

## レボドパと酸化マグネシウム



先日、知り合いの薬剤師から「ネオドパストン錠®とマグミット錠®を1包化してはいけないのはなぜか?」という質問がありました。ネット検索ではネオドパストンの成分レボドパがマグミットによるアルカリ性で分解されるため、簡易懸濁はダメで、両者を一包化して内服する場合は別包にして少し時間をずらせばよいとの報告が散見されます。今回は配合変化の話になります。

### 1) 散剤での配合変化

現場を離れて久しいので質問された直後は何を聞かれたのか?と戸惑ってしまいましたがドパストン散®(レボドパの散剤)と酸化マグネシウム(カマ)の粉同士は配合変化を起こすので別に調剤するとおぼろげに思い出し、日本薬剤師会編「調剤業務指針第五版(1999年)」を見ると、この2剤は組み合わせ散剤にする(つまり別包)という記載が見られました。一般論ですが、散剤同士を直接ふれあわせると特に湿った場合に反応が起こりやすくなるわけです。錠剤の潰しで混ぜ合わすのは散剤と同様に接触チャンスを増やすためダメですし、簡易懸濁法で錠剤を水で懸濁化した場合もさらに反応しやすい状態をつくるのでダメです。では今回のように錠剤同士を一包化する場合はどうでしょうか?

2剤ともコーティングされていない素錠なので、1包の中でこすれ合ううちに周囲にある湿気を吸い込んで反応してしまう可能性を否定できませんから、長期保管するような場合は別包にした方が良いと思われます。では、別包にした2剤を同時に服用するのはどうでしょうか?

### 2) レボドパの酸性とアルカリ性での安定性

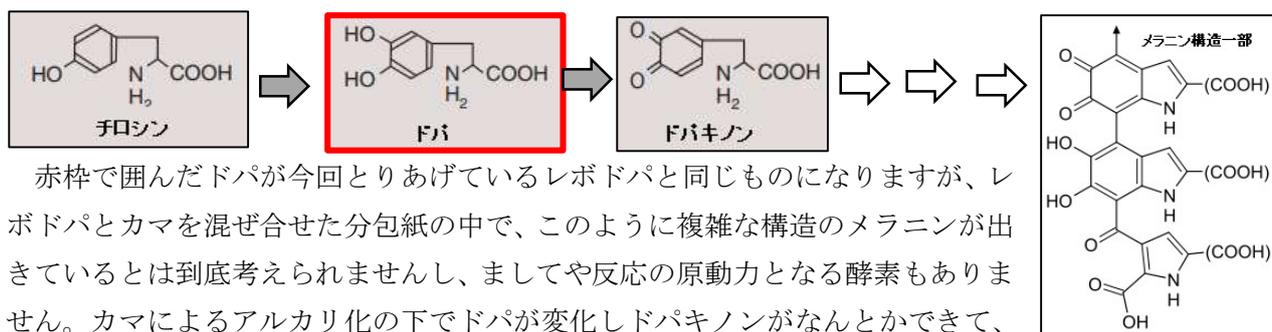
そもそもレボドパはアルカリでどのように分解されるのでしょうか?そこでレボドパの注射薬であるドパストン注射®のインタビューフォームから pH 移動試験の結果を見てみました(右表)。0.1Nの塩酸液(A)と0.1N水酸化ナトリウム液(B)を10mLまで滴定して色変化や沈殿をみる試験ですが、(A)酸性液は10mLまで入れても変化がなかったのに対して、(B)アルカリ

規格 pH域	試料 pH	試料量 mL	1/10mol/L HCl(A) 1/10mol/L NaOH(B) mL	最終 pH または 変化点 pH	移動 指数	変化 所見
2.5~4.5	3.3	1アンプル (10mL)	(A) 10.0	1.4	1.9	変化なし
			(B) 1.55	9.4	6.1	微黄色→ 褐色

液では1.55mLしか入れていないのにpH9.4で無色から微黄~褐色に着色したことが分かります。この結果をうけて「アルカリ性注射剤との混合には注意を要する」としています。さらに安定性試験の項目では「pH8、37°C、24時間でわずかに分解物を認める」とありますのでレボドパは酸性条件では安定でアルカリ性条件では分解されると言えるのですが褐色系の分解物が何かまでの記載はありません。またレボドパの飽和水溶液の液性はpH5.0~6.5でやや酸性です(製品はpH調整剤配合でかなり酸性)。

レボドパ製剤の「その他の副作用」として「痰・口腔内粘膜・汗・尿・便などの変色(黒色など)」がよく知られているところですが、私自身は黒っぽい汗がでたという患者さんは知っていますが例数自体は少なかつた記憶しかありません。この黒っぽい色素はレボドパがメラニン様色素へと変化したものと言われています。本ニュース270号でも記載しましたが、お肌のシミの素になるメラニン色素の合成は次のような複雑な工程(次図)をたどると言われています。

ケラチノサイト(角化細胞)が紫外線などの刺激をうける⇒ケラチノサイトからプラスミンが分泌される⇒プラスミンはメラノサイト(メラニン産生細胞)を活性化しチロシナーゼを分泌する⇒チロシナーゼはチロシンをドパに変化させ、さらにドパキノンへ変化させる⇒ここからは非酵素的に反応が進みドパクロム⇒インドールキノン⇒さらに複雑な反応をへて重合体である黒褐色物質メラニンとなる。



赤枠で囲んだドパが今回とりあげているレボドパと同じものになりますが、レボドパとカマを混ぜ合わせた分包紙の中で、このように複雑な構造のメラニンが出ていたとは到底考えられませんし、ましてや反応の原動力となる酵素もありません。カマによるアルカリ化の下でドパが変化しドパキノンがなんとかできて、その先で非酵素的になんらかのキノン系の着色小分子反応物ができて終わりではないかと思われます。ちなみにパーキンソン病治療薬のレボドパは、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)によるドパミンへの別コースの変換が必要なのでドパキノンが生じてしまつては薬効にはつながりません。

### 3) そもそも酸化マグネシウムのアルカリ性とは？(ここから薬学的空想話が入ってきます)

酸化マグネシウム(MgO)は水に難溶性の物質ですから、水に溶けて直接アルカリ性を示すとは思えません。従って一包化でレボドパと同居させ湿つけたとしても実際に影響が出そうなアルカリ性を示すかどうか疑問です。では酸化マグネシウムはどのような条件で溶けやすくなるのでしょうか？単なる湿気だけでは溶けにくくても胃酸(つまり塩酸:HCl)なら容易に溶けます。溶けるというより解離して、次のような反応がおけると想定できます。  $MgO + 2HCl \rightarrow MgCl_2 + H_2O$

酸性を示す塩酸の  $H^+$ が水( $H_2O$ )に変化して胃内の  $H^+$ が少なくなることで胃酸が中和されます。つまり胃内がアルカリ化される方向になるのですが、強力な胃酸分泌抑制剤として知られるボノプラザンの pH  $\geq 5$ HTR(1日のうち胃内 pHを5以上に保てる時間割合)が73.2%です。たかがカマ(と言つては失礼ですが)が、胃内の pHをレボドパが変化を起こす pH8まで胃内の液性を変化させるとは考えられません。

☛本当にカマが胃内をアルカリ性にするなら少なくなった胃内  $H^+$ を増やそうとして非酵素的にドパの OH基から脱  $H^+$ が起こりドパキノンに変換されるかもしれません(これは私の空想です)。

胃内で酸化マグネシウムが解離するのは胃酸があつてこそであり、その上で周囲をアルカリ性にするということが分かります。分包紙の中でネオドパストン®とマグミット®が反応するためには周辺に酸性の湿つけた条件が必要そうです。2)項で示したようにレボドパの水溶液はやや酸性を示すので湿つけるとレボドパ(RH)から解離したわずかな  $H^+$ がカマのアルカリ化を促しレボドパに影響を与える可能性はあります(空想式; $2RH \rightarrow 2R^- + 2H^+ \Rightarrow MgO + 2R^- + 2H^+ \Rightarrow MgR_2 + H_2O \Rightarrow$ 残RHのOH基が脱  $H^+$ されドパキノンへ...)。

### 4) 別分包にしたネオドパストン錠とマグミット錠を同時に飲むとどうなるか？

3)項で示したようにカマだけで胃内 pHをアルカリ性にまでもつてはいけないと思われますので同時にカマを飲んだとしてもレボドパに変化は起こらないと考えられます。しかしカマ分子の直近領域ではアルカリ化され(多分直ぐに希釈)、たまたま近くにきたレボドパが脱  $H^+$ されドパキノンに変化する可能性がまれにありそうです(マグミット®インタビューフォームの *in vitro*の胃腸薬の pH試験では pH9.6~9.8とあります)。それを防ぐ目的のためかどうか不明ですが、今回質問のあつた事例ではマグミット錠を別包にして食前投与に、ネオドパストン錠は食後投与にして時間をずらしていました。用心のためにそのような投与時間調整があつてもよいかもしれません。以上、錠剤の一包化では湿つけない限り相互反応は起こりくいように思われましたが昔から注意喚起されている組合わせであり一包化薬は調剤室からでた後はどのような環境に置かれるかわかりませんから別包にした方がよいでしょう。(終わり)