[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
20(1) 79-84 (1994)

ポリ塩化ビニル膜へのミコナゾールの収着速度に与える ポリオキシエチレン化ヒマシ油と pH の影響[†]

河野健治, 松永 昭, 高松昭司, 中島新一郎
山梨医科大学病院薬剤部[‡]

Effect of Polyoxyethylated Castor Oil and pH on the Sorption Rate of Miconazole from the Solutions to the Polyvinyl Chloride Membrane[†]

KENJI KAWANO, AKIRA MATSUNAGA, SHOJI TAKAMATSU,
and SHIN'ICHIRO NAKAJIMA
Hospital Pharmacy, Yamanashi Medical College[‡]

(Received October 15, 1993)
(Accepted November 11, 1993)

We investigated the effect of pH and polyoxyethylated castor oil which was used as a solubilizing agent on the sorption rate of miconazole from the buffer solutions to the intravenous administration sets. The leaching of diethylhexyl phthalate which was used as a plasticizer formulated in the preparation of polyvinyl chloride membrane from the intravenous administration sets into the polyoxyethylated castor oil solutions was observed. The leaching rate was not influenced by the pH in the solutions. Whereas the sorption rate of miconazole was influenced by the polyoxyethylated castor oil concentration and the pH in the solution.

When polyoxyethylated castor oil was not added to the solution, the pH profile of the miconazole sorption rate was $\text{pH}4.0 < \text{pH}5.0 < \text{pH}6.0$. On the other hand, when polyoxyethylated castor oil was added, this rate was $\text{pH}4.0 < \text{pH}7.0 < \text{pH}5.0$ and $\text{pH}6.0$. It was estimated that the sorption rate of miconazole was dependent on the concentrations of the miconazole ionized form in the aqueous phase, the partition rate from the miconazole molecular form in the micelle to the free molecular form in the aqueous phase, and the partition rate from the free molecular form in the aqueous phase to the molecular form in the organic phase.

Keywords—miconazole, sorption rate, polyoxyethylated castor oil, pH profile, diethylhexyl phthalate, intravenous administration set

深在性真菌症治療剤として点滴静注されている
ミコナゾール注射液は、腹膜透析中あるいは点滴

静注中に含量低下を起こすことが報告されている^{1,2)}。また、著者らも^{3,4)}ミコナゾール注射液が
輸液セット中で収着により含量低下を起こすこ
と、さらに、ミコナゾールの収着量は pH に依存
し、pH が上昇するほど増加することを報告した。

しかし、可溶化剤としてポリオキシエチレン化
ヒマシ油が添加されている注射液⁵⁾を輸液セット

[†] 第2回日本病院薬学会(東京, 1992年7月)で発表。

[‡] 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110; 1110, Tama-ho-cho, Nakakoma-gun, Yamanashi, 409-38
Japan

中に滴下した時の含量低下量(収着量)と pH との関係は複雑な挙動を示し、収着量の pH プロファイルの測定結果⁴⁾とは矛盾する結果となった。

本研究では輸液セットへのミコナゾールの収着速度に与えるポリオキシエチレン化ヒマシ油および pH の影響について詳細に検討したので報告する。

実験の部

1. 試料

輸液セットはテルモ製 (TS-A 456C, 外径 3.3 mm, 内径 2.0 mm) を使用した。緩衝液は 0.2 M の Acid Phthalate, Neutralized Phthalate, Phosphate Buffer (USP XXII) を用いた。ジエチルヘキシルフタレート (DEHP, 関東化学) およびポリオキシエチレン化ヒマシ油 (半井化学) は市販品を使用した。ミコナゾール原末 (Lot No. 426868) は持田製薬(株)より提供を受けた。

2. ミコナゾールおよび DEHP の定量

ミコナゾール⁶⁾ および DEHP⁷⁾ の定量は高速液体クロマトグラフィーにより行った。カラム; Finepak SIL C₁₈S (4.6×150 mm, 日本分光), カラム温度; 60°C, 移動相; ミコナゾール: メタノール-0.05 M リン酸二水素アンモニウム (8:2), DEHP: アセトニトリル-メタノール-水 (60:100:25), 流速; 1.2 ml/min, 測定波長; 225 nm, 内部標準物質; ミコナゾール: ジ-n-ブチルフタレート, DEHP: ジヘプチルフタレート

3. 滴下中のミコナゾールの含量低下の測定

空調された室内 (20~28°C) でミコナゾールの緩衝液を用い、初期濃度 6 µg/ml, 流速 0.8 ml/min, 輸液セットの長さ 100 cm の条件で輸液セットを通過させ、この時のミコナゾールの濃度変化に与える pH の影響を求めた。なお、pH 7.0 におけるミコナゾールの溶解度は 6 µg/ml 以下 (30°) と低く、この pH における測定は不可能であった。

4. 輸液セットへの収着速度の測定

ミコナゾールの緩衝液あるいはそれにポリオキシエチレン化ヒマシ油を添加した溶液 (1.15 mg/ml) 10 ml 中に、輸液セットのチップ約 0.05~

0.20 g を入れ、30°C 恒温中に静置し、溶液中のミコナゾールの経時的な変化を測定した。輸液セットのチップに収着したミコナゾールの量は溶液中の濃度変化より算出した³⁾。

5. 輸液セットからのポリオキシエチレン化ヒマシ油溶液への DEHP の溶出

ポリオキシエチレン化ヒマシ油を添加した緩衝液 10 ml 中に輸液セットのチップ約 0.25 g を入れ、チップから溶出する DEHP の濃度を測定し、DEHP の溶出に与える pH の影響 (pH 4.0~7.0) を求めた。

結果と考察

1. 滴下中のミコナゾールの含量低下

ミコナゾールの緩衝液を用い、前報³⁾の注射液の場合と同様に各 pH ごとに残存量と時間との関係を求めた (Fig. 1)。各点とも 3 回測定の平均値であり、標準偏差は 0.61~1.78% であった。滴下開始 1 時間後の含量低下率と pH との関係は pH が大きくなるほど増加した。本結果はすでに報告した⁴⁾収着量の pH プロファイルと同じ傾向を示した。

これに対し、前報³⁾で示した注射液の場合には、これと異なり滴下開始 1 時間後の含量低下率は pH 4.0 < pH 7.0 < pH 6.0 < pH 5.0 の順であり、Fig. 1 の結果とは矛盾する結果となった。

2. 収着速度に与えるポリオキシエチレン化ヒマシ油および pH の影響

ポリオキシエチレン化ヒマシ油を添加した場合と無添加の場合の収着速度と pH との関係を測定した (Fig. 2, Fig. 3)。

24 時間後の収着量と pH との関係を比較すると、ポリオキシエチレン化ヒマシ油無添加の場合には (Fig. 2)、pH が上昇するにつれて収着量が増加し、すでに報告した⁴⁾pH プロファイルと一致した。これに対し、ポリオキシエチレン化ヒマシ油添加の場合は (Fig. 3)、これとは明らかに異なり pH 4.0 < pH 7.0 < pH 5.0, pH 6.0 となり、注射液を滴下した時の pH プロファイルと同じ傾向を示した。ポリオキシエチレン化ヒマシ油を添加することによりミコナゾールの収着速度の pH プ

Fig. 1. The Effect of pH on Percentage of Miconazole Remaining after Passage through the Intravenous Administration Set
 pH 4.0: (●), pH 5.0: (▲), pH 6.0: (■)
 Initial concentration: $6\mu\text{g/ml}$.
 Drip rate: 0.81 ml/min
 Intravenous fluid: 0.2M USP buffer
 Administration set: TERUMO
 Length: 100cm

Fig. 2. The Time Course of Miconazole Sorption from the Buffer Solutions to the Intravenous Administration Set at 30°C
 pH 4.0: (●), pH 5.0: (▲), pH 6.0: (■)

Fig. 3. The Time Course of Miconazole Sorption from the Buffer Solutions Containing 1.15 mg/ml of Polyoxyethylated Castor Oil to the Intravenous Administration Set at 30°C
pH 4.0: (●), pH 5.0: (▲), pH 6.0: (■), pH 7.0: (◆)

Table 1. The Effect of pH on the Concentration of DEHP Dissolved into the Solutions from the Intravenous Administration Set 24 Hours Later at 30°C

		(µg/ml)			
Conc. of polyoxyethylated castor oil (mg/ml)	pH	4.0	5.0	6.0	7.0
1.15	24hr	18.5 ± 2.1	16.7 ± 0.8	16.6 ± 2.0	16.0 ± 1.9
2.30	24hr	27.0 ± 2.4	27.0 ± 2.5	27.1 ± 1.5	28.3 ± 2.1

(n=3, ± SD)

ロファイルが複雑に変化することが認められた。

3. DEHP の溶出に与える pH の影響

輸液セットからの DEHP の溶出に与える pH の影響について検討し、その結果を Table 1 に

示す。pH による差は、測定したポリオキシエチレン化ヒマシ油の両濃度 (1.15, 2.30mg/ml) とも検定の結果認められず、また、この結果は Corley らの¹⁰⁾ 報告と一致し、非イオン性界面活

Table 2. The Effect of pH on the Equilibrium Amount of Miconazole Sorbed to the Intravenous Administration Set from the Polyoxyethylated Castor Oil Aqueous Solutions at 30°C

pH	4.0	5.0	6.0	7.0
Amount of miconazole Sorbed (mg/g)	0.86	2.12	2.39	2.44

Initial concentration: 30 μ g/ml

Administration set: 0.1g

Conc. of polyoxyethylated castor oil: 1.15mg/ml

Chart 1.

性剤であるポリオキシエチレン化ヒマシ油による DEHP の溶出には、今回使用した緩衝液の場合、pH の影響は少ないものと思われる。

Table 2 にポリオキシエチレン化ヒマシ油を添加した (1.15mg/ml) 場合のミコナゾールの平衡時の収着量と pH との関係を示す。収着量の pH プロファイルは pH が上昇するほど増大し、注射液を滴下した場合³⁾や Fig.3 に示した収着速度のような複雑なプロファイルは示さなかった。

4. ミコナゾールの解離および分配の関係

ミコナゾールの収着に関する検討結果から^{3,4,9)}ポリオキシエチレン化ヒマシ油を添加した場合のミコナゾールの解離および分配は Chart 1 に示す関係にあると考えられる。

水相では、分子形とイオン形とが pH 依存性の平衡状態で存在する。また、ポリオキシエチレン化ヒマシ油は安定なミセルを形成することが報告されており¹¹⁾、ミセル内部の疎水基に溶解している分子形とフリーの分子形とが一定の分配係数を

もつ平衡状態で存在していると推定され、平衡状態では pH が上昇するほど収着量が増加する (Table 2)。

Chart 1 から、ミコナゾールの収着速度に影響を与える要因は、①水相のフリーのミコナゾール分子形の濃度、②有機相すなわち PVC 膜中の DEHP の量と考えられる。ここで、Table 1 の結果から、DEHP の溶出に与える pH の影響は少ないと推定され、ポリオキシエチレン化ヒマシ油の濃度が一定の状態では pH を変化させた場合、ミコナゾールの収着速度に影響を与えるのは、主として水相のフリーのミコナゾール分子形の濃度のみと考えられる。

そして、ポリオキシエチレン化ヒマシ油が存在する系において、水相のミコナゾール分子形の濃度と pH との関係を次のように推定した。まず、pH 4.0 から pH 5.0 の過程 (水相におけるイオン形の濃度が比較的高いと考えられる領域) では、pH の上昇による分子形の増加が支配的であ

り、収着速度が増加する。

pH 5.0 から pH 6.0, pH 7.0 の過程（水相におけるイオン形の濃度が比較的低いと考えられる領域）で収着速度が同じか減少するのは次の理由によると考えられる。水相のミセル中の分子形からフリーの分子形への分配速度に比べ、水相のフリーの分子形から有機相の分子形への分配速度の方が大きく、この要因が反対の作用を示す pH の上昇に伴う分子形の増大よりも寄与率が大きいため、みかけ上、水相のフリーの分子形が減少し、収着速度が pH の上昇に伴い遅くなったものと推定された。

なお、中性領域では、ミコナゾールはほとんど溶けず（前述したように pH 7.0 の場合は $6\mu\text{g/ml}$ 以下、 30°C ）、水相の分子形濃度はごくわずかと推定される。

結 論

輸液セットからのポリオキシエチレン化ヒマシ油溶液中への DEHP の溶出には pH の影響は認められなかった。

ミコナゾールの輸液セットへの収着速度はポリオキシエチレン化ヒマシ油および pH の影響を受けることが認められた。ポリオキシエチレン化ヒマシ油が存在しない系では、収着速度は pH が上昇するほど増加した。

これに対し、ポリオキシエチレン化ヒマシ油が存在する系では、収着速度は $\text{pH } 4.0 < \text{pH } 7.0 < \text{pH } 5.0$, pH 6.0 と複雑に変化することが認められた。

この現象は、水相におけるミコナゾールイオン形の濃度、水相のミセル中のミコナゾール分子形からフリーの分子形への分配速度、水相のフリーの分子形から有機相（DEHP 相）への分子形の分配速度に起因するものと推定された。

謝辞 本研究を行うにあたり、原末を提供していただいた持田製薬株式会社に深謝いたします。

引用文献

- 1) A.G. McGookin, J.S. Millership, E.M. Scott, *J. Clin. Pharm. Therapeutics*, **12**, 433-437 (1987).
- 2) S.E. Holmes, S. Aldous, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **48**, 286-290 (1991).
- 3) 中島新一郎, 河野健治, 中澤一純, 寺田公紀, 高松昭司, 病院薬学, **18**, 324-330 (1992).
- 4) 河野健治, 中澤一純, 高松昭司, 中島新一郎, 病院薬学, 投稿中,
- 5) "Physicians' Desk Reference", 47ed., 1993, p.1170.
- 6) V. Cavrini, A.M. Di Pietra, M.A. Raggi, *Int. J. Pharm.*, **10**, 119-124 (1982).
- 7) 中島新一郎, 河野健治, 中澤一純, 鈴木久美子, 薬剤学, **48**, 204-208 (1988).
- 8) 中澤一純, 河野健治, 伊藤 充, 雨宮弘子, 中島新一郎, 薬学雑誌, **108**, 1110-1113 (1988).
- 9) 高松昭司, 河野健治, 寺田公紀, 中島新一郎, 薬剤学, **53**, 155-160 (1993).
- 10) J.H. Corley, T.E. Needham, E. D. Sumner, R. Mikeal, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **34**, 259-264 (1977).
- 11) 斉藤好廣, 小川尚武, 佐藤孝俊, 日本薬学会第111年会講演要旨集 4, 1991, 東京, p.159.