注射用セファピリンナトリウムの安定性に関する基礎的研究^{*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}Fundamental Studies of Stability of Sodium Cefapirin Injection^{*1}

KATUHIRO GOTO, MOTOKI MIYASHITA, SEIJI KATO,

SADAHARU SUMIYA, HAJIME OISHI

Pharmacy, Tonan Hospital^{*2}

(Received December 5, 1980)

In order to study a change in mixed injection solution, stability of aqueous solution of injectable sodium cefapirin (Cefatrexyl, CEPR), a cephalosporin antibiotic, was investigated at 15°, room temperature (20°±5°) and 37°, and degradation products as an indication of the stability were monitored with thin-layer chromatography, bioautography and absorption spectrophotometry. The residual potency was also measured by bioassay. The following results were obtained: 1) Changes in appearance and pH were not observed in the CEPR solution for 7 days, and the residual potency was 96.4%; after 24 hrs the potency was 98.3% and color intensity was increased. The potency at 20° and 37° was 94.3 and 67.3%, respectively. 2) The CEPR solution produced a white precipitate at pH 5.00, and the color intensifies at alkaline pH. It was stable for 24 hrs at pH 6.00–10.00 at 5°, and at pH 6.00–9.00 at 20°. 3) The CEPR solution produced desacetyl cefapirin, a desacetyl group of CEPR, at 20° 14 days after its preparation, and at 37° 7 days after.

注射用セファピリンナトリウム (Sodium Cefapirin, 以下 CEPR と略す) はセファロsporin系抗生物質で, 他剤と配合されて使用されるケースが多い。そこでまず CEPR そのものの安定性について, 注射用蒸留水に溶解し, 5°, 室温 (20°±5°), 37° に保存した場合の力価の変化と外観変化および分解産物の有無を検討し, さらに pH の影響についても同条件にて調べ, 注射用 CEPR についての安定性に関する基礎的資料が得られたのでここに報告する。

実験の部

1. 試料

CEPR; 注射用セファトレキシール [1.0g (力価)/Vial, Lot No. K6M38] (日本ブリストル・ラボラトリ

ーズ株式会社) を用い, 注射用蒸留水 10 ml に溶解し試料とした。

2. 実験方法

2-1. CEPR 水溶液の安定性

CEPR (1.0g 力価) 1 V を注射用蒸留水 10 ml に溶解し, 5°, 室温および 37° に保存し, 1~14日にわたって外観変化を観察, 薄層クロマトグラフィー (以下 TLC と略す), Bioautography, および吸収スペクトルで分解産物の有無を確認し, 同時に pH および力価を測定し, 残存率を計算した。

2-2. CEPR 水溶液の各 pH における安定性

CEPR (1.0g 力価) 1 V を注射用蒸留水 10 ml に溶解し, 0.1 N HCl 溶液, 0.1 N NaOH 溶液で pH を移動させ, 5°, 20° および 37° に保存し, 調製直後, 3時間, 6時間, 24時間にわたる外観変化を観察し, 2-1. と同じく TLC, Bioautography, および吸収スペクトルで分解産物の有無を確認, pH および力価を測定し残存率を計算した。

^{*1} 本報を「実際処方による注射剤の配合変化」第1報とする。日本薬学会第99年会で発表。

^{*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

3. 試験装置および測定方法

3-1. pH および吸収スペクトル

pH は東亜 pH Meter Model HM-5A, 吸収スペクトルは日立自動分光光度計 333 を用い測定した。

3-2. TLC

プレートは Wakogel B-5FM (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 ランプにて検出した。

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 Bioautogram を作製した。

3-4. 生物学的方法による力価の測定

試験菌; *Bacillus subtilis* ATCC 6633

培地; Heart infusion Agar (栄研)

(121°, 20分, 高圧滅菌)

を用い, 日本抗生物質医薬品基準¹⁾ (以下日抗基と略す) に基づく円筒平板法で行い, Sodium Cefapirin (Lot No. K6M38) の原末を用い, 1% Phosphate Buffer で溶解し 100 μ g(力価)/ml 溶液を作製, 測定時, 同 Buffer で 2 μ g(力価)/ml および 1 μ g(力価)/ml の希釈液を作り標準液とし, 日抗基 (一般試験法; 力価試験法) により力価を測定した。残存率は表示量の力価の%として示した。

結果および考察

CEPR 水溶液の安定性を Fig. 1 に示す。5° における残存力価は24時間後 98.3%, 14日後 97.4%であり, 14日間, 外観変化, pHの変動もなく安定であることがわかった。

20° では24時間後黄色を呈するが, 残存力価は94.3%で力価低下はないが7日後は 66.1%, 14日後は 38.3%であった。

37° では3時間後黄色を呈するが, 力価低下はなく, 残存力価は24時間後 67.3%, また混濁沈殿の生じた7日後は 16.1%であった。

これらの条件における CEPR の吸収スペクトル, Bioautogram および TLC を Fig. 2 に示す。CEPR は 258 nm に最大吸収をもち, 5°, 20° では7日後においても吸収スペクトルに変化はないが, 37° では 300 nm に新しいピークが生じた。

TLC では, 7日後は 37° で2個, 14日後は 20° および 37° で3個の CEPR 以外のスポットを生じたが, Bioautogram による CEPR 以外の抗菌活性のスポットが1個見られ, これは CEPR の脱アセチル体である Desacetyl Cefapirin と一致した。

なお, PDR²⁾ では, 50mg/ml, 400mg/ml 溶液における CEPR の有効期間は 25° にて, 注射用蒸留水で 12時間, 生理食塩水および 5%ブドウ糖液で24時間で, 5° ではいずれも10日間となっている。

会社資料³⁾ によると 25w/v% 溶液の残存力価は5° で16日後 95.7%, 2日後 25° で 96.9%, 37° では 77.4%である。また能書⁴⁾ には溶解後はしゃ光して保存し, 室温では48時間以内に使用するように記載されている。

CEPR 水溶液の各 pH による安定性は, Table 1 に示したように, 0.1N HCl 溶液による pH 移動では pH 5.00 で混濁が生じ, 0.1N NaOH 溶液では pH 8.00 よりアルカリ側で黄色を増すが, 5° では pH 6.00~10.00 にて 24時間安定である。しかし, 37° では pH 7.00 よりアルカリ側で3時間後増色が起り, 特にアルカリ側で力価低下が著しかった。

pH 移動後の吸収スペクトルは Fig. 3 に示したように, pH 5.00 および pH 10.00 で7日後, 5°, 20° で変化ないが, 37° では 300 nm に新しいピークが生じた。

これらの pH における Bioautogram, および TLC を Fig. 4 に示す。14日後の Bioautogram は pH 5.00 で 37°, pH 10.00 では 20°, 37° にて CEPR 以外に Desacetyl Cefapirin の抗菌活性のスポットが見られた。

また14日後の TLC は, pH 5.00 で20°, 37° にて3個, pH 10.00 で5° にて2個, 20°, 37° で3個, CEPR 以外のスポットが生じ, これらの1個は Desacetyl 体と一致した。

CEPR 水溶液は pH 5.00 で白濁, 白沈を生じたが, この白沈を取り出し, メタノールおよび Buffer に溶解し, 吸収スペクトル, Bioautogram, および TLC で見ると, Fig. 5 に示されるように, この沈殿溶解液は CEPR 溶液と一致した。このことから, pH 5.00 で生じる沈殿物は CEPR であると思われる。

なお, 注射薬便覧⁵⁾ では, CEPR(250mg/ml)溶液はpH移動により pH 5.35 で白沈が生じる。また小田ら⁶⁾ は, CEPR (1.0 g/10ml) 溶液は pH 5.20 で変化ないと報告している。また, 会社資料では, CEPR をアルカリ性に移行すると時間の経過に伴って Desacetyl 体が増加すると述べている。

Fig. 1. Stability of CEPR

Fig. 2. Absorption Spectrum Bioautogram and TLC of CEPR

Table 1. Stability of CEPR at Several pH

pH	Test Item	0 h	5°			20°			37°		
			3 h	6 h	24h	3 h	6 h	24h	3 h	6 h	24h
5.00	App	Pa-Ye-T	P	—	—	P	—	—	P	—	—
	RP	99.1	98.8	97.5	92.0	97.3	96.1	74.5	97.0	92.7	72.2
6.00	App	Pa-Ye	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	RP	100.2	99.0	98.9	98.8	100.0	100.0	96.5	96.2	95.2	66.2
7.00	App	Pa-Ye	—	—	—	—	—	—	d-co	—	—
	RP	101.7	100.2	101.0	100.0	100.4	99.0	96.0	96.6	94.3	65.6
7.38	App	Pa-Ye	—	—	—	—	—	—	Ye	—	—
	RP	99.3	98.3	99.0	98.2	96.4	95.4	94.3	93.9	83.7	66.7
8.00	App	Ye	—	—	—	—	—	—	d-co	—	—
	RP	98.0	96.7	96.9	95.8	97.0	90.1	86.2	94.6	87.0	66.4
9.00	App	Ye	—	—	—	—	—	—	d-co	—	—
	RP	99.0	98.7	92.2	92.9	95.7	93.6	87.0	88.0	74.9	54.9
10.00	App	Ye	—	—	—	—	—	—	d-co	—	—
	RP	99.1	96.5	92.1	92.0	86.8	86.0	77.6	78.8	69.7	48.1

The pH was shifted by addition of 0.1N-HCl sol. or 0.1N-NaOH sol..
 App: Appearance, RP: Residual Potency(%), Ye: Yellow, Pa-Ye: Pale Yellow,
 T: Turbidity, P: Precipitation, d-co: deepend colour, —: No Change

Fig. 3. Absorption Spectrum of CEPR after pH Shifts

結 語

1. CEPR (1.0 g 力価/10ml) 水溶液は、5° で 7 日間、外観変化、pH 変動、力価低下もなく安定であるが、20° では 24 時間、37° では 3 時間、増色を呈するが力

価低下はなかった。

2. CEPR 水溶液の各 pH による安定性は、pH 5.00 にて混濁、pH 8.00 よりアルカリ側で増色を呈するが、5°では pH 6.00~10.00、20°では pH 6.00~9.00 で 24 時間力価低下はなかったが、37°ではいずれの pH にても

著しい力価低下を生じた。

3. CEPR 水溶液は、25°, 37° では14日後、TLC で3個の分解物が認められたが、その中の1個は Desacetyl Cefapirin であることを確認した。

文 献

- 1) 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。

- 2) PDR, 31, 650, (1977).
- 3) 日本プリストル・ラボラトリーズ：セファトレキシール使用書。
- 4) 日本プリストル・ラボラトリーズ：セファトレキシール能書。
- 5) 幸保文治：注射薬便覧（追加3），南山堂。
- 6) 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)。

適応症が追加されました！

- 気管支炎 ●細気管支炎 ●気管支拡張症
- 気管支喘息 ●肺結核 ●肺気腫

消炎酵素剤

〔健保適用〕

オプローゼSA錠15mg

包装 1,400錠、4,000錠

適 応 症

1. 手術後および外傷後の腫脹の緩解
- ※2. 次の疾患の喀痰嚥出困難
気管支炎、細気管支炎、気管支拡張症、
気管支喘息、肺結核、肺気腫（※追加効能）

用法・用量

セアブローゼSとして、通常成人1回10～15mgを1日3～4回毎食後および就寝前に経口投与する。

本剤の体内での作用機序はなお解明されない点も多く、また、用量、効果の関係も必ずしも明らかにされていない。従って漫然と投与すべきでない。

使用上の注意

- 次の患者には慎重に投与すること。

- 1) 血液凝固に異常のある患者
- 2) 重篤な肝障害のある患者

●副作用

- 1) 過敏症 ときに発疹・発赤等の過敏症状あらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
- 2) 消化器 下痢、胃痛、ときに食欲不振、胃部不快感、悪心・嘔吐等の症状があらわれることがある。
- 3) 血 液 ときに血痰があらわれることがある。

●相互作用

抗凝固剤との併用により、抗凝固剤の作用が増強することがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

小野薬品工業株式会社
大阪市東区道修町2丁目14