

[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
20(3) 225-229 (1994)

活性炭懸濁液の中毒薬物吸着能に及ぼす滅菌処理 および長期保存の影響

原田 康*†¹, 武田光志†¹, 幸田幸直†^{2,1}, 相良悦郎†^{2,1}
筑波大学附属病院薬剤部†¹, 筑波大学臨床医学系臨床薬理学†²

Effect of Sterilization and Long-term Storage on Toxic Drug Adsorption to Activated Charcoal Suspension

YASUSHI HARADA*†¹, MITSUSHI TAKEDA†¹, YUKINAO
KOHDA†^{2,1} and ETSURO SAGARA†^{2,1}

Department of Pharmacy, University of Tsukuba Hospital†¹,
Department of Clinical Pharmacy, Institute of Clinical
Medicine†², University of Tsukuba

(Received August 25, 1993)
(Accepted January 27, 1994)

Three kinds of activated charcoal suspensions using a laxative solution as a dispersion medium were prepared to provide for acute intoxication. Used in the dispersion medium were 13.6% magnesium citrate, 15.0% magnesium sulfate and 75.0% D-sorbitol. These suspensions and a suspension using an isotonic sodium chloride solution as a dispersion medium (control) were sterilized for the purpose of long-term storage.

The adsorption power was tested by a modified adsorption test of the JP XII medicinal carbon and a modified one of the USP XXII activated charcoal. The suspensions of magnesium citrate and D-sorbitol failed in the methylene-blue adsorption test of JP XII. The other suspensions passed every adsorption test. The adsorption power of the suspensions for phenobarbital, which is often responsible for drug poisoning, was estimated to be ca. 300 mg drug per gram of charcoal, and was stable over two months at room temperature. After 30 months of storage, the adsorption power decreased to 92% of its initial value while the magnesium sulfate suspension observed a reduction of 40%.

We conclude that these suspensions are suitable activated charcoal formulations for provision to the emergency room due to the adsorption power and stability.

Keywords—activated charcoal suspension, sterilization, adsorption test, laxative, phenobarbital, quinine, strychnine, methylene-blue

†¹ 茨城県つくば市天久保2丁目1-1;1-1, Amakubo
2-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki, 305 Japan

†² 茨城県つくば市天王台1丁目1-1;1-1, Ten-nodai
1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki, 305 Japan

薬物や毒物の経口摂取による急性中毒の処置に
吸着剤として活性炭が用いられるが、それは水や
生理食塩液に懸濁して投与することが多い。ま
た、薬物や毒物の腸管内滞留時間を短縮する目的

で腸洗浄を行う場合には、活性炭は下剤の溶液に懸濁して投与される¹⁾。これらの活性炭懸濁液の調製は、中毒患者の発生時に行われることが多い。しかし、活性炭は、その嵩高さや飛散性の高さのため、懸濁液の調製に手間がかかることから、迅速な救急処置に対応することが困難な場合がある。そこで、救急処置室に常備することを目的にした活性炭懸濁液を調製し、長期保存に不可欠な滅菌処理の影響を検討した。また、長期保存による吸着力の変化について、中毒症例の多いフェノバルビタール²⁾の吸着量を指標にして検討した。

実験の部

1. 試薬

粉末活性炭は試薬特級品（和光純薬工業）、生理食塩液は日本薬局方品（大塚製薬工場）、クエン酸マグネシウム液はマグコロール（堀井薬品工業）、硫酸マグネシウムは日本薬局方品（大塚製薬工場）およびD-ソルビトール液は日本薬局方品（日研化学）を用いた。フェノバルビタールは日本薬局方品（藤永製薬）、他の試薬は試薬特級品（和光純薬工業および半井化学薬品）を用いた。

2. 試料の調製

JP XII に収載されている薬用炭および USP XXII に収載されている活性炭のそれぞれの吸着力試験を準用した試験においては、米国で市販されている活性炭ソルビトール懸濁液の組成³⁾に従い、活性炭 250mg を分散媒 1.2ml に懸濁したものを試料とした。分散媒には、生理食塩液、13.6%クエン酸マグネシウム液、15.0%硫酸マグネシウム液および75.0% D-ソルビトール液を用いた。

フェノバルビタールを被吸着物質とした長期保存試験においては、当院の臨床で 사용되는組成¹⁾に従い、活性炭 50mg を分散媒 565 μ l に懸濁したものを試料とした。分散媒には、生理食塩液、4.0%クエン酸マグネシウム液、8.8%硫酸マグネシウム液および21.9% D-ソルビトール液を用いた。

0.1% フェノバルビタール溶液の調製は、フェノバルビタール 1g に水 100ml を加えて加熱溶解

し、冷後、水を加えて 1000ml にした。

3. 滅菌処理

いずれの活性炭懸濁液についても JP XII の滅菌法^{4a)}に従い、オートクレーブで 115°C で30分間の滅菌処理を行った。放冷後の滅菌処理を施した懸濁液および無処理の懸濁液について、pH メータ（F-8L 型、堀場製作所）を用いて pH を測定した。

4. 吸着力試験

1) JP XII および USP XXII 吸着力試験

調製直後の無処理の懸濁液および滅菌処理を行った懸濁液について試験を行った。試験は、JP XII の硫酸キニーネ法^{4b)}とメチレンブルー法^{4b)}、USP XXII の硫酸ストリキニーネ法⁵⁾とメチレンブルー法⁵⁾を適用した。ただし、硫酸キニーネ法および硫酸ストリキニーネ法においては、被験薬を粉末活性炭 1g に代えて活性炭 1g を含む懸濁液 4.8ml とし、メチレンブルー法においては、同様に被験薬を粉末活性炭 250mg に代えて活性炭 250mg を含む懸濁液 1.2ml とした。

2) フェノバルビタール吸着力試験

調製直後、調製後2カ月および30カ月を経過した試料について、フェノバルビタール吸着量を測定した。調製直後および調製後2カ月の試料は、滅菌処理を施した懸濁液および無処理の懸濁液について測定した。調製後30カ月の試料は、滅菌処理を施した懸濁液のみについて測定した。

フェノバルビタール吸着量の測定は、佐藤らの方法⁶⁾を一部変更して用いた。すなわち、活性炭 50mg を含有する懸濁液に、0.1% フェノバルビタール溶液 20ml を加え、15分間振とう後、1,200g で10分間遠心分離し、上澄液をメンブランフィルター（マイレクスHA, 0.45 μ m, 日本ミリポア・リミテッド）でろ過した。ろ液 2ml に、5M NaOH 50 μ l を加えた後、水を加えて 50ml とした。254nm における吸光度を測定し、活性炭 1g あたりのフェノバルビタール吸着量を算出した。

なお、フェノバルビタール添加前の懸濁液について、滅菌処理の有無で 254nm における吸光度変化のないことを確認した。

結 果

1. 滅菌処理による懸濁液の液性変化

活性炭懸濁液の pH を Table 1 に示した. いずれの分散媒においても, 滅菌処理による pH の変化は認められなかった.

2. JP XII および USP XXII 吸着力試験

対照 (生理食塩液) を含む 4 種類の活性炭懸濁液について, JP XII および USP XXII の吸着力試験を適用した結果を Table 2 に示した.

JP XII の硫酸キニーネおよび USP XXII の硫酸ストリキニーネ試験において, 4 種類すべての活性炭懸濁液が, 滅菌処理の有無に関係なく試験に適合した.

メチレンブルーを用いた色素吸着試験におい

て, 生理食塩液および 15.0% 硫酸マグネシウム液に懸濁したものは, JP XII の規定に適合したが, 13.6% クエン酸マグネシウム液および 75.0% D-ソルビトール液に懸濁したものは不適合であった. USP XXII の規定には, 4 種類のすべての懸濁液が適合した. これらの結果は滅菌処理の有無には関係しなかった.

3. フェノバルビタール吸着力試験

懸濁液中の活性炭 1 g あたりのフェノバルビタール吸着量を Table 3 に示した.

滅菌処理を施していない活性炭懸濁液では, 分散媒の種類に関係なく, フェノバルビタール吸着量は, 調製直後で 307~318mg/g, 2 カ月保存後で 307~318mg/g であった.

滅菌処理を施した場合においては, 調製直後で

Table 1. Effect of Sterilization on the pH of Dispersion Medium

Dispersion medium ^{a)}	pH	
	Intact	Sterilized
Isotonic NaCl solution	5.3	5.2
4.0% Magnesium citrate	4.0	4.0
8.8% Magnesium sulfate	4.6	4.5
21.9% D-Sorbitol	5.1	5.2

a) Disperse system consists of 565μl of solution as the dispersion medium and 250mg of activated charcoal as the dispersed phase.

Table 2. Adsorption Test on Modified JP XII and USP XXII Method

Dispersion medium ^{a)}	Treatment	Modified JPXII method		Modified USPXXII method	
		Quinine	Methylene blue	Strychnine	Methylene blue
Isotonic NaCl solution	Intact	○ ^{b)}	○	○	○
	Sterilized	○	○	○	○
13.6% Magnesium citrate	Intact	○	× ^{c)}	○	○
	Sterilized	○	×	○	○
15.0% Magnesium sulfate	Intact	○	○	○	○
	Sterilized	○	○	○	○
75.0% D-Sorbitol	Intact	○	×	○	○
	Sterilized	○	×	○	○

a) Disperse system consists of 1.2ml of solution as the dispersion medium and 250mg of activated charcoal as the dispersed phase.

b) passed the test

c) not passed the test

Table 3. Phenobarbital Adsorption to Activated Charcoal
Suspended into Various Dispersion Medium

Dispersion medium ^{a)}	Storage period (Month)	Amounts adsorbed (mg/g) ^{b)}	
		Intact	Sterilized
Isotonic NaCl solution	0	315.4±5.7	310.1±1.4
	2	307.0±1.5	306.4±3.3
	30	—	287.1±5.3
4.0% Magnesium citrate	0	315.5±3.5	310.9±1.7
	2	313.7±3.2	312.4±2.6
	30	—	287.3±2.1
8.8% Magnesium sulfate	0	318.1±2.3	319.2±1.3
	2	317.7±1.5	314.7±3.0
	30	—	195.5±0.7
21.9% D-Sorbitol	0	306.5±5.1	310.0±4.2
	2	307.8±2.3	306.9±1.7
	30	—	285.9±2.7

a) Disperse system consists of 565 μ l of solution as the dispersion medium and 250mg of activated charcoal as the dispersed phase.

b) Each value represents the mean $\pm$ S.D. (n=3).

310~319mg/g, 2カ月保存後で 306~315mg/g であった。30カ月保存後においても 8.8%硫酸マグネシウム液に分散させたものが 196mg/g と40%の吸着力低下をきたしたものの、他の3種類の懸濁液では 286~287mg/g と吸着力の低下は約8%であった。

考 察

今回の試験で13.6%クエン酸マグネシウム液と75.0% D-ソルビトール液に懸濁した活性炭は、USP XXII のメチレンブルー法の活性炭の規定には適合したものの、JP XII の規定には不適合であった。日本薬局方の吸着力試験に適合している粉末活性炭を用いたにもかかわらず、このような結果となった第一の理由として、JP XII の規定が USP XXII のそれよりも厳しいことが考えられる。第二の理由として、本試験では粉末活性炭そのものではなく、懸濁液中の活性炭を対象として試験を行ったことである。すなわち、試験系には活性炭、被吸着物質および水の他に、分散媒

に溶解している無機塩、有機酸塩または糖が共存している。無機塩および無機イオンは活性炭にほとんど吸着されないが、クエン酸マグネシウムとD-ソルビトールは有機物であり、活性炭にある程度吸着される⁷⁻⁹⁾。

今回の試験では活性炭に対して、被吸着物質のメチレンブルーと分散媒に溶解しているクエン酸マグネシウムまたはD-ソルビトールとが競争吸着を起こす結果、相対的にメチレンブルーの吸着量が減少したものと推察される。このような活性炭と被吸着物質のほかに電解質や糖などを含んだ系における活性炭の吸着力を判定するための規定は、JP XII および USP XXII だけでなく、他の公定書等にも見当たらない。JP XII および USP XXII の吸着力試験を活性炭懸濁液に準用した場合、電解質等の存在によって液性の変化や被吸着物質との相互作用が起こる可能性があり、懸濁液中の活性炭の吸着力を正確に判定できるか否かは、より一層の検討が必要になろう。

フェノバルビタールを被吸着物質とした長期保

存試験において、調製直後の4種類の活性炭懸濁液の間にはフェノバルビタール吸着量の違いはほとんど認められず、2カ月間の保存によっても吸着量にほとんど低下は認められない。また、30カ月の長期間の保存を行ったところ、硫酸マグネシウムに懸濁させた活性炭で約40%の吸着量低下が認められただけで、他の分散媒に懸濁した3種類の活性炭では、約8%の低下しか認められなかった。この硫酸マグネシウムに懸濁させた活性炭懸濁液における吸着量の大幅な低下の原因は不明であり、今後の検討課題としていきたい。

JP XII や USP XXII の吸着力試験は、キニーネやストリキニーネ等の弱塩基性物質を用いて吸着力を検討する方法である。そこで、弱酸性物質に対する吸着力を検討するためにフェノバルビタールを選んで吸着力試験を行った結果、ほぼ満足できる結果を得た。活性炭の主な吸着メカニズムが、*van der Waals* 力に基づく物理吸着であり¹⁰⁾、多くの薬物や毒物が弱酸性物質や弱塩基性物質であることを考慮すると、活性炭懸濁液の投与は中毒患者の消化管内の薬物や毒物の除去に有用であろう。

今回調製した4種類の活性炭懸濁液は、滅菌によって吸着力が低下することもなく、救急処置室での室温保存も可能である。したがって、これらの製剤は、薬物や毒物の経口急性中毒患者に対す

る迅速な処置を可能にすると考える。

謝辞 本研究に有益な御助言をいただきました順天堂大学順天堂医院薬剤部長の吉野清高氏ならびに筑波大学附属病院救急部長の山下衛氏に感謝いたします。

引用文献

- 1) 山下 衛, 集中治療, 1, 103-108 (1989).
- 2) 内藤裕史著, “中毒百科”, 南江堂, 東京, 1991, pp. 214-217.
- 3) “Physicians' Desk Reference”, 47th ed., Medical Economics Company, Montvale, 1993, p. 1737.
- 4) “第十二改正日本薬局方解説書”, (財)日本公定書協会監修, 廣川書店, 東京, 1991, a) pp. B-778-780; b) pp. D-972-975.
- 5) “U. S. Pharmacopeia”, 22nd rev., U. S. Pharmacopeial Convention, Rockville, 1989, p. 269.
- 6) 佐藤信一, 吉野清高, 町島 啓, 山下 衛, 内藤裕史, 日本病院薬剤師会雑誌, 19, 507-509 (1983).
- 7) 萩原茂示, 山下 衛, 中毒研究, 3, 201-209 (1990).
- 8) G. Lapiere, G. Algozzine, P. L. Doering, *Clin. Toxicol.*, 18, 793-796 (1981).
- 9) C. D. Curd-Sneed, K. S. Parks, J. G. Bordelon, J. J. Stewart, *Clin. Toxicol.*, 25, 1-11 (1987).
- 10) 萩原茂示, 中毒研究, 2, 11-18 (1989).