吸入療法における抗生剤の安定性^{*1}

村瀬勢津子, 竹内尚子, 吉山友二, 朝長文弥
北里大学病院薬剤部^{*2}

Stability of Antibiotics in Anemopathy^{*1}

SETSUKE MURASE, HISAKO TAKEUCHI, YUJI YOSHIYAMA,
and FUMIYA TOMONAGA
Pharmacy, Kitasato University Hospital^{*2}

(Received January 6, 1986)

Stability of six kinds of antibiotics in ultrasonic nebulization (UN) on admixture with and without Alevaire® was investigated in regard to change in appearance and pH, smell and residual antibiotic potency.

In this study, following commercially available injections were used: benzylpenicillin potassium (PC-G), Polymyxin B sulfate (PL), oxytetracycline (OTC), erythromycin lactobionate (EML), lincomycin hydrochloride (LCM) and amphotericin B (AMPH). The potency of PC-G and PL decreased 20 minutes after UN. The residual potency of PC-G, PL, OTC and AMPH in admixture with Alevaire decreased below 90% 20 minutes after UN. Especially, PC-G and PL potency showed a remarkable decrease. PL and EML showed a change in appearance in admixture with Alevaire. LCM produced a bad smell by UN.

It is concluded that UN should be avoided in the samples which showed a decrease in potency, change in appearance and produced a bad smell.

Keywords—antibiotics preparation; anemopathy; stability; ultrasonic nebulization; bad smell

はじめに

吸入療法は局所療法の一つとして近年注目を集め、特に超音波によるエアロゾル療法は安定性のよい微細粒子が比較的均一に得られることから、最近診療各科で繁用されるようになってきている。

実際の治療にあたっては患者の病態に応じて種々の薬剤が混合されて用いられているが、吸入剤の超音波による影響や配合剤による変化など十分に検討した上で使用されていないのが実状である。

そこで我々は吸入療法における各種薬剤の安定性について一連の実験を企画し、前報¹⁾で吸入療法に比較的よく

使用されている6種のアミノグリコシド系抗生剤について報告した。今回は、前報に引き続きベンジルペニシリンカリウム（以下 PC-G）、硫酸ポリミキシンB（以下 PL）、オキシテトラサイクリン（以下 OTC）、ラクトビオン酸エリスロマイシン（以下 EML）、リンコマイシン（以下 LCM）およびアムホテリシンB（以下 AMPH）の6種の抗生剤を選んだ。これら市販の抗生剤について、超音波ネブライザーによる影響および吸入に配合剤として広く用いられているアレベール®との配合変化試験も併せて検討したので報告する。

実験の部

1. 実験材料および方法

吸入療法に使用されている抗生剤すなわち、結晶ペニシリンGカリウム®（10万単位/V、以下 PC-G®）、ポリミキシンB®（50万単位/V、以下 PL®）、テラマイシン®（250mg/V、以下 OTC®）、エリスロシン®（300mg/V、以下 EML®）、リンコマイシン®（500mg/V、以下 LCM®）、アムホテリシンB®（10mg/V、以下 AMPH®）の6種の抗生剤を選んだ。これら市販の抗生剤について、超音波ネブライザーによる影響および吸入に配合剤として広く用いられているアレベール®との配合変化試験も併せて検討したので報告する。

^{*1} 本報を「吸入療法における各種薬剤の安定性に関する研究」の第2報とする。国際医用エアロゾルシンポジウム（東京、1984）で発表。

^{*2} 相模原市北里1丁目15-1; 15-1, Kitasato 1-cho-me, Sagamihara-shi, 228 Japan

V, 以下 EML®), リンコシン® (600mg/2ml/A, 以下 LCM®) およびファンギゾン® (50mg/V, 以下 AMPH®) の市販の注射剤をそれぞれ実験に供した. 用時溶解の注射剤は注射用蒸留水 (AMPH® は 5%ブドウ糖) を用い添付文書記載の濃度に調製して試料液とした.

前報と同様アレベール® を配合剤として用い, 試薬はすべて特級を使用した. また定量用の標品として各抗生剤の原末をそれぞれ製薬会社から提供を受け, 精製することなく使用した.

なお, 実験に用いた各抗生剤の規格および外観と pH などを一括して Table 1 に実験材料として示す.

吸入器は前報と同様ネスコウルトラソニックネブライザー MV-31N 型 (周波数, 1.68MHz, シャープ株式会社) を用い, 霧化量 5 の中間ダイヤルで使用した. また比較のためにコンプレッサーネブライザー (日商式, N 型) を対比させた (Fig. 1).

2. 各抗生剤とアレベール® の配合試験

各抗生剤の 1 回の吸入量すなわち, PC-G® 15ml (30 万単位), PL® 5 ml (50 万単位), OTC® 10ml (250mg), EML® 6 ml (300mg), LCM® 1 ml (300mg) および AMPH® 5 ml (25mg) を各々アレベール 2 ml に混合し, 混合試料液として実験に用いた. 混合試料液は 3 等分し, 4°, 20° および 30°C にそれぞれ保存した. これより配合直後, 3, 6, 24, 72 (3 日) および 168 時間 (7 日) 後にサンプリングし, pH の測定および外観変化の観察を行うとともに生物学的方法により抗生剤の力価を

測定した. なお, アレベールの代わりに蒸留水を加えたものを対照とした.

3. 各抗生剤とチロキサポール, グリセリンおよび炭酸水素ナトリウムとの配合試験

アレベール中の各成分すなわち, 0.125% チロキサポ

Fig. 1. Apparatus of Nebulization
(A) ultrasonic nebulizer
(B) compressor nebulizer

Table 1. Materials Investigated

Ingredients	Brand name	Amount	Appearance	pH
Benzylpenicillin potassium	Crystalline penicillin G potassium	10x10 ⁴ unit/5ml	pale yellow	5.6
Polymyxin B sulfate	Polymyxin B	50x10 ⁴ unit/5ml	pale yellow	6.0
Oxytetracycline	Terramycin	250mg/10ml	yellow	8.4
Erythromycin lactobionate	Erythrocin	300mg/6ml	colorless	6.8
Lincomycin hydrochloride	Lincocin	600mg/2ml	colorless	4.8
Amphotericin B	Fungizone	50mg/10ml ^{a)}	yellow	7.4
Tyloxapol	Alevaire	0.125%, 2ml	colorless	8.4

a) : 5% glucose for injection

ール, 5%グリセリンおよび2%炭酸水素ナトリウムを各々単独に調製し, その各 2ml と各抗生剤とを配合し 2.の方法に従って, 同様に行った。

4. 超音波による影響

配合試験の場合と同様に各抗生剤の1回の吸入量を各各吸入器の薬液槽にとり, 滅菌精製水を加えて全量 20ml とした各抗生剤の試験液 (以下 UN-C) を, また各抗生剤の1回量とアレベール 2 ml を薬液槽に入れ, さらに滅菌精製水を加えて全量 20ml とした各抗生剤の試験液 (以下 UN-A) を, それぞれ超音波ネブライザーで噴霧した。

噴霧開始直前, 3, 5, 10 および 20 分後の残液について, pH および各抗生剤の力価を各々測定するとともに噴霧開始20分後における外観および臭気についても併せて観察した。

なお, アレベールとの混合液をコンプレッサー式ネブライザーにより噴霧し (以下 CN-A), 噴霧開始 0, 5, 20分後の残液について同様に行った。

5. エリスロシン, アレベール® 配合の超音波噴霧後に生じた沈殿物の薄層クロマトグラフィー

4.と同様に操作して沈殿物を生じさせ, 十分に水洗いし乾燥したのち, メタノールに溶解させて試料液とし, EML® およびエリスロマイシン (以下 EM) と比較した。なお, クロマトグラフィーの条件は, シリカゲルプレート, 展開溶媒はクロロホルム: メタノール(4:1)を, また発色剤は10%硫酸をそれぞれ用いた。

6. 抗生剤の生物学的定量

各抗生剤の力価の測定は, 日本抗生物質医薬品基準²⁾に従い, 円筒平板法を準用した。

各抗生剤の常用標準液は, 阻止円直径がおよそ10~25

mm の範囲内に入る濃度すなわち, Table 2 に示した濃度に各々希釈調製した。これらの標準液を寒天平板上 4 個の円筒に入れ, もうひとつの円筒には標準濃度の範囲内に入るように希釈した試験液を入れ, 測定した。前報¹⁾と同様に1試料の測定に対して三枚の円筒平板を用い, 成績はその平均値で示した。

実験結果

1. 各抗生剤とアレベール® との配合試験

各抗生剤とアレベールとの混合液の pH と外観および抗生剤の残存力価を保存温度別, 経時的に観察し, 対照と比較した結果を Table 3, Fig. 2 および Fig. 3 に各々示した。

各抗生剤 (対照) の保存温度別の経時変化では, pH において PC-G® の酸性側へのシフトがみられた他はほとんど変化は認められなかった。また外観は OTC® の 20° および 30°C 保存での褐色への変化が認められたのみであった。力価では PL® および LCM® は安定であったが, その他は温度の影響がみられ, 特に PC-G® の 20° および 30°C 保存では 72 時間後に 8% および 0% であった。

次にアレベール配合液では, pH において PC-G® 以外の抗生剤で経時的にアルカリ性側へのシフトが認められた。また, 外観では EML® との混合で経時的に白濁から白色沈殿を析出した以外は, アレベールによる影響は認められなかった。

力価では, アレベールとの混合において, PC-G® は, 各保存温度ともに残存率90%以下となり, 特に 20° および 30°C 保存では 3 時間後から経時的に力価の低下がみられ, 168 時間後には残存率46%および 22% と非常に不安

Table 2. Concentration of Standard and Phosphate Buffer in Microbiological Assay

Antibiotics	Phosphate buffer		Concentrations of standard (u/ml or µg/ml)
	Concentrations	pH	
Penicillin GK	1%	6.1	5, 2.5, 1.25, 0.625
Polimyxin B	1%	6.1	400, 300, 200, 100
Terramycin	0.1M	4.5	25, 12.5, 6.25, 3.13
Erythrocin	0.1M	8.0	25, 12.5, 6.25, 3.13
Lincocin	0.1M	7.0	20, 10, 5, 2.5
Fungizone	0.1M	10.5	20, 10, 5, 2.5

Table 3. pH and Appearance of Antibiotics after Mixing with Water or Alevoire

Antibiotics	Temp.	Category	Hours after mixing with water						Hours after mixing with Alevoire					
			0	3	6	24	72	168	0	3	6	24	72	168
Penicillin GK		pH		6.3	6.2	5.7	5.3	4.7						
	4°	Appearance		→	→	→	→	→		8.5	8.6	8.8	8.6	8.6
		pH	6.9	6.1	5.8	4.4	4.2	4.2	8.1	8.7	8.8	8.7	8.5	8.3
	20°	Appearance	colorless	→	→	→	→	→	colorless	→	→	→	→	→
Polymyxin B		pH		6.0	4.4	4.1	4.3	4.2		8.7	8.4	8.6	8.4	7.3
	30°	Appearance		→	→	→	→	→		→	→	→	→	→
		pH		6.9	6.8	6.7	6.7	6.5		8.5	8.7	9.1	9.1	9.5
	4°	Appearance		→	→	→	→	→		→	→	→	→	→
Terramycin		pH		6.8	6.7	6.8	6.8	6.7	8.2	8.6	8.7	8.9	9.3	9.6
	20°	Appearance	colorless	→	→	→	→	→	colorless	→	→	→	→	→
		pH		6.7	6.7	6.9	6.8	6.8		8.6	8.9	9.5	9.7	10.0
	30°	Appearance		→	→	→	→	→		→	→	→	→	→
Erythrocin		pH		8.6	8.5	8.4	8.3	8.3		8.3	8.4	8.5	8.5	8.5
	4°	Appearance		→	→	→	→	→		→	→	→	→	→
		pH	8.5	8.5	8.4	8.4	8.4	8.4	8.2	8.5	8.6	8.6	8.6	8.6
	20°	Appearance	yellow	→	→	→	brown	→	yellow	→	→	→	brown	→
Lincocin		pH		8.5	8.5	8.4	8.3	8.5		8.5	8.5	8.6	8.9	8.9
	30°	Appearance		→	→	→	brown	→		→	→	→	brown	→
		pH		6.5	6.6	6.8	6.7	6.7		8.0	8.1	8.2	8.3	8.4
	4°	Appearance		→	→	→	→	→		→	→	→	→	→
Fungizone		pH		6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	7.8	8.0	8.2	8.3	8.3	8.3
	20°	Appearance	colorless	→	→	→	→	→	colorless	→	w.t.	→	w.p.	→
		pH		6.7	6.7	6.7	6.7	6.7		8.1	8.3	8.3	8.9	9.0
	30°	Appearance		→	→	→	→	→		w.t.w.p.	→	→	→	→
Lincocin		pH		5.3	5.3	5.5	5.5	5.5		8.1	8.3	8.4	8.5	8.6
	4°	Appearance		→	→	→	→	→		→	→	→	→	→
		pH	5.0	5.3	5.5	5.4	5.4	5.6	8.0	8.8	9.0	9.3	9.4	9.5
	20°	Appearance	colorless	→	→	→	→	→	colorless	→	→	→	→	→
Fungizone		pH		5.3	5.4	5.3	5.3	4.9		8.6	8.8	9.2	9.7	9.8
	30°	Appearance		→	→	→	→	→		→	→	→	→	→
		pH		7.4	7.4	7.6	7.5	7.5		8.7	8.9	9.0	9.2	10.0
	4°	Appearance		→	→	→	→	→		→	→	→	→	→
Fungizone		pH		7.5	7.4	7.6	7.6	7.8	8.4	8.8	9.1	9.2	9.4	9.8
	20°	Appearance	yellow	→	→	→	→	→	yellow	→	→	→	→	→
		pH		7.5	7.5	7.6	7.5	7.5		8.7	8.8	9.3	9.6	10.1
	30°	Appearance		→	→	→	→	→		→	→	→	→	→

pH and appearance were examined in one-dose of antibiotics mixed with 2ml of water or Alevoire, and then stored at 4°, 20° and 30°C, respectively.
w. t. : white turbidity, w. p. : white precipitate, → : same as before

Fig. 2. Residual Potency of Antibiotics at 4°, 20° and 30°C

One-dose volume of antibiotics was added to 2ml of sterilized water, the mixtures were stored at 4° (●), 20° (□) and 30°C (△), respectively. Residual potency was determined by microbiological assay.

定であった。

PL® は、対照の各保存温度とも、168時間後も残存率90%以上を示し安定であった。一方アレベールとの混合液では24時間後から各保存温度とも力価の低下がみられ、特に168時間後の30°C保存では残存率約50%と著

しい力価の低下を示した。

OTC® では、各保存温度とも経時的に力価の低下がみられ、168時間後の残存率は85~79%で安定性を欠いていた。

EML® は、3時間後よりいずれの保存温度でも力価の

Fig. 3. Residual Potency of Antibiotics after Mixing with Aleaire at 4°, 20° and 30°C
One-dose volume of antibiotics was mixed with 2ml of Aleaire, and then stored at 4° (●), 20° (□) and 30°C (△), respectively.

低下がみられ、168時間後の30°C保存における残存率は23%で対照の80%に比較して非常に不安定であった。

LCM®は、対照および混合ともに168時間後も残存率90%以上を示し、他の抗生剤に比較して安定であった。

また AMPH®は、いずれの保存温度でも対照に比較して経時的な力価の低下が早くなる傾向を示した。なお、各保存温度の168時間後における残存率は60%前後

であった (Fig 3)。

2. 抗生剤とチロキサポール、グリセリンおよび炭酸水素ナトリウムとの配合試験

アレベール中の各組成成分との配合試験の結果を、pHおよび外観について Table 4 に、力価について Fig. 4 にそれぞれ示した。

チロキサポールおよびグリセリンとの配合では、pH

Table 4. pH and Appearance of Antibiotics after Mixing with Components of Alevaire

Antibiotics	Components	Category	Hours after mixing					
			0	3	6	24	72	168
Penicillin GK	TX	pH	6.3	6.1	5.8	4.4	4.1	4.4
		Appearance	colorless	→	→	→	→	p.y.
		pH	6.1	6.7	5.3	4.4	4.1	4.4
	GC	Appearance	colorless	→	→	→	→	→
		pH	8.7	8.9	8.9	8.7	8.9	9.1
		Appearance	colorless	→	→	→	→	→
Polymyxin B	TX	pH	6.7	6.7	6.8	6.9	6.8	6.7
		Appearance	colorless	→	→	→	→	→
		pH	6.6	6.7	6.7	6.7	6.9	7.0
	GC	Appearance	colorless	→	→	→	→	→
		pH	7.4	7.8	8.0	8.2	8.4	8.6
		Appearance	colorless	→	→	→	→	→
Terramycin	TX	pH	8.5	8.5	8.5	8.5	8.4	8.4
		Appearance	colorless	→	→	→	brown	→
		pH	8.5	8.4	8.5	8.4	8.4	8.4
	GC	Appearance	colorless	→	→	→	brown	→
		pH	8.3	8.5	8.5	8.7	9.0	9.1
		Appearance	colorless	→	→	→	brown	→
Erythrocin	TX	pH	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.6
		Appearance	colorless	→	→	→	→	→
		pH	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7
	GC	Appearance	colorless	→	→	→	→	→
		pH	7.9	8.1	8.1	8.1	8.1	9.0
		Appearance	colorless	w.t.	w.p.	→	→	→
Lincocin	TX	pH	5.0	5.1	5.1	5.1	5.2	5.2
		Appearance	colorless	→	→	→	→	→
		pH	5.1	5.5	5.4	5.5	5.6	5.5
	GC	Appearance	colorless	→	→	→	→	→
		pH	7.7	8.1	8.3	8.6	8.8	9.5
		Appearance	colorless	→	→	→	→	→
Fungizone	TX	pH	7.6	7.5	7.5	7.7	7.6	7.6
		Appearance	colorless	→	→	→	→	→
		pH	7.5	7.5	7.5	7.6	7.6	7.7
	GC	Appearance	colorless	→	→	→	→	→
		pH	7.6	7.9	8.2	8.7	8.4	8.7
		Appearance	colorless	→	→	→	→	→

TX : tyloxapol, GC : glycerin, NB : sodium bicarbonate, p.y. : pale yellow, w.t. : whit turbidity, w.p. : whit precipitation, — : same as before

は PC-G® を除きおおむね配合直後の pH がそのまま維持されていた。PC-G® では 24 時間以降 4.4 で、やや酸性側へのシフトがみられた。一方、炭酸水素ナトリウムとの配合では、すべて配合直後からアルカリ性側へのシフトを認めた。

外観変化は、OTC® で 72 時間以降褐色への変化と、EML® で炭酸水素ナトリウムとの配合で 3 時間以降に白濁から白色沈殿の析出を認めた。

顕著な力価の低下を示したのは PC-G® とチロキサポールおよびグリセリンとの配合と、EML® と炭酸水素ナトリウムであった。PC-G® の場合は 24 時間後で 85～83% の残存力価が、また 72 時間後ではほとんど失活していた。一方、EML® と炭酸水素ナトリウムとの場合では経時的に失活が著しく、24 時間後には 0% であった。

しかし PC-G® と炭酸水素ナトリウムでは、168 時間後に 80% の残存力価を認めた。その他の抗生剤の配合試験では経時的に力価の低下が認められ、168 時間後で 80～70% の残存率を示したが、AMPH® ではややそれよりも失活の程度が大きく、168 時間後に約 60% の残存率であった。

3. 各抗生剤の超音波による影響

各抗生剤の超音波による影響を 20 分間にわたって検討した結果、pH の変化、外観および臭気を Table 5 に、また残存力価の成績を Fig. 5 にコンプレッサーネブライザーと比較して示した。

pH は、UN-C 群ではほとんど変化がなかったが、アレベール配合の場合は UN-A, CN-A 群とともにアルカリ性側へのシフトが認められた (Table 5)。

Fig. 4. Residual Potency of Antibiotics Mixed with the Components of Alevoire
One-dose volume of antibiotics was mixed with 2ml of tyloxapol (0.125 %, ●), 2ml of glycerin (5%, □) and 2ml of sodium bicarbonate (2%, △), respectively, and stored at room temperature.

外観では20分後に UN-C 群の PL® が、また UN-A および CN-A 群では EML® が白色沈殿および白濁を生じた (Table 5).

悪臭はいずれの抗生剤においても認められたが、OTC®, EML® および AMPH® は他よりひどい悪臭であった。また LCM® では超音波噴霧後一層強い悪臭を

感じた (Table 5)。

力価では、UN-C 群で PC-G® および PL® で低下がみられ、噴霧開始20分後でそれぞれ70および86%の残存率であった。また PC-G® および PL® の CN-A 群の噴霧開始20分後は残存率85%前後でその低下は緩慢であったのに対し、UN-A 群では両剤とも50%以下となり、

Table 5. Stability about pH, Appearance and Smell of Antibiotics in Inhalant Solution after Nebulizations

Antibiotics	Nebulizer	pH							Appearance		Bad smell	
		Time of nebulization (min)							20 min	20 min	Preparation	Standard
		0	3	5	10	20	20	20 min				
Penicillin GK	UN-C	6.5	6.4	6.4	6.3	6.2		-			+	+
	UN-A	8.5	8.9	9.0	9.2	9.3		-			+	+
	CN-A	8.6	8.6	-	-	8.6		-			+	+
Polymyxin B	UN-C	6.3	5.5	5.3	5.5	5.6		-			+	+
	UN-A	8.3	8.6	9.0	9.1	9.2		whit turbidity			+	+
	CN-A	8.0	8.6	-	-	9.1		-			+	+
Terramycin	UN-C	8.3	8.5	8.6	8.7	8.8		-			+	+
	UN-A	8.7	8.7	8.7	8.6	8.6		-			+	+
	CN-A	8.5	8.5	-	-	8.7		-			+	+
Erythrocin	UN-C	7.4	7.2	7.2	7.2	7.3		-			+	+
	UN-A	8.2	8.5	8.6	8.9	9.0		whit precipitation			+	+
	CN-A	8.3	8.4	-	-	8.7		whit turbidity			+	+
Lincocin	UN-C	5.1	5.1	5.0	5.3	5.2		-			+	+
	UN-A	8.1	8.7	8.9	9.2	9.4		-			+	+
	CN-A	8.0	8.3	-	-	9.0		-			+	+
Fungizone	UN-C	7.3	7.3	7.3	7.2	7.3		-			+	+
	UN-A	8.3	8.7	8.9	9.0	9.2		-			+	+
	CN-A	8.1	8.5	-	-	8.9		-			+	+

UN-C : one-dose volume was diluted with sterilized water to make total volume 20ml, and performed by ultrasonic nebulization.

UN-A and CN-A : one-dose volume mixed with 2ml of Alevoire and the mixtur was diluted with sterilized water to make total volume 20ml, and performed by ultrasonic nebulization or compressor nebulization.

- : no data, - : no change, + : change smell, + : suspectable

Fig. 5. Residual Potency of Antibiotics in Inhalant Solution after Nebulization

○-○ shows the influence of ultrasonic nebulization (UN) on one-dose volume of antibiotics. □-□ and △-△ shows the influence of UN and compressor nebulization, respectively, on one-dose volume of antibiotics mixed with 2ml Alevaire. All samples were filled up to 20ml with sterilized water before nebulization.

著しい力価の低価がみられた。OTC® および EML® では UN-C および CN-A 群ともにはほぼ90%以上の残存率を示し安定であった (Fig. 5)。

4. エリスロシン、アレベール® 配合の超音波噴霧で生じた沈殿物の検索

EML® とアレベールとの混合液を超音波で噴霧した

のちに析出した白色沈殿物の Rf 値 (0.55) は EM の標品と一致した (Fig. 6)。また沈殿物と EM 標品 (mp 135~140°) との混融試験では融点降下を認めなかった。以上より沈殿物は難溶性の EM であることが示唆された。

Fig. 6. Thin-layer Chromatograms of Erythromycin

Plate: Silica Gel (Spot film®, 5cm × 20cm)

Solvent system: chloroform/methanol (4/1)

Detection: 10% sulfuric acid

1: erythromycin lactobionate

2: precipitation

3: erythromycin

考 察

吸入療法に用いる抗生剤は強い局所効果を有し、吸収不良で全身作用が少なくかつ刺激性やアレルギー性のないものが理想である。³⁾ また抗生剤の吸入療法の適用となる疾患は主に慢性気道感染症である。慢性気道感染症は薬剤耐容能力が低下している高齢者に多くみられる。そのため全身の効果が少なく、局所効果に優れているエアロゾル吸入療法の意義は大きいといえる。⁴⁾

しかしながら超音波吸入によって薬液の成分に変化を認める場合があるとの注目すべき報告が安中^{5,6)}によって行われている。したがって超音波吸入療法を行うにあたっては力価の低下、変化生成物の毒性など十分に検討されなければならない。

今回は、前報¹⁾に引き続き、比較的良好に使用されている6種の抗生剤について超音波の影響などを検討した。

PC-G®はUN-Aの噴霧開始20分後において残存率40%と、UN-Cの75%、CN-Aの88%よりも著しい力価の低下を示した (Fig. 5)。CN-Aとの比較では超音波の影響が考えられるが、UN-Cとの大きな相違から超音波のみが力価の低下の原因ではないことがわかる。PC-G®はアレベール®配合試験およびアレベールの組成成分、特に炭酸水素ナトリウムとの配合試験において、顕著な力価の低下が認められた (Fig. 2~4)。PC-G®は、アルカリ性および酸性側では不安定で、特にpH 5.5以下で急速に力価が低下する。^{7~9)} 力価の低下がみられた配合では24時間後のpHは4.4~4.1であり、またアレベールおよび炭酸水素ナトリウムとの混合における24

時間後のpHは8.6~8.7であったことから、PC-G®の安定性にはpHの影響が大きく関与していることが明らかである。

UN-AとUN-Cの20分後のpHは9.3と6.2、またUN-Aは8.6であり、特に超音波噴霧において両者の差は大きい。

一方、超音波吸入器の薬液槽内の液温は、噴霧開始20~30分後には45°C前後まで上昇することから、温度上昇もPC-G®の安定性に影響を与えることは十分考えられる。これらのことからUN-AにおけるPC-G®の力価の低下は超音波のみではなく、pHおよび温度の影響が加わった結果であろうと判断できる。

EML®は噴霧液ではUN-AとCN-Aにおいて白濁から噴霧開始20分後には白色沈殿を生じた (Table 5)。この白色沈殿がEMであることが確認できた。同様の現象はアレベール配合試験および炭酸水素ナトリウムとの配合試験においても観察されており (Table 3)、pHはいずれも8.1以上であることから、いずれの場合もEMLのラクトビオン酸が中和され難溶性のEMが析出したことは確実である。一方EML®の力価については、噴霧液の20分後ではほとんど変化はないが、アレベール配合試験の30°Cで24時間以降の失活は著しく、この傾向は炭酸水素ナトリウムではさらに顕著に認められ、両者ともに白色沈殿が認められた3時間以降特に著しいことがわかる (Fig. 3, 4, Table 3)。しかし配合試験の対照とした水溶液では温度にほとんど関係なくゆっくりと力価は低下し、168時間後でも残存率は約80%である (Fig. 2)。これらの事実から、EML®における力価の低下は沈殿物の析出と関係しており、培地へのEMの溶解性が低下するため、見掛け上残存率の減少ではないかと考えられる。UN-A、CN-Aにおいて力価はほとんど低下していないが、これは白色沈殿の析出が十分進行しておらず、溶存しているEMLの効果がまだ残存しているためと思われる。結局EML®の吸入療法では超音波の影響はなく、温度も短時間では考慮する必要はなくpHのみに注意すればよいと判断する。

PL®は、アレベールとの配合試験ならびに噴霧液のUN-CおよびCN-AではpH 8.0~10.0で外観変化は認められなかったが、UN-AではpH 8.3~9.2で沈殿物が認められた。このことは、PLが熱や酸に対して安定であるが、アルカリ側では不安定であることから、¹⁰⁾ 配合剤のアレベール、温度および超音波などの影響が加わってその変化が増大したものと判断する。またUN-Aにおいて、噴霧開始20分後の残存率は48%で著しい低下を示したが、これはEML®と同様、PLの硫酸塩が中

和され、水に難溶の PL が析出し培地に移行する濃度が減少するため、見掛け上多くの力価が低下したものと考える。

また、各抗生剤の噴霧開始20分後の噴霧液は多少なりとも悪臭が感じられた。各抗生剤の原末から注射剤と同濃度に調製した溶液においても同様にその臭気が感じられた。しかし LCM は超音波によってメルカプタンや硫化水素などの硫化物を生成するといわれているが、^{6,11)} LCM® の UN-C および UN-A では超音波噴霧によりさらに強く感じられた。したがって LCM® の超音波による吸入は避けるべきであろう。

AMPH® は、UN-C では噴霧開始20分後も 90% の残存率であったが、CN-A および UN-A のアレベールの配合された噴霧液では20分後の残存率は88%と84%で低下する傾向を示した。これはおそらく、薬液槽の温度の上昇 (45°C 前後)、さらには配合剤であるアレベールの影響によるものと判断したい。

以上、今回検討した抗生剤の中には超音波噴霧により力価の低下するもの、悪臭を発するものなどがあり、これらの抗生剤の超音波による吸入は避けるべきであろう。

結 論

吸入療法における 6 種の抗生剤の安定性を検討した結果、結晶ペニシリン G カリウムおよびポリミキシン B は超音波噴霧により不安定で、特にアレベール® との混合では、噴霧開始20分後の残存率は50%以下と著明な力価の低下を示した。

またポリミキシン B およびエリスロシンは、アレベールとの混合で白濁または白色沈殿を生じた。したがってこれらの抗生剤の超音波吸入は避けた方が好ましい。

リンコシンは超音波噴霧により悪臭を発したことから、超音波噴霧使用は避けるべきである。

謝辞 本研究にあたり、抗生物質の原末を提供していただきました各製薬会社に感謝致しますとともに、吸入器および資料の提供ならびに助言をいただきました日本商事株式会社、氏家 守氏に深謝致します。

文 献

- 1) 村瀬勢津子, 竹内尚子, 道盛素子, 朝長文弥: 病院薬学, 11, 32 (1985).
- 2) “日本抗生物質医薬品基準解説”, 薬業時報社, 東京, 1982.
- 3) 大谷杉士監訳, 友利玄一訳: “カーガン抗生物質療法”, 広川書店, 東京, 1979, p. 423.
- 4) 野口行雄, 松本慶蔵: 抗緑膿菌作用をもつアミノ配糖体抗生物質の使い方, バイエル薬品, 東京, 1982, p. 21.
- 5) 安中 寛: 麻酔, 21, 206 (1972).
- 6) 安中 寛: 麻酔, 22, 27 (1973).
- 7) 福嶋裕行監修, 森 潔編: “注射薬の配合変化”, メディカルプランニング, 札幌, 1978, p. 176.
- 8) “第 8 改正日本薬局方解説書”, 広川書店, 東京, 1971.
- 9) E. A. Parkar: Am. J. Hosp. Pharm., 26, 543 (1969).
- 10) 台糖ファイザー(株)社内資料, 1978.
- 11) 川口洋志, 大原昭男, 藤本幸雄: 耳鼻咽喉科, 53, 617 (1981).