリ *n*-オクタ酸グリセロールとトリ *n*-デカン酸グリセロールを 75:25 (v/v) にて混合調製した。脂肪乳剤はミドリ十字製（Lot No. 11800RD）を用いた。

### 2. 装置および定量条件

アルファカルシドールの定量は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用い、Table 1 に示す定量条件により内標準法にて測定を行った<sup>2)</sup>。

### 3. 試料の調製と実験条件

#### 1) 標準品および試料の調製

Table 2 に標準品および試料の調製法を示した。標準品は無水エタノールに溶解されていたので、室温で窒素ガスにより溶媒を蒸発させた残留物に MCT を加えた。

#### 2) 検量線の作成

製品の含有量が 0.5 $\mu$ g/ml であるので、0.1~0.6 $\mu$ g/ml の範囲で 6 点を取り検量線を作成した。

#### 3) 脂肪乳剤との混合液の調製と抽出

脂肪乳剤との混合液の調製は、アルファカルシ

Table 2. Preparation of Standard Sample and Sample

Alfacalcidol in ethanol	
↓	evaporate to dryness at room temperature (in N <sub>2</sub> gas)
	Glycerin Fatty Acid Ester 0.5g (MCT)
	Internal standard 0.5ml ( <i>p</i> -Xyleneglycol in dichloromethane (100 $\mu$ g/ml))
Standard	
Alfarol solution 0.5g	
↓	Internal standard 0.5ml ( <i>p</i> -Xyleneglycol in dichloromethane (100 $\mu$ g/ml))
Sample	

ドール標準品を 0.5 $\mu$ g/ml の濃度になるように脂肪乳剤に加え、5 分間超音波にかけ混合液を作成した。この混合液からのアルファカルシドールの抽出は、無水エタノールと *n*-ヘプタンによる分配法<sup>3)</sup>で行った。無水エタノール相にアルファカルシドールは分配されるので、この無水エタノール相から Table 2 のようにして試料を作成した。

#### 4) 光照射実験（経日変化）

アルファロール液を、製品瓶（製品の入っている遮光瓶）と投薬瓶（MI ケミカル社ポリプロピレン製 30ml 用）に 10ml 入れたものおよび投薬瓶に遮光袋<sup>4)</sup>をかぶせたものの 3 種類を 24 時間室内蛍光灯下（照度 940 lux）と苛酷試験では曇天窓際<sup>5)</sup>とあるが直射日光の当たらない建物の北側窓際自然採光下にそれぞれ置き、調製した日より 7, 14, 21, 28 日後における含有量の変化を測定した。また、脂肪乳剤との混合物については混合物の温度に対する安定性が未検討であるため、4°

Table 1. Condition of High Performance-Liquid Chromatography

Instrument	Wave length detector	Waters 490
	Delivery system	Waters 600
Column	$\mu$ -Bondasphere 5 $\mu$ Si 100Å (3.9mm $\times$ 15cm)	
Mobile phase	Dichloromethane/Isopropanol (98/2)	
Flow rate	1.0ml/min	
Wave length	265nm	
Column temperature	40°C	
Injection volume	100 $\mu$ l	

Cにおける室内蛍光灯下(290Lux)24時間置いたときの経日変化のみを検討した。

#### 5) 苛酷条件試験(経時変化)

4)と同様の種類をクリーンベンチ内紫外線蛍光灯下に置き,30分ごとに4時間まで含量を測定した。また,脂肪乳剤との混合物についても同一試験とした。

#### 6) アルファロール液と脂肪乳剤混合物の秤量試験

アルファロール液に添付されているスポイドを用い,1mlを20回ずつ秤量瓶に分注しそれを化学天秤を用いて秤量した。

### 結果と考察

#### 1. 検量線

アルファカルシドール標準品を Table 2 のように調製し, HPLC にて 0.1~0.6 $\mu$ g/ml までの6点で検量線を書いたところ, 回帰分析より  $y=0.5x-0.006$ , 相関係数も  $r=0.964$  となる良好な直線関係が得られた (Fig. 1)。

#### 2. アルファロール液の光分解

アルファロール液の経日変化を Fig. 2 に示した。試験開始時 113.7% (0.5 $\mu$ g/ml を100%とした場合; 以下含有量%表示は同じ) あった含有量は, 投薬瓶で遮光していない場合室内蛍光灯下では7日後に70%まで含有量が低下した。さらに28日後には室内蛍光灯下と北側窓際自然採光下で各々40.4%, 85%まで低下した。これに対して製品

瓶と遮光袋をかぶせた投薬瓶では共に含有量の低下は認められなかった。このことから長期投薬が可能はこの薬剤を外來調剤で投薬瓶にて投与する場合には, 遮光袋の使用または暗所保管の指導が必要となる。さらに紫外線を投薬瓶と製品瓶に照射した場合 (Fig. 3), 投薬瓶では4時間後には約25%の含有量しか示していないが, 製品瓶では約103%の含有量を示していた。このことからアルファカルシドールは光により含有量が大きく減少することが示唆された。

#### 3. アルファカルシドールと脂肪乳剤との混合物の光安定性

2.の結果からアルファロール液は光に対して不安定であるので, 我々はアルファロール液に遮光効果をもたせることが含有量低下を防ぐ一つの方法と考え, 脂肪乳剤と混ぜ合わせることを検討した。脂肪乳剤との混合物は 3.3) で示したように簡単な操作で調製ができる。この混合物は, 顕微鏡下でブラウン運動が見られることからコロイド状(エマルジョン状態)になっていることが確認できた。また, エマルジョンの型を識別する簡単な方法<sup>6)</sup>から, 水とは自由に混ざり, 油とは混ざらないこの混合物は o/w 型であることが明らかになった。この混合物のアルファカルシドールの光安定性を検討した結果は Fig. 4 および Fig. 5 に示した。まず, Fig. 4 に示すように紫外線照射下において, この混合物は製品瓶と同等の遮光性を有することが明らかになったので, 次に室内蛍

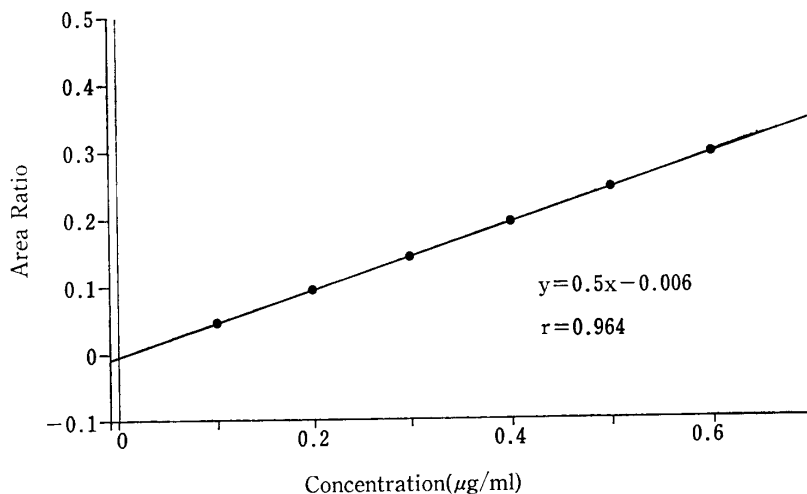


Fig. 1. Calibration Curve of Standard Alfalcidol Solution

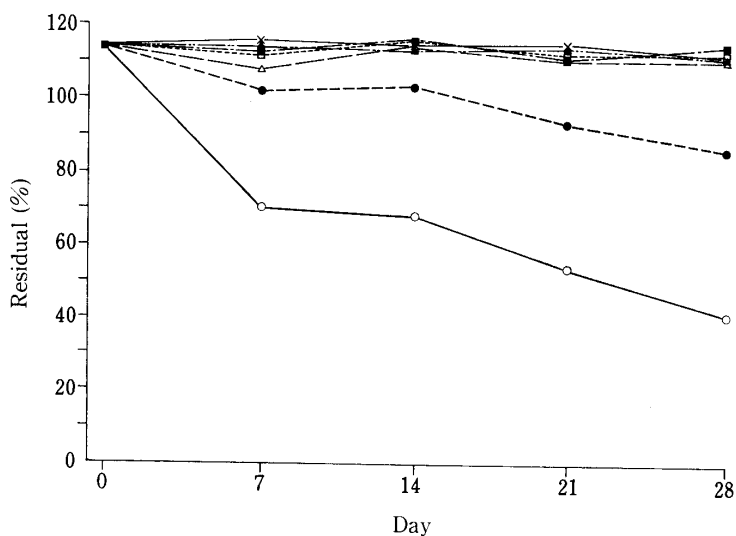


Fig. 2. Time Course of Residual Change after Dispensing  
 ○ : Prescription bottle (normal room light)  
 ● : Prescription bottle (near window)  
 □ : Prescription bottle in light-resistant bag (normal room light)  
 ■ : Prescription bottle in light-resistant bag (near window)  
 △ : Manufactured goods (normal room light)  
 ▲ : Manufactured goods (near window)  
 \* : Manufactured goods (dark-cold place ; 4°C)

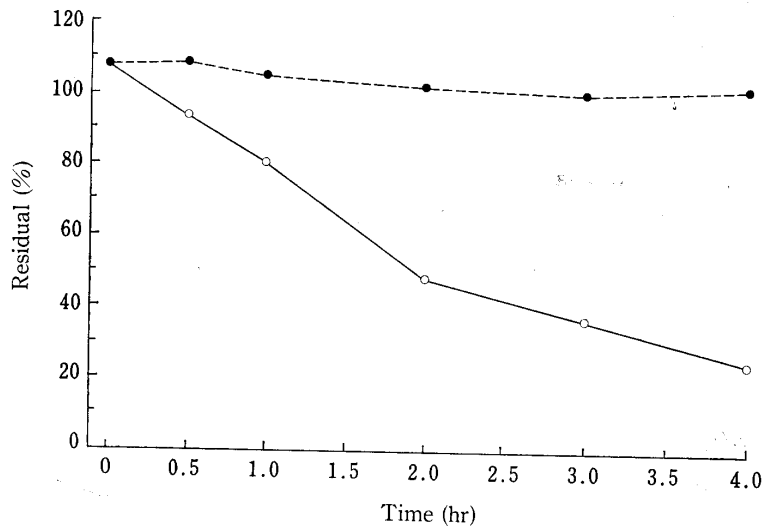


Fig. 3. Time Course of Residual Change during Irradiation with UV after Dispensing (R.T.)  
 ○ : Prescription bottle ● : Manufactured goods

光灯下での光安定性を冷所 (4°C, 290 lux) にて検討した。その結果 Fig. 5 に示すとおり、投薬瓶におけるアルファカルシドール含有量は28日後には76%まで低下したが、脂肪乳剤との混合物では含有量の低下が認められず、投薬期間内での安

定性が確認できた。これは、アルファカルシドールが脂肪乳剤に分散した状態になっているため脂肪乳剤におおわれる形になり、光に対して安定な状態になっているものと思われる。

4. 脂肪乳剤との混合物の秤量に関する利点に

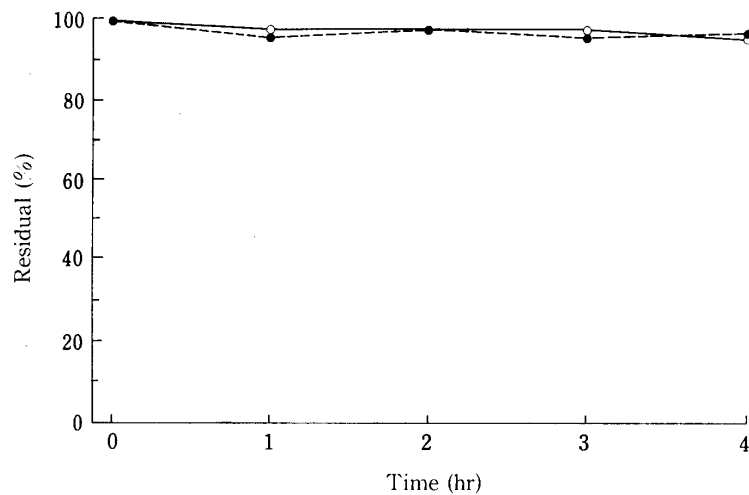


Fig. 4. Time Course of Residual Change during Irradiation with UV after Dispensing of Alfacalcidol and Fat Emulsion Mixture (R.T.)

○ : Prescription bottle ● : Manufactured goods

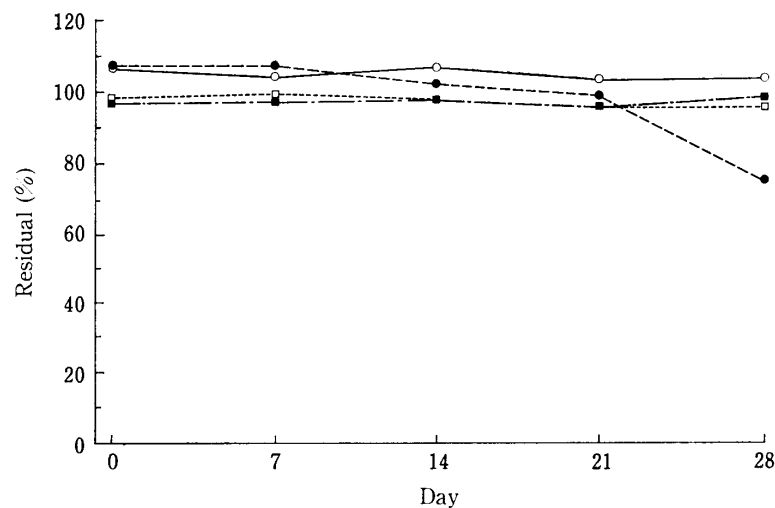


Fig. 5. Time Course of Residual Change during Irradiation with Room Light after Dispensing of Alfacalcidol and Fat Emulsion Mixture (4°C)

● : 1α(OH)D<sub>3</sub> (Prescription bottle, cold place)  
 ○ : 1α(OH)D<sub>3</sub> (Prescription bottle, dark-cold place)  
 ■ : Lipo-1α(OH)D<sub>3</sub> (Prescription bottle, cold place)  
 □ : Lipo-1α(OH)D<sub>3</sub> (Prescription bottle, dark-cold place)

#### ついて

脂肪乳剤とアルファカルシドールの混合物が脂肪乳剤のもつ遮光効果のため、アルファカルシドールの光安定性を高めることが明らかになったが、この混合物にはもう一つの利点がある。それはアルファロール液がMCTを溶剤としているため、スポイド内に液が残りやすい欠点があり、それ

を混合物が補うことができることである。Table 3に示すようにアルファロール液では1 mlを注意深く液が残らないように測り取っても平均で0.93955gしか回収できない。1 ml用注射器を用いればこの点は少し改良できるが、それでも約0.96gにまでにはしかならない。一方、脂肪乳剤との混合物は回収がしやすく平均0.99630gで、し

Table 3. Measuring of Alfacalcidol Solution and Its Fat Emulsion

	Alfalol solution			Mixture
	bottle nipple	glass syringe	dispo. syringe	bottle nipple
Mean	0.93955	0.95786	0.95658	0.99630
S.D.	0.01184	0.00878	0.01395	0.01149
C.V.	1.25986	0.91704	1.45813	1.15326
Maximum	0.95990	0.98180	0.97970	1.01795
Minimum	0.91630	0.94680	0.93750	0.96545

n=20

かも一度の排出でスポイドにはほとんど残らなかった。以上より、脂肪乳剤との混合物はこれらの点では現製品よりも優れていると思われる。しかし、この混合物の吸収率や代謝速度については検討していないので、これは今後の課題であるといえる。

### 結 論

アルファカルシドール液剤であるアルファロール液は通常の半透明の投薬瓶では光に対する安定性に問題がある。室内蛍光灯下でも約1週間でかなり含有量の低下が認められるので、患者にこの薬を交付するときは遮光の必要性を伝えるべきである。当院では実験に用いた遮光袋を使用しており、これにより光による分解を防ぐことができることも明らかになった。

また、注用脂肪乳剤は経口投与にも用いられている<sup>7)</sup>ので脂肪乳剤との混合物を調製することを試みた。これによりアルファカルシドールの光に対する安定性が増し、しかもスポイドを用いての

秤量がより正確に行うことができる利点も見いだされた。このことは光に不安定な物質の製剤化にも役立つ方法であり、今後様々な物質に応用できるとと思われる。しかし、脂肪乳剤との混合物の吸収・代謝はアルファカルシドールがごく微量なため、現在のところ適当な定量方法がなく検討できなかった。また、長期安定性についても検討していないため、これらはこれからの課題である。

### 引用文献

- 1) リプルインタビューフォーム (1988).
- 2) 倉富玲子, 星野尚子, 松本直人, 大島和夫, 小松原康義, 町島 啓, 日本薬学会第109年会講演要旨集II, 15 (1989).
- 3) イントラリポス インタビューフォーム (1987).
- 4) 古田知由, 西川三喜男, 川影逸郎, 藤井喜一郎, JJSHP, 28, 191-194 (1992).
- 5) 吉田澄江, 医薬品研究, 22, 805-811 (1991).
- 6) “化学大辞典”, 共立出版, 1978, I-972.
- 7) 平井慶徳, 長谷川史郎, 真田 裕, 中川敏行, 郡谷正夫, 土岐 彰, 滝浪 真, 駿河敬次郎, 小児外科, 16, 211-219 (1984).