[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
— 般 論 文 —
19(1) 29 - 33 (1993)

ポリ塩化ビニル容器や輸液セットからのアルプロスタジル
注射液への可塑剤の溶出^{†1}

河野健治, 松永 昭, 中島新一郎
山梨医科大学附属病院薬剤部^{†2}

The Leaching of Plasticizer from a Polyvinyl
Chloride Container or a Parenteral Infusion
Set into the Intravenous Alprostadil Solution^{†1}

KENJI KAWANO, AKIRA MATSUNAGA, SHIN'ICHIRO NAKAJIMA
Hospital Pharmacy, Yamanashi Medical College^{†2}

(Received April 13, 1992)
(Accepted October 2, 1992)

The mechanism of diethylhexyl phthalate (DEHP) leaching from a polyvinyl chloride (PVC) container or an administration set into the intravenous alprostadil solution was investigated. After stored in the PVC bag for 24 hours at initial alprostadil concentration of 0.50 μ g/ml, the released amount of DEHP was 20.5 μ g/ml. The additives effecting on the DEHP leaching in the alprostadil injection were lecithin and soybean oil. It was estimated that DEHP leaching from the PVC membrane occurred through mechanisms of emulsification with lecithin and dissolution into soybean oil particle in the intravenous alprostadil solution.

Keywords—alprostadil; diethylhexyl phthalate (DEHP); lecithin; soybean oil; polyvinyl chloride

アルプロスタジル注射液は微細な脂肪乳剤粒子中にプロスタグランジン E₁ を溶解した製剤であり, 慢性動脈閉塞症に伴う阻血性潰瘍などの治療にワンショット静注あるいは点滴静注されている。しかし, ポリ塩化ビニル (PVC) バッグや輸液セットから血液や注射液中へ PVC の可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート (DEHP) が溶出することが報告されており, その安全性が問題

となっている¹⁻⁶⁾。

乳化剤としてレシチンが添加されているアルプロスタジル注射液についても点滴投与中に DEHP が溶出することが懸念される。そこで, PVC バッグや輸液セットから注射液への DEHP の溶出, さらに注射液の組成と DEHP の溶出との関係について検討したので報告する。

実験の部

1. 試料

アルプロスタジル注射液はパルクス注 (アルプロスタジル 10 μ g/2ml, 大正) を, 生理食塩液は

^{†1} 本部は, 第1回日本病院薬学会年会 (東京, 1991年7月) で発表。

^{†2} 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110; 1110, Tamahochi, Nakakoma-gun, Yamanashi, 409-38 Japan

局方品(日局12)を使用した。PVC バッグはテルパック(テルモ)を、輸液セットはテルフュージョン(TS-A 256C, テルモ)を用いた。ジエチルヘキシルフタレート(関東化学), レシチン(メルク), オレイン酸(和光純薬), グリセリン(和光純薬), 大豆油(林化学), ジヘプチルフタレート(関東化学)は市販品を使用した。

2. DEHP の定量

DEHP の定量は高速液体クロマトグラフィーにより行った⁷⁾。カラム; FINEPAK SIL C₁₈S (4.6×150mm), 温度 60°C, 移動相; CH₃CN: MeOH: H₂O(60:100:30), 流速; 1.2ml/min, 検出器; UV (225nm)。内標準物質としてジヘプチルフタレートを用いた。

3. PVC バッグからの DEHP の溶出

生理食塩液で希釈したアルプロスタジル注射液 100ml を PVC バッグに入れ, 30°C 恒温中に静置し, 注射液中に溶出してくる DEHP の量を測定した。

4. 輸液セットからの DEHP の溶出

精製水で 20~100 倍に希釈したアルプロスタジル注射液 10ml に輸液セットのチップ*)約 0.25g を入れ, 30°C 恒温中で注射液中に溶出してくる DEHP の量を測定した。

5. DEHP の溶出に与える添加剤の影響

注射液の添加剤の組成を変えた乳剤を調製後(液量 100ml, ホモジナイザーで 10,000rpm, 10分間乳化), 精製水で10倍, 20倍あるいは50倍に希釈し, 希釈液 10ml に輸液セットのチップ約

0.25g を入れ, 30°C 恒温中に静置し, 15日後に溶出した DEHP の量を測定した。(*輸液セットを適当な長さに切ったもの。)

結果と考察

1. PVC バッグからの DEHP の溶出

PVC バッグから注射液中に溶出した DEHP の量を測定し, その結果を Table 1 に示した。表に示すように, 注射液の濃度および時間が増すにつれて DEHP の溶出量は増加し, アルプロスタジルの初期濃度が 0.25, 0.50μg/ml の時の24時間後の DEHP の濃度はそれぞれ 12.5, 20.5μg/ml に達した。

PVC バッグは取り扱いが簡便な輸液容器として汎用されているが, アルプロスタジル注射液を点滴静注する場合には DEHP を含まない輸液容器の使用が必要と思われる。

2. 輸液セットからの DEHP の溶出に与える添加剤の影響

次に, 輸液セットからの DEHP の溶出および溶出に与える注射液の添加剤の影響について検討した。

Fig. 1 に輸液セットから注射液への DEHP の溶出速度曲線を示した。縦軸は 0.25g の輸液セットのチップより溶出した DEHP の濃度である。測定した各注射液の濃度とも30日後においてもまだ平衡に達せず, すでに報告⁷⁾したシクロスポリン注射液の場合と同様に PVC 膜中の DEHP の拡散は非常に遅いものと推定された。

Table 1. The Dissolved Amount of DEHP from the Polyvinyl Chloride Bag into the Intravenous Alprostadil Injection Diluted with Isotonic Sodium Chloride Solution at 30°C

Concentration of alprostadil (μ g/ml)	DEHP (μ g/ml)	
	0.25	0.50
Initial	trace	trace
2hr.	1.3	2.3
6hr.	2.8	5.8
24hr.	12.5	20.5

Fig. 1. The Relation between the Dissolved Amount of DEHP from the Administration Set into the Intravenous Alprostadil Solution and Time at 30°C
Initial concentrations of alprostadil were 0.10 μg/ml (■), 0.25 μg/ml (▲), 0.50 μg/ml (●).

アルプロスタジル注射液 1 ml 中には添加剤としてレシチン (18.0mg), オレイン酸 (2.4mg), グリセリン (22.1mg), 大豆油 (100mg) が含まれている (添付文書より)。以下, 添加剤のそれぞれに輸液セットのチップを加え, DEHP の溶出に与える影響を検討した。

Table 2 にレシチンを添加した場合の測定結果を示した。表には, 注射液と同じ濃度のレシチン乳濁液 (18.0mg/ml) をつくり, これを精製水で10倍, 20倍, 50倍に希釈した液への DEHP の溶出を示した。DEHP は水にはほとんど溶けず, 乳化剤であるレシチン乳濁液中に DEHP 液滴として乳化したものと推定され, レシチンの濃度が増すにつれて溶出する DEHP の量も増加することが認められた。

次に, レシチン乳濁液 (18.0mg/ml) に種々の割合で大豆油を添加して (20, 50, 100mg/ml) 乳化剤を調製し, これを精製水で10倍, 20倍に希釈して, DEHP の溶出に与える大豆油の影響を検討した (Table 3)。表に示すように, 大豆油の添加により DEHP の溶出量は著しく増加した。DEHP の「大豆油/水」間の分配係数は非常に大きいと推定され, DEHP は乳化している大豆油滴へ溶解したものと考えられる。

また, 調製した (レシチン-大豆油) 系の3試

Table 2. The Effect of Lecithin on the Dissolved Amount of DEHP from the Administration Set into the Distilled Water for Injection at 30°C

Lecithin (mg/ml)	DEHP (μ g/ml)
0.36 (×1/50)	7.2
0.90 (×1/20)	11.2
1.80 (×1/10)	19.7

Table 3. The Effect of Soybean Oil on the Dissolved Amount of DEHP from the Administration Set into the Lecithin Emulsion at 30°C

Soybean oil (mg/ml)	DEHP (μ g/ml)	
	×1/20	×1/10
0	11.2	19.7
20	58.4	107.0
50	54.8	115.6
100	62.4	115.3

Table 4. The Effect of Oleic Acid on the Dissolved Amount of DEHP from the Administration Set into the Lecithin Emulsion at 30°C

Oleic acid (mg/ml)	DEHP (μ g/ml)	
	×1/20	×1/10
0	11.2	19.7
0.8	11.6	22.4
1.6	12.9	24.2
2.4	13.4	23.1

料とも, 同一試料液を精製水で10倍希釈したものは20倍希釈したものと比較し, 約2倍近く DEHP の溶出量が多くなっている。10倍希釈のものは20倍希釈のものに比べ, 希釈による大豆油滴の凝集等に変化がないと仮定すれば, 単位容積中に存在する大豆油滴の総表面積は約2倍と考えられ, このことが DEHP の溶出量に影響をしていると推定された。

Chart 1. Leaching Model of DEHP from PVC Membrane into the Intravenous Solution

これに対し、調製時の大豆油の量を変えても DEHP の溶出量には大きな変化は認められなかった。これは、添加する大豆油の量を増加させても、系に存在する大豆油滴の1滴の量は多くなるが、単位容積中に存在する大豆油滴の総表面積はそれほど変わらないため、DEHP の大豆油滴への溶解速度に大きな変化がないものと推定されるが、その詳細については現在検討中である。なお、表中の大豆油濃度がゼロの個所はレシチン単独の場合である。

Table 4 に大豆油の場合と同様にオレイン酸を添加した場合の測定結果を示した。オレイン酸の濃度が増しても DEHP の溶出量は無添加の時とほぼ同じであり、DEHP の溶出には関与しないことが認められた。また、グリセリン混和液についても同様に検討した結果、DEHP の溶出にはほとんど影響を与えないことが認められた。

これらの結果から、PVC 膜からのアルブロスタジル注射液への DEHP の溶出は次のように考えられた (Chart 1)。PVC 膜中の DEHP は拡散により膜表面に移動する。表面に存在する DEHP は一部が注射液中に存在する微細な大豆油滴へ溶解し、他のものはレシチン乳濁液中へ DEHP 液滴として乳化すると考えられる。さらに、この DEHP 液滴は大豆油滴へ溶解するものと推定された。

結 論

PVC バッグからアルブロスタジル注射液中へ PVC の可塑剤である DEHP が溶出することが認められ、初期濃度が $0.50\mu\text{g}/\text{ml}$ の時の24時間後の DEHP の濃度は $20.5\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した。

注射液の添加剤のうち DEHP の溶出に影響を与えるのはレシチンと大豆油であり、特に大豆油の影響が大きかった。また、PVC 膜から DEHP の溶出はレシチン乳濁液への DEHP の乳化および大豆油滴への溶解であると推定された。

アルブロスタジル注射液はワンショット静注あるいは点滴静注されているが、PVC バッグや輸液セットから可塑剤である DEHP の溶出が認められることから、点滴静注の必要がない場合にはワンショット静注が望ましいと思われる。

引用文献

- 1) R. J. Jaeger, R. J. Rubin, *New Engl. J. Med.*, **31**, 1114-1118 (1972).
- 2) R. Venkataramanan, G. J. Burckart, R. J. Ptachcinski, R. Blaha, L. W. Logue, A. Bahnson, C. S. Giam, J. E. Brdy, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **43**, 2800-2802 (1986).
- 3) H. Kim-Kang, S. G. Gilbert, A. W. Malick, J. B. Johnson, *J. Pharm. Sci.*, **79**, 120-123 (1990).
- 4) 大場琢磨, 鈴木康雄, 大森義仁, 桑村 司, 出羽力, 田中 彰, 小田嶋成和, 石館 基, 前川昭

- 彦, 衛生試験所報告, 93, 1-25 (1975).
- 5) A. E. Ganning, U. Brunk, G. Dallner, *Hepatology*, 4, 541-547 (1984).
- 6) 郡 修徳, 宮崎勝巳, *Pharm. Tech. Japan*, 8, 13-23 (1989).
- 7) 河野健治, 中澤一純, 寺田公紀, 中島新一郎, 病院薬学, 18, 629-632 (1992).