

〈課題研究発表4〉

輸液材料中での注射剤の含量低下に関する研究

山梨医科大学部附属病院薬剤部

○河野健治, 中澤一純, 寺田公紀, 高松昭司, 小松礼佳, 中島新一郎

はじめに

輸液容器や輸液セット中でニトログリセリン (GTN)¹⁻³⁾, 硝酸イソソルビド (ISDN)^{4,5)}, ミコナゾール^{6,7)}, ワルファリンナトリウム⁸⁾, ベンゾジアゼピン系薬物⁹⁻¹¹⁾, およびシクロスポリン¹²⁻¹³⁾など多くの医薬品が含量低下をきたすことが報告されており, 临床上問題となっている. このため, GTN注射液 (ミリスロール注) や ISDN 注射液 (ニトロール注) の添付文書には, 注射液中の GTN や ISDN がポリ塩化ビニル (PVC) 製の輸液容器や輸液セットに吸着されるという注意が記載されている.

また, 今日の注射療法は静脈内注射 (静注) が大半を占め, この中で特に多いのが点滴静注である.

医薬品が体内にはいるまでの過程において的確な情報を提供することは薬剤師の重要な任務であり, 点滴中の医薬品の含量低下に十分な注意を払う必要がある. 本研究では, 注射薬調剤の問題点として点滴中の医薬品の含量低下をとりあげ, その機構の解明を目的として検討したので報告する.

1. 輸液セット中での ISDN の含量低下

ISDN 注射液は重症狭心症, 心筋梗塞, 急性心不全, 心臓外科手術時の術中・術後の管理等に使用され, 投与量の正確なコントロールが要求される.

点滴中の ISDN の含量低下に与える要因としては輸液容器, 点滴条件の2つがある. 輸液容器についてはガラス, ポリプロピレン (PP) 容器中では ISDN の含量低下は起きないが, PVC バッグ中では経時的な含量低下が認められ, 24時間後には残存率が72.2%にまで低下した.

点滴条件については ISDN の濃度は含量低下率に影響を与えないが, 輸液セットの長さ, 流速には影響され, 長さが増すと, また流速が遅くなるにつれて残存率の低下が著しくなることが知られている⁵⁾.

Fig. 1 に輸液セット中での ISDN の含量低下量と時間との関係を示した. 各濃度とも含量低下は初期に多く, その後ゆるやかな増加を続け, 48時間後にはほぼ飽和状態となった. また, (飽和量-濃度) 曲線は相対濃度 C/C_0 (C_0 ; ISDN の溶解度, C ; 測定時の濃度) が0.05~0.45の範囲で直線を示し, ISDN は濃度に比例して含量低下を起こすことが認められた (Fig. 2). 飽和に達するまでに長時間かかること, 飽和量が濃度と比例関係にあることから, ISDN の含量低下は輸液セット表面への吸着だけではなく, 内部にまで吸収される吸着により起こるものと考えられた.

PVC バックや輸液セットは主として PVC と軟質化するために添加する可塑剤とからなっている. Fig. 3 に ISDN, GTN の吸着量と PVC 中の可塑剤の量との関係を示した. 横軸に示すジエチルヘキシルフタレート (DEHP) の量が15~20%までは ISDN, GTN 共に吸着はほとんどなく, DEHP の量がこれより増加すると, 吸着量は DEHP の量に比例して増大した. このことから ISDN, GTN の吸着は可塑剤である DEHP と密接な関係にあることが認められ, さらに医薬品の吸着は DEHP と水層との分配に影響されると推定された.

2. 医薬品の吸着等温線

次に, 現在までに PVC 膜に吸着することが報告されている医薬品の吸着等温線の型についてまとめた (Fig. 4). A_L タイプに属する医薬品には ISDN⁵⁾, GTN³⁾, ベンゾジアゼピン系薬物 (ジア

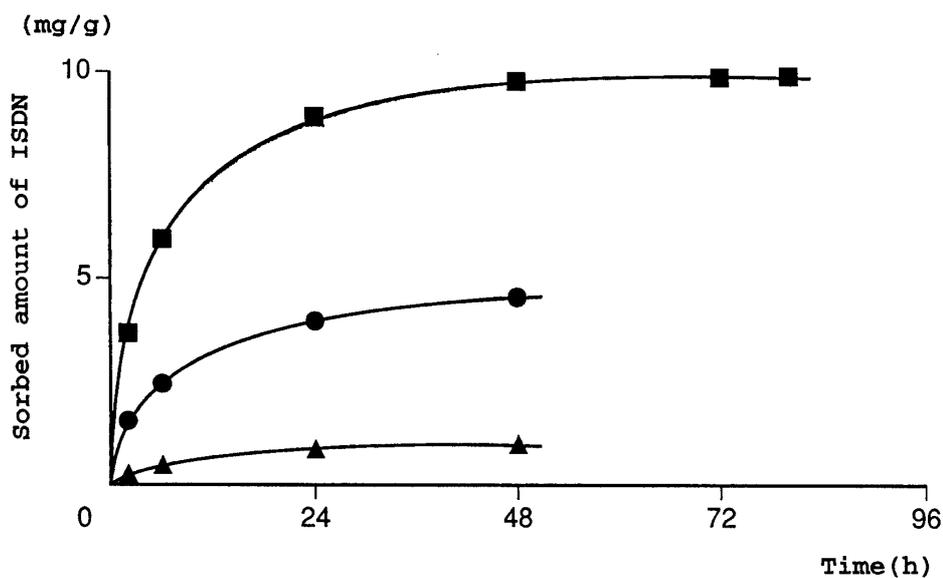


Fig. 1. The Relation between the Sorbed Amount of Isosorbide Dinitrate by the Administration Set and Time in Aqueous Solution Initially at 539 µg/ml (■), 386 µg/ml (●), 92 µg/ml (▲) at 30°C

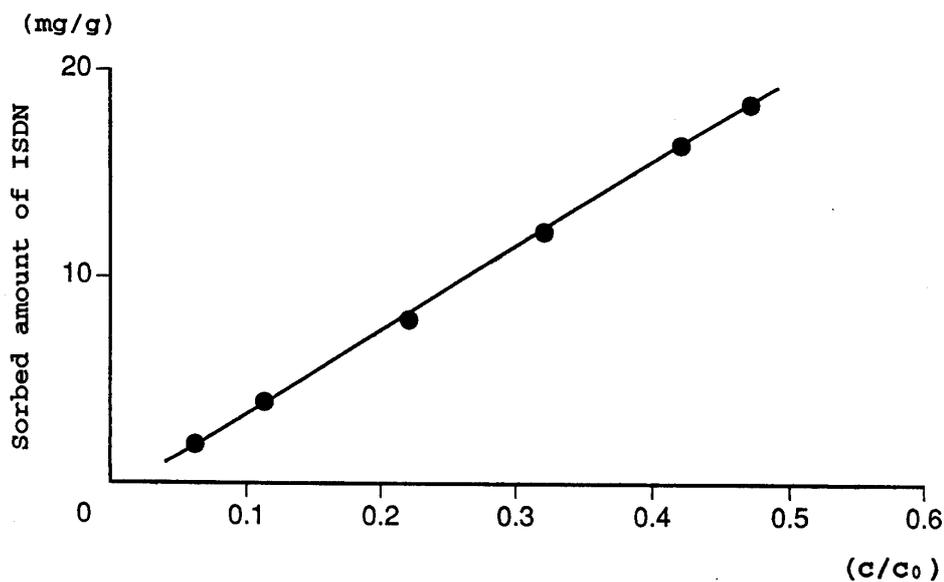


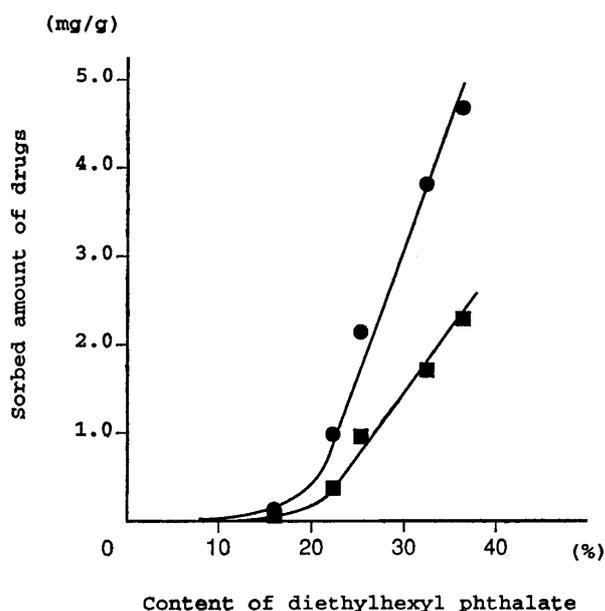
Fig. 2. The Relation between the Equilibrium Sorbed Amount of Isosorbide Dinitrate by the Administration Set and C/C_0 at 30°C

ゼパム, フルニトラゼパム, ミダゾラム)¹¹⁾, 塩酸ニカルジピン¹⁴⁾等があり, 収着量が濃度に比例する. また, A_Pタイプは右上がりの曲線を示し, 桂皮酸¹⁵⁾, シクロスポリン¹³⁾, ミコナゾール¹⁶⁾などがこれに属する. A_LタイプはDEHP層中で医薬品が単量体として存在するのに対し, A_Pタイプは

二量体以上の多量体を形成していると推定されている^{13,15)}.

3. 収着に与える pH の影響

ジアゼパムを例に医薬品の収着量と pH との関係を示した (Fig. 5). 図中の実線は水層のジアゼパムの平衡時の濃度が 20 µg/ml の時の実測値で



Content of diethylhexyl phthalate

Fig. 3. The Effect of the Content of Ester in the PVC Membrane on the Equilibrium Sorbed Amount of Drugs by the Matrix at 30°C (■): ISDN, (●): GTN
The equilibrium concentration of drugs are 50 μ g/ml.

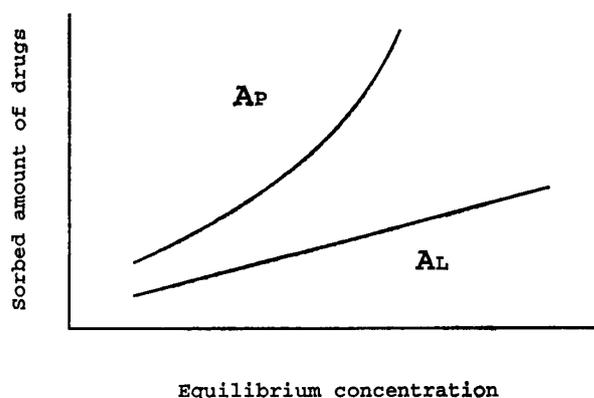


Fig. 4. The Type of Drug Sorption Isotherm

あり、点線は収着量がみかけの分配係数 (DEHP/水) に比例すると仮定して算出した計算値である。収着量は pH の影響を受け、pH が 3.2 の時は 1.45mg/g であるが、7.0 になると 6.96mg/g に増加した。塩基性窒素を有するジアゼパムは pH の増大に伴い分子形が増加し、その結果、収着量が増したものと考えられた。

また、収着量の実測値と計算値とはよい一致を示し、ジアゼパムの収着は DEHP への分配に起因することが認められた。なお、市販の輸液の

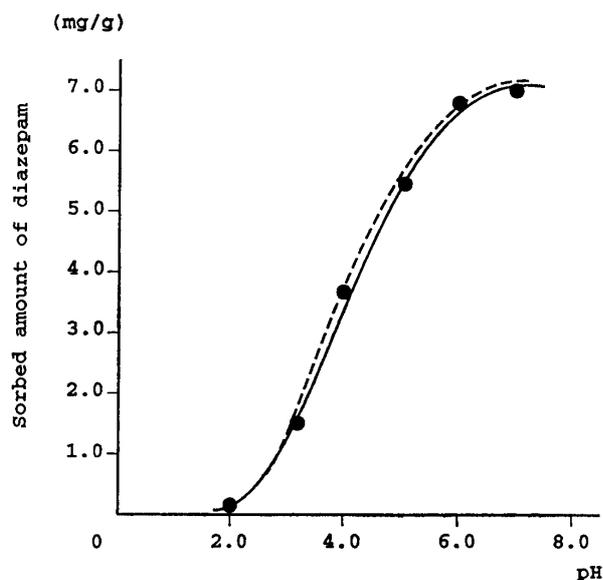


Fig. 5. The Equilibrium Amount of Diazepam Sorbed to the Administration Set as a Function of pH at 30°C

The equilibrium concentration of diazepam in the aqueous solutions are about 20 μ g/ml. The solid points represent the experimental data. The dotted line represents the calculated line supposing that the equilibrium amount of diazepam sorbed is in proportion to the apparent partition coefficient.

pH は 3.67~7.68 の範囲であることが知られており¹⁷⁾、ジアゼパム注射液の使用に際しては、輸液の pH に十分な注意を払う必要があると思われる。

4. 収着にあたる注射液の添加剤の影響

医薬品の収着は注射液中の添加剤によっても影響を受ける^{18,19)}。Fig. 6 に ISDN の収着等温線に与える β -シクロデキストリン (β -CD) の影響を示した。CD は 1891年に Viller らにより発見された環状のオリゴ糖であり、分子内にゲスト分子を包接できる疎水性の空洞を有し、単分子的なホスト分子として知られている。現在、 α -CD 添加剤としてアルプロスタジル注射剤が市販されている。ISDN 水溶液に β -CD を 8.0mg/ml 添加すると、ISDN の収着量は無添加の時の約 54% となり、収着の抑制が認められた。

ISDN は β -CD と 1:1 の包接化合物を形成する¹⁷⁾。この包接化合物は親水性のため DEHP 層

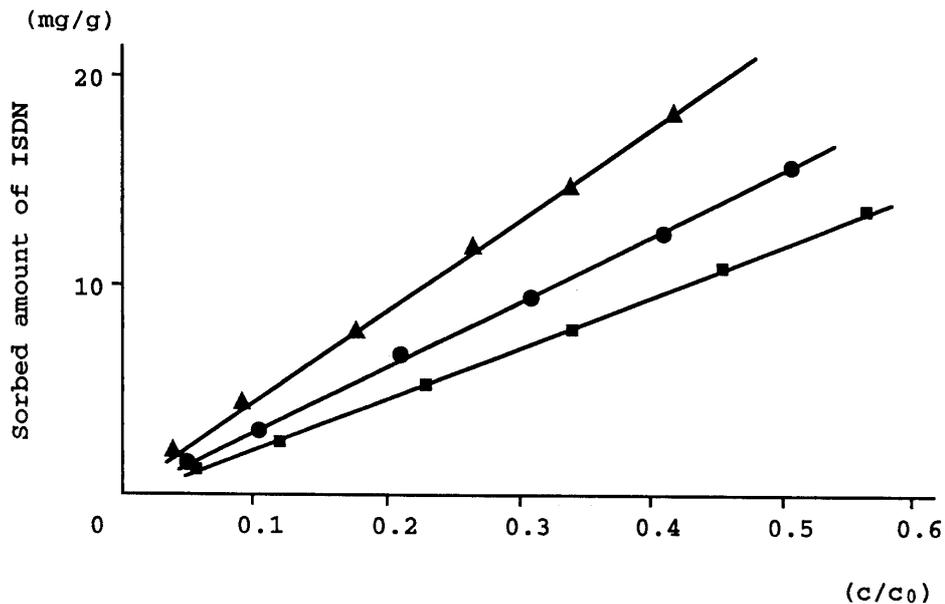


Fig. 6. The Effect of β -Cyclodextrin on the Equilibrium Sorbed Amount of ISDN by the Administration Set in Aqueous Solution at 30°C
 (▲) : non addition of β -Cyclodextrin, (●) : β -Cyclodextrin (4.0 mg/ml), (■) : β -Cyclodextrin (8.0mg/ml).

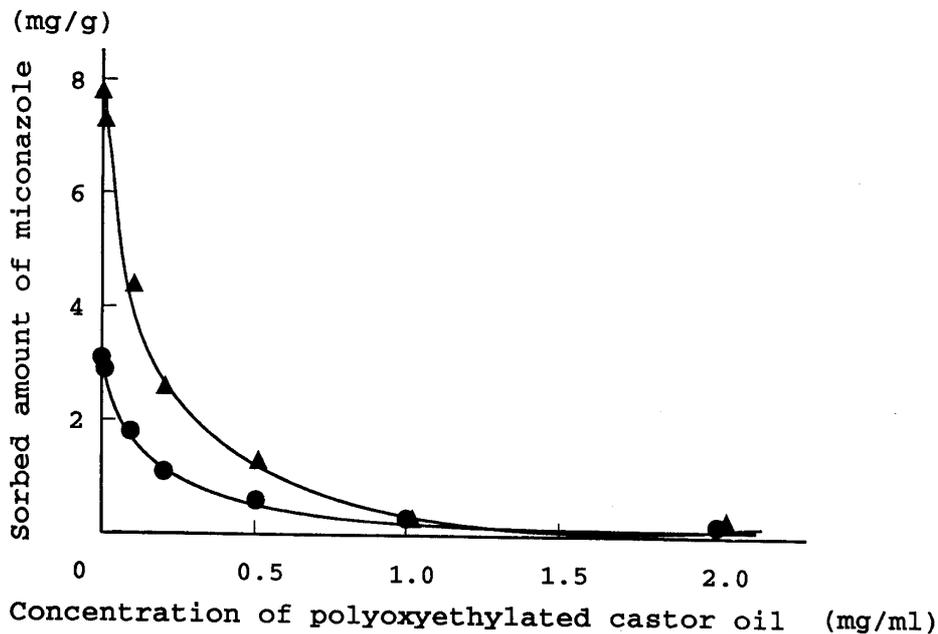


Fig. 7. The Effect of the Concentration of Polyoxyethylated Castor Oil in the Buffer Solutions at pH 3.2 (●), 4.0 (▲), on the Amount of Miconazole Sorbed to the Administration Set at 30°C

The equilibrium concentration of miconazole in the buffer solutions are 10 μ g/ml.

にはほとんど移行せず、フリーの ISDN のみが一定の分配係数でエステル層に移行するものと考えられ、この結果、 β -CD の添加量の増加とともに

収着量が減少したものと考えられた。

また、界面活性剤も医薬品の収着を抑制する。深在性真菌症治療剤として知られているミコナゾ

ール注射液の溶解補助剤であるポリオキシエチレン化ヒマシ油はミコナゾールの収着を著しく抑制する (Fig. 7). これは, ポリオキシエチレン化ヒマシ油がミセルを形成してミコナゾールの分配に影響を与えること, さらに, PVC 材料から水溶液への DEHP の溶出により PVC 中の DEHP の量が減少したためと推定された。

以上, PVC 材料中での医薬品の含量低下の機構について報告した。収着の有無が不明な新しい注射液を用いる時には, その分配係数 (DEHP/水) を測定し, 点滴中の医薬品含量低下量を正確に予測してから使用することが必要と思われる。

5. 他の輸液材料中での含量低下

PVC 以外の他のプラスチック材料中でも医薬品は含量低下を起こすことが知られている。ニトログリセリンやジアゼパムはエチレン・酢酸共重合体 (EVA) 容器に吸着することが報告されており²⁰⁾, さらにゴム栓にも医薬品が吸着することが報告されている²¹⁾。

また, インシュリン²²⁾をはじめ種々の蛋白質が輸液容器に吸着容器に吸着することが知られており, 材料表面における血漿蛋白質の吸着機構に関して研究が行われている^{23,24)}。現在, バイオテクノロジー技術による種々の蛋白質製剤の開発が行われている。それらの医薬品についても今後, 吸着機構および滴下条件と吸着量との関係について基礎的な検討が必要と思われる。

引用文献

- 1) P. Yuen, S.L. Denman, T. D. Sokoloski, A. M. Bukeman, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1163-1166 (1979).
- 2) A. H. Scheife J. A. Grisafe, L. Shargel, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 55-59 (1982).
- 3) 中島新一郎, 河野健治, 中澤一純, 鈴木久美子, *薬剤学*, **48**, 204-208 (1988).
- 4) M. G. Lee, Fenton-May, *J. Clin. Hosp. Pharm.*, **6**, 209-211 (1981).
- 5) 中島新一郎, 河野健治, 中澤一純, *薬剤学*, **45**, 285-290 (1985).
- 6) S. E. Holmes, S. Aldous, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **48**, 286-290 (1991).
- 7) A. G. McGookin, J. S. Millership, E. M. Scott, *J. Clin. Pharm. Therapeutics*, **12**, 433-437 (1987).
- 8) L. Illum, H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, **10**, 339-351 (1982).
- 9) E. A. Kowaluk, M. S. Roberts, A. E. Polack, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **40**, 417-424 (1983).
- 10) J. K. Yliruusi, J. A. Uotila, E. R. Kristoffersson, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **43**, 2795-2799 (1986).
- 11) 河野健治, 中澤一純, 佐野葉子, 小松礼佳, 中島新一郎, *薬剤学*, in printing.
- 12) R. J. Ptachcinski, L. W. Longue, G. J. Burkart, R. Venkataramanan, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **43**, 94-97 (1986).
- 13) 中島新一郎, 河野健治, 中澤一純, 寺田公紀, *薬剤学*, **51**, 181-186 (1991).
- 14) 河野健治, 井上理恵子, 小松礼佳, 中島新一郎, *病院薬学*, 投稿中.
- 15) 中澤一純, 河野健治, 伊藤 充, 雨宮弘子, 中島新一郎, *薬学雑誌*, **108**, 1110-1113 (1988).
- 16) 河野健治, 中澤一純, 寺田公紀, 高松昭司, 中島新一郎, *日本薬剤学会第7年会講演要旨集*, 東京, 1991, pp.134-135.
- 17) a) 幸保文治, “輸液中における注射剤の配合変化”, *医薬ジャーナル社*, 1983, p.267; b) 幸保文治, 橋本政之, 高橋直子, *医薬ジャーナル*, **24**, 1491-1503 (1988).
- 18) 中島新一郎, 河野健治, 中澤一純, 鈴木久美子, *薬剤学*, **47**, 248-253 (1987).
- 19) 中島新一郎, 河野健治, 中澤一純, 寺田公紀, *薬剤学*, 181-186 (1991).
- 20) 幸保文治, *病院薬学*, **15**, 147-148 (1989).
- 21) 村木朝康, *ペプチド・蛋白質凍結乾燥注射剤セミナー講演要旨集*, 東京, 1991, pp.57-62.
- 22) 浅川直樹, *薬学雑誌*, **104**, 311-315 (1984).
- 23) 片岡一則, 岡野光夫, 由井伸彦, 桜井靖久, “生体適合性ポリマー”, 共立出版, 1988, pp.36-56.
- 24) a) A. Baskin, D. J. Lyman, *J. Biomed. Mater. Res.*, **14**, 393-403 (1980); b) Y. K. Hanson, K. Chuang, W. F. King, R. Mason, *J. Lab. Clin. Med.*, **92**, 483-496 (1979).