

エアロゾル薬剤の配合変化

東邦大学 耳鼻咽喉科第二講座

大越 俊夫, 臼井 信郎

東邦大学薬学部 臨床化学

由岐 英剛

はじめに

第14回の本会において我々は大型薬剤内蔵式ジェットネブライザーにおける薬剤濃度の経時変化を測定し薬剤の濃縮を報告した。

そして、トブラシンとインタールを混合した時に液の白濁と粘稠沈殿物が生じ、それによるネブライザー容器の破損もあわせて報告した。

今回、我々はインタール、トブラシンの配合変化について検討を行いいささかの知見を得たので報告する。

方法および結果

薬剤の説明書にはトブラシン注射液の配合禁忌にはインタール吸入液は記載されていないが、インタール吸入液は他剤と混合しないよう書かれている。通常、吸入療法に使用する場合には液の混合により白濁をみるものは使用していないが、それ以上の検討はなされていない。

耳鼻咽喉科の吸入療法に用いられる薬剤も種々であり、手間の問題からいくつかの薬剤が同時に混合吸入されている。今回の目的は (1) インタール吸入液とトブラシン注射液の混合による

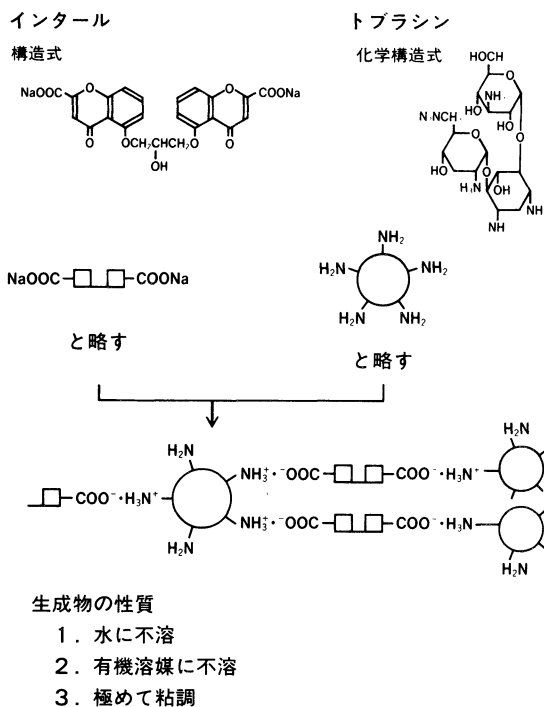


図1 インタールとトブラシンの反応生成物の推定構造

りどのような配合変化が起こったのか (2) この配合変化は防ぐことができるのかどうか (3) 吸入療法に使用されている他の抗生剤でもインタールとの配合により同様の変化を起こすのか否か (4) 人体に及ぼす影響はあるのかどうかについて検討した。

インタールは一般名クロモグリク酸ナトリウムといい、pH 4.0～7.0の無色透明な1%水溶液であり、一方トブラシン注射液は一般名トブラマイシンというアミノグリコシド系抗生物質で一回吸入量はトブラマイシン 20～30mg に注射用蒸留水を1～2ml 加えて吸入を行う pH5.0～7.0の無色透明な液である。図1に両者の化学構造式を示す。混合することによりインタールのCOONaとトブラシンのNH₂が反応し下記のごとき高分子物質が生成されると考えられた。

生成物の特徴は①水に溶けない ②有機溶媒に溶けない ③きわめて粘稠 という点であった。

粘稠沈殿物の組成を調べる目的で薄層クロマトグラフィーを行った(図2)。

インタールとトブラシンの混合液を30分放置し、生じた沈殿物を数回水で洗浄後、5%重曹溶液に溶かしたものをA、油上沈殿物を生じた時の上澄液をBとし、インタール、トブラシンと同時に展開した。

その結果、Aは重曹液によりインタールとトブラシンに解離したことを示し、油上沈殿物にインタールとトブラシンが含まれていたことがわかった。上澄液Bよりはトブラシンのみが検出された。このことはインタールのほとんどが油状となって沈殿していたことを示す。

インタールの化学構造式に見られるCOONaが酸でCOOHとなり沈殿することが多いので、インタール、トブラシンおよび沈殿物のpHを調べた。各々のpHは表1のごとくであった。インタールのpKa(酸解離指数)は2.2である。インタール水溶液に酸解離指数3.7の酢酸を加えても沈殿は起こらず、塩酸を加えると沈殿が起こる。したがってpH3.7以上での沈殿はイ

表1 インタール、トブラシンおよび混合物のpHと沈殿の関係

インタール	pH	5.63
トブラシン	pH	5.99
インタール4mlとトブラシン1.5mlの混合液		
上澄液	pH	6.04
沈殿物	pH	測定不可

一方

インタールのpKa(酸解離指数): 2.2

インタール水溶液+酢酸(pKa 3.7) → 沈殿(-)

インタール水溶液+塩酸 → 沈殿(+)

したがってpH3.7以上での沈殿はインタールのみでは起らず、トブラシンが関与しているものと考ええる。

インタールのみでは起こらず、トブラシンが関与しているものと考ええる。

インタールとトブラシンによる油状沈殿物はどのようにすると溶解するかを検討した。

弱アルカリ性塩の15%リン酸一水素ナトリウム溶液と5%炭酸水素ナトリウム溶液を加えてみた。

それぞれの生成物のpHは6.90と7.02でありともに沈殿は溶解した。図2のごとき反応を起こしたものと考ええる。

現在エアロゾル療法に使用されている抗生・抗菌剤は多種であるが、次の薬液につきインタールと混合した場合についての変化を検討した。

アミノグリコシド系の抗生剤のうちパニマイシンは白濁し、イセパシンは不変であった。アミノ基の存在しない、タリビット点眼液、ホスミン点耳液、ベストロン点耳液は不変であった。複数のアミノ基を有するアミノグリコシド系の抗生剤の場合は構造上のものと思われるが、イセパシンにおいて沈殿がみられなかったのはイセパシンの添加物の亜硫酸水素ナトリウムに重曹と同様の作用があるためと考えられる。

最後に、インタールとトブラシンを同時期に経鼻的に吸入した場合、生体内においても油状沈殿物の生成などがみられるのか否かをファイ

インタールとトブラシンを混合後30分放置
 生じた沈殿物を数回水で洗浄，5%重曹溶液にとかす……A
 油状沈殿物を生じた時の上澄液……B

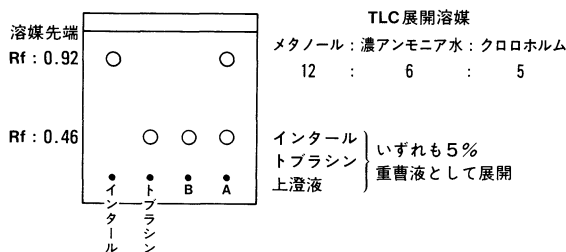


図2 薄層クロマトグラフィー (TLC)

バーを使って観察した。インタール2ml吸入後、ただちにトブラシン60mgの吸入を行った。その結果、鼻咽腔に少量の白色液を認めたが、鼻腔，中・下咽頭，喉頭には肉眼的には異常を認めなかった。被験者よりの訴えは何もなかった。気管・食道の観察は行っていない。

まとめ

1. インタール吸入液とトブラシン注射液の混合により白色油状の高分子物質が生成された。このためにネブライザー容器のめづまりを起こすと考えた。
2. 沈殿物は弱アルカリ性塩を加えることにより溶解した。臨床的には重曹を使用するとよいと考える。
3. インタールと他の薬剤の配合変化についても検討した。
4. インタール吸入液とトブラシン注射液を別々の容器でほぼ同時に吸入させた時，鼻咽腔に白色液が少量見られた。鼻腔，中・下咽頭，喉頭にとくに肉眼的に異常所見は認められなかった。
5. 食道，肺内の詳細は不明であるが，体液のpHを考えるととくに問題ないと考えられる。

討 論

質問；久松（山梨医大）

1. トブラシンとインタールを何故混合して用いているのか。実際に臨床で用いているのか。
2. 浸透圧について検討されたか。

応答；大越（東邦大第2）

1. 当科で臨床的には現段階では使用していない。
2. 浸透圧の測定は行っていない。

質問；海野（旭川医大）

再溶解した場合に薬効はどうなるか。

応答；大越（東邦大第2）

メーカー側よりの回答では，弱アルカリ性塩を少量加えてもとくに薬効には問題がないとのことであった。