



Title	輸液におけるβ-ラクタム抗生物質の配合性
Author(s)	吉田, 稔
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34842
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	よし 吉	だ 田	みのる 稔
学位の種類	薬	学	博
学位記番号	第	6690	号
学位授与の日付	昭和60年	1月	25日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
学位論文題目	輸液におけるβ-ラクタム抗生物質の配合性		
論文審査委員	(主査) 教 授 鎌田 皎		
	(副査) 教 授 近藤 雅臣 教 授 岩田平太郎 教 授 三浦 喜温		

論文内容の要旨

β-ラクタム抗生物質は輸液に配合し混合注射剤として用いられることが多い。混合注射の主な弊害は輸液との配合時に生ずる物理的、化学的変化であり、これをいかに防止するかが一つの課題である。

本研究はβ-ラクタム抗生物質のうちPenicillin系のsod. ampicillin (ABPC), disod. sulbenicillin (SBPC) 及びcephalosporin C系のsod. cephalothin (CET) を用いて、繁用輸液との配合性について検討し、さらに各種薬剤を配合した際のこれら抗生物質の安定性について検討を行った。

β-ラクタム抗生物質をIodometry, Hydroxylamine法及びUVtraviolet Spectrophotometry (UV Spectrophotometry) で定量する方法についてはすでに報告されている。しかし混合注射の可否を判断する際には、主薬の分解物が共存するため、分解物の定量値への影響が懸念される。Penicillin系ではABPCを用い、すでに報告されているので、cephalosporin C系のCETを用いて検討した。

IodometryでCETとCETの酸性及びアルカリ性分解物を種々の割合で混合し、分解物がCETの測定値に与える影響について検討した。その結果、CETの回収率の変動はいずれの分解物共存下においても3%以内であり、定量値への影響は認められない。

Hydroxylamine法でIodometryと同様な検討を行ったところ、同程度の結果を得た。

UV spectrophotometryでCET、CET分解物及びCETとその分解物共存液の三種についてCETの吸収波長265nmで測定した結果、CET分解物にもわずかな吸収ピークを認めた。

精製水中のCETを経時的にIodometry, Hydroxylamine法およびUV spectrophotometryで定量した。IodometryとHydroxylamine法の場合では各時間においてCETの残存率の値は殆んど一致する。しかし、UV spectrophotometryで求めたものは他の定量法に比べCETの残存率の値が大きくなる。

UV spectrophotometryは簡単で、短時間で定量を行なうことが出来るが、分解物の共存により CET の真の値に加算された値が測定されるため、混合注射での定量には不適当である。Hydroxylamine法は aldehyde, ketone の共存下において、これらを併せて定量するため、CET のみを定量することは出来ない。また Iodometry は環元物質の共存下では用いられない。しかし輸液との配合性を検討するには Iodometry が適当なので以下の実験では、Iodometry を用いた。

ABPC, SBPC 或いは CET を輸液及び各種薬剤に配合した際の pH に対する影響を検討した。ABPC 及び SBPC は pH 6 附近で最も安定であるがこれから外れると分解速度定数値は急速に上昇し、酸、アルカリによる影響が大きく現われる。しかし pH 8 以上になると分解速度定数値も上昇する。

繁用輸液中の ABPC の経時的残存率を測定した。ABPC の分解は電解質溶液中に比べ糖液溶液で大きく、また糖類濃度が高くなると ABPC の分解も大きくなる。糖類溶液中の ABPC は時間の経過と共に分解するため抗菌力の低下を来たし所期の治療効果が得られなくなる恐れもある。また分解物によるアレルギー発生を示唆した報告もあるので、糖類溶液との配合は避けるべきである。繁用輸液中の SBPC の分解は ABPC に比べ極めて安定である。その理由は ABPC を輸液に溶解すると pH は 8.3 ~ 8.6 を示す。これを pH-profile から考察すると、極めて不安定な環境にある。一方 SBPC は pH 5.6 ~ 6.4 を示し、比較的安定な環境に置かれている。この違いが ABPC と SBPC の分解量の違いに関係している一つの原因と考えられる。また SBPC は side chain に α -amino 基を有していないため、ABPC の様に分子内 aminolysis または重合による β -ラクタム環の開裂が起らないためとも考えられる。CET では SBPC と同様に大きな分解は認められない。

輸液中で分解した ABPC について輸液中での安定性を予測する Arrhenius plot が成立するか否かを検討した。その結果、電解質溶液中での ABPC の分解は凝一次反応に従うことが判明したので、各温度での分解速度定数を絶対温度の逆数に対してプロットすると直線が得られた。従ってこの直線から種々の温度での ABPC の分解量を予測することが出来る。

精製水中で SBPC と 27 種類の個々の薬剤を配合した際の SBPC の安定性について検討した。その結果、5-Fu[®] 及び Neophyllin[®] 注射剤との配合により SBPC の分解は大きく認められた。5-Fu 及び Neophyllin 注射剤の主成分は 5-fluorouracil 及び theophylline でこれらはいずれも pyrimidine 骨格を有している。またこれらの注射剤にはいずれも一級アミンの tris-aminomethane 及び ethylenediamine を含有している。SBPC の分解が pyrimidine 骨核によるものか、またはアミンによるものかについて検討した。その結果、SBPC 分解は pyrimidine 骨核を有する主薬によるものでなく、アミンによるものであることが判明した。これらのアミン濃度と SBPC の分解について検討した結果、アミン濃度の増加に伴い、SBPC の分解速度定数の対数値は直線的に増大した。CETにおいても ethylenediamine を用いて検討した結果、同様の傾向を示した。

アミノ酸は総合アミノ酸製剤として点滴静注に繁用されるので、12種類の個々のアミノ酸と SBPC を共存させた際の SBPC の安定性について検討を行った結果、 β -アラニン、グリシン及びリジンとの配合により SBPC の分解は促進される。

以上のことから注射剤の混合時における ABPC の電解質輸液中の安定性、糖類輸液中の反応、

SBPC及びCETと各種配合注射剤との反応、SBPCと配合注射剤の添加剤間の化学変化を明らかにした。

本研究で得られた結果は薬剤業務の一環として行なわれている注射剤の配合処方監査に直接利用し得る。また医療の場における注射剤の配合に関する情報提供に寄与し、薬物治療における医療品の有効と安全な使用に貢献するものと判断する。

論文の審査結果の要旨

注射剤の混合は物理的・化学的变化による安定性さらに安全性について多くの問題が提起されている。 β -ラクタム抗生物質は感染症治療あるいは術後感染予防のために、輸液に混合して点滴静注されることが多い。輸液中における β -ラクタム抗生物質の安定性さらに輸液と混合される機会の多い薬剤の添加による安定性の変化について検討した。本研究は病院薬剤部における注射剤の混合に対する基礎的問題点について研究したもので、薬剤学、特に臨床部門において高く評価されるものである。