



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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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 士
学位記番号	第	6 6 9 0	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、化学的变化であり、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 U1traviolet 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當である。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当するにはIodometryが適當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。

常用輸液中での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中で大きく、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。常用輸液中での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が成立するかどうかを検討した。その結果、電解質溶液中でのABPCの分解は擬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骨格によるものか、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骨格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常用されるので、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、グリシン及びピリジンの配合により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の電解質輸液中での安定性、糖類輸液中での反応、

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后感染予防のために，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。