ドプラム注射薬の配合変化試験に関する研究

村瀬勢津子, 落合かおり, 青木路恵, 朝長文弥
北里大学病院薬剤部*

Study on Compatibility of Dopram® with Other Drugs

SETSUOKO MURASE, KAORI OCHIAI, MICHIE AOKI and FUMIYA TOMONAGA
Pharmacy, Kitasato University Hospital*

(Received October 30, 1986)

Compatibility test on Dopram® with 94 kinds of commercially available injections were performed in terms of visible change, pH, osmotic pressure against isotonic sodium chloride solution and residual ratio of Doxapram hydrochloride after mixing.

The results are summarized as follows:

1. Mixing with following injections should be avoided: Neophylin, Soldactone, Lasix, Horizone, Solu-cortef, Hydrocortone, Decadron, Predonine, Solu-medorol, Ravonal, Nutrase, Foliamin, Viscorin, Aspara-K, Futraful, Pentacillin, Pansporin, Bestcall, Cefortax, Cefoperazin, Yamatetan, Cefametzzone, Shiomarin, Suncefal, Viccilin-S and Zinacef.
2. Mixing with following injections should be made with caution: Potacol-R Aml-U, Transamin, Digosin, Dobutrex, Bisolvon, Ketalar 10, Flavitan, Kaytwo, Ribomin-S, Neolamin 3B, Esquinon, Gripenin and Minomycin.

Keywords—doxapram hydrochloride; compatibility test; residual ratio; stability of doxapram hydrochloride; HPLC

はじめに

ドプラム®注射薬(以下Dop)は、A.H. ロビンズ社(米国)で開発された pyrrobidinone 骨格¹⁾を有する呼吸促進剤である(Fig. 1)。このDopは、pHが酸性側にあるため配合変化をおこしやすいことが予想される。しかしながらその配合変化に関する報告は少なく、今なお十分とはいえない。そこで著者らは、Dopと94種の注射薬との配合性を外観変化、pH、浸透圧及び含有量の観点から検討したので報告する。

実験方法

1. 実験材料

実験には、輸液類9、血液代用剤5、止血剤2、強心剤5、利尿剤3、鎮咳去痰剤4、消化性潰瘍剤3、精神神経用剤4、血管拡張剤2、副腎ホルモン剤6、麻酔剤

Fig. 1. Doxapram hydrochloride

2、ビタミン剤16、抗悪性腫瘍剤8、抗結核剤1、抗生剤24の計94種類の注射剤を配合薬として実験に供した。なお、実験に用いた配合薬とその性状を一括して Table 1 (1)~(4)に示した。

また実験に用いた試薬はすべて特級を、高速液体クロマトグラフィー(以下HPLC)の溶媒はHPLC用をそれぞれ用いた。

* 相模原市北里1丁目15-1; 15-1, Kitasato 1-chome, Sagamihara-shi, 228 Japan

Table 1 (1). Materials Investigated in the Compatibility Test

Therapeutic Class	Name of Injection	Chemical name	Lot	Volume	Appearance	pH
Infusions	Dopram	Dexapam hydrochloride	VH022VR	400mg, 20ml	colorless	3.8
	Otsukatoeki		5B73	20%, 20ml	colorless	4.1
	Flucton		5G75	20%, 20ml	colorless	3.6
	Kylit	xylitol	4197G	5%, 300ml	colorless	7.1
	Fluctomanito		5D94	300ml	colorless	3.5
	Paremental-A		GH01A	400ml	colorless	5.3
	Hicaliq-2		850531HD	700ml	colorless	4.4
	Aminoleban		5E83G	200ml	colorless	5.9
	Ami-U		QH22A	200ml	colorless	7.5
	Moripron		QH14A	200ml	colorless	6.1
	Solita-T3G		QGH19A	500ml	colorless	5.2
	EL-3		F5079	10%, 500ml	colorless	5.4
	Potacol-R		K3H72	500ml	colorless	4.8
	Lactec		K5G88	500ml	colorless	6.4
	Haltoman pH8		227GB	1000ml	colorless	7.7
Hemostats	Adona(AC-17)	carbazochrome sodium sulfonate	57044	0.5%, 1ml	reddish yellow	5.8
	Transamin	tranexamic acid	CI58	5% 5ml	colorless	7.6
Cardiactonics	Digosin	digoxin	B5F01	0.025%, 1ml	colorless	6.7
	Cedilanid	deslanoside	077C4	0.02%, 2ml	colorless	6.4
	Neophylin	aminohylline	5804	2.5%, 10ml	colorless	9.3
	Inovan	dobamine hydrochloride	822AEC	100mg, 5ml	colorless	7.7
	Dobutrex	dobutamine hydrochloride	DG01	100mg, 10ml	colorless	5.2

Table 1 (2). Materials Investigated in the Compatibility Test

Therapeutic Class	Name of Injection	Chemical name	Lot	Volume	Appearance	pH
Diuretics	Soldactone	canrenoate potassium bumetanide	2504	200mg, 10ml	colorless	8.7
	Lunetoron	bumetanide	068S	0.5mg, 1ml	colorless	7.1
	Lasix	furosemide	29E005	1%, 10ml	colorless	8.9
.....						
Antitussive, expectorants	Inolin	trimetoquinol hydrochloride	56001	0.1mg, 1ml	colorless	5.0
	Bricanyl	terbutalin sulfate	1810	0.2mg, 1ml	colorless	3.9
	Bisolvon	bromhexine hydrochloride	ZB45	0.2%, 2ml	colorless	2.7
	Neurotropin		5Z195	3ml	colorless	6.8
.....						
Vasodilators	Intensain	carbocarmen	0195	20mg, 2ml	colorless	6.4
	Persantin	dipyridamol	XE43	0.5%, 2ml	yellow	2.8
.....						
Drug for peptic ulcers	Tagamet	cimetidine	4510	50mg, 2ml	colorless	4.9
	Dogmatyl	sulpiride	1510	50mg, 2ml	colorless	5.1
	Solcoseryl		487010	2ml	pale brown	7.0
.....						
Psychotropic agents	Wintermin	chlorpromazine	DH01	0.5%, 5ml	colorless	5.6
	Horizon	diazepam	BNB16	10mg, 2ml	colorless	6.6
	Tofranil	imipramine hydrochloride	40080	1.25%, 1ml	colorless	4.7
	Atarax-P	hydroxyzine hydrochloride	28	2.5%, 1ml	colorless	4.0
.....						
Adrenal hormones	Solu-cortef	hydrocortisone sodium succinate	PS282	500mg, 2ml	colorless	7.5
	Hydrocorton	hydrocortisone disodium phosphate	A488K	100mg, 2ml	colorless	8.1
	Decadron	dexamethasone disodium phosphate	A634J	3.3mg, 1ml	colorless	7.9
	Predonine	prednisolone sodium succinate	DE03	10mg, 1ml	colorless	6.9
	Solu-medrol	methylprednisolone sodium succinate	PH003	40mg, 2ml	colorless	7.6
	Bosmin	epinephrine	DI01	0.1%, 1ml	colorless	2.9

Table 1 (3). Materials Investigated in the Compatibility Test

Therapeutic Class	Name of Injection	Chemical name	Lot	Volume	Appearance	pH
Narcotics	Ketalar10	ketamine hydrochloride	080W	200mg, 20ml	colorless	5.1
	Ravonal	thiopental sodium	5y 029	300mg, 12ml	pale yellow	10.4
.						
Vitamins	Nutrase	cocarboxylase	T590860	50mg, 1ml	colorless	6.4
	Neolamin 10	thiamine disulfide	X43050	10mg, 2ml	colorless	4.3
	Flavitan	flavitan adenine dinucleotide	EG09	10mg, 2ml	yellowish green	5.7
	Aderoxin	pyridoxine hydrochloride	9Z030	10mg, 1ml	colorless	3.3
	Foliamin	folic acid	SO48	15mg, 1ml	yellow	8.4
	Calomide-S	cobamamide	BNB15	0.5mg, 1ml	red	7.1
	Methycobal	mecobalamin	5509	0.5mg, 1ml	red	6.7
	Viscorin	ascorbic acid	E173	500mg, 2ml	colorless	6.8
	Juvela	tocopherol acetate	5401	100mg, 2ml	fluorescent white	6.2
	Kativ-N	phytonadione	S205	10mg, 1ml	yellow	6.2
	Kaytwo	menatetrenone	5808	50mg, 1ml	yellow	6.0
	RibominS		EL52	1ml	yellow	6.4
	Neolamin 3B		758611	10ml	red	3.7
	Vitamedin		493V	20ml	deep red	4.7
	C-para		YR02	2ml	yellow	5.0
	Aspara-K	L-asparatate potassium	57086	17.12%, 10ml	colorless	6.8
.						
Antineoplastic agents	Methotrexate	methotorexate	086A-1	50mg, 20ml	yellow	7.7
	Leunase	L-asparaginase	279AEG	5000ku, 200ml	colorless	7.0
	Esquinon	carboquone	L034	1mg, 5.5ml	yellowish red	7.5
	Endoxan	cyclophosphamide	EF02A	100mg, 5ml	colorless	6.0
	Briplatin	cisplatin	BPV70A	10mg, 20ml	colorless	2.7
	Picibanil		A4B1111	0.2KE, 2ml	colorless	7.0
	Oncovin	vincristine sulfate	DH02	1mg, 10ml	colorless	4.9
	Futraful	tegafur	4J85	4%, 10ml	colorless	9.0

Table 1 (4). Materials Investigated in the Compatibility Test

Therapeutic Class	Name of Injection	Chemical name	Lot	Volume	Appearance	pH
Antitubercular agent	Iscotin	isoniazid	DH19	100mg, 2ml	colorless	7.0
	Gripenin	carbenicillin disodium	GP-3500	1g, 20ml	pale yellow	6.2
	Lilacillin	sulbenicillin disodium	OJ317	1g, 20ml	pale yellow	5.5
	Monapen	ticarcillin sodium	MA-7250	1g, 20ml	colorless	5.9
	Pentcillin	piperacillin sodium	DH6261	1g, 100ml	colorless	5.3
	Pansporin	cefotiam dihydrochloride	6K085	1g, 3ml	pale yellow	6.5
	Bestocall	cefmenoxime hemihydrochloride	HJ017	500mg, 10ml	pale yellow	7.5
	cefortax	cefotaxime sodium	21Y013	500mg, 4ml	pale yellow	5.3
	Cefoperazin	cefoperazone sodium	NH552	500mg, 4ml	pale yellow	5.0
	Yamatetan	cefotetan sodium	YTS134	1g, 10ml	pale yellow	4.6
	Cefametzazone	cefametzazole sodium	21OV	1g, 10ml	pale yellow	5.1
	Shiomarin	latamoxef sodium	EE01	1g, 10ml	pale yellow	5.6
	Fortimicin	astromicin sulfate	O22AED	200mg, 2ml	colorless	6.8
	Suncefal	cefpiramide sodium	BNB26	1g, 10ml	pale yellow	7.2
Antibiotics	Tomiporan	cefbuperazone sodium	OD106	500mg, 5ml	pale yellow	5.1
	Viccillin-S	ampicillin, cloxacillin	BFS12	100mg, 1ml	colorless	8.9
	Zinacef	cefuroxime sodium	JB39071	750mg, 7ml	pale yellow	7.2
	Sagamicin	micronomicin sulfate	048ADB	60mg, 1.5ml	colorless	6.4
	Siseptin	sisomicin sulfate	39D304	10mg, 1ml	colorless	6.1
	Amikacin sulfate	amikacin sulfate	AMA42	100mg, 2ml	colorless	6.8
	Tobracin	tobramycin	52507	60mg, 1.5ml	colorless	6.1
	Netilyn	netilmicin sulfate	008V	100mg, 2ml	colorless	6.4
	Vibramycin	doxycycline hydrochloride	DE04	100mg, 5ml	yellow	5.2
	Minomycin	minocycline hydrochloride	902	100mg, 5ml	yellow	2.4
	Lincocine	lincomycin hydrochloride	NLO15	300mg, 1ml	colorless	4.8

2. 実験方法

1) 各 pH 域における安定性

まず実験に先立ち、Dop について 0.1N HCl, 0.1N NaOH を用い、pH 域による外観変化を調べるとともに、pH 2.5, 3.5, 4.5, 5.5, 6.5, 7.5, 8.5 及び 11.0 における配合後24時間の安定性についても併せて検討した。

2) 配合試験

用時溶解の注射薬は添付書に従い、添付溶解液のあるものはその溶解液を用い、また注射用蒸留水の指示のあるものはすべて注射用蒸留水で溶解して各々実験に供した。配合は、Dop 1 vial に 1 ample または 1 vial の割合で混合し、混合試料液とした。この混合試料液を室温散乱光下に放置し、配合直後、0, 3, 6, 9 及び24時間後における外観ならびに pH, 浸透圧及び含有量の変動を検索した。なお外観変化は肉眼により観察し、pH は東亜電波 HM-20E 型 pH メータで測定、浸透圧は Advanced, Digimatic, Osmometer を用いて第11改正日本薬局方生理食塩液に対する浸透圧比を算出した。

3) 配合後の塩酸ドキサプラム含有量の変動

配合後の混合試料液中の塩酸ドキサプラムの定量は、258nm²⁾ 付近に紫外吸収を示さない配合薬は吸光度測定により、また吸収を示す配合薬は HPLC 法によりそれぞれ測定した。なお、混合試料液が混濁または沈殿を生じたものは、3000rpm で10分間遠沈し、その上清を、ま

Table 2. HPLC Conditions

Instrument	: Altex 110 (ALTEX)
Column	: Chemcopak(ODS, 4.6mm i.d.x250mm)
Column temperature	: Room temperature
Mobil phase	: 1. Acetonitril:acetate buffer(pH6.0), 9:1 2. Acetonitril:acetate buffer(pH6.0), 8:2 3. Acetonitril:acetate buffer(pH6.0), 7:3 4. 80% methanol
Flow rate	: 1.0ml/min
Detector	: UV-DETECTOR(Oyobunkokiki UVLOG-5III)
Wave length	: 258nm
Retention time	: 1. 4.2 min, 2. 4.6 min, 3. 5.2 min, 4. 6.0 min
Sample size	: 10 or 20 μ l

た遠沈してもなおかつ混濁しているものはそのままサンプリングして定量に供した。一方、塩酸ドキサプラム原末を用い、吸光度測定法では200~800 μ g/mlの濃度範囲に蒸留水で希釈調製し、258nmにおける吸光度を測定して検量線を作成した。HPLC 法では、100~500 μ g/mlの濃度範囲に移動相と同様に調製し、各濃度のピークの高さから検量線を作成してこれより塩酸ドキサプラムの残存率を求めた。その HPLC の条件を Table 2 に、クロマトグラム及び検量線を Fig. 2 にそれぞれ示した。な

Fig. 2. Chromatogram of HPLC and Calibration Curves of Doxapram Hydrochloride

Table 3. The Condition in TLC of the Precipitate Collected from Each Admixture and the Observation of Spots

Subject	Solvent	Color reagent	Spot	
			Dop	Sub
Neophyllin	ethyl acetate:acetic acid:methanol(8:1:1)	I ₂ gass	+	-
Soldactone	water:methanol(1:1)	1.0%KMnO ₄	+	+
Lasix	ethyl acetate:acetone(1:1)	I ₂ gass	+	-
Horizone	chloroform:acetone(3:2)	Dragendorff	+	+
Solu-cortef	n-hexane:dioxane:methanol:ammonia water (8:6:2:1)	I ₂ gass	+	+
Decadorn	n-hexane:dioxane:methanol:ammonia water (8:6:2:1)	I ₂ gass	+	+
Predonine	acetone:methanol(4:1)	H ₂ SO ₄ Heat	+	+
Solu-medrol	n-hexane:dioxane:methanol:ammonia water (8:6:2:1)	I ₂ gass	+	+
Hydrocorton	n-hexane:dioxane:methanol:ammonia water (8:6:2:1)	I ₂ gass	+	+
Ravonal	n-hexane:dioxane:methanol:ammonia water (8:6:2:1)	I ₂ gass	+	+
Nutrase	methanol:acetone:acetic acid(14:5:1)	1.0%KMnO ₄	+	-
Foliamin	methanol:chloroform:ammonia water(5:4:1)	1.0%KMnO ₄	+	+
Viscorin	ethanol	I ₂ gass	+	-
Aspara-K	ethanol:water(2:1)	Ninhydrin	+	-
Futraful	n-hexane:dioxane:methanol:ammonia water (8:6:2:1)	I ₂ gass	+	-
Pentcillin	acetone:methanol(1:1)	I ₂ gass	+	+
Pansporin	propanol:pyridine:acetic acid:water (5:3.3:1:4)	I ₂ gass-	+	-
Bestocall	propanol:pyridine:acetic acid:water (5:3.3:1:4)	1.0%KMnO ₄	+	+
Cefortax	propanol:pyridine:acetic acid:water (5:3.3:1:4)	Iodine tincture	+	+
Cefoperazin	propanol:pyridine:acetic acid:water (5:3.3:1:4)	I ₂ gass-	+	+
Yamatetan	propanol:pyridine:acetic acid:water (5:3.3:1:4)	1.0%KMnO ₄	+	+
Cefametzazone	propanol:pyridine:acetic acid:water (5:3.3:1:4)	I ₂ gass-	+	+
Shiomarin	propanol:pyridine:acetic acid:water (5:3.3:1:4)	1.0%KMnO ₄	+	+
Suncefal	methanol:chloroform(1:1)	I ₂ gass-	+	+
Viccillin-S	n-buthanol:acetic acid:water(1:1:1)	Iodine tincture	+	+
Zinacef	propanol:pyridine:acetic acid:water (5:3.3:1:4)	I ₂ gass-	+	+
		1.0%KMnO ₄		

お、吸光度測定法で定量した配合薬は、キリット®、ハイカリック1号®, パレメンタールA®, 10% EL 3号®, ソリタ T3G®, ラクテック®, アドナ®, トランサミン®, セジラニド®, タガメット®, アタラックス P®, インテンザイン®, ポスミン®, メチコパール®, ユベラ®, アスバラK®, エンドキサン®, ピンパニール®, フォーチミシン®, ビクシリンS®, サガミシン®, 硫酸アミカシン®, トブラシン® およびリンコシン® の計24種で、他はすべて混合試料液を理論的に検量線の濃度範囲に入るように移動相で希釈調製し、Table 2 に示した条件に従って HPLC 法で行った。

4) 薄層クロマトグラフィーによる沈殿物の確認

Dopは26種の配合薬と沈殿または混濁などの変化を認めたが、これら沈殿物の確認を薄層クロマトグラフィー(TLC)を用いて検索した²⁻⁵⁾。沈殿物は、3000rpm 10分間遠沈分取し蒸留水で3回洗浄後、メタノールで再溶解したものを TLC の試料液とした。この試料液、両注射液及び混合試料遠沈後の上清液を比較展開させ、各試料液中の Dop 及び配合薬の有無を検索した。

なお、実験にはスポットフィルム(シリカゲル、東京化成工業)を用い、また展開溶媒及び発色剤は一括して Table 3 に示した。

実験結果

1. HPLC による塩酸ドキサプラムの定量

各配合薬との分離及び保持時間を考慮して、Table 2 に示す移動相及び測定条件を決定した。Fig. 2 にはアセトニトリル:0.15M 酢酸緩衝液 pH 6.0 (9:1) におけるクロマトグラムを示した。

定量は、94種の配合薬について 250nm 付近の吸収を確認した。250nm 付近に吸収を認めない注射薬は吸光度測定法で、また吸収を認めたものは、HPLC の移動相アセトニトリル:0.15M 酢酸緩衝液 (9:1) で Dop の分離を検討し、分離しなかったものは次の (8:2) で、さらに分離の悪いものは (7:3) で、なおかつ分離しないも

のはメタノール:水 (8:2) に変えて測定した。なおメタノール:水で測定したものは、ペルサンチン®, ホリゾン®, ケタラール10® の3種であった。それぞれの移動相の保持時間は、(9:1) で4.2分、(8:2) で4.6分、(7:3) で5.2分、またメタノール:水では6.0分であった。

2. 各 pH 域における安定性

Dop 10ml に0.1N HCl, 0.1N NaOH を各々加えて、外観変化が見られたところで pH を測定した。その結果 0.1N HCl を 10ml 加えたが、外観変化は認めなかった。その時の pH は 1.9 であった。また 0.1N NaOH を 0.7ml 加えた時点で白濁し、その時の pH は 5.7 であった (Table 4)。

各 pH 域は、1.0%リン酸塩、リン酸及び 1N NaOH を用いて pH 2.5~11.0 まで調製した。Dop 0.5ml を各 pH 域の緩衝液に加えて含量 20ml とし、室温に放置してこれより 0, 3, 6, 24時間後に各々サンプリグ

Table 5. Stability of Doxapram Hydrochloride at Various pH Levels

pH	Residual ratio(%)			
	Hours after mixing			
	0	3	6	24
2.5	100	101	101	101
3.5	101	100	102	101
4.5	100	100	99	101
5.5	100	99	101	101
6.5	100	99	101	101
7.5	100	100	91	45
8.5	100	99	90	40
11.0	100	100	85	37

Ajustment of pH treated with sodium phosphate dibasic, phosphate monobasic and phosphoric acid.

Table 4. Visible Change of Doxapram Hydrochloride by pH Shifts

	ml	pH	Visible change
0.1N-HCl	10	3.7 → 1.9	no change
0.1N-NaOH	0.7	3.8 → 5.7	turbid

The pH was shifted by addition of 0.1N-HCl or 0.1N-NaOH.

し、吸光度測定法で塩酸ドキシサブラムの残存率を求めた。その結果、塩酸ドキシサブラムは pH 2.5~6.5 で、放置24時間後も残存率約100%を示し安定であったのに対し、pH 7.5 以上で経時的に低下し、放置24時間後では残存率40%前後を示し不安定であった (Table 5)。

3. 配合試験

各配合例における外観の観察、pH 及び含有量の測定結果を Table 6 (1)~(7) に示した。なお浸透圧では経時の変化が見られず、おおむね配合直後の値を示していたので省略した。

pH では、フトラフル®、ジナセフ® およびサガミン® において経時的に 1.0 以上の変化を認めたが、その他はおおむね配合直後の値を示していた (Table 6 (1)~(7))。

外観では、モナベン® の配合例で経時的に微黄色から無色に退色が見られた。またネオフィリン®, ソルダクトン®, ラシックス®, ホリゾン®, ソルコーテフ®, ハイドロコートン®, デカドロン®, プレドニン®, ソルメドロール®, ラボナール®, ストラーゼ®, フォリアミン®, ビスコリン®, アスバラK®, フトラフル®, ペントシリン®, パンスポリン®, ベストコール®, セフォタックス®, セフォペラジン®, ヤマテタン®, セフメタゾン®, シオマリン®, サンセファール®, ビクシリンS® およびジナセフ® の配合例で配合直後から混濁または沈殿を生じた。

含有量では、ポタコールR®, トランサミン®, ジゴシン®, ドブトレックス®, ケタラル10® およびフラビタン® の配合例において配合9時間後まで、またアミノレバン® は配合6時間後まで残存率90%以上を示していたが、配合24時間後では89~83%の含有量でわずかながら低下する傾向を認めた。

アミュー®, ビソルボン®, ケイツー®, ライボミンS®, ネオラミンスリービー®, エスキノン®, グリベニン® およびミノマイシン® の配合例では外観変化なく配合直後90%以上の含有量を示していたが、配合3~24時間後では経時的に11~34%の含量低下を認めた。外観変化の見られたもののうち、ネオフィリン®, ラボナール®, フトラフル®, サンセファールの配合例では残存率24~2%とその低下は非常に顕著であった。また、ソルダクトン®, ラシックス®, ソルコーテフ®, ハイドロコートン®, ソルメドロール®, パンスポリン®, ベストコール®, セフォペラジン®, ヤマテタン®, セフメタゾン®, シオマリン® およびビクシリンS® の配合例では、配合直後にいったん90%以下に低下し、経時的にはほとんど変化がみられなかった。なおホリゾン®, デカドロン®, プレドニン® およびベン

トシリン® の配合例では混濁および沈殿などの外観変化を認めたが、Dop の含量は配合24時間後も95%以上を示していた。

混合により生じた沈殿物の TLC 検索では、すべての配合例で Dop のスポットが確認された (Table 3)。

考 察

Dop の混注の実態を調査してみると、主に強心剤、利尿剤、輸液、副腎ホルモン及び抗生剤などと用いられていた。そこで今回、これらに加え混注の可能性のある注射薬94種についてその配合性を検討した。その結果、当然ながらアルカリ性側の注射薬とは配合変化を起こしやすく、Table 3 に示すように副腎ホルモン剤、ビタミン剤及び抗生剤などに混濁または沈殿が多く認められた。すなわちこれらの配合薬は、主薬がナトリウムまたはカリウム塩などであったり、緩衝剤あるいは溶解補助剤として NaOH, NaHCO₃, NaCO₃ などが添加されている注射薬であった。一方 Dop は、塩酸ドキシサブラムで酸性の注射薬であるから、これらの注射薬と配合すれば Dop および配合薬共に遊離して共沈する可能性があると予測されるが、TLC 検索の成績で両剤のスポットが確認された注射薬も多かったことから示唆される。

またネオフィリン®, ラシックス®, ストラーゼ®, ビスコリン®, アスバラK®, フトラフル® およびパンスポリン® の配合例では、配合薬のスポットが検出されなかった。この成績は、配合薬の緩衝性が強かったり、遊離した時点でも水に溶けやすい場合などでは外観変化は認められないと思われ、したがってネオフィリン® やフトラフル® では pH の結果から緩衝性が強いためであろうし、またストラーゼ®, ビスコリン®, アスバラK® などでは後者の理由によるものであろうと推測する。

またホリゾン®, デカドロン®, プレドニン® およびペントシリン® の配合例において、TLC 検索で両剤のスポットが検出されるが、混合試料の上清液に配合24時間後も塩酸ドキシサブラムが95%以上残存している。この成績は、遠沈後も混濁している上清を試料として測定するため定量値は見かけ上高く評価され、また下層の沈殿物にも遊離の Dop がわずかながら付着して TLC 検出されたものと推測したい。

ソルダクトン®, ラボナール®, ソルコーテフ®, ハイドロコートン®, ソルメドロール®, パンスポリン®, ベストコール®, セフォペラジン®, ヤマテタン®, セフメタゾン®, シオマリン®, サンセファール® およびビクシリンS® の配合例では、外観及び含量共に変化がみられた。ラボナール® やサンセファールのように残存率2~8%と著しく低下す

Table 6 (1). Results of Compatibility Test in the Admixture of Dopram and 94 Kinds of Injections

Name of Injection	Category	Hours after mixing				
		0	3	6	9	24
Otsukatoeki	pH	3.3	3.7	3.8	3.9	3.8
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	101.0	99.0	103.0	99.0	90.0
Flucton	pH	3.4	3.4	3.5	3.6	3.5
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	98.0	101.0	100.0	100.0	97.0
Kylit	pH	4.3	4.8	4.6	4.7	4.7
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	98.0	98.0	96.0	98.0	97.0
Fluctomanito	pH	3.2	3.6	3.7	3.7	3.7
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	100.0	101.0	103.0	99.0	102.0
Parentental-A	pH	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	94.0	93.0	94.0	93.0	93.0
Hicaliq-2	pH	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	97.0	94.0	97.0	97.0	95.0
Aminoleban	pH	5.8	5.9	5.9	5.8	5.8
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	92.0	91.0	91.0	89.0	89.0
Ami-U	pH	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	93.0	87.0	87.0	87.0	67.0
Moribron	pH	5.7	5.9	6.0	6.0	5.9
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	101.0	96.0	97.0	99.0	94.0
Solita-T3G	pH	5.1	5.1	5.1	5.1	5.0
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	101.0	102.0	104.0	101.0	100.0
EL-3	pH	5.3	5.4	5.4	5.4	5.4
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	100.0	100.0	99.0	99.0	98.0
Ptacol-R	pH	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	94.0	92.0	92.0	90.0	83.0
Lactec	pH	5.9	5.8	5.8	5.8	5.8
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	99.0	101.0	99.0	99.0	99.0
Haltoman pH8	pH	6.4	6.3	6.3	6.3	6.2
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	97.0	97.0	97.0	97.0	98.0

Table 6 (2). Results of Compatibility Test in the Admixture of Dopram and 94 Kinds of Injections

Name of Injection	Category	Hours after mixing				
		0	3	6	9	24
Adona(AC-17)	pH	4.5	4.3	4.3	4.3	4.3
	V.C.	reddish yellow	→	→	→	→
	R.R.(%)	96.0	98.0	94.0	93.0	93.0
Transamin	pH	5.7	5.6	5.5	5.3	5.2
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	100.0	100.0	100.0	95.0	88.0
Digosin	pH	3.5	3.6	3.5	3.5	3.3
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	97.0	98.0	91.0	90.0	83.0
Cedilanid	pH	4.7	4.7	4.5	4.5	4.4
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	97.0	99.0	98.0	96.0	98.0
Neophylin	pH	7.4	7.2	7.2	7.2	7.2
	V.C.	turbid precipitation	→	→	→	→
	R.R.(%)	24.0	24.0	15.0	13.0	5.0
Inovan	pH	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	94.0	100.0	96.0	100.0	97.0
Dobutrex	pH	3.5	3.5	3.5	3.8	3.8
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	96.0	95.0	93.0	91.0	89.0
Soldactone	pH	6.1	6.4	6.8	6.6	6.0
	V.C.	turbid	→	precipitation	→	→
	R.R.(%)	47.0	49.0	49.0	45.0	44.0
Lunetoron	pH	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	101.0	99.0	93.0	97.0	97.0
Lasix	pH	4.8	4.7	4.7	4.7	4.7
	V.C.	turbid	float	→	→	→
	R.R.(%)	71.0	69.0	68.0	68.0	69.0
Inolin	pH	4.0	4.1	4.1	4.1	4.1
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	97.0	98.0	99.0	95.0	95.0
Bricanyl	pH	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	98.0	101.0	101.0	97.0	94.0
Bisolvon	pH	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	92.0	89.0	88.0	89.0	88.0
Neurotropin	pH	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	98.0	94.0	99.0	99.0	98.0

Table 6 (3). Results of Compatibility Test in the Admixture of Dopram and 94 Kinds of Injections

Name of Injection	Category	Hours after mixing				
		0	3	6	9	24
Intensain	pH	3.7	3.7	3.8	3.7	3.7
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	100.0	97.0	97.0	97.0	99.0
Persantin	pH	3.3	3.1	3.1	3.	3.1
	V.C.	pale yellow	→	→	→	→
	R.R.(%)	100.0	102.0	102.0	96.0	98.0
Tagamet	pH	4.7	4.7	4.7	4.7	4.1
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	100.0	104.0	104.0	104.0	102.0
Dogmatyl	pH	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	100.0	94.0	98.0	98.0	92.0
Solcoseryl	pH	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	97.0	100.0	96.0	98.0	100.0
Wintermin	pH	4.8	4.8	4.8	4.8	4.7
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	96.0	96.0	98.0	95.0	100.0
Horizon	pH	5.2	5.1	5.2	5.2	5.2
	V.C.	turbid precipitation	→	→	turbid	→
	R.R.(%)	100.0	100.0	102.0	98.0	102.0
Tofranil	pH	4.0	4.1	4.1	4.1	4.1
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	100.0	94.0	98.0	101.0	103.0
Atarax-P	pH	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	92.0	98.0	104.0	98.0	100.0
Solu-cortef	pH	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
	V.C.	turbid precipitation	→	→	→	→
	R.R.(%)	72.0	70.0	68.0	68.0	68.0
Hydrocorton	pH	5.9	5.9	6.0	6.0	6.0
	V.C.	turbid precipitation	→	→	→	→
	R.R.(%)	55.0	51.0	51.0	47.0	53.0
Decadron	pH	5.6	5.7	5.6	5.7	5.7
	V.C.	precipitation	→	turbid	→	→
	R.R.(%)	96.0	97.0	97.0	97.0	96.0
Predonine	pH	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	V.C.	precipitation	→	turbid	→	→
	R.R.(%)	96.0	97.0	97.0	98.0	95.0
Solu-medrol	pH	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
	V.C.	turbid precipitation	→	→	→	→
	R.R.(%)	75.0	75.0	74.0	72.0	79.0

Table 6 (4). Results of Compatibility Test in the Admixture of Dopram and 94 Kinds of Injections

Name of Injection	Category	Hours after mixing				
		0	3	6	9	24
Bosmin	pH	3.7	3.8	3.7	3.6	3.6
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	101.0	99.0	100.0	100.0	99.0
Ketalar10	pH	4.1	4.1	4.2	4.2	4.3
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	107.0	107.0	102.0	102.0	88.0
Ravonal	pH	9.0	9.2	9.1	9.1	9.1
	V.C.	precipitation	→	→	→	→
	R.R.(%)	4.0	3.0	3.0	2.0	2.0
Nutrase	pH	5.8	5.9	5.9	5.9	5.4
	V.C.	turbid	→	→	→	precipitation
	R.R.(%)	94.0	90.0	88.0	81.0	79.0
Neolamin10	pH	3.9	3.9	3.9	3.9	4.3
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	96.0	90.0	94.0	93.0	94.0
Flavitan	pH	4.4	4.5	4.4	4.3	4.4
	V.C.	yellow	→	→	→	→
	R.R.(%)	93.0	95.0	90.0	93.0	83.0
Aderoxin	pH	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	95.0	90.0	94.0	92.0	94.0
Foliamin	pH	5.5	5.6	5.6	5.6	5.5
	V.C.	turbid	→	→	→	→
	R.R.(%)	96.0	97.0	92.0	89.0	86.0
Calomide-s	pH	3.9	4.0	4.0	4.0	4.0
	V.C.	pale red	→	→	→	→
	R.R.(%)	93.0	93.0	93.0	93.0	94.0
Methycobal	pH	4.0	4.0	3.8	3.8	3.8
	V.C.	pale red	→	→	→	→
	R.R.(%)	108.0	100.0	98.0	97.0	94.0
Viscorin	pH	5.8	5.8	5.9	5.8	5.9
	V.C.	turbid	→	→	→	precipitation
	R.R.(%)	95.0	99.0	88.0	89.0	83.0
Juvela	pH	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3
	V.C.	fluorescent white	→	→	→	→
	R.R.(%)	104.0	104.0	101.0	100.0	98.0
Kativ-N	pH	4.3	4.5	4.5	4.4	4.1
	V.C.	pale yellow	→	→	→	→
	R.R.(%)	100.0	100.0	103.0	103.0	102.0
Kaytwo	pH	3.8	3.7	3.8	3.8	3.8
	V.C.	pale yellow	→	→	→	→
	R.R.(%)	91.0	90.0	88.0	85.0	86.0

Table 6 (5). Results of Compatibility Test in the Admixture of Dopram and 94 Kinds of Injections

Name of Injection	Category	Hours after mixing				
		0	3	6	9	24
RibominS	pH	5.3	5.3	5.2	5.2	5.1
	V.C.	yellow	→	→	→	→
	R.R.(%)	94.0	93.0	94.0	91.0	74.0
Neclamin 3B	pH	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
	V.C.	pale red	→	→	→	→
	R.R.(%)	98.0	90.0	83.0	85.0	66.0
Vitamedin	pH	4.7	4.6	4.6	4.6	4.6
	V.C.	pale red	→	→	→	→
	R.R.(%)	98.0	98.0	100.0	98.0	97.0
C-para	pH	4.8	4.9	4.9	4.9	5.0
	V.C.	pale yellow	→	→	→	→
	R.R.(%)	102.0	100.0	98.0	100.0	98.0
Aspara-K	pH	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9
	V.C.	precipitation	→	→	→	→
	R.R.(%)	98.0	98.0	91.0	82.0	72.0
Methotrexate	pH	5.7	5.7	5.7	5.7	5.6
	V.C.	pale yellow	→	→	→	→
	R.R.(%)	97.0	96.0	97.0	95.0	96.0
Leunase	pH	4.2	5.1	5.0	4.4	4.3
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	91.0	91.0	91.0	91.0	91.0
Esquinon	pH	5.8	5.9	5.9	5.9	5.6
	V.C.	pale brown	→	→	→	→
	R.R.(%)	97.0	94.0	91.0	88.0	69.0
Endoxan	pH	3.8	3.8	3.7	3.7	3.5
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	99.0	98.0	98.0	98.0	98.0
Briplatin	pH	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	100.0	101.0	99.0	100.0	96.0
Picibanil	pH	3.8	3.7	3.8	3.8	3.7
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	98.0	97.0	96.0	98.0	99.0
Oncovin	pH	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	91.0	95.0	97.0	96.0	93.0
Futraful	pH	8.1	8.6	9.0	9.0	9.1
	V.C.	turbid	oil	→	→	→
	R.R.(%)	15.0	14.0	14.0	9.0	5.0
Iscotin	pH	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	99.0	100.0	99.0	99.0	98.0

Table 6 (6). Results of Compatibility Test in the Admixture of Dopram and 94 Kinds of Injections

Name of Injection	Category	Hours after mixing				
		0	3	6	9	24
Gripenin	pH	5.7	5.7	5.7	5.7	5.7
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.	91.0	91.0	81.0	77.0	78.0
Lilacillin	pH	5.2	5.1	5.2	5.2	5.1
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	98.0	97.0	95.0	97.0	100.0
Monapen	pH	5.5	5.7	5.7	5.5	5.5
	V.C.	pale yellow	→	colorless	→	→
	R.R.(%)	90.0	82.0	84.0	85.0	85.0
Pentcillin	pH	5.4	5.2	5.4	5.3	5.1
	V.C.	turbid	→	oil	→	→
	R.R.(%)	97.0	96.0	96.0	96.0	96.0
Pansporin	pH	6.0	6.1	6.1	6.1	6.2
	V.C.	Precipitation	→	→	→	→
	R.R.(%)	88.0	88.0	87.0	87.0	83.0
Bestcall	pH	6.5	6.5	6.6	6.6	6.9
	V.C.	precipitation	→	→	→	→
	R.R.(%)	46.0	40.0	35.0	33.0	28.0
Cefortax	pH	4.9	5.8	5.6	5.5	5.5
	V.C.	precipitation	→	→	→	oil
	R.R.(%)	104.0	103.0	103.0	91.0	84.0
Cefoperazin	pH	5.3	5.3	5.3	5.4	5.3
	V.C.	precipitation	→	→	→	→
	R.R.(%)	53.0	49.0	47.0	47.0	45.0
Yamatetan	pH	5.2	4.8	5.2	5.0	4.9
	V.C.	turbid	→	→	→	→
	R.R.(%)	35.0	35.0	35.0	34.0	34.0
Cefametazon	pH	5.0	5.6	5.0	4.6	4.4
	V.C.	precipitation	→	→	→	→
	R.R.(%)	52.0	50.0	49.0	50.0	40.0
Shiomarin	pH	5.3	5.6	5.0	4.6	4.4
	V.C.	precipitation	turbid	→	→	→
	R.R.(%)	83.0	81.0	82.0	82.0	80.0
Fortimicin	pH	5.4	5.4	5.5	5.4	5.4
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	100.0	100.0	97.0	94.0	100.0
Suncefal	pH	6.6	6.8	6.9	6.8	6.8
	V.C.	precipitation	→	→	→	→
	R.R.(%)	17.0	18.0	18.0	18.0	18.0
Tomiporan	pH	4.2	4.2	4.1	4.1	3.9
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	93.0	93.0	93.0	96.0	95.0

Table 6 (7). Results of Compatibility Test in the Admixture of Dopram and 94 Kinds of Injections

Name of Injection	Category	Hours after mixing				
		0	3	6	9	24
Viccillin-S	pH	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6
	V.C.	precipitation	→	→	→	→
	R.R.(%)	72.0	66.0	66.0	69.0	69.0
Zinacef	pH	4.8	5.2	5.5	5.7	6.0
	V.C.	turbid	oil	→	→	→
	R.R.(%)	91.0	91.0	90.0	87.0	80.0
Sagamicin	pH	6.0	5.9	5.2	5.1	4.9
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	97.0	100.0	100.0	97.0	99.0
Siseptin	pH	3.7	3.8	3.7	3.7	3.7
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	97.0	93.0	97.0	95.0	96.0
Amikacin sulfate	pH	5.3	5.4	5.4	5.4	5.4
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	101.0	101.0	96.0	98.0	99.0
Tobracin	pH	5.4	5.2	5.0	4.9	4.4
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	98.0	100.0	98.0	100.0	100.0
Netilyn	pH	5.4	5.7	5.7	5.5	5.4
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	98.0	98.0	98.0	94.0	98.0
Vibramycin	pH	5.2	5.2	5.1	5.1	5.3
	V.C.	pale yellow	→	→	→	→
	R.R.(%)	99.0	99.0	95.0	95.0	97.0
Minomycin	pH	2.7	2.7	2.7	2.8	3.0
	V.C.	pale yellow	→	→	→	→
	R.R.(%)	90.0	92.0	87.0	89.0	75.0
Lincocon	pH	3.7	3.8	3.7	3.8	3.8
	V.C.	colorless	→	→	→	→
	R.R.(%)	100.0	108.0	108.0	105.0	107.0

V.C.: visible change, R.R.: residual ratio, →: same as before

るもの、パンスポリンやシオマリンのような88~80%の残存率など含量低下の度合はさまざまであるが、これらの配合例では配合直後にいったん低下するがその後の経時的变化は認められなかった。この成績により配合薬の塩基性の強度に応じて Dop は配合直後に反応して遊離し沈殿するためと判断する。

含量が経時的に変化した配合例は、アミュー、ライボミンS、ネオラミンスリービー、エスキノン、グリペンおよびミノマイシンであった。pH 域による安定性では pH 7.5 以上で経時的に含量低下を示すことから、pH 7.5 のアミューやエスキノンでは、おそらく pH も一原

因となって低下したものと思われる。また pH 7.4 のミノマイシンでは、塩酸ミノサイクリンを用いて注射薬と同様に配合試験を行った成績でも注射薬とはほぼ同様の結果が得られた。したがって低下する原因は主薬の塩酸ミノサイクリン、またはその中に含まれている夾雑物によるものと推測する。

以上、ドプラム注射薬と94種の注射薬との配合性を検討した結果、外観変化を生じた注射薬との混合使用は禁忌である。また、経時的に含量低下する注射薬との混合については、配合直後からその時間までの範囲内であれば使用可能と思われる。ただし3時間間隔でサンプリン

グを行っている点を考慮し、90%以上の含有量を保持する時点でできるだけすみやかに使用することが望ましいであろう。

謝辞 本研究においてドプラム注射薬及び原末を提供いただきましたキッセイ薬品工業株式会社に感謝いたします。

文 献

- 1) 医薬品概要：キッセイ薬品工業株式会社資料。
- 2) 玉田溝男，森田 要，石井真一，蟻川茂男：医薬品研究，6，17 (1975)。
- 3) 石川正幸，原 昭二，古谷 力，中沢泰男：“薄層クロマトグラフィー—基礎と応用”，南山堂，東京，1970。
- 4) Kare Macek: “Pharmaceutical Applications of Thin-Layer and Paper Chromatography”，Elsevier, Amsterdam, 1972。
- 5) 第11改正日本薬局方解説，広川書店，東京，1986。
- 6) 福嶋裕行監修，森 潔編集：“注射薬の配合変化”，メディカルプランニング，札幌，1978。

— YAKUJI NIPPO'S PUBLICATIONS —

新しい薬物療法

— 臨床薬理から探る —

東京大学教授 宮本昭正 監修

日本大学講師 中山一誠 編集

- 第一線の臨床医家がわかりやすく語る最新の薬物療法！
- 医師・薬剤師等医療関係者が，薬物療法の現状を知る上で最適の書！
- 薬事日報紙上で連載し，好評を博した対談「臨床薬理から探る——新しい薬の使い方」を加筆・訂正し，その後の新知識を加え，1冊にまとめたもの。
- 疾患の病態生理から，治療薬の最近の進歩の状況とその使い方，治験の結果を平易に解説。

B5判
総264ページ
定価4,000円
(〒300円)