注射用セファピリンナトリウムの安定性^{*1}

藤井忠男, 荒井美治, 久保田昭恵, 水島規子
東海大学病院薬剤部^{*2}

Stability of Cefapirin Sodium for Injection^{*1}

TADAO FUJII, YOSHIHARU ARAI, AKIE KUBOTA, and NORIKO MIZUSHIMA

Department of Pharmacy, Tokai University Hospital^{*2}

(Received August 18, 1980)

Stability of cefapirin sodium (CEPR), a cephalosporin antibiotic, in 15 different infusion solutions and in an aqueous solution was studied with high-pressure liquid chromatography. It was found that the compound was quite stable in the infusion solutions for 6 hours at room temperature, and may be feasible for regular drip infusion. Des CEPR or CEPR lactone with low anti-bacterial activity was produced as CEPR degraded in solutions at pH 10 or 2.

セファピリンナトリウムの水溶液中での安定性については、 β -ラクタム環の開裂、あるいは構造上、セファロチンと同様に3位のエステル結合が分解したデスアセチルセファピリン、およびその縮合体であるデスアセチルセファピリンラク톤の生成なども予想される¹⁻⁴⁾。今回、当院において比較的繁用されている輸液15種を選び、セファピリンナトリウムの輸液中での安定性、および分解生成物についての検討を行ったので報告する。

実験の部

試料 本実験に用いた試料を表1に示す(149頁参照)。

1. 試料液の調製

1) セファピリンナトリウム(1g力価/1V, セファトレキシールを使用, 以下CEPRと略す)1Vを注射用蒸留水10mlで溶解し, 各輸液500mlと配合した液(0.2%)。2) CEPR1Vを注射用蒸留水10mlで溶解した液(10%)。3) CEPR1Vを蒸留水500mlに溶解

Cefapirin

Desacetyl Cefapirin

Desacetyl Cefapirin lactone

^{*1} 日本薬学会第100年会(東京, 1980年)で発表。

^{*2} 神奈川県伊勢原市下粕屋字上ノ台143; 143, Azakaminodai, Shimokasuya, Isehara, Kanagawa, 259-11 Japan

したのち, 0.1 NHCl および 0.1 NNaOH で pH 2, pH 10 に維持した液。

以上の試料液について, それぞれ外観観察, pH測定, 紫外吸収スペクトル測定による変化, 薄層クロマトグ

ラフィー、高速液体クロマトグラフィーによる分離、定量を行った。

2. 外観観察および pH 測定

まず、各試料の pH を測定し、つづいて配合直後、6 時間、24 時間後の pH 測定、および色調の変化、沈殿の有無について観察した。

3. 紫外外部吸収スペクトル

CEPR の含量が $20\mu\text{g/ml}$ 濃度になるように試料液を希釈し、水を対照として $350\sim 220\text{ nm}$ における紫外外部吸収スペクトルを測定した。

4. 高速液体クロマトグラフィーによる含量測定

装置：LC830 型（島津）、UV 検出器（ 254 nm , 0.04 AUFS ）。

カラム：マイクロボンドパック NH_2 （ウォーターズ）。
分析溶媒：酢酸／メタノール／アセトニトリル／水（ $2/4/50/44$ ）。

流速： 1 ml/min

内部標準：ニコチン酸（注入量 $0.8\mu\text{g}$ ）。

試料液を CEPR 含量 $20\mu\text{g/ml}$ 、ニコチン酸含量 $40\mu\text{g/ml}$ になるように希釈し、希釈液 $20\mu\text{l}$ を注入して、 5.5 分に溶出する CEPR、 9.5 分に溶出するニコチン酸のピーク高さ比より CEPR の含量を測定した。図 1 (a) に示すように、濃度比とピーク高さ比は、きわめて良好な直線性を示した。

5. 分解物の検索

a) 分解物の合成

デスアセチルセファピリン（以下 des CEPR と略す）：ブリistol社よりナトリウム塩の提供を受けた。デスアセチルセファピリンラクトン（以下 CEPR lactone と略す）：NEIDLEMAN 等⁵⁾の方法に準じて合成した。CEPR 0.6 g を水 6 ml で溶かし、アセトン 5 ml 、濃塩酸 2 ml を加え室温で 8 時間攪拌したのち析出晶をろ取、アセトン洗浄、メタノールより再結晶して、 $\text{mp } 223^\circ$ (decomp.) の CEPR lactone 塩酸塩 0.3 g を得た。Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\cdot\text{HCl}$: C, 45.06; H, 3.53; N, 10.51. Found. C, 45.03; H, 3.55; N, 10.46.

b) 高速液体クロマトグラフィー（以下 HPLC と略す）による分解物の定量

図 1 (b) に示すように、7 分に溶出する des CEPR 2.5 分に溶出する CEPR lactone を CEPR と同時分離定量した。

c) 薄層クロマトグラフィー（以下 TLC と略す）による分解物の確認

薄層プレート：キエーゼルゲル F_{254} （メルク、厚さ

図 1(a). CEPR および分解物の検量線 (HPLC)

0.25μ ）。

展開溶媒：酢酸エチル／アセトン／酢酸／水（ $5/2/1/1$ ）。

CEPR の濃度 2 mg/ml の試料液を $10\mu\text{l}$ スポットし、約 10 cm 展開後、風乾し、UV ランプおよびヨウ素蒸気で呈色させた。des CEPR, CEPR lactone の検出限界は、それぞれ $2\mu\text{g}$, $1\mu\text{g}$ である。

6. 力価測定

日抗基に準じ、Bacillus subtilis ATCC 6633 を試験菌に用い、円筒平板法で力価を測定し、des CEPR, CEPR lactone の力価を CEPR と比較検討した。

結果と考察

1. pH および外観観察

pH の変動について表 2 に示した。pH 変動試験では、いずれの注射剤も配合に注意を要するものは認められなかった。配合直後の pH が CEPR の水溶液に近い pH を示した配合液において、経時やや pH の低下が認められた。肉眼的な外観観察においては、配合直後、いずれの試料も微黄色を呈し、24 時間後にわずかに濃色化が認められた。

図 1(b). CEPR および分解物のクロマトグラム (HPLC)

表 1. 本実験に用いた試料

品 名	製 造 元	規 格	Lot. 番号
フィンザルツ	扶 桑	500 ml	31622
リンゲル液	大 塚	500	9G710
ハルトマン液 pH 8	ミ ド リ	1000	377RH
ラクテック	大 塚	500	K8J79
ラクテック G	大 塚	500	K8K98
ポタコール R	大 塚	500	9I840
フルクトラクト	大 鵬	500	8I99
ソリタ T 3	清 水	500	A3KFI
ソリタ T 3 G	清 水	500	A4HCA
フィジオゾール 3 号	ミ ド リ	500	714RG
5% グルノン	扶 桑	500	DV317
10% 大塚糖液	大 塚	500	8J702
5% クリニット	エーザイ	500	B10HDA
マルトス 10	大 塚	500	K9H72
グリセオール	中 外	500	A9G06
注射用蒸留水	院内製剤	500	
注射用蒸留水	扶 桑	5	40930
セファトレキシール	日本 ブリストル	1g (力価)	F8V03

表 2. CEPR 配合輸液の pH 経時変化

10%CEPR 液 (CEPR 1V+ 注射用蒸留水 10ml)		溶解時 — 24時間後			
		配合前	500 ml + 10%CEPR 10ml 6 時間 後	24 時間 後	
輸 液	pH	配合時			
フィジオゾール 3 号	4.36	4.94	4.90	4.88	
フルクトラクト	4.63	5.43	5.38	5.36	
ポタコール R	4.84	5.58	5.56	5.53	
ソリタ T 3 G	5.09	5.91	5.88	5.82	
ソリタ T 3	5.14	5.96	5.90	5.87	
グリセオール	3.91	6.27	6.22	6.08	
10% 大塚糖液	4.49	6.57	6.53	6.25	
リンゲル液	6.52	6.60	6.50	6.31	
マルトス 10	4.54	6.61	6.54	6.25	
5% グルノン	4.86	6.72	6.58	6.30	
5% クリニット	6.11	6.78	6.63	6.32	
フィンザルツ	5.96	6.80	6.61	6.34	
注射用蒸留水	6.73	6.81	6.64	6.32	
ラクテック G	6.56	6.81	6.67	6.41	
ラクテック	6.58	6.85	6.69	6.43	
ハルトマン pH 8	8.04	7.22	6.98	6.62

図 2. CEPR 紫外外部吸収スペクトルの輸液, pH による変化

表 3. 各種輸液中における CEPR 残存率 (0.2%)

輸 液	6 時間後	24 時間後
ラクテック G	100.0 (%)	100.0 (%)
ソリタ T3	100.0	95.9
ラクテック	92.7	95.4
マルトス 10	95.5	94.6
10% 大塚糖液	95.2	94.3
フィシザルツ	91.7	92.6
リンゲル液	97.9	91.2
5% クリニット	94.5	91.1
ボタコール R	98.6	90.9
5% グルノン	96.6	90.6
ソリタ T3G	96.6	89.9
フルクトラクト	91.7	89.9
注射用蒸留水	95.3	89.8
ハルトマン pH-8*	96.6	89.5
グリセオール	97.1	89.0
フィジオゾール 3 号	98.7	88.9

* 1 ボトル (1000 ml) 中より 500 ml を抜きとったのち混合した。

2. 紫外外部吸収スペクトル

図 2 の右側には pH による CEPR の紫外外部吸収スペクトルの変動を, 左側には試料液の配合直後の紫外外部吸収スペクトルを示した。

図 3. CEPR および分解物のクロマトグラム (TLC) 検出 (UV, I₂)

各輸液は測定濃度で紫外外部に吸収を認めなかった。ほとんどの輸液の中で CEPR と配合直後, 水溶液中の

表 4. CEPR 10% 水溶液中の残存率

保存条件	6時間	24時間	48時間
散光下 25±2°	94.3 (%)	79.3 (%)	64.5(%)
遮光 25±2°	95.9	79.5	66.8
散光下 5±1°	100.0	98.4	98.0

図 4. pH 2 および 10 の CEPR の分解と分解物の生成 (35°)
(pH は 0.1NHCl, 0.1NNaOH により調整)

イジオゾール 3 号 4.94, フルクトラクト 5.43, ポタコール R 5.58) による変化と思われる。なお、この変化には含量変化や分解物の生成を伴っていないことを HPLC および TLC で確認した。各試料液は 24 時間後も紫外部吸収スペクトルに変化は認められなかった。

3. 含量測定および分解物の検索

表 3 に、配合直後の試料液中の CEPR の含量を 100% とし 6 時間および 24 時間後の残存率を示した。6 時間後においては、いずれも 90% 以上の含量を維持し、24 時間後にも 90% 以上あるいは 90% 近い含量を示した。図 1 (b) に示した HPLC では 24 時間後の水溶液および輸液中での 0.2% 試料液中に、7 分に溶出する des CEPR と 8.5 分に溶出する未知物質がわずかに検出された。図 3 に示す TLC では、配合直後にはいずれの試料液中においても、分解物のスポットを検出しなかった。24 時間後に原点付近にヨウ素および UV ランプにて呈色する物質を検出したが、同定できなかった。表 4 に 10% CEPR 液の遮光および温度の影響について検討した結果を示した。能書では室温暗所で 48 時間以内に使用する旨記載してあるが、この結果においては、遮光保存の効果はあまりなく、むしろ冷所保存の方が好ましいと

CEPR の紫外部吸収スペクトルと同様のチャートを示しているが、フルクトラクト、フィジオゾール 3 号、ポタコール R 中では異なったチャートを示している。CEPR の水溶液 (pH 6.7~6.8), およびアルカリ液中では 260~262nm に吸収極大をもつが、pH 低下に伴い吸収極大が 290nm 付近に移動することにより、低 pH (フ

考える。図 4 に 0.2% CEPR 水溶液を 0.1NHCl で pH 2 に、0.1N NaOH で pH 10 に維持し、経時的に含量の測定を行った結果を示した。CEPR の含量低下に伴い、pH 10 では des CEPR の生成が、pH 2 では CEPR lactone の生成が認められた。特にアルカリ性における 3 位のエステル結合の分解は著しいと思われる。

4. 分解物の抗菌活性

常用標準セファピリンナトリウム (960mg 力価/1g) を用いて力価測定を行った結果、CEPR の力価 100 に対し、des CEPR は 22.4, CEPR lactone は 27.1 であり、約 1/4 の抗菌活性しか示さなかった。

結 論

今回、試験を行った輸液中では、いずれも CEPR と配合不適なもの認められず、配合後 6 時間では 90% 以上の含量も保たれ、分解物の生成も認められないことより、通常の点滴使用には問題ないと思われる。ただし、抗菌活性の低い des CEPR, CEPR lactone の生成が予想されるので、高 pH, 低 pH の注射薬との配合、あるいは配合後の保存は避けた方が望ましい。

参 考 文 献

- 1) C. H. Nightingale, D. S. Greene, and R. Quintiliani : J. Pharm. Sci., **64**, 1899 (1975).
- 2) V. K. Prasad, A. P. Granatek, and M. M. Mihotic : Curr. Ther. Res., **16**, 505 (1974).
- 3) V. K. Prasad, A. P. Granatek, and M. M. Mihotic : Curr. Ther. Res., **16**, 540 (1974).
- 4) T. Yamana and A. Tsuji : J. Pharm. Sci., **65**, 1563 (1976).
- 5) S. L. Neidleman, S. C. Pan, J. A. Last, and J. E. Dolfini : J. Med. Chem., **13**, 386 (1970).

一流品にふさわしい一流品との出会い。

MILLIPORE & NIKKA 製剤専用クリーンベンチ

NCF-1600

特に病院の製剤専用開発されたクリーンベンチで、今では多くの病院で使われています。

(主要納入先)

東京大学病院分院・東北大学抗研病院
東京厚生年金病院・東京虎の門病院・
東京医大病院・豊橋市民病院・兵庫医
大病院・広島大学病院・国立善通寺病
院・九州厚生年金病院様〔順不同〕

詳しくはカタログをご請求下さい

日科ミクロン株式会社

東京都文京区本郷3-35-14
〒113 TEL03-813-5731(代)