ポリ塩化ビニル製輸液容器と薬物との相互作用^{*1}

矢内原洋, 村上克幸, 内田研三

愛媛大学医学部附属病院薬剤部^{*2}Interactions between Drugs and Polyvinyl Chloride Infusion Bags^{*1}

HIROSHI YANAIHARA, KATSUYUKI MURAKAMI and KENZO UCHIDA

Department of Pharmacy, Ehime University Hospital^{*2}

(Received January 21, 1985)

12 kinds of injectable drugs were investigated for adsorption to polyvinyl chloride intravenous fluid bags. The solutions were assayed by spectrophotometry or high performance liquid chromatography (HPLC). Diazepam and prochlorperazine dimaleate in unbuffered aqueous solution, and diazepam, clomipramine HCl, promethazine HCl, prochlorperazine dimaleate, clorpromazine HCl and levomepromazine HCl in buffered solution (pH 7.4) showed significant adsorption.

In all drugs studied, adsorption increased with time while loss of the drugs were not related to initial concentration. Adsorption also increased in parallel with a rise in temperature. Loss of diazepam was unaffected by pH. On the other hand, the extent of loss was greater at higher pH levels in levomepromazine HCl, promethazine HCl and clomipramine HCl.

Keywords—adsorption; polyvinyl chloride; diazepam; clomipramine HCl; prochlorperazine dimaleate; chlorpromazine HCl; promethazine HCl; levomepromazine HCl

近年、ポリ塩化ビニル (PVC) 等の軟質プラスチック製の輸液容器が広く使用されるようになってきた。クロードシステムで使用できるなどの利点も多いが、ある種の薬物はプラスチック表面に吸着し、残存率が低下することが知られている。PVC 製輸液容器への薬物の吸着に関しては多数の報告¹⁻¹⁹⁾があり、ベンゾジアゼピン誘導体、⁴⁻⁹⁾ ニトログリセリン¹⁰⁻¹³⁾ およびインシュリン^{14,15)}等の薬物が PVC に吸着する性質を有することが確認されている。

今回、12種類の神経系用薬の注射剤を用い、PVC 製輸液容器への吸着に関して検討したので報告する。

実験方法

1. 予試験

ポリ塩化ビニル製輸液容器、トラベノール社製 Vialflex (Lot No. OHPO 25 SO) の 5 cm × 5 cm 切片、厚さ

0.37 mm, 重量 1.2 g を洗浄し、蒸留水ですすぎ、乾燥させたものを試料とした。

市販のアナフラニール注 25 mg/2 ml (塩酸クロミプラミン, チバガイギー), コントミン注 25 mg/5 ml (塩酸クロルプロマジン, 吉富製薬), ノバミン注 5 mg/1 ml (マレイン酸プロクロルペラジン, 大日本製薬), ビレチア注 25 mg/1 ml (塩酸プロメタジン, 塩野義), アレピアチン注 250 mg/5 ml (フェニトインナトリウム, 大日本), ダイアモックス注 500 mg/V (アセタゾラミド, レダリー), セルシン注 10 mg/2 ml (ジアゼパム, 武田薬品), ケタラール注 200 mg/20 ml (塩酸ケタミン, 三共), キシロカイン注 100 mg/20 ml (塩酸リドカイン, 藤沢薬品), マーカイン注 25 mg/20 ml (塩酸プロピカイン, 吉富製薬), イソミタール注 250 mg/2.5 ml (アモバルビタールナトリウム, 日本新薬) の12種類を用い、それぞれ蒸留水および pH 7.4, 0.05 M リン酸緩衝液にて希釈し、所定の溶液とした。なおフェニトインは pH 7.4 で溶解しないため、pH 7.4 での試験からは除外した。

PVC 切片を薬物溶液 100 ml 中に浸し、遮光条件下 25 ± 2°C で 24 時間放置後、薬物濃度を吸光度法により

*1 日本薬学会第 104 年会病院薬学部会 (仙台, 1984 年 3 月) で発表。

*2 愛媛県温泉郡重信町大字志津川: Shizukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime, 791-02 Japan

Table 1. Loss of Drugs from Solution during Storage with PVC Piece for 24 Hours

	入 (nm)	Initial conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Unbuffered solu.		Buffered solu.
			pH	% Lost	% Lost
Clomipramine HCl	252	20	5.0	0	54.4
Prochlorperazine Dimal.	254	10	5.6	12.4	64.2
Chlorpromazine HCl	254	10	5.4	9.4	72.1
Promethazine HCl	249	10	5.3	4.0	44.5
Levomepromazine HCl	250	10	5.3	2.5	59.1
Phenytoin	258	200	9.0	0	-
Acetazolamide	265	20	8.4	0	0
Diazepam	242	10	5.0	17.5	17.0
Ketamine HCl	269	200	5.0	0	0
Lidocaine HCl	271	50	5.2	2.9	1.5
Bupivacaine HCl	288	50	5.1	5.7	3.5
Amobarbital Na	265	500	9.1	0	0

測定した。対照には同様に操作した薬物溶液を用いた。薬物初濃度、pH および測定波長は Table 1 に示す。試験は3回行い平均値を求めた。

2. 輸液容器の材質による薬物の吸着

2-1. ガラス (100 ml), ポリオレフィン (PO, 100 ml) および PVC (1000 ml), Viaflex, 製の輸液容器に、塩酸レボメプロマジンおよびジアゼパムは $10 \mu\text{g/ml}$ 、塩酸クロミプラミンは $20 \mu\text{g/ml}$ の pH 7.4 に調製した溶液を入れ、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で 24 時間放置後の薬物濃度を測定し、各容器への薬物の吸着率を求めた。

2-2. Viaflex, Terupack-1 (テルモ, PVC) および Terupack-2 (テルモ, EVA) の 3 種の軟質プラスチック製輸液容器の $5 \text{ cm} \times 5 \text{ cm}$ 切片を $10 \mu\text{g/ml}$ の塩酸レボメプロマジンおよび塩酸プロメタジン溶液 100 ml, pH 7.4 に浸し $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で 24 時間放置後、薬物濃度の測定を行った。なお Terupack-1 の $5 \times 5 \text{ cm}$ 切片は厚さ 0.42 mm, 重量 0.95 g, Terupack-2 は厚さ 0.38 mm, 重量 1.20 g のものを用いた。

3. 初濃度、温度および pH の影響

予試験で PVC の吸着が認められた薬物のうち数種を用い、吸着におよぼす初濃度、温度および pH の影響を検討した。Viaflex の $5 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$ 切片を薬物溶液 100 ml に浸し、3, 6, 10 および 24 時間後の薬物濃度を測定し、薬物残存率の経時の変化を観察した。初濃度、pH および温度は実験の目的に応じて設定した。

4. PVC 面積と吸着率との関係

Viaflex を 3.1 cm^2 から 100 cm^2 までの任意の大き

さに切断したものを、 $20 \mu\text{g/ml}$ の塩酸クロミプラミン溶液 100 ml, pH 7.4 に浸し、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で 24 時間放置後、薬物濃度を測定し、PVC 面積と吸着率の関係について検討した。

5. PVC 切片からの薬物の再溶出

$5 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$ の Viaflex 切片を $20 \mu\text{g/ml}$ のジアゼパム溶液に浸し、一定時間放置後、ジアゼパム濃度を測定し、0.65~0.70 mg および 1.3~1.4 mg のジアゼパムが吸着したと考えられる Viaflex 切片を、ジアゼパム溶液中から取り出し、蒸留水ですすいだ後、蒸留水およびエタノール 100 ml 中に浸し、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で振とうしながら放置し、経時的にジアゼパム濃度を測定し、Viaflex に吸着したジアゼパムのエタノールおよび蒸留水に対する再溶出について検討した。

6. 薬物濃度の測定

予試験ではギルフォード 250 型分光光度計を用い、吸光度法で薬物濃度を測定した。ジアゼパム注は添加剤の影響を考慮し、予試験以外では高速液体クロマトグラフィーにより測定した。その他の薬物は予試験と同様吸光度法により測定した。ジアゼパムの高速液体クロマトグラフィーは、カラム; μ -Bondapak C 18, 溶媒; メタノール: 水 (75:25), 測定波長 254 nm, 流速 1 ml/min の条件で行った。

結果および考察

1. 予試験

Table 1 に示すように、蒸留水中では塩酸プロクロ

ペラジンおよびジアゼパムで、pH 7.4 のリン酸緩衝液中では塩酸クロミプラミンなど、4種のフェノチアジン誘導体、塩酸クロミプラミンおよびジアゼパムで10%以上の薬物濃度の減少が認められ、これは薬物がPVC表面に吸着したためと考えられる。溶液のpHにより残存率に差が生じた薬物は塩酸クロミプラミンおよび4種のフェノチアジン誘導体であり、ジアゼパムでは差は認められなかった。

なお試験中いずれの場合においても外観変化はみられず、pHの著明な変動も認められなかった。薬物濃度の測定を吸光度法で行ったが、添加剤の影響が考えられるため、ここに示した吸着率は見かけ上の値と思われる。

2. 輸液容器の材質による薬物の吸着

1) PVC容器中では塩酸レボメプロマジン、ジアゼパムおよび塩酸クロミプラミンで各々著明な残存率の低下が認められたが、ガラスおよびポリオレフィンでは認められず、これらの薬物はガラスおよびポリオレフィンには吸着しないが、PVCには吸着する性質を有することが明らかになった (Table 2)。

2) Table 3に示すように、塩酸レボメプロマジンおよび塩酸プロメタジンとともに3種の軟質プラスチックに吸着し、残存率の低下がみられた。残存率は3種のプラスチックで各々異なっており、同一材質のものでもメーカーにより、また材質の違いにより吸着に差が生じると思われる。

3. 初濃度の影響

PVC切片を5, 10および20 $\mu\text{g/ml}$ のジアゼパム溶液に浸し、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で放置した場合の経時的な残存率の

変化を Fig. 1 に示す。ジアゼパムの残存率は徐々に低下する傾向を示したが、低下曲線は最初は急であるが以後ならかになった。これはプラスチック表面の薬物に対する結合点が飽和され、溶液中の薬物と平衡に達した後、プラスチックマトリックス内に薬物を取り込まれ、新たな結合点が生じるためではないかと思われる。

Fig. 1 に示すように試験した濃度の範囲内では初濃度の影響はみられなかった。同様の試験を10, 20および40 $\mu\text{g/ml}$ の塩酸クロミプラミン、および10, 25および50 $\mu\text{g/ml}$ の塩酸レボメプロマジンを用いたが、いずれの場合も初濃度の影響は認められなかった。

4. 温度の影響

10 $\mu\text{g/ml}$ 、pH 7.4 の塩酸レボメプロマジン溶液にPVC切片を浸し、 4°C 、 15°C および 25°C で放置した場合、24時間後の残存率は 4°C では69.1%、 15°C で42.2%、 25°C で18.8%と温度が低くなるに従い残存率が高くなる傾向を示した (Fig. 2)。同様の結果はジアゼパムおよび塩酸クロミプラミンを用いた試験でも得られ、温度によりプラスチックの薬物に対する親和性が変化するのではないかと思われる。

5. pHの影響

pH 5.8, pH 6.6 および pH 7.4 に調製した10 $\mu\text{g/ml}$ のジアゼパム溶液中にPVC切片を浸し $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で放置した場合、Fig. 3 に示すようにpHの変化はジアゼパムの吸着には影響をおよぼさなかった。

一方20 $\mu\text{g/ml}$ の塩酸クロミプラミンを用い、同様の試験をしたところ、24時間後ではpH 5.8で90.4%、pH 6.6で58.6%、pH 7.4で25.5%とpH上昇に伴い残存率が低下する傾向が認められた (Fig. 4)。また同様の結果は塩酸レボメプロマジンおよび塩酸プロメタジンを用いた試験からも得られた。

Polack ら²⁾ は薬物のイオン化率および脂溶性が吸着現象に関して重要な要素であると報告しており、今回の結果からもイオン化率すなわち溶解性により吸着率が変化することが明らかになった。

6. PVC面積と吸着率との関係

Fig. 5 に示すようにPVC面積が大きくなるに従い

Table 2. Adsorption of Drugs in Plastic and Glass Containers

Drug	% of initial concentration		
	Glass	P O	P V C
Levomepromazine HCl	100	100	42.8
Diazepam	100	98.7	59.2
Clomipramine HCl	100	100	49.3

Table 3. Adsorption of Drugs in Various Plastic Containers

Drug	% of Initial Concentration		
	Container Brand		
	Viaflex (PVC)	Terupack-1 (PVC)	Terupack-2 (EVA)
Levomepromazine HCl	40.9	45.8	54.7
Promethazine HCl	55.5	60.8	67.1

Fig. 1. Effect of Initial Concentration on Adsorption of Diazepam

○ 20 µg/ml, ● 10 µg/ml, △ 5 µg/ml

Fig. 3. Effect of pH of Solution on Adsorption of Diazepam

○ pH 5.8, ● pH 6.6, △ pH 7.4

Fig. 2. Effect of Temperature on Adsorption of Levomepromazine HCl

○ 4°C, ● 15°C, △ 25°C

Fig. 4. Effect of pH of Solution on Adsorption of Clomipramine HCl

○ pH 5.8, ● pH 6.6, △ pH 7.4

吸着率は減少し、一方 PVC 1cm³ あたりに吸着した塩酸クロミプラミン量は大きくなる傾向を示した。PVC 面積を小さくしても 1cm³ あたりに吸着する薬物量は一定にはならず、飽和状態の確認はできなかった。

7. 薬物の PVC 切片からの再溶出

ジアゼパムの PVC 切片からの再溶出曲線を Fig. 6 に示す。PVC 切片に吸着したジアゼパム量に関わらず溶出率は一定であり、蒸留水に対してよりもエタノールに対してよく溶出した。溶出率は 6 時間後にだいたい平衡状態になり、24 時間後の溶出率は蒸留水には 17.0%、

エタノールには 65.0% であった。

結 論

市販の注射剤を蒸留水で希釈した溶液ではジアゼパムおよびマレイン酸プロクロルペラジンで PVC への吸着が認められ、また pH 7.4 のリン酸緩衝液で希釈した溶液では塩酸クロミプラミン、ジアゼパム、マレイン酸プロクロルペラジン、塩酸プロメタジンおよび塩酸レボメプロマジンで PVC への吸着が認められた。

PVC への薬物の吸着は薬液と PVC の接触時間およ

Fig. 5. Relationship of Clomipramine HCl Loss and Area of PVC
○ μg Uptake/cm² PVC, ● Adsorbed %

Fig. 6. Dissolution of Diazepam from PVC Piece to Ethanol and Distilled Water;
Dissolution to Ethanol, ○ 1.3~1.4 mg, ● 0.65~0.7 mg, Dissolution to
Distilled Water, △ 1.3~1.4 mg, ▲ 0.65~0.7 mg

び接触面積の増加に伴い増加した。試験した濃度の範囲内では薬物初濃度の影響はみられなかった。保存温度が低くなるに従い吸着率は減少した。塩酸クロミプラミンおよび塩酸プロメタジン等の塩基性薬物では pH 5.8~7.4 の範囲内で pH 上昇に伴い吸着率は増加したが、ジアゼパムでは吸着率に変化は認められなかった。

PVC への薬物の吸着には薬物の脂溶性およびイオン化率が重要な因子であると考えられており、一般に脂溶性が高く、使用する pH 域でイオン化率の低い薬物を軟質プラスチック製の輸液容器に入れて使用する際は、吸着の問題に関して配慮する必要があると思われる。

文 献

- 1) P. Moorhatch and W.L. Chiou: Am. J. Hosp. Pharm., **31**, 72 (1974).
- 2) E.A. Kowaluk, M.S. Roberts, H.D. Blackburn and A.E. Polack: *ibid.*, **38**, 1308 (1981).
- 3) E.A. Kowaluk, M.S. Roberts and A.E. Polack: *ibid.*, **39**, 460 (1982).
- 4) W.A. Parker and M.E. MacCara: *ibid.*, **37**, 496 (1980).
- 5) N.A. Mason, S. Cline, M.L. Hyneck, R.R. Berardi, N. F. H. Ho and G.L. Flynn: *ibid.*, **38**, 1449 (1981).

- 6) J.K. Yliruusi, A.G. Sothmann, R.H. Laine, R.A. Rajasilta and E.R. Kristoffersson: *ibid.*, **39**, 1018 (1982).
- 7) E.A. Kowaluk, M.S. Roberts and A.E. Polack: *ibid.*, **40**, 417 (1983).
- 8) R.L. Nation, L.P. Hackett and L.J. Duscl: *ibid.*, **40**, 1692 (1983).
- 9) D.W. Newton, W.A. Narducci, W.A. Leet and C.T. Ueda: *ibid.*, **40**, 424 (1983).
- 10) P.A. COssum, A.J. Galbraith, M.S. Roberts and G.W. Boyd: *The Lancet*, August 12 (1978).
- 11) D.M. Baaske, A.H. Amann, D.M. Wagenknecht, M. Mooers, J.E. Carter, H.J. Hoyt and R.G. Stoll: *Am. J. Hosp. Pharm.*, **37**, 201 (1980).
- 12) D.M. Baaske, A.H. Amann, D.M. Wagenknecht, N.N. Karnatz, J. Wong, J.E. Carter and R.G. Stoll: *ibid.*, **39**, 121 (1982).
- 13) J.V. St. Peter and T.G. Cochran: *ibid.*, **39**, 1328 (1982).
- 14) F.J. Whalen, W.K. LeCain and C.J. Latiolais: *ibid.*, **36**, 330 (1979).
- 15) J.I. Hirsch, J.H. Wood and R.B. Thomas: *ibid.*, **38**, 995 (1981).
- 16) T.E. Lackner, D. Baldus, C.D. Butler, C. Amyx and G. Kessler: *ibid.*, **40**, 97 (1983).
- 17) J.A. Benvenuto, R.W. Anderson, K. Kerkof, R. G. Smith and T. L. Loo: *ibid.*, **38**, 1914 (1981).
- 18) E. Tomlinson and L. Malspeis: *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1121 (1982).
- 19) 市川和恵, 羽田真佐子, 香西典子: *病院薬学*, **2**, 88 (1976).

劇 胆汁分泌促進剤

スルファレム錠

アネートトリチオン 12.5mg/錠 含有

〔適 応 症〕 下記疾患における利胆
胆道（胆管・胆のう）系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患

〔用法用量〕 アネートトリチオンとして通常成人 1回25mgを1日3回経口投与
年齢・症状により適宜増減

〔薬理作用〕 (1) 催胆作用
(2) 肝機能賦活作用（血中GSH値上昇／色素排泄能促進／尿素合成能促進／肝コレステロール量調整）

薬理作用の詳細及び使用上の注意については製品添付文書をご参照下さい。

〔包 装〕 1,200錠 6,000錠
(PTP) 10錠×120 10錠×600
◇同一成分剤にスルファレム丸(12.5mg/丸)があります。

規制区分：劇 薬

薬価基準収載品

製 造 東菱薬品工業株式会社
東京都千代田区有楽町1-10-1

提 携 ラ テ マ 社 (フランス)

販売元

扶桑薬品工業株式会社
大阪市東区道修町2丁目50番地