[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
15(3) 229-234 (1989)

オレイン酸エタノールアミン注射液の配合変化試験

中島新一郎, 河野健治, 伊藤 充, 荒井千春

山梨医科大学附属病院薬剤部*

Compatibility of Ethanolamine Oleate Injection with Other Preparations

SHIN'ICHIRO NAKAJIMA, KENJI KAWANO, MITSURU ITO, CHIHARU ARAI

Hospital Pharmacy, Yamanashi Medical College*

(Received March 16, 1989)

The compatibilities of ethanolamine oleate (EO) injection with 4 kinds of contrast media (meglumine amidotrizoate, iopamidol, iohexol and ioxaglic acid), distilled water for injection or isotonic sodium chloride solution which might be admixed in the sclerosing treatment of esophageal varices were tested. We observed the changes in appearance, pH, osmotic pressure, viscosity and the capacity of fluoroscopic visualization, and quantitatively analysed oleic acid and ethanolamine at regular intervals. The capacity of visualization was measured by X-ray fluoroscopy. No change was observed in the mixtures of EO with iopamidol, iohexol or distilled water for injection. The viscosity of the mixtures with iopamidol or iohexol were comparatively low value at 3.3, 2.7 cP respectively, and the discharge of these two mixtures in the process for injection might be easy. But when admixed with meglumine amidotrizoate, ioxaglic acid or isotonic sodium chloride solution, the change in the appearance (whitening or separation into two phases) was observed.

Keywords—ethanolamine oleate (EO); sclerosing agent; contrast media; meglumine amidotrizoate; iopamidol; iohexol; ioxaglic acid

食道静脈瘤に対する硬化栓塞剤として ethanolamine oleate^{1,2)}, quinine³⁾, 5% phenol almond oil⁴⁾, 5% sodium morrhuate⁵⁾, 2% sodium tetradecyl sulfate⁶⁾ などが使用されている。この中で、オレイン酸エタノールアミン (EO) 注射液は英国薬局方にも収載されており⁷⁾, 内視鏡的硬化療法剤として多くの施設で用いられている。EO 注射液は注入時に血管周囲組織に漏出した場合、組織壊死等が発生する⁸⁾。このため、X線透視下で血管外漏出の監視や注入量の確認ができるよう各種造影剤を混合した製剤の調製が試みられている。現在、臨床試験に用いられている EO 注射液 (FO-611-10%) は主として造影剤を 1 : 1 の割合で配合して使用され

る。しかし、造影剤 (イオパミドール注射液) の添加により注射液の物性が変化することが報告されている²⁾。そこで、EO 注射液 (FO-611-10%) の希釈剤として配合が予想される造影剤 (アミドトリゾ酸メグルミン注射液, イオパミドール注射液, イオヘキソール注射液, イオキサグル酸注射液), および造影剤を用いない場合に配合が予想される注射用水, 生理食塩液との配合変化試験を行ったので報告する。

実験の部

1. 試料

EO 注射液 (FO-611-10%, オレイン酸エタノールアミンを 10% 含有, 10 g/V) は富士化学工業株式会社から提供を受けた。今回実験に用いた配合薬剤を表 1 に示す。また、エチレングリコール, グリセリンは市販品 (和光純

* 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110; 1110, Tama-hochō, Nakakomagun, Yamanashi, 409-38 Japan

表 1. 配 合 薬 剤

商 品 名	一 般 名	会 社 名	Lot.	外 観	pH	浸 透 圧 (mOsm)
アンギオグラフィン	アミドトリゾ酸メグルミン	シエーリング	62117	無色澄明	6.43	2,249
イオバミロン300	イオバミドール	シエーリング	72009	無色澄明	7.10	987
オムニパーク240	イオヘキソール	第 一	AL07	淡黄色澄明	7.35	646
ヘキサブリックス320	イオキサグル酸	田 辺	7Z032	無色澄明	7.20	746
生理食塩液	—	大 塚	K8F97	無色澄明	6.19	283
注射用水	—	大 塚	K8C83T	無色澄明	4.71	—

薬)を用いた。その他の試薬類は市販の特級品を用いた。

2. 配合変化試験

EO注射液に配合対象薬剤を容量比1:1の割合で混合し^{*}、試料とした。実験は空調された室内で配合直後、1日後、1週間後、2週間後およびオートクレーブで滅菌後(115°C, 30分間)の外観を観察し、pH(M-8型pHメータ、堀場製作所)、浸透圧(F-2,000型浸透圧計、レーベリング社)、粘度、造影能、EO注射液の定量値(オレイン酸、エタノールアミン)の測定を行った。また、外観については実際の使用を考慮し、37°Cに放置後の変化も観察した。なお、遮光の注意が記載されている配合薬剤については、アルミフォイルで遮光して行った。また、二相に分かれるものは測定時によく振りまぜてから使用した。

粘度の測定: 粘度の測定は37°C 恒温槽中でオストワ

ルド粘度計を用いて行った。また、粘度の標準品としてエチレングリコール、グリセリンを用いた⁹⁾。

造影能の測定: 造影能の測定は板倉らの方法に準じて行った¹⁰⁾。すなわち、試料をポリ塩化ビニル製チューブ(内径1.0mm)に注入し、厚さ10mmの亚克力板上に固定し、管電圧50KV、管電流300mA、照射時間0.32sの条件でX線撮影した。また、濃度差の定量はデンストメータ(サクラマイクロフォトメータPDS-15、コニカ)によりスリットの高さ、幅をそれぞれ500μm、100μmの条件で行い、透過度から造影能の変化を算出した。図1にそのときのチャートを示した。

EO注射液の定量: オレイン酸、エタノールアミンは英国薬局方に準じて滴定法により行った⁷⁾。図2に示す操作方法に従って試料溶液を調製し、自動滴定装置(COMTITE-101型レポーティングタイトレータ、平沼産業)を用いてそれぞれ0.1N NaOHで滴定を行った。なお、ブランクとしてEO注射液を含まない配合薬剤のみをそれぞれ使用した。

^{*} 混合は泡が発生しないようできるだけ静かに行った。

図 1. デンストメータによるX線写真の濃度差

- (A): チューブのみ
- (B): EO-イオヘキソール (配合直後)
- (C): EO-イオヘキソール (2週間後)

図 2. オレイン酸，エタノールアミンの定量操作

結 果

1. 造影剤との配合試験

試験結果を表 2, 3, 4, 5 に示した。アミドトリゾ

酸メグルミン注射液については(表 2), 外観変化は, 室温保存のものは無色澄明であり経時的な変化は認められないが, 37°C および滅菌後のものは白色懸濁を示し, さらに二相に分離した。また, pH, 浸透圧, 粘度, 造影能, 化学的定量値には経時的な変化は認められなかった。しかし, 配合直後の浸透圧, 粘度(37°C)はそれぞれ 1,014 mOsm, 102.6cP と大きな値を示し, 血管組織に与える浸透圧の影響, さらに高粘度のため食道静脈瘤への注入の困難も予想される。

イオパミドール注射液については(表 3), 測定項目すべてにおいて変化は認められなかった。また, 粘度も配合直後, 2 週間後, 滅菌後の値がそれぞれ 3.3, 3.2, 3.4 cP であり, 実際の注入操作においても問題が少ないと推定される。また, イオヘキソール注射液についても(表 4), 測定項目すべてにわたり, 変化は認められなかった。

イオキサグル酸注射液は(表 5), 配合直後に白色懸濁がみられ, さらに, 放置後および滅菌後のものは二相に分離した。また, 他の測定項目については経時的な変化は認められないが, 配合直後の粘度は 110.2cP と非常に大きな値を示した。なお, オレイン酸は今回の測定条件ではイオキサグル酸注射液が定量値に影響を与えるため

表 2. OE 注射液とアミドトリゾ酸メグルミン注射液との配合試験

試験項目	配合直後	1 日後	1 週間後	2 週間後	滅菌後
外観	室温 無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	白色懸濁*)
	37°C	白色懸濁*)	白色懸濁*)	白色懸濁*)	
pH	8.47	8.54	8.57	8.53	8.51
浸透圧(mOsm)	1014	1030	1043	1019	1002
粘 度 (cP)	102.6	102.6	102.6	102.6	102.6
造 影 能 (%)	100.0	—	—	97.1	96.0
化定 学量 的(%)	オレイン酸	100.0	101.4	105.1	103.3
	エタノールアミン	100.0	100.4	105.0	102.8
					103.7

*) 二相に分離

表 3. EO 注射液とイオパミドール注射液との配合試験

試験項目	配合直後	1 日後	1 週間後	2 週間後	滅菌後
外観	室温 無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	37°C	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
pH	8.83	8.72	8.78	8.79	8.77
浸透圧 (mOsm)	556	542	559	560	566
粘 度 (cP)	3.3	3.2	3.3	3.2	3.4
造 影 能 (%)	100.0	—	—	101.0	96.3
化定 学量 的(%)	オレイン酸	100.0	100.8	100.7	100.9
	エタノールアミン	100.0	100.3	101.8	99.9
					98.7

表 4. EO 注射液とイオヘキソール注射液との配合試験

試験項目	配合直後	1 日後	1 週間後	2 週間後	滅菌後
外観 室温 37°C	無色澄明	無色澄明 無色澄明	無色澄明 無色澄明	無色澄明 無色澄明	無色澄明
pH	8.63	8.79	8.85	8.87	8.86
浸透圧 (mOsm)	432	433	437	436	440
粘度 (cP)	2.7	2.7	2.7	2.7	2.8
造影能 (%)	100.0	—	—	100.1	99.9
化学量 的(%)	オレイン酸	100.0	101.8	101.8	101.5
	エタノールアミン	100.0	101.8	102.0	101.4
					99.4

表 5. EO 注射液とイオキサグル酸注射液との配合試験

試験項目	配合直後	1 日後	1 週間後	2 週間後	滅菌後
外観 室温 37°C	白色懸濁	白色懸濁*) 白色懸濁*)	白色懸濁*) 白色懸濁*)	白色懸濁*) 白色懸濁*)	白色懸濁*)
pH	8.79	8.86	8.77	8.79	8.79
浸透圧 (mOsm)	470	460	465	467	474
粘度 (cP)	110.2	106.4	106.4	110.2	76.0
造影能 (%)	100.0	—	—	96.7	100.6
化学量 的(%)	オレイン酸	—	—	—	—
	エタノールアミン	100.0	105.1	—	105.4
					99.5

*) 二相に分離

表 6. EO 注射液と生理食塩液との配合試験

試験項目	配合直後	1 日後	1 週間後	2 週間後	滅菌後
外観 室温 37°C	無色澄明*)	無色澄明*) 白色懸濁*)	無色澄明*) 白色懸濁*)	無色澄明*) 白色懸濁*)	白色懸濁*)
pH	8.82	8.87	8.89	8.83	8.80
浸透圧 (mOsm)	275	274	274	271	270
粘度 (cP)	測定不可				
造影能 (%)	—	—	—	—	—
化学量 的(%)	オレイン酸	100.0	103.5	103.7	105.0
	エタノールアミン	100.0	101.0	103.3	103.6
					100.4

*) ゲル状を示す

測定することができなかった。

2. 生理食塩液および注射用水との配合試験

表 6, 7 にそれぞれ EO 注射液と生理食塩液, 注射用水との試験結果を示した。生理食塩液については, 外観変化は, 配合直後にゲル状を示し, さらに 37°C および滅菌後のものは白色懸濁が認められた。また, pH, 浸透圧および化学的定量値には経時的な変化は認められなかったが, 粘度は試料がゲル状のため測定不能であっ

た。

注射用水については, 粘度は, 滅菌後のものが 3.3cP と配合直後に比べて少し高い値を示すが, 他の測定項目については経時的な変化は認められなかった。

結 論

今回の測定結果から, イオバミドール注射液, イオヘキソール注射液, 注射用水は配合可能と考えられる。し

表 7. EO 注射液と注射用水との配合試験

試験項目	配合直後	1 日後	1 週間後	2 週間後	滅菌後
外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
室温 37℃		無色澄明	無色澄明	無色澄明	
pH	9.25	9.34	9.37	9.29	9.17
浸透圧 (mOsm)	109	109	108	109	108
粘度 (cP)	2.6	2.6	2.6	2.5	3.3
造影能 (%)	—	—	—	—	—
化学量 的(%)					
オレイン酸	100.0	101.4	101.0	101.7	100.0
エタノールアミン	100.0	98.2	99.5	100.3	98.8

かし、アミドトリゾ酸メグルミン注射液は37°C に保存したものおよび滅菌後のものは、白色懸濁さらに二相に分離し、浸透圧、粘度も高いことから、配合しないことが望ましい。また、イオキサグル酸注射液および生理食塩液は、外観変化および高粘度を示すことから配合不可と考えられる。

謝辞 本研究を行うにあたり、造影能の測定にご指導をいただいた山梨医科大学付属病院放射線部副技師長、秋山三郎氏に、また、EO 注射液の供与並びに定量にご協力をいただいた富士化学工業株式会社に深謝いたします。

引用文献

- 1) S.E.Hedberg, D.L.Flower and R.L.R.Ryan, *Am. J. Surg.*, 143, 426-431 (1982).
- 2) 武田光志, 新井克明, 家田重義, 吉野清高, 町島

啓, 高瀬靖廣, 岩崎洋治, 病院薬学, 10, 446-449 (1984).

- 3) H.I.Biegeleisen, *Lancet*, 230, 944-946 (1936).
- 4) 熊谷義也, 幕内博康, 勝呂芳正, 三吉 博, 飯田修平, 都築俊治, 消化器外科, 4, 1445-1448 (1981).
- 5) 二川俊二, 岩崎 甫, 深沢正樹, 杉浦光雄, 消化器外科, 3, 363-368 (1980).
- 6) 大橋 満, *Gastroenterological Endoscopy*, 26, 2517 (1984).
- 7) "British Pharmacopoeia 1988", HMSO, London, 1988, p.791.
- 8) W.K.Blenkinsopp, *Brit. J. Exp. Pathol.*, 49, 197-201 (1968).
- 3) 日本化学会編, "改定3版化学便覧基礎編(Ⅱ)", 丸善, 1984, p.44.
- 10) 板倉忠則, 馬淵和英, 片桐義博, 秋山美岐, 野津芳正, 山本 俊, 河合利夫, 病院薬学, 12, 385-389 (1986).