[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
— 一般論文 —
16(3) 205—210 (1990)

輸液中の光不安定薬物に対するポリエチレン

テレフタレートフィルムの遮光効果

水間 俊*, 中島さゆり, 高瀬宏司, 小森三千代, 中川輝昭, 堀越 勇

富山医科薬科大学附属病院薬剤部†

Protective Effect of Polyethylene Telephthalate Film on Photodegradation of Drugs in Plabottle

TAKASHI MIZUMA*, SAYURI NAKAJIMA, HIROSHI TAKASE,

MICHIYO KOMORI, TERUAKI NAKAGAWA, and ISAMU HORIKOSHI

Department of Hospital Pharmacy, Toyama Medical and Pharmaceutical University†

(Received February 22, 1990)

Protective effect of polyethylene telephthalate (PET) film was studied, using Methylcobalamin ($\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$) and Furosemide which were unstable under the photoradiation. $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ was mixed in the 5% glucose solution and dript (2.8ml/min) from the plabottle settled for transfusion under fluorescent lamps, where the illuminance at the top of the bottle was 1,000 lux in a laboratory or a ward. When dripping and irradiation started simultaneously, no $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ could be detected in the drops 30 min later; whereas 75% and 50% of $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ were found after 30 and 120 min respectively, when plabottle was shielded with PET film.

This protective effect was observed in a ward as well. Further experiment without dripping showed that $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ was linearly degraded with time by irradiation, and about 80% of it remained after 60 min when plabottle was shielded with PET film; whereas 45 and 20% of $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ remained after 5 and 10 min, respectively when PET film was not used. These data indicated that the rate constant of photodegradation of $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ in plabottle shielded with PET film was less than 1/40 of that without PET film. Moreover, furosemide in plabottle shielded with PET film was not almost photodegraded after irradiation for 4hr under sunlight, but not detected when no PET film was used. These results indicate that PET film was clinically very useful for the protection against the photodegradation of $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ or furosemide in plabottle for transfusion.

Keywords—methylcobalamin; furosemide; polyethylene telephthalate film; irradiation; Photodegradation

薬物の投薬手段の一つに点滴注射がある。点滴は、その目的から瞬時投与と異なり投与にある程度の時間を必要とする。このような場合、薬液（輸液）が調製、セットされてから点滴注射が終了するまでの間の薬物の安定性に関し配慮する必

要がでてくる。薬物が変化したり不安定になる要因としては、輸液の pH、他の薬物や添加剤との相互作用、薬剤が置かれる物理的環境の変化等¹⁾が考えられるが、今回著者は、光に特に不安定な薬物の点滴時における失活挙動と、その対策として現在用いられつつある遮光シートの効果について、メチルコバラミン及びフロセミドを選び検

† 富山市杉谷2630; 2630, Sugitani, Toyama, 930-01 Japan

討を行った。

実験の部

1. 実験材料及び方法

メチルコバラミン（以下 $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ と略す）はメチコバル®注射液（Lot No. 9906, エーザイ）を使用し、ヒドロキシコバラミン（フレスミンS®, Lot No. S214, 武田薬品）、フロセミド（ラシックス®, Lot No. 34C116, ヘキスト）、5%ブドウ糖注射液（大塚糖液, プラスチック輸液用ボトル, 500ml）を試験試薬として使用した。測定用試薬としてはメタノール（HPLC 用）、D-酒石酸、リン酸一水素ナトリウム、および p-ニトロフェノールは和光純薬から購入した。

輸液セットはテルモ社製 TS-A456CK を使用し、注射器は針付きテルモシリンジ 23G×1'', 2.5ml を、また照度の測定にはデジタル照度計 T-1（ミノルタ）を使用した。遮光用シートとして、輸液ボトル内の液量が確認可能な透過性を持った赤色ポリエチレンテレフタレート（以下 PET と略す）フィルム（エーザイ）を使用した。

2. 実験 I

プラスチック輸液用ボトル入りの 5%ブドウ糖注射液 500ml 中へ、濃度 $500\mu\text{g}/\text{ml}$ の $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ 1ml（1 アンプル相当量）を注入し試験溶液とした。なお試料の調製は、光の侵入を防ぐ目的で、黒色ビニールあるいは黒色の袋で薬液を覆うか、あるいはセラミックランプ（セラミックカラーランプ, 赤色, 東輝電機）を点灯の暗室で行った。

輸液ボトルは病棟で使用中の点滴用具に懸下し、実験室内の天井に設置された長さ 117cm の蛍光灯（ナショナルハイライト白色, ラピッドスタート, FLR40SW/S, 40ワット）2本（間隔は約 7cm）を光源とし、その中央部直下に試料を懸垂し、光源からボトル上部の照度が 1000 lux となる位置に固定し、これに輸液用チューブをボトルキャップに差しこみ垂下した。

点滴速度は $2.8\text{ml}/\text{min}$ とし、試料は光照射後 30, 60, 120 分後に、時間ゼロの試料は光照射前に、それぞれ輸液セットのチューブから滴下採取した。遮光効果に関する実験は、輸液ボトルに

PET フィルムシートを使用し、装着時に生じるわずかな隙間は病棟での使用条件を予測して密閉せず、チューブも被覆しなかった。採取試料 200 μl に $10\mu\text{M}$ の p-ニトロフェノール（内部標準物質, 以下 IS と略す）50 μl を加え HPLC による測定用試料とした。

3. 実験 II

実験 I と同じ試料及び器具を用い、実際に病棟で照射実験を試行した。ただし、輸液ボトル近傍の照度は固定せず、冬期昼の時間帯で比較試験を目的とした。

4. 実験 III

輸液セットを用いず、実験 I の方法で調製された試料ボトルを蛍光灯（ナショナルハイライト白色 20形, FL20SSW/18, 18ワット, 長さ 55cm）1本の垂直下に、蛍光灯と平行になるよう水平に設置し、ボトル上面の照度が 1000 lux となるよう高さを調節し、光照射の妨げになるラベルは下側に位置させた。またボトルの下には黒色紙を置き、光の乱反射を極力押えた。

なお $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ の光分解産物の一種であるヒドロキシコバラミンをあらかじめ試料に添加した場合の実験では、フレスミンS® 0.5ml を注入し、試料とした。試料の採取は、光照射 5, 10, 15, 20, 30, 60分後に注射器で 0.5ml ずつ採取した。時間 0 の試料は実験 I と同様、照射前にあらかじめ採取しておいた。

5. 実験 IV

試験薬物にフロセミドを用い、以下の方法で行った。プラスチック輸液ボトル入り 5%ブドウ糖注射液 500ml 中にフロセミド 20mg/2ml（ラシックス® 1 アンプル）を注入し、試料とした。ボトルを PET 遮光シートで覆い、セロテープで隙間を封じ完全に遮光シートで被覆した。実験は、冬期午前 9 時の直射日光下にボトルを横転した状態で、非遮光と遮光ボトルを交互に並べ貼付ラベルが下側に位置するようセットした。4 時間後曝露を中止し、注射器で試料を採取し、この 100 μl に $100\mu\text{M}$ の p-ニトロフェノール 100 μl を加え HPLC 測定に供した。

6. 定量

HPLC 測定装置は、ウォーターズ社製のポンプ (6000A), 島津製作所製の UV 検出器 (SPD-6A), インテグレーター (CHROMATOPACC-R2A) から成る. 測定条件は $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ の場合, 移動相に 0.04M D-酒石酸・リン酸一水素ナトリウム緩衝液 (pH 3.0) とメタノールを混合比 63:37, 流速 1.3ml/min で流し, 測定波長 264 nm, カラムは Ultrasphere, ODS, 4.6mm×15cm (Beckman), 保持時間は $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ で 4.9 分, p-ニトロフェノールは 6.2 分であった.

Fig. 1. Chromatogram of $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ and p-Nitrophenol (IS)

測定結果を Fig. 1 に示す.

フロセミドの測定では²⁾, 移動相に 30% アセトニトリル・0.05% リン酸水溶液を pH 3.0 にあわせた溶液を用い, 流速 1.5ml/min, 測定波長 254 nm, カラムは Ultrasphere, ODS, 4.6mm×15cm, 保持時間はフロセミド 7.5 分, IS の p-ニトロフェノールは, この条件下では 4.4 分であった.

結果及び考察

実験 I は病棟における $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ 混液の点滴条件を想定したもので, 結果を Fig. 2 に示す. 光照射 t 時間後の $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ の残存率 (C_t/C_0) は遮光シートを用いない場合, 30 分後にすでに 0 となり, 検出不能であった.

遮光した場合は, 30 分後の残存率は約 75% となり, 有意な遮光効果が認められた. これ以降は減少率は緩慢となり, 120 分後でも約 50% 弱の残存率を示した. 病棟で行った実験 II の結果を Fig. 3 示す. 光照射 30 分後, 非遮光の条件下では実験 I の結果と同様, $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ は消失したが, 遮光さ

Fig. 2. Protective Effect of the PET Film on the Photodegradation of $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ in the Laboratory

Closed circle and square represents data with and without the PET film, respectively.

Each value represents mean $\pm$ S.E. (n=3).

Fig. 3. Protective Effect of the PET film on the Photodegradation of $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ in the Ward.

Symbols are identical to those in Fig. 2.

Each value represents mean $\pm$ S.E. (n=3).

れた試料では実験 I よりは残存率が低下したものの、30分後で約50%の値を示し、遮光シートを用いた場合の残存率・時間挙動は、実験 I のそれと近似していた。

以上の結果より、 $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ は光に極めて不安定であるが、PET 遮光シートでボトルを覆うことにより光分解がかなり抑えられることが確認された。

得られたデータについて、遮光時の点滴時間 (t) までに投与された $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ 量を x_T とし、光分解がない場合のその時間までの投与量 X_T に対する割合を x_T/X_T とすると、これは(1)式で表現される³⁾。

$$x_T/X_T = \int_0^T C_t dt / \int_0^T C_0 dt \quad \dots\dots\dots (1)$$

ここで C_t は t 時間後の輸液中の $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ 濃度、 C_0 は調整直後の濃度で、光分解と点滴の開始時刻は一致している。

(1)式右辺の分子の値を Fig. 2 及び 3 から台形法を用いて計算し、 x_T/X_T の値を%表示したものを Table 1 に示す。

この結果、実験 I と II との値に若干の差はある

Table 1. Protective Effect of the PET Film on the Injected amount of $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ during Infusion

Data were calculated by eq. (1) and experimental data in Fig. 2 and 3.

Infusion time (min)	30	60	120
Place			
Laboratory	83.6	71.6	55.9
Ward	74.6	59.7	49.4

ものの、点滴時遮光シートを用いることにより、 $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ は30分の点滴ではその約80%が光分解を受けずに体内に投与されることが、また2時間を要する点滴ではこれが半分になることがわかった。Fig. 2 及び 3 の残存率・時間挙動は直線ではなく、分解の速度は時間の経過とともに低下した。

この原因については、1) 分解反応が0次でない、2) 点滴過程で液量に変化し、受光総量が時間経過とともに減少したことにより、見かけ上分解速度が低下した、3) 分解生成物であるヒドロキソコバラミンが $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ の分解波長を吸収し、これが時間とともに増加するため、分解速度が低下した、などが推測される。

そこで点滴を行わず、一光源を用い短時間照射下に起こる変化を追跡してみた。結果を Fig. 4 に示す。

短時間照射では、非遮光下でも $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ は検出され、5分及び10分後の残存率がそれぞれ約45%及び20%となった。また残存率・時間曲線は、Fig. 2 及び 3 の遮光下の結果と類似し、分解反応速度が時間及び分解の進行とともに低下する傾向を示した。一方、遮光下ではほぼ直線的に残存率が減少し、60分後でも約80%が残存していた。この条件下では分解率が20%以下であることから、分解物による光分解への影響は比較的小さく、前述の仮定3) が無視できると考えられ、 $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ の光分解は0次に近似できる。さらに $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ の光分解に実験 I と III とで差が見られたのは、ボトル内の液量の変化に伴う受光量の変化とともに、侵入する散乱光量も無視し得ないこ

Fig. 4. Protective Effect of the PET Film on the Photodegradation of $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$
 Symbols are identical to those in Fig. 2.
 Values of mean $\pm$ S.E. are within symbols ($n=3$).

Table 2. Protective Effect of the PET Film and the Photodegradation Product on the Photodegradation of $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$
 Each value represents mean $\pm$ S.E. ($n=3$).
 * Not detectable. Data is partially from Fig. 4.

time (min)	without PET film without hydroxocobalamin	with PET film without hydroxocobalamin	without PET film with hydroxocobalamin
0	1.000	100.0	100.0
5	44.4 $\pm$ 0.7	97.7 $\pm$ 2.3	48.2 $\pm$ 3.2
10	19.1 $\pm$ 0.4	97.7 $\pm$ 0.2	22.0 $\pm$ 0.3
15	—*	96.2 $\pm$ 1.7	—*
20		95.5 $\pm$ 1.4	
30		92.0 $\pm$ 2.3	
60		82.6 $\pm$ 2.3	

とを示している。

PET フィルムの遮光効果を更に詳しく評価するために、Fig. 4 における両データを 0 次と仮定して光分解反応速度定数を概算すると、遮光シートにより分解速度が約 1/40 以下に抑えられることがわかった。この値と Fig. 5 に示した PET フィルムの遮光特性から、透過率 2.5% を示す波長約 575nm 付近の光が $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ の光分解に関

Fig. 5. Optical Transmittance of the PET Film

Data was kindly given from Eisai Co., Ltd.

Table 3. Protective Effect of the PET Film on the Photodegradation of Furoseamide under Sunlight

Each value represents remaining ratio(%) of furoseamide after irradiation for 4 hr.

* The PET film was unexpectedly removed during irradiation experiment.

Sample number	C_t/C_0 (%)
without PET film	
1	0
2	0
3	0
with PET film	
1	101.5
2	97.3
3	—*

与していると考えられる。

ところで、Fig. 4 の遮光下の結果は 0 次近似が可能であるが、非遮光下では 50% 以上が分解し、0 次近似は困難である。そこで $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ の光分解物ヒドロキソコバラミンを $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ 輸液中に等量添加したときの、非遮光下における結果を Fig. 4 の結果とともに Table 2 にまとめて

みた。

ヒドロキシコバラミンを添加した場合、 $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ の残存率はわずかではあるが高い値を示した。この事実は前述の仮定3)が存在しうることを意味する。光分解を受けずかつ同じ薬理作用をもつヒドロキシコバラミンが $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ の光分解に対して保護効果があることは $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ の安定化剤としての意義も考えられ興味深い。

実験Iにおいて、照度が1000 luxである位置からボトルの高さ分だけ光源から離れた位置の照度は、約780 luxとなり、実験I及びIIにおいては仮定2)の因子も無視できない。

上述のように、PETフィルムの遮光シートは、点滴の施用過程で $\text{CH}_3 \cdot \text{B}_{12}$ の保護に極めて効果のあることが確認されたため、更に水溶液中で紫外線(365nm)に対して不安定なフロセミド⁴⁾を用い、直射日光に対するシートの効果を検討したところ、Table 3の結果を得た。

非遮光の条件下では、3検体とも4時間の太陽光照射でその存在を認めなくなったが、シートで

被覆した場合、約100%の残存率を示し、遮光効果がほぼ完全であることを示した。

このように光に不安定な薬物に対し、PET遮光シートの使用でかなり改善がみられ、点滴操作のように薬液が長い時間光に曝露される場合に特に重要かつ有益である。同時に遮光フィルムの遮光特性については、更なる改良が望ましいと結論される。

謝辞 病棟実験の空間を提供してくださいました本院和漢診療部関係各位に感謝いたします。

引用文献

- 1) 幸保文治, 病院薬学, 15, 147-148 (1989).
- 2) T. Mizuma, L. Z. Benet, and E. T. Lin, Fourth Japanese-American Conference on Pharmacokinetics and Biopharmaceutics in San Francisco (Jul. 31-Aug. 2, 1988).
- 3) 水間 俊, 堀越 勇, 病院薬学, 投稿中.
- 4) T. Mizuma, L. Z. Benet, A. F. McDonagh, and E. T. Lin, American Association of Pharmaceutical Scientists Third Annual Meeting in Orlando (Oct. 30-Nov. 3, 1988).

自然な眠りです

睡眠導入剤

新・第
Ⅰ種

レンドルミン[®]錠

(プロナゾラム)

■効能・効果

不眠症、麻酔前投薬

※用法・用量、使用上の注意等については添付文書をご覧ください。

〔資料請求先〕

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 学術部
〒606-01 川西市矢間高田103

製造
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
川西市矢間高田103

販売
田辺製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

販売
大日本製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

販売
三亜薬品工業株式会社
東京都中野区藏前3-13-6