注射用セファピリンナトリウムの配合変化*1

後藤勝博, 宮下元樹, 加藤清治, 住谷貞春, 大石 元
斗南病院薬剤部*2

Incompatibility of Sodium Cefapirin Injection*1

KATUHIRO GOTO, MOTOKI MIYASHITA, SEIJI KATO,
SADAHARU SUMIYA, HAJIME OISHI
Pharmacy, Tonan Hospital*2

(Received December 5, 1980)

Incompatibility of sodium cefapirin (CEPR) with 22 kinds of commercial intravenous drip infusion solutions, 44 kinds of injections and clinically used mixed injections was studied. The stability of this product was examined with thin-layer chromatography, bioautography and bioassay. The results are as follows: The CEPR solution, a mixed injection not containing unfusion solution, generally reduces its potency and changes appearance with time. The clinically used CEPR solutions containing infusion solution remain stable for 6 hrs showing no change in appearance, pH and potency. Marked reduction in potency was, however, observed in 24 hrs in the CEPR solution containing amino acids or tathione (600mg).

前報¹⁾で注射用セファピリンナトリウム (Sodium Cefapirin, 以下 CEPR と略す) の安定性に関する基礎資料が得られたので, 当院で使用している市販輸液 22 種, 注射剤 44 種について混合試験を行い, 外観変化, pH の移動, 力価の変動, 分解産物の有無等を調べた。

また, 当院の病棟で実際に行われている混合注射液は, 輸液を含む処方が 70% 以上である。これら処方中に抗生物質製剤も多く処方されている。

今回, 実際に病棟で使用されている注射処方から CEPR を含む処方について, まず輸液中での CEPR の安定性, 次に輸液を除いた注射剤の配合における安定性を検討し, 輸液を含む実際処方 (3 種混合以上) について, その中での CEPR の力価および外観変化, pH の変動, 分解産物の有無等を調べ経時変化を観察した。一般的に輸液を除いた混合注射液で力価の低下が見られる場合でも, 輸液中ではこれらの変化は見られないか, あるいはきわめて少なくなることが観察されている。本実験でも同様の結果がみられた。

*1 本報を「実際処方による注射剤の配合変化」第 2 報とする。

*2 札幌市中央区北 1 条西 6 丁目; Nishi 6-chome, Kita 1-jho, Chuo-ku, Sapporo, 060 Japan

実験の部

1. 試料

CEPR は注射用セファトレキシル (1.0g 力価/Vial), Lot No. K6 M38 (日本ブリistol・ラボラトリー株式会社) を用い, 注射用蒸留水 10 ml に溶解し試料とした。これと混合試験に供した注射剤は, Table 1, 2 に示したように市販輸液 22 種, 注射剤 44 種である。

2. 配合試験

2-1. CEPR と各種輸液との配合変化

CEPR と輸液 1 V の配合による外観変化を観察, pH および力価を測定し残存率で示した。

2-2. CEPR と各種注射剤との配合変化

CEPR と注射剤 1A の配合による外観変化を観察し, pH および力価を測定し残存率で示した。

2-3. 実際処方に基づく配合変化

(1) 輸液以外の注射混液の配合変化

実際処方中, 輸液を除く注射剤各 1 A の混合 (3~6 種混合) による外観変化を観察し, pH および力価を測定し残存率で示した。

(2) 実際処方の混合による配合変化

実際処方に基づく注射剤, 輸液の配合による外観変化

を観察し、pH および力価を測定し残存率で示した。

2-4. 配合試験の条件

昭和48年薬学会の注射剤配合試験法基準²⁾に基づいて行い、温度は室温(20° ± 5°)、pH および残存力価測定、観察時間は配合直後、3時間、6時間、24時間に行った。

配合順序は国立病院薬剤共同研究班³⁾の方法に準じて行い、容量の多い注射剤から順に混合した。

3. 試験装置および測定方法

3-1. pH

東亜 pH Meter Model HM-5A を用い測定した。

3-2. TLC

プレートは Wakogel B-5 FM (厚さ 0.25 mm) を用い、Ethyl Acetate : Acetone : Acetic Acid : Water (5 : 2 : 1 : 1) を溶媒とし、展開後 UV ランプおよびヨウ素蒸気で検出した。

3-3. Bioautography

Toyo Paper No. 51A を用い、N-Butanol : Acetic Acid : Water (4 : 1 : 4) を溶媒とし、16時間展開後、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を試験菌として Bioauto-

gram を作製した。

3-4. 生物学的方法による力価の測定

前報¹⁾と同様に日本抗生物質医薬品基準⁴⁾に基づき、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を試験とする円筒平板法で測定した。残存率は表示量に対する力価の%で示した。

結果および考察

CEPR 水溶液と輸液剤および注射剤との配合による変化は、変化のあった注射液のみを Table 3 に示した。輸液剤との配合では、高濃度のアミノ酸製剤であるプロテアミン 12X で24時間後、外観変化はないが残存力価は84.9%で、わずかであるが力価低下が見られた。しかし他の輸液剤は、いずれも24時間、外観変化、pHの変動および力価低下もなく安定であった。

注射剤との配合変化は、アドナ、FOY、ソルコヘプシールで24時間以内に外観変化を呈したが、力価低下はなく、外観変化もないが、ネオフィリン、タチオン(100mg, 200mg)では24時間後約15%の力価低下が見られ、特にタチオン(600mg)では24時間後の残存力価は47.4%であった。しかし他の注射剤との配合による変化は、い

Table 1. Commercial Infusion Solutions Used in the Present Study

Brand name(ml)	Manufacturer	Lot No.
Dextrose 10% (500)	Otuka	3A822
Dextrose 5% (500)	"	5J774
Dextrose 5% (250)	"	5K774
EL1 (500)	Morishita	DC06AI
EL2 (500)	"	A80H8
EL2 (100)	"	RG27A
EL3 (500)	"	BB21AI
ES-Polytamin D (500)	Daigo Nutritive	EE110
Fuructlact (500)	Taiho	6L37
Furucton 10% (500)	"	K6M38
Ispol S (500)	Daigo Nutritive	DH090
Katon 5% (500)	Chugai	A3J004BJ
Klinit 5% (500)	Eisai	4L88
Kylit 10% (500)	Taiho	3K84
Kylit 5% (300)	"	4K38
Lactec (500)	Otuka	3F77
Lactec G (500)	"	8A9500
Martos 10 (500)	Tanabe	6L700
Moriamin-S strong (200)	Morishita	BH29AI
Normal Salin (500)	Otuka	3D78
Proteamin XT (500)	Tanabe	クIサ04 C
Proteamin 12X (200)	"	ヤ350460

Table 2. Commercial Injections Used in the Present Study

Brand name	Contained Amount	Manufacturer	Lot No.
Adona	100mg/20ml	Tanabe	7307
Alinamin F	50mg/20ml	Takeda	LP955
Alinamin F	5 mg/ml	"	S081
Aspara K	1.712 g/10ml	Tanabe	DV000660
Beston	50mg/20ml	"	79E13
Bisulase	10mg/ml	Toa Eiyokagaku	ES25
Conclyte K	1.1491 g/20ml	Green Cross	047RU
Cynapan	500mg/2 ml	Morishita	AH19A
Decadron	8 mg/2 ml	Nippon Merk-Banyu	C858K
Dextrose	10 g/20ml	Daiichi	0931TIA
Dextrose	4 g/20ml	"	0427TKU
Digilanogen C	0.4 g/2 ml	Fujisawa	8850
FOY*	100mg/Vi	Ono	F4044A
Hepacarin	5000iu/ml	Eisai	A0600X
Kylit	4 g/20ml	Taiho	6L83
Katon	4 g/20ml	Chugai	E31001BJ
Kaytwo	10mg/ml	Eisai	A2IkJ
Lasix	20mg/2 ml	Hechst Japan	34H436
Metabolin G	10mg/ml	Takeda	S176
Neolamin 3B	10ml	Nippon Kayaku	186703
Normal Saline	20ml	Daiichi	2K72
Neophylin	250mg/10ml	Eisai	AO1K6
Neophylin M	300mg/2 ml	"	D191B
Nicholin	100mg/2 ml	Takeda	OHQSADL
Pantol	100mg/ml	Toa Eiyokagaku	EN42
Pantosin	200mg/2 ml	Daiichi	1067TCX
Predonine	20mg/ml	Shionogi	MF01
Primperan	10mg/2 ml	Fujisawa	0685TK2
Pyrolase**	50mg/A	Chugai	E4K806NL
Pyrolase**	20mg/A	"	E6B140D
Pyrolase**	10mg/A	"	CC269
Redisol	1000 g/ml	Nippon Merk-Banyu	C2I8J
Saxizon**	100mg/A	Nippon Kayaku	30272
Sodium Heparin	5000iu/5 ml	Takeda	2GA
Solcohepsyl	100mg/2 ml	Funai	403511
Solu-cortef	100mg/2 ml	Japan Upjohn	V2911
Tathion**	600mg/Vi	Yamanouthi	HKM90
Tathion**	200mg/A	"	DCD14
Tathion**	100mg/A	"	BKB167
Viscon	5 ml	"	K6M38
Viscorin	500mg/2 ml	Daiichi	0685TK2
Viscorin	100mg/ml	"	0557TBY
Vitamedin***	Vi	Sankyo	P83143K
Vitaneurin***	Vi	Takeda	OPY078

* : 1 Vial dissolve in distilled water 5ml.

** : 1 Ampule or 1 Vial dissolve in appended solution.

*** : 1 Vial dissolve in distilled water 10ml.

A : Ampule, Vi : Vial

ずれも 24 時間安定であった。

CEPR 水溶液はタチオン (600mg) との配合で 24 時間後著しい力価低下を生じたが、これらの濃度との関係を調べるために、100mg/ml~600mg/10ml のタチオン溶液を作り、また液性との関係を調べるため HCl 酸性および NaOH アルカリ性にし、混合 24 時間後の CEPR の残存力価、Bioautogram および TLC で調べた結果を Fig. 1 に示した。CEPR の力価はタチオンの濃度

例して低下し、また酸性液に比しアルカリ液の力価低下は著しかった。

Bioautogram による抗菌活性のスポットは変化ないが、TLC ではタチオンの濃度が 200 mg 以上で Rf 値 7.7 に新しいスポットが生じた。

Fig. 2 は CEPR 水溶液との配合で力価低下を生じたプロテアミン 12X (200 ml) およびタチオン (600 mg) と、他のセファロsporin 系抗生物質である Sodium

Table 3. Stability of CEPR Tested in Several Infusion Solutions and Several Injections

Name of Injection (total liquid measure ml)	Appearance	Test Item	0h	3h	6h	24h	Remarks
Infusion solution Proteamin 12X (210)	Pa-Ye	pH	6.22	6.20	6.12	6.10	
		RP	99.8	98.6	97.9	84.9	
Injection Adona 100m (30)	Re-Br	pH	6.66	6.58	6.58	6.38	24h
		RP	97.1	96.5	96.0	89.5	d-co
FOY (15)	Wh-T	pH	6.82	6.65	6.55	6.48	0h Wh-T
		RP	99.3	97.9	95.5	88.2	24h P
Neophylin (20)	Pa-Ye	pH	8.82	7.90	7.68	7.52	
		RP	97.6	90.6	90.0	84.5	
Solcohepsyl (12)	Ye	pH	7.28	7.14	7.04	6.80	24h
		RP	95.4	95.1	95.0	90.7	d-co
Tathion 600mg (21)	Pa-Ye	pH	7.20	6.98	6.62	6.42	
		RP	96.3	93.5	88.6	47.4	
Tathion 200mg (13)	Pa-Ye	pH	7.00	6.80	6.54	6.50	
		RP	97.5	94.9	92.9	85.0	
Tathion 100mg (12)	Pa-Ye	pH	7.28	7.12	6.96	6.78	
		RP	98.4	96.6	95.8	86.1	

FOY: 1 Ampule (100mg) dissolve in distilled water 5ml.

RP: Residual Potency(%), Pa-Ye: Pale Yellow, Re-Br: Reddish Brown, Ye: Yellow,

Wh-T: White Turbidity, P: Precipitation, d-co: deepend colour

Bioautogram Paper (Toyo paper No.51A) Solvent N-Butanol:Acetic acid:Water (4:1:4)

Test Organism: Bacillus subtilis ATCC6633

TLC: Medium (Wakogel B5FM) Solvent Ethylacetate:Acetic acid:Water (5:2:1:1)

Detection: Short wave $\odot$, $\odot$ vapor $\ominus$

S: CEPR (Sodium Cefapirin), Ta: Tathion, 1: $\blacktriangle$ Ta (100mg) + CEPR (1.0g)

2: $\bullet$ Ta (200mg) + CEPR (1.0g), 3: $\circ$ Ta (400mg) + CEPR (1.0g),

4: $\triangle$ Ta (600mg) + CEPR (1.0g), 5: $\square$ Ta (200mg) + CEPR (1.0g/HCl),

5: $\blacksquare$ Ta (200mg) + CEPR (1.0g/NaOH), (total liquid measure: 20ml)

Fig. 1. Stability of CEPR in Tathion Injection

Ceftezol (以下 CTZ と略す) 水溶液を混合し, 5°, 20°, 37° に保存したのち, 直後~24時間の CTZ の残存力価を CEPR と比較して示しているが, プロテアミン 12X との配合では, CTZ 水溶液はいずれの条件でも 24 時間力価低下はないが, CEPR 水溶液では 24 時間後の残存力価は 5° で 96.1%, 20° で 85.0%, 37° では

66.5% であり, 20°, 37° で力価低下が生じた.

タチオン (600 mg) との配合による 24 時間の残存力価は, CTZ 水溶液で, 5° では 94.6%, 20° では 92.8% 37° では 83.4% であったが, CEPR 水溶液は, 5° で 73.3%, 20° で 50.3%, 37° で 33.3% であり, CEPR 水溶液は著しい力価低下が起こった.

CEPR: Sodium Cefapirin (1.0g dissolve in distilled water 10ml)
 CTZ: Sodium Ceftazidime (1.0g dissolve in distilled water 10ml)
 Tathion: (600mg dissolve in distilled water 10ml)

Fig. 2. Stability of Cephalosporins in Proteamin 12X and Tathion

Fig. 3. Stability of CEPR in Amino Acid Solution

Table 4. Stability of CEPR in Injection Admixtures

Name of Injection (total liquid measure ml)	Appearance	Test Item	0h	3h	6h	24h	Remarks
3-kinds							
VB-1 10mg	V-C 100mg (12)	Pa-Ye	pH 7.18	7.19	7.18	7.24	
CEPR 1.0g		RP	102.4	101.9	100.7	99.3	
4-kinds							
Vitamedin	V-C 500mg	Pi	pH 6.12	6.12	6.18	6.22	
Pantosin	CEPR 1.0g (24)	RP	99.7	97.2	97.7	100.5	
Pantosin	Neophylin-M	Pa-Ye	pH 6.86	6.78	6.76	6.65	
Decadron 8mg	CEPR 1.0g (16)	RP	100.0	90.9	90.7	89.5	
5-kinds							
Vitamedin	Cynapan	Pi	pH 6.20	6.30	6.36	6.34	
Primperan	V-C 500mg (26)	RP	101.2	99.9	98.0	94.8	
CEPR 1.0g							
6-kinds							
Adona 100mg	Aspara K	Re-Br	pH 6.90	6.95	6.98	6.91	24h
VC 500mg	VB-1 10mg	RP	97.6	96.0	94.5	88.1	d-co
VB-2 10mg	CEPR 1.0g (44)						

VB-1: Metabolin G 10mg, VB-2: Bisulase 10mg, VC: Viscorin 100mg, 500mg,
 Vitamedin: 1 Ampl dissolve in distilled water
 RP: Residual Potency(%), Pa-Ye: Pale Yellow, Pi: Pink
 Re-Br: Reddish Brown, d-co: depend colour

また、タチオンが γ -L-glutamyl-L-cysteinyl-glycine であることから、Glutamic Acid, Cystein および Glycine の各 0.05 M 溶液を作り、この溶液と CEPR 水溶液の

配合 (1:1) による残存力価の測定結果は Fig.3 に示したように、24時間、力価低下もなく安定であった。

Table 5. Stability of CEPR in I. V. Admixtures

Name of Injection (total liquid measure ml)		Appearance	Test Item	0h	3h	6h	24h
3-kinds							
5%Dextros CEPR 2.0g	Neophylin-M 2 (524)	Pa-Ye	pH RP	6.78 100.1	6.66 99.5	6.62 99.3	6.62 99.4
5%Dextros CEPR 2.0g	VB-1 20mg (522)	Pa-Ye	pH RP	6.68 9.95	6.54 99.0	6.52 100.3	6.30 100.5
10%Furucton CEPR 1.0g	VC 500mg (512)	Pa-Ye	pH RP	5.70 99.4	5.74 98.1	5.96 96.3	5.88 93.2
4-kinds							
10%Dextros VC200mg	VB-1 20mg CEPR 1.0g (514)	Pa-Ye	pH RP	6.22 99.0	6.22 100.2	6.06 100.0	6.16 99.2
10%Kylit VC200mg	VB-1 20mg CEPR 1.0g (514)	Pa-Ye	pH RP	6.32 98.9	6.30 100.6	6.10 100.5	6.25 96.7
5-kinds							
10%Furucton Pantosin CEPR 1.0g	Vitamedin VC 500mg (524)	Pa-Pi	pH RP	5.52 99.2	5.50 99.6	5.46 99.9	5.56 100.0
EL3 Neophylin-M CEPR 1.0g	Pantosin 5 Decadron 4mg (523)	Pa-Ye	pH RP	5.50 100.3	5.52 100.7	5.54 100.3	5.54 99.1
6-kinds							
Lactec Cynapan VC 500mg	Vitamedin Primperan CEPR 1.0g (526)	Pa-Pi	pH RP	6.14 103.2	6.14 99.0	6.20 98.9	6.20 94.8
Lactec G Cynapan VC 500mg	Vitamedin Primperan CEPR 1.0g (526)	Pa-Pi	pH RP	6.10 99.1	6.10 98.2	6.16 97.0	6.18 93.2
5%Dextros Cynapan VC 500mg	Vitamedin Primperan CEPR 1.0g (526)	Pa-Pi	pH RP	5.80 101.4	5.80 97.9	5.82 97.2	5.90 94.0
7-kinds							
Normal Saline Aspara K 2 VB-1 20mg CEPR 2.0g	Adona 100mg VC 500mg VB-2 10mg (565)	Ye-Br	pH RP	6.62 99.2	6.65 97.3	6.62 96.5	6.40 95.3

VB-1 : Metabolin G 10mg, VB-2 : Bisulase 10mg, VC : Viscorin 500mg, 100mg

Vitamedin : 1 Ample dissolve in distilled water 10ml

RP : Residual Potency (%), Pa-Ye : Pale Yellow, Pa-Pi : Pale Pink,

Ye-Br : Yellowish Brown

実際処方から輸液剤を除いた注射混液は、Table 4 に示したように、アドナ (100 mg) を含む 6 種混合液で 24 時間後増色を呈したが、力価低下はなく、輸液剤を除

いた 3 種 ~ 6 種の注射混液は 24 時間力価低下はなかった。

これらに輸液の加わった実際処方例は Table 5 に示

したようであり、3種～7種混合液にて24時間、外観変化、pHの変動および力価低下もなく安定であった。

なお、小田ら⁵⁾の報告では、CEPRを含む処方では、25°では12時間以内に、37°では6時間以内に点滴を

完了しないとCEPRの有効性は得られないので、点滴開始前にCEPRを配合し十分の効果を期待することであると述べている。

また、2種混合で力価低下を呈したタチオン(600mg)

Table 6. Stability of CEPR in I.V. Admixtures

Name of Injection (total liquid measure ml)	Appearance	Test Item	0h	3h	6h	24h	
4-Kinds							
1) * Proteamin 12X VC 500mg	Tathion 600mg CEPR 1.0g (223)	Pa-Ye	pH RP	6.30 98.7	6.30 95.5	6.30 91.8	6.12 66.9
6-Kinds							
2) * Martors-10 Pantosin 5 VB-1 20mg	Tathion 600mg VC 500mg CEPR 1.0g (535)	Pa-Ye	pH RP	5.28 98.6	5.54 93.2	5.32 90.6	5.32 85.5
3) * Proteamin XT Pantosin 5 VB-1 20mg	Tathion 600mg VC 500mg CEPR 1.0g (535)	Pa-Ye	pH RP	6.00 98.6	6.10 91.5	6.10 88.6	6.00 79.0
4) * Proteamin 12X Pantosin 5 VB-1 20mg	Tathion 600mg VC 500mg CEPR 1.0g (535)	Pa-Ye	pH RP	6.24 99.0	6.26 90.7	6.26 88.6	6.16 65.7
5) * Martors-10 CEPR 1.0g (510)		Pa-Ye	pH RP	6.10 99.4	6.14 99.3	6.20 97.3	6.00 93.0
6) * Proteamin XT CEPR 1.0g (510)		Pa-Ye	pH RP	6.18 97.7	6.18 97.8	5.98 97.6	6.10 91.6
7) * Proteamin 12X CEPR 1.0g (210)		Pa-Ye	pH RP	6.22 99.8	6.20 98.6	6.12 97.9	6.10 84.9
8) * Tathion 600mg VC 500mg CEPR 1.0g (23)		Pa-Ye	pH RP	7.14 92.9	6.78 68.2	6.54 62.6	6.26 42.5
9) * Tathion 600mg Pantosin CV 500mg VB-1 10mg CEPR 1.0g (26)		Pa-Ye	pH RP	6.88 97.7	6.70 93.4	6.52 64.4	6.26 42.2

Tathion 600mg:1 Vial dissolve in appended solution, RP:Residual Potency (%), Pa-Ye:Pale Yellow, VB-1:Metabolin G 10mg, VC:Viscorin 500mg

を含む実際処方〔1〕～〔4〕〕、処方中の輸液〔5〕～〔7〕〕および処方中から輸液を除いた注射混液〔8〕、〔9〕〕をTable 6に示した。実際処方から輸液剤を除いた注射混液では、24時間後の外観変化、pHの変動はないが、残存力価は3種混合液〔8〕〕で42.5%、5種混合〔9〕〕で42.2%であるが、これに輸液剤〔5〕～〔7〕〕の加わった実際処方〔1〕～〔4〕〕では24時間後の外観変化、pHの変動はなく、残存率はベースとなる輸液がマルトス10〔2〕〕では85.5%、プロテアミンXT〔3〕〕では79.0%、プロテアミン12X〔4〕〕では65.7%であり、アミノ酸製剤をベースとする時は他の輸液剤に比し力価低下が著し

く、特にタチオン(600mg)を含む処方では、注射混液調製後はすみやかに点滴を始めるか、また一方の注射剤を側管注射するか、あるいは輸液が2種以上使用される場合は、CEPR水溶液をアミノ酸製剤、タチオン等からはなしてPiggyback法等で点滴を行うのが望ましいと思われる。

結 語

1. 輸液との配合では、アミノ酸製剤であるプロテアミン12Xで24時間後力価低下が見られた。
2. 注射剤との配合では、アドナ、FOY、ソルコヘ

プシールで24時間以内に外観変化を生じたが力価低下はなく、ネオフィリン、タチオン (100 mg, 200 mg) で24時間後力価低下が起こり、特にタチオン (600 mg) では著しい力価低下が生じた。

3. これら、輸液、注射剤を配合した実際処方では、6時間、外観変化、pHの変動および力価低下もなく安定であったが、タチオン (600mg) を含む処方では24時間後著しい力価低下が見られる。

参考文献

- 1) 後藤勝博, 宮下元樹, 加藤清治, 住谷貞春, 大石元: 病院薬学, 7, 231 (1981).
- 2) 幸保文治: 薬剤学, 33, 別冊付録, 63 (1973).
- 3) 昭和34年度厚生省国立病院薬剤共同研究班: 薬事新報, 第81号付録, 1960.
- 4) 厚生省薬務局監修: 日本抗生物質医薬品基準解説, 薬業時報社, 1974.
- 5) 小田 明, 渡辺雅則, 渡辺八重子, 白井 諒, 神田真吾: 新薬と臨床, 27 (5), 145~155 (1978).

肝機能賦活・催胆剤

(劇) **スルファレム[®]** 丸/錠

効能・効果

- ☑胆のう症 (胆のう炎, 胆石症, 胆道ジスキネジー), 急・慢性肝炎, 肝硬変における利胆
- ☑胆のう・胆道造影効果の増強

作用

催胆/尿素サイクル賦活/解毒機能亢進/コレステロール量調整

*添付文書をよく読んでご使用下さい

薬価基準収載品

提携 ラテマ社 (フランス)

扶桑薬品工業株式会社
大阪市東区道修町2丁目50番地