注射用ラタモキシセフナトリウムの安定性に関する基礎的研究^{*1}

後藤勝博, 加藤清治, 住谷貞春, 大石 元

斗南病院薬剤部^{*2}Fundamental Studies of Stability of Latamoxef Sodium Injection^{*1}

KATSUHIRO GOTO, SEIJI KATO, SADAHARU SUMIYA

and HAJIME OISHI

Pharmacy, Tonan Hospital^{*2}

(Received December 15, 1982)

The stability of sodium latamoxef (Shiomarin; LMOX) in aqueous solution, a newly developed oxacephem antibiotic for injection, was tested at 5°, room temperature (20 ± 5°), and 37°. Decomposition products were studied with thin-layer chromatography, bioautography and spectrophotometry. Furthermore, the residual potency was determined by a microbiological assay (cylinder-plate method). The results were as follows:

1) LMOX (1g (potency)/10ml) aqueous solution showed changes in color, without any variation in pH after 7 days. Its residual potency after 7 days was 95.1%. The residual potencies after 24 hours were 99.0% at 5° with increased color intensity, 96.5% at 20° and 82.6% at 37°. 2) Aqueous solution of LMOX showed no color change at pH 3.60, but developed a light brown color at pH 8.00 and a light blue color at pH 10.00. No decrease in potency was observed after 24 hours at pH 3.60-10.10 at 5° or pH 3.60-9.00 at 20° and after 6 hours at pH 3.60-10.00 at 37°.

Keywords—LMOX injection; oxacephem antibiotics; residual potency; stability; deepened color

ラタモキシセフナトリウム (Latamoxef Sodium, 以下 LMOX と略す.) は新しく開発された注射用抗生物質であり, 化学構造式は Fig. 1 に示されるように従来のセファロスポリン骨格の硫黄原子 (S) が酸素原子 (O) に置換され, かつ 7 位に methoxy 基をもつセファマイシン様構造をも加わったオキサセフェム系の抗生物質であり,¹⁾ 抗菌力は広範囲スペクトルを有し, 特にグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し, β-ラクタマーゼに安定である.²⁻⁴⁾ したがって, 本剤は従来の抗生物質製剤と同じように他の注射剤と配合されて使用されるケースが多いと思われる。

そこでまず LMOX そのものの安定性について, 注射

用蒸留水に溶解し, 5°C, 室温 (20 ± 5°C), 37°C 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で調べ, 注射用 LMOX 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。

7β-[2-Carboxy-2-(p-hydroxyphenyl) acetamido]-7α-methoxy-3-[[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]-methyl]-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylic acid disodium salt

Fig. 1. Chemical Structure of Latamoxef Sodium

^{*1} 北海道病院薬剤師会 (1980年) で発表. 本報を「実臨床処方による注射剤の配合変化」第3報とする。

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

実 験 の 部

1. 試 料

LMOX; 注射用ラタモキシセフナトリウム〔シオマリン; 1g(力価)/Vial Lot No. 90708, 塩野義製薬株式会社〕を用い, 注射用蒸留水あるいは生理食塩液に溶解し試料とした。

2. 実験方法

1) Vial 中の LMOX 含有量および pH

LMOX 1 Vial (1g 力価) を注射用蒸留水 10 ml に溶解し, pH を測定, UV 法および Bioassay 法で含有量を測定し, Vial 中の含量% を求めた。

2) LMOX 水溶液の安定性

LMOX 1 Vial (1g 力価) を注射用蒸留水 10 ml に溶解し, 5°C, 室温 (20±5°C), および 37°C に保存し 1~14 日間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, 同時に pH および力価を測定し, 残存率を計算した。

3) LMOX 溶液の pH 変動試験

青木,⁵⁾ 幸保⁶⁾ らの方法に準じて行い, LMOX 1 Vial (1g 力価) を注射用蒸留水および生理食塩液 (10 ml あるいは 100 ml) に溶解し, 0.1N-HCl 溶液, 0.1N-NaOH 溶液を滴下し pH を移動した。

4) LMOX 水溶液の各 pH における安定性

LMOX 1 Vial (1g 力価) を注射用蒸留水 10 ml に溶解し, 0.1N-HCl 溶液, 0.1N-NaOH 溶液で pH を移動させ, 5°C, 室温, 37°C 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) 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, 力価を測定し残存率を計算した。

3. 試験装置および測定方法

1) pH および吸収スペクトル

pH は東亜 pH メーター Model HM-5A, 吸収スペクトルは日立 100-60 形ダブルビーム分光光度計を用い測定した。

2) TLC

プレートは Wakogel B-5FM (厚さ 0.25mm) を用い, n-Propanol: Water (7:3) を溶媒とし, 展開後 UV ランプで検出した。

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, *Escherichia coli* 7437 を試験菌として Bioautogram を作製した。

4) 生物学的方法による力価の測定 (Bioassay 法)

試験菌: *Escherichia coli* 7437

培地: Heart infusion Agar (栄研) (121°C, 20 分, 高圧滅菌)

を用い, 日本抗生物質医薬品基準⁷⁾ (以下, 日抗基と略す.) に基づく円筒平板法で行い, Latamoxef sodium (Lot No. S078N) の原末を用い, 1M-phosphate buffer で溶解し, 1,000μg (力価)/ml 溶液を調製, 測定時同 buffer で 4μg(力価)/ml, および 2μg(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% として示した。

5) UV 法による力価測定⁸⁾

試料 3mg に対応する量を取り水を加えて正確に 10ml とする。この溶液 1ml ずつを 2 本のメスフラスコにとり, 一方には Hydroxylamine 試液 (以下 Hyd-TS) 400μl を加え, 2 本のフラスコ共室温で 60 分放置した後, 水を加えてそれぞれ 10ml とする。

Hyd-TS を加えた方の検液は Hyd-TS 400μl を水で 10ml にうすめた液を, 他方の検液は水をそれぞれ対照液として 270nm における吸光度 A_T および A_T' を測定する。別に LMOX 標準品についても同様に言い, 吸光度 A_S および A_S' を測定する。

結果および考察

注射用 LMOX の Vial 中の含有量と溶解後の pH を Table 1 に示した。1g(力価)/10ml 溶液の pH は 5.68~6.10 の範囲内に, 含有量は Bioassay, UV Assay で表示量の 98.4~102.5% であった。

LMOX 水溶液の安定性を Fig. 2 に示す。5°C における残存力価は, 24 時間後 99.0%, 増色を呈した 7 日後は 95.1%, 14 日後は 91.3% であり, 14 日間 pH の変動

Table 1. pH and Content of LMOX in Vial

pH	Content (%)	
	Bioassay	UV assay
5.68	101.2	100.3
5.76	98.4	99.2
5.76	99.6	99.8
5.78	101.3	100.3
5.86	100.2	99.8
5.92	100.2	100.3
6.08	100.5	99.8
6.10	101.9	102.5

LMOX(6059-S): Latamoxef Sodium

(1.0g dissolve in distilled water 10ml.)

LMOX 水溶液の各 pH による安定性は, Table 3 に示

Fig. 2. Stability of LMOX

Table 2. Values of Staggering pH Test in LMOX

Concentration (solution)	Sample pH	(A) 0.1N-HCl sol. (B) 0.1N-NaOH sol.	Final pH	Index of Staggering pH	Apperance
(Distilled Water)					
1.0g/10ml.	5.86	(A) 10.0 ml.	3.60	2.26	-
		(B) 10.0 ml.	10.15	4.29	Pa-BI
1.0g/100ml.	5.70	(A) 10.0 ml.	3.42	2.28	-
		(B) 10.0 ml.	9.74	4.04	Pa-BI
(Normal Saline)					
1.0g/10ml.	5.72	(A) 10.0 ml.	3.52	2.20	-
		(B) 10.0 ml.	10.30	4.58	Pa-BI
1.0g/100ml.	5.68	(A) 10.0 ml.	3.48	2.20	-
		(B) 10.0 ml.	10.10	4.42	Pa-BI

LMOX(6059-S); Latamoxef Sodium(1.0g dissolve in distilled water or normal saline.)
Pa-BI; Pale Blue -; No change

Table 3. Stability of LMOX at Several pH

PH	Test Item	0h	5°			20°			37°		
			3h	6h	24h	3h	6h	24h	3h	6h	24h
3.60	App	Pa-Ye	—	—	—	—	—	—	—	—	d-co
	R P	100.0	99.2	97.5	94.1	96.6	95.6	94.6	95.0	94.4	92.0
4.00	App	Pa-Ye	—	—	—	—	—	—	—	—	d-co
	R P	100.9	101.2	101.0	100.0	99.0	98.2	97.2	98.8	96.0	91.7
5.00	App	Pa-Ye	—	—	—	—	—	—	—	—	d-co
	R P	100.0	99.7	99.6	98.7	99.0	98.1	97.4	97.7	95.7	91.1
6.00	App	Pa-Ye	—	—	—	—	—	d-co	—	d-co	Ye
	R P	100.0	100.0	99.0	97.4	98.7	97.5	97.2	97.5	96.7	91.0
7.00	App	d-co	—	—	—	—	—	d-co	—	d-co	Ye
	R P	99.2	99.0	98.3	98.5	99.0	98.7	97.3	98.6	95.5	90.1
8.00	App	Pa-Ye-Br	—	—	—	—	—	d-co	—	d-co	d-co
	R P	98.7	98.5	98.3	98.0	98.4	98.1	97.6	98.0	96.4	87.6
9.00	App	Pa-Ye-Br	—	—	—	—	—	d-co	—	d-co	d-co
	R P	98.5	98.2	98.1	96.7	97.7	97.0	91.4	97.0	94.4	85.3
10.00	App	Pa-BI	—	—	—	—	—	Pa-Ye	—	Pa-Ye	Ye
	R P	96.3	96.0	95.5	94.9	91.8	88.9	84.3	85.4	77.8	66.9
10.10	App	Pa-BI	—	—	—	—	—	Pa-Ye	—	Pa-Ye	Ye
	R P	95.6	94.7	93.7	92.5	86.9	80.2	69.0	83.0	76.4	64.7

LMOX(6059-S): Latamoxef (1.0g dissolve in distilled water 10 ml.)

The PH was shited by addition of 0.1N-HCl sol. or 0.1N-NaOH sol..

App: Apperance R P: Residual Potency (%) Ye: Yellow Pa-Ye: Pale Yellow d-co: deepend colour

Pa-Ye-Br: Pale Yellowish Brown Pa-BI: Pale Blue —: No Change

3.60~10.10 で24時間著しい力価低下は認められなかった。20°C では24時間後 pH 6.00 よりアルカリ側で色調の変化を認めたが、pH 3.60~8.00 で24時間力価低下はなかった。37°C では pH 5.00 よりアルカリ側で6時間後増色を呈するが、pH 3.60~8.00 で6時間力価低下はなかった。しかし、24時間後はアルカリ側で著しい力価の低下が認められた。なお、pH 10.00 で認められた淡青色は、20°C で24時間後、37°C で6時間後淡黄色を呈したが、5°C では24時間色調の変化は見られなかった。

また、淡青色を呈した溶液を5%カトン、生理食塩液、10%フルクトン、マルトス-10等の輸液で500mlに希釈した液は、ほとんど無色透明であり、LMOXは輸液中では著しい沈殿、着色は認められないと思われる。

pH移動後(pH 3.60, pH 10.10)の吸収スペクトル、Bioautogram, TLCをFig. 4, 5に示した。

7日後の吸収スペクトルは、5°Cで変化は認められないが、20°C, 37°Cでピークが消失した。TLCでは、20°C, 37°CでLMOX以外のスポットが2個認められ

Fig. 4. Absorption Spectrum, Bioautogram and TLC of LMOX after pH Shifts (pH 3.60)

Fig. 5. Absorption Spectrum, Bioautogram and TLC of LMOX after pH Shifts (pH 10.10)

たが、Bioautogram による抗菌活性のあるスポットは LMOX のみであった。

結 語

1. LMOX (1g 力価/10ml) 水溶液は増色等の色調変化を呈するが、5°C では7日間、20°C では24時間、37°C では6時間力価低下は認められなかった。

2. LMOX 水溶液の各 pH による安定性は、pH 8.00 よりアルカリ側で淡褐色～淡青色を呈するが、5°C では pH 3.60～10.10、20°C では pH 3.60～9.00 で24時間、37°C では pH 3.60～10.00 で6時間力価低下は認められなかった。

3. LMOX 水溶液の TLC は7日後、20°C、37°C で3個のスポットが認められたが、Bioautogram による抗菌活性のスポットは LMOX のみであった。

参 考 文 献

1) Narisada, M., T. Yoshida, H. Ohtani, T.

Okada, T. Tsuji, I. Kikkawa, N. Haga, H. Satoh, H. Itani & W. Nagata: J. Med. Chem., 22, 757 (1979).

2) Neu H. C., N. Aswapokee, K. P. Fu & P. Aswapokee: Antimicrob. Agents & Chemother., 16, 141 (1979).

3) 五島達智子, 吉田勇, 小川正俊, 辻明良, 金子康子, 宮崎修一, 桑原章吾: Chemotherapy, 28 (S-7), 1 (1980).

4) 三橋進, 井上松久: Chemotherapy, 28 (S-7), 35 (1980).

5) 青木大, 田中慶雄, 沢の井政美, 森裕子, 高橋宏, 岩崎依久子: 薬剤学, 19, 280 (1959).

6) 幸保文治: JNHPA, 10, 62 (1974).

7) 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.

8) 平井英三: "Personal Communication," 塩野義製薬株式会社研究所.

9) 塩野義製薬株式会社: 6059-S 概要, 1978.

10) 塩野義製薬株式会社: シオマリン添付文書.