

ニトロプルシッドナトリウム注射液の安定性

薬剤部 長谷川 真理
川 根 令子
西 川 雍子
竹 内 博

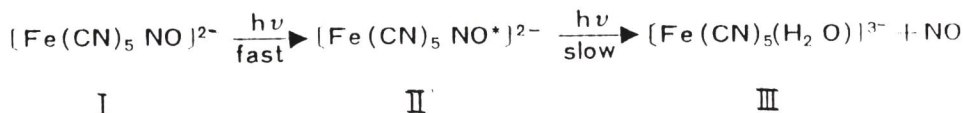
はじめに

ニトロプルシッドナトリウム（以下 SNP）は、自律神経系を介さず血管平滑筋に直接作用し、血管を拡張させる薬物で、心筋梗塞、うっ血性心不全の治療¹⁾や、脳動脈瘤直達手術時の降圧剤として用いられ²⁾ 当院でも手術中の低血圧維持のために使われて

いる。しかしこの注射液は現在市販されておらず、当院ではこの 1%注射液を院内製剤として調製している。

SNP は光に対して不安定とされ、水溶液中で光分解を行い失活する。(式 1) このため、保存には注意が必要であるが、この保存方法を種々に変え安定性を調べた。

式 1 ニトロプルシッドの光分解反応式



方 法

1. 1%SNP 注射液の安定性

試薬特級ニトロプルシッドナトリウム二水和物を注射用蒸留水に溶解し、1%水溶液を作り、条件を変えて保存し、経済的に吸光度を測定した。

遮光条件を 1. 透明バイアル瓶（遮光なし）、2. 褐色バイアル瓶、3. アルミホイルで覆ったバイアル瓶とした。温度条件を 1. 室温保存（27 度）、2. 冷所保存（8 度）とした。測定間隔を溶解時、2 日後、および 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 週間後とした。

2. 0.05%SNP の安定性

1%SNP は使用の際、生理食塩水または 5%ブドウ糖で 0.05%に希釈し点滴静注される。この点滴に使用する時と同じ濃度にして、1%SNP の時と同様の遮光条件で室温に 24 時間保存し、波長 394 nm における吸光度を測定した。

結 果

1. 1%SNP の吸収曲線の変化

遮光をしなかったものは、吸収曲線に大きな変化が見られた。(図 1、2) Frank ら³⁾によれば、波長 394 nm での吸収の増加が式 1 における分解生成物 II の増加を反映する、としている。また 700 nm 付近での吸収の増加は、分解生成物 III の出現を反映していると見られ、光分解反応が進行していることが認められる。700 nm での吸収が増加し始めるのと同時に、溶液の外観が赤褐色から黄色、さらに緑色へと変化していった。

またこの条件下では温度条件の違いによる差が大きく、室温保存のものは冷所保存のものより吸収の増加が速く、また大きい。外観も、冷所のものは 4 週間めまで変化がなかったが、室温に置いたものは 3 日めから色調に変化が認められ、700 nm での吸収の増加も同時に起こっている。

遮光をして保存した時の吸収曲線は、遮光しなかったものに比べると経時的な変動は小さく、ニト

ロブリスッドの分解が防がれていることがわかる。

(図3) 褐色バイアル瓶よりも、アルミホイルによる完全な遮光の方がより安定であることが認められた。また、これらの遮光条件下では、温度条件の違いによる差は認められず、冷所保存の時の吸収曲線も室温のものとはほぼ一致した。

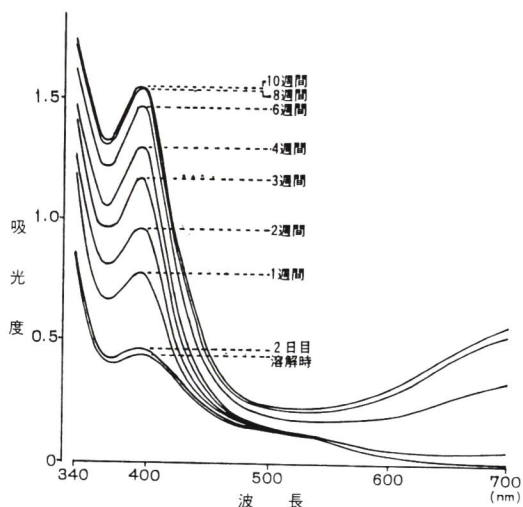


図1 1%ニトロプルシッドナトリウム液の吸収曲線の変化(透明バイアル瓶・冷所保存)

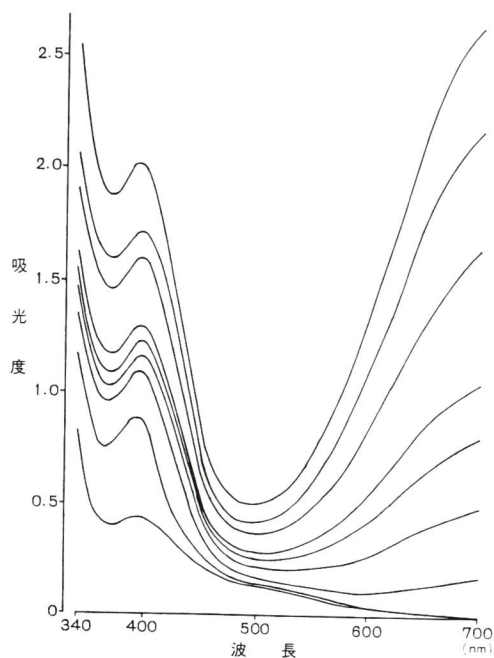


図2 1%ニトロプルシッドナトリウム液の吸収曲線の変化(透明バイアル瓶・室温保存)

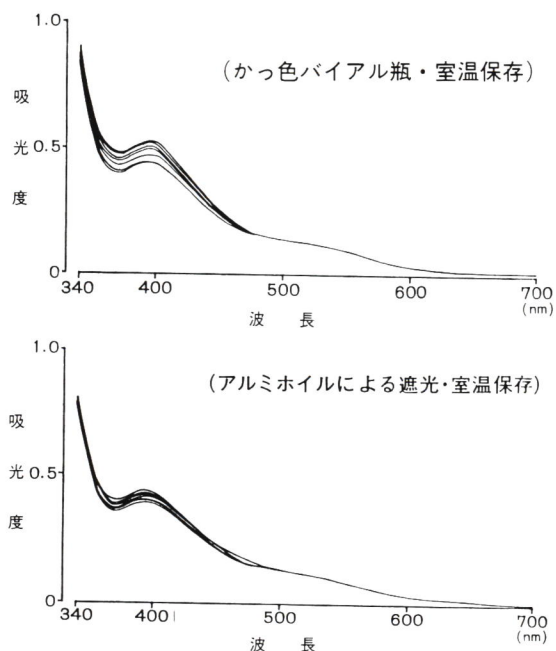


図3 1%ニトロプルシッドナトリウム液の吸収曲線の変化

2. 10週間保存後の吸収曲線

それぞれの条件による10週間保存後の吸収曲線を比較した。(図4) 吸光度が最も大きく上昇しているのが遮光をしないで室温に保存したものである。同様に冷所に保存したものも大きな上昇はあるものの、室温保存のものよりは有意に小さかった。

遮光を施したものでは、褐色瓶のものはアルミホイルで遮光したもの比べると有意に上昇していたが、それぞれの遮光条件下での温度条件の違いによる差は認められなかった。

3. 0.05% SNP 液の吸光度の変化

点滴用に希釈した SNP の 394 nm における吸光度から、分解生成物の増加のようすを比較した。(図5) 遮光をしなかったものはただちに吸収の上昇が始まり、短時間のうちに光分解が進行していることがわかる。遮光をしたものではいずれも有意な変化はなく、遮光方法、溶媒の違いによる差も認められなかった。

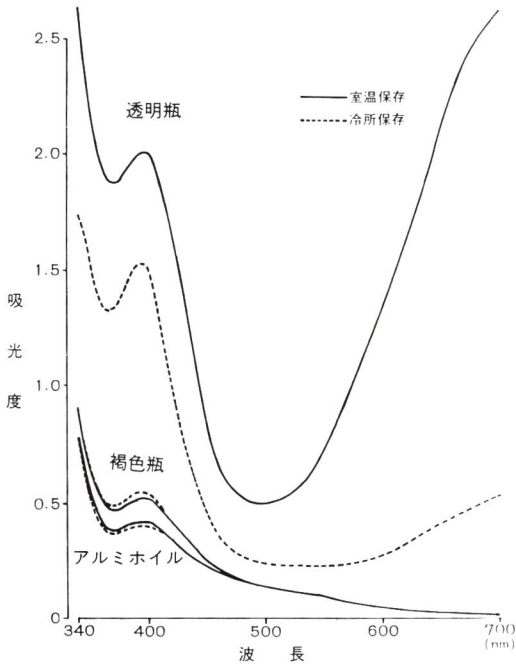


図4 10週間保存した1%ニトロプルシッドナトリウム液の吸収曲線

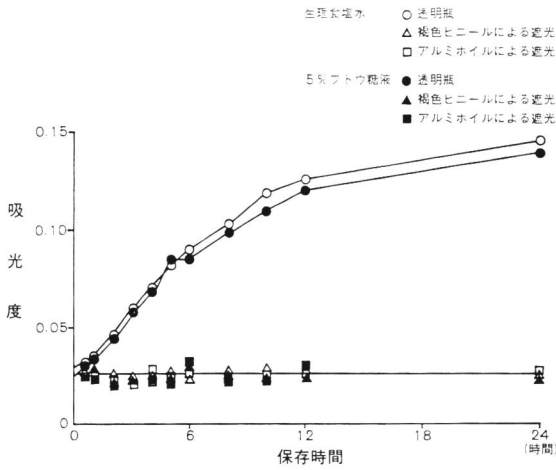


図5 0.05%ニトロプルシッドナトリウム液の394nmにおける吸光度の変化

4. SNPの残存率

Frankらの報告による方法で、394 nmでの吸光度からSNPの残存率を算出し、その変動を比較した。1%SNPでは、遮光をしなかったものの残存率は4週間後には約50%になり、その後も下降してゆ

く。褐色瓶のものは6週間めまでは有意な変化はないが、10週間後には94%に減少していた。アルミホイルで遮光したものは10週間めまで減少はなかった。(図6)

0.05%SNPでは、遮光をしなかったものは、5%ブドウ糖では4時間、生理食塩水では5時間で残存率50%に減少し、1%SNPよりも急激に光分解反応が進行することがわかった。遮光をしたものでは、24時間後の残存率は99%から100%と安定であることが示された。(図7)

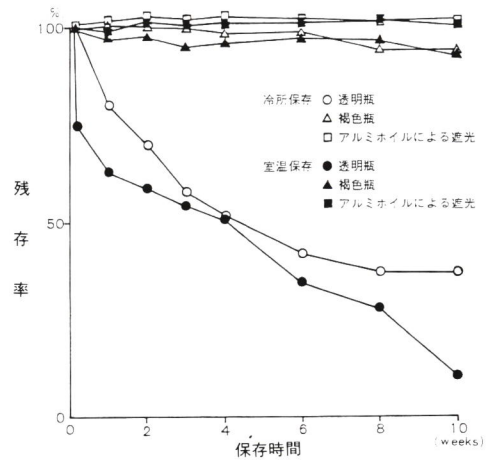


図6 ニトロプルシッドナトリウムの残存率

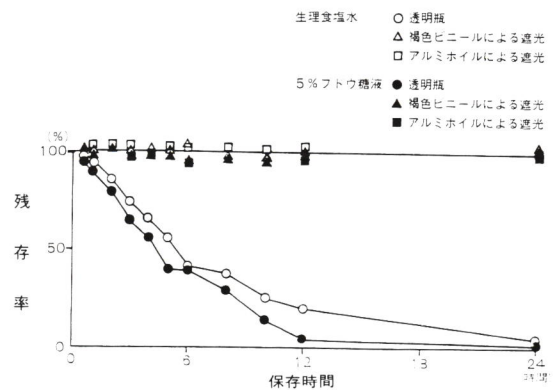


図7 0.05%ニトロプルシッドナトリウム液中の残存率

考 察

SNP は光に対して非常に不安定で、光分解反応により生成する分解物は危険な CN 化物であり、この反応が起こらないように保存しなくてはならない。

遮光をしない状態で保存すると、短時間のうちに分解反応が進行してしまうが、光を遮断すれば長時間安定に保存できる。したがって調製時にもできる限り光を照射しないことが重要である。

光分解反応の進行には、保存温度の違いによる差がみられた。冷所に保存したものの方が反応の進行が遅かったことから、保存温度も安定性を保つ要素のひとつであると言える。

また長期間保存してみると、褐色瓶のみによる遮光では分解反応が起こり始めることがわかった。この注射液の望ましい保存方法は、光を完全に遮断し、冷所に置くことである。

点滴に使用する手術中、手術後の 24 時間以内の時間であれば、IVH 用の遮光ビニールバックで安定に保存できるが、希釈液は特に分解が起こりやすい状態であるため、すみやかに遮光状態にするよう配慮が必要である。

結 語

1. SNP 注射液は光に対して不安定であり、遮光をしないで保存した時、急速に分解し失活する。この条件下では、冷所保存のものは室温保存のものよりも反応の進行は小さい。

2. 遮光して保存した SNP 注射液は安定であり、この時、保存温度による違いは認められないが、アルミホイルによる完全な遮光は褐色瓶による遮光よりも有意に高い安定性を示した。

3. 点滴用に希釈した SNP は、希釈前よりも短時間で光分解が起こるが、褐色ビニールまたはアルミホイルで遮光することにより 24 時間安定に保つことができる。

本論文の要旨は、第 25 回赤十字社医学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 河原崎貴伯他：ニトロプルシッドナトリウム注射液の安定性と遮光方法の検討，医薬ジャーナル 18(3)：445—447，1982.
- 2) 増澤紀男：Sodium Nitroprusside と脳動脈瘤直達手術，診療と新薬 13(8)：235—237，1976
- 3) Frank M.J. et al. : Spectrophotometric Determination of Sodium Nitro Prusside and Its Photodegradation Products. J. Pharm. Science, 65(1)：44—48, 1976.