

## 약물과 PVC Infusion Bag 과의 상호작용

한 건 · 조영화 · 문동철

충북대학교 약학대학

(Received May 6, 1989)

### Interactions between Drugs and Polyvinyl Chloride Infusion Bags

Kun Han, Young Hwa Cho and Dong Chul Moon

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk 360-768, Korea

**Abstract**—Twenty-six injectable drug products, many of which are administered by i.v. infusion, were studied for loss from aqueous solutions stored in polyvinyl chloride (PVC) infusion bags for various periods of time.

The PVC infusion bags were stored in the dark room at room temperature for up to one month. Drugs stored in glass bottle served as controls. The solutions were assayed Spectrophotometrically at regular intervals. The effect of drug concentration and pH on the loss of drug from solution were studied. Octanol-water partition coefficients were used as a guage of lipid solubility of drugs.

The elution of di(2-ethylhexyl)phthalate(DEHT) from PVC infusion bags was studied. For most of the drug studied, minimal loss from the aqueous solutions were observed over periods of storage time. Six of the drug products - Thiopental sodium, Hydralazine HCl, Thioridazine HCl, Trifluoperazine 2HCl, Metronidazole, Chlorpromazine HCl - were found to be lost a substantial extent. DEHP was found to be migrating from PVC infusion bags.

**Keywords** □ PVC infusion bag, sorption, concentration, pH, partition coefficients

의료기술의 발전과 더불어 병원에서의 plastic 제 품 사용이 증가하고 있으며 이에 따른 약물과 plastic 재질과의 상호작용이 관심을 모으고 있다.

최근 일정기간 동안 약물을 plastic infusion bag 에 저장시 그 손실이 보고되었으<sup>1-10)</sup> 이 손실은 약물과 plastic infusion bag 과의 상호작용에 기인 되며 이로 인해 환자에게 투여되는 약물량이 기대치 보다 저하되어 경우에 따라서는 치료효과를 감소시킨다고 한다.

임상적으로 그 투여요법이 중요한 약물들인 nitroglycerin,<sup>1)</sup> diazepam,<sup>2,3)</sup> insulin,<sup>4)</sup> chloromethiazole,<sup>5)</sup> digitoxin,<sup>6)</sup> vitamin A<sup>7)</sup> 등과 infusion bag 과의 상호작용에 관한 연구와 Moorhatch, Chiou의 17종 약물들과 infusion bag 과의 상호작용에 관한 연구,<sup>8)</sup> Elizabeth. A, Kowaluk 등의 46종 약물의 infusion bag 과의 상호작용에 관한 연구,<sup>9)</sup> Lisbeth Illum 과 Hans Bandgaard의 연구 결과<sup>10)</sup>

등이 학계의 관심을 모으고 있으나, 국내에서는 아직 이와 관련된 연구가 없어 임상적으로 큰 위험을 안고 있다.

또한 polyvinyl chloride infusion bag 에는 유연성을 부과하기 위하여 첨가되는 가소제 중에 di(2-ethyl hexyl) phthalate 는 rat 에서 장기 독성연구에 의하면 간암유발의 가능성이 있는 등 그 간독성이 문제로 되고 있어 이의 안전성이 크게 문제로 제기되고 있다.<sup>10-13)</sup>

따라서 본 연구에서는 점적투여로 중요시되는 26종의 약물과 국내에서 제조된 polyvinyl chloride infusion bag (TPN<sup>®</sup> bag) 과의 상호작용에 영향을 미치는 약물의 농도, 용액의 pH, 약물의 유수분배 계수, infusion bag 에서의 가소제 용출여부 등 물리 화학적 요인을 연구, 구명함으로써 실제 임상에서 TPN bag 을 사용하여 약물을 점적시 그 기준을 세우는 기초연구로써 본 실험을 실시하였다.

## 실험방법

### 1. 약물 및 시약

Aminophylline(약전품, 대원제약), Amoxicillin trihydrate(약전품, 영진약품), Ampicillin trihydrate(약전품, 영진약품), Cefoxitin sodium(약전품, 중외제약), Chloramphenicol sodium succinate(약전품, 종근당), Chlorpromazine hydrochloride(약전품, 삼성제약), Cimetidine(의약품, 중외제약), Cloxacillin sodium(약전품, 영진약품), Dexamethasone sodium phosphate(약전품, 태평양제약), Dopamine hydrochloride(의약품, 한림제약), Doxycycline(약전품, 한국화이자), Flucloxacillin sodium(의약품, 한올제약), 5-Fluorouracil(약전품, 중외제약), Hydralazine hydrochloride(약전품, 한서약품), Hydrocortisone sodium succinate(약전품, 중외제약), Lidocaine hydrochloride(약전품, 일동제약), Methicillin sodium(약전품, 한올제약), Metronidazole(약전품, 동성제약), Prednisolone(약전품, 태평양제약), Promethazine hydrochloride(약전품, 현대약품), Propranolol hydrochloride(약전품, 한올제약), Riboflavin(林純藥), Thiopental sodium(약전품, 중외제약), Thioridazine hydrochloride(약전품, 삼일제약), Trifluoperazine dihydrochloride(의약품, 우천약품), Trimethoprim(의약품, 삼일제약), Methanol(Baker, HPLC Grade), di(2-ethylhexyl) phthalate(東京化成), Di-n-octyl phthalate(東京化成), n-octanol(AVONDALE, GR), Sodium chloride(AVONDALE, AR), Potassium phosphate monobasic(林純藥, 1급), Sodium hydroxide(TEDA, 1급)을 사용하였다. 이외의 시약은 시중에서 구입한 특급 및 일급시약을 사용하였다.

### 2. 실험재료 및 기기

TPN bag(Total Parenteral Nutrition Bag, 녹십자의료공), UV-Visible Spectrophotometer(Cecil-590), pH meter(Corning pH meter 120, U.K), High Performance Liquid Chromatography system(Waters Associates), Orbital Shaker

(Gallen Kamp, U.K), Rotary Vacuum Evaporator(Tokyo Rikakikai Co., Japan).

**收着(sorption)에 관한 實驗**—1l TPN bag 과 대조군으로 1l glass bottle 에 일정농도의 각 약물(26종, Table I)을 포함한 0.9% NaCl을 넣고 1개월간 어두운 실온 상태에서 방치하고 경시적으로 농도변화를 UV 흡광도법으로 측정하였고, pH도 측정하였다. Riboflavin의 경우 차광하에서 실험하였다.

1) Phosphate buffer 용액(pH 7.4)에서의 收着—5-Fluorouracil, metronidazole, thioridazine hydrochloride, chlorpromazine hydrochloride, promethazine hydrochloride, trifluoperazine dihydrochloride, thiopental sodium, hydralazine hydrochloride는 0.9% NaCl 용액 및 pH 7.4 인 산염 완충액에서의 收着 실험을 하였다.

2) 收着에 미치는 藥物의 初期濃度の 影響—Thiopental sodium, hydralazine hydrochloride, chlorpromazine hydrochloride는 0.9% NaCl을 넣고 각 약물의 초기농도를 달리하여 收着 실험을 하였다.

3) 收着에 미치는 藥物의 油水分配係數의 影響—탈이온수 일정을 水相으로 하고 油相은 n-octanol 일정량을 사용하여 혼합 교반하고 방치한 후 두 층을 분리하여 각각의 농도를 UV-spectrophotometer를 이용 측정하여 다음 식<sup>1)</sup>을 이용하여 유수분배계수를 구하였다.

$$K = [(A_{wi} - A_{wf}) / A_{wf}] [V_w / V_o]$$

$A_{wi}$  : initial absorbance of aqueous phase

$A_{wf}$  : final absorbance of aqueous phase

$V_w$  : Volume of aqueous phase

$V_o$  : Volume of octanol phase

### Infusion bag에서의 可塑劑(di(2-ethyl hexyl) phthalate) 溶出實驗

1) Methanol에서의 溶出實驗—李<sup>10)</sup>의 실험방법에 따라 TPN bag(용량 1l)에 100% methanol 100ml를 넣어 접촉면적을 일정하게 유지시키면서 방치한 후 내용액을 취하여 수욕상에서 증발건조시킨 후 잔사를 methanol 6ml에 용해하고 다시 일정비율로 희석하여 HPLC를 이용하여 용출된 가소

Table I.—Drugs Used in the Preliminary Survey

| Drug                             | $\lambda$ max. (nm) | Initial Conc in Solution (ug/ml) | Initial pH | Drug                            | $\lambda$ max. (nm) | Initial Conc in Solution (ug/ml) | Initial pH |
|----------------------------------|---------------------|----------------------------------|------------|---------------------------------|---------------------|----------------------------------|------------|
| Aminophylline                    | 272                 | 9                                | 5.9        | Hydralazine HCl                 | 315                 | 28                               | 5.1        |
| Amoxicillin trihydrate           | 272                 | 450                              | 4.8        | Hydrocortisone sodium succinate | 248                 | 8                                | 5.1        |
| Ampicillin trihydrate            | 256                 | 800                              | 4.5        | Lidocaine HCl                   | 271                 | 300                              | 5.2        |
| Cefoxitin sodium                 | 235                 | 15                               | 5.0        | Methicillin sodium              | 281                 | 75                               | 5.2        |
| Chloramphenicol sodium succinate | 276                 | 12                               | 5.0        | Metronidazole                   | 277                 | 15                               | 5.0        |
| Chlorpromazine HCl               | 254                 | 10                               | 5.2        | Prednisolone                    | 248                 | 12                               | 5.4        |
| Cimetidine                       | 218                 | 10                               | 5.7        | Promethazine HCl                | 249                 | 10                               | 5.3        |
| Cloxacillin sodium               | 273                 | 1500                             | 5.2        | Propranolol HCl                 | 290                 | 15                               | 4.9        |
| Dexamethasone sodium phosphate   | 241                 | 10                               | 5.7        | Riboflavin                      | 268                 | 10                               | 5.3        |
| Dopamin HCl                      | 280                 | 100                              | 5.0        | Thiopental sodium               | 289                 | 11                               | 6.1        |
| Doxycycline                      | 275                 | 17                               | 4.7        | Thioridazine HCl                | 263                 | 9                                | 5.3        |
| Flucloxacillin sodium            | 273                 | 200                              | 5.2        | Trifluoperazine dihydrochloride | 257                 | 11                               | 4.5        |
| 5-Fluorouracil                   | 266                 | 8                                | 5.2        | Trimethoprim                    | 280                 | 40                               | 5.9        |

제의 함량을 구하였다.

2) 0.9% NaCl 용액 및 pH 7.4 인산염 완충액에서의 溶出實驗-TPNbag 에 0.9% NaCl 용액 및 pH 7.4 인산염 완충액을 각각 1,000 ml 씩 넣고 1~4개월 방치한 후 내용액 일정량을 취하여 60°C 정도의 수욕상에서 증발농축하여 30 ml 정도로 한 후 여과하여 chloroform 50 ml 를 가하여 진탕한 후 chloroform 층을 취하여 증발시킨 후 잔사를 methanol 6 ml 에 용해하여 HPLC 를 이용하여 용출된 가소제의 함량을 구하였다.

가소제 (di(2-ethyl hexyl) phthalate) 의 HPLC 측정방법은 李<sup>10)</sup>의 방법을 modify 하여 다음과 같은 조건을 얻었다.

Mobile phase : methanol : water (91 : 9)  
 Flow rate : 1.0 ml/min  
 Sensitivity : 0.02 AUFS  
 Chart speed : 0.5 cm/min  
 Injection volumn : 10  $\mu$ l

Wave length : 254 nm

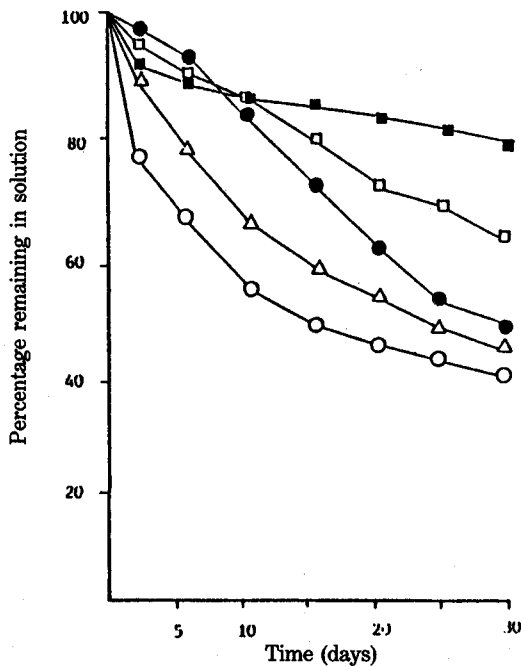
실험결과 및 고찰

收着(Sorption)에 관한 실험-26종의 약물에 대해 1l TPN bag 에 약물 일정량을 함유한 0.9% NaCl 용액을 넣어 30일간의 보존실험을 행한 결과 대부분의 약물에서는 sorption 에 의한 약물손실이 거의 없었으나 thiopental sodium, hydralazine hydrochloride, thioridazine hydrochloride, trifluoperazine dihydrochloride, metronidazole, promethazine hydrochloride, 5-Fluorouracil, chlorpromazine hydrochloride 에서는 sorption 에 의한 약물 손실이 Fig.1 및 Fig.2와 같이 나타났다.

0.9% NaCl 용액 및 phosphate buffer 용액 (pH 7.4)에서의 산성 및 염기성 약물의 收着-산성 약물인 thiopental sodium 은 0.9% NaCl 용액 (pH 6.1)에서는 57.5%의 약물 손실이 buffer 용액

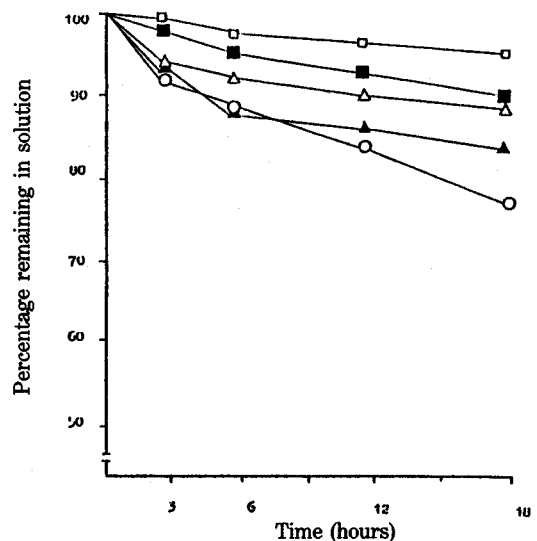
**Table II.**—Loss of drugs from phosphate buffer (pH 7.4) and 0.9% NaCl solutions stored in plastic bag for one month.

| Drug                            | Initial concentration (ug/ml) | Octanol-water partition coefficient | Loss % of in buffered solution (pH 7.4) | Loss % of in unbuffered solution (0.9% NaCl) |
|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|---|--|
| Thiopental sodium               | 11                            | 965                                 | 50                                      | 57.5   |
| Hydralazine hydrochloride       | 28                            | 456                                 | 100                                     | 50   |
| 5-Fluorouracil                  | 8                             | 30                                  | 80                                      | 12   |
| Promethazine hydrochloride      | 10                            | 3                                   | 86                                      | 34.5   |
| Thioridazine hydrochloride      | 9                             | 24                                  | 97                                      | 49   |
| Trifluoperazine dihydrochloride | 11                            | 86                                  | 58                                      | 20   |
| Metronidazole                   | 15                            | 12                                  | 0                                       | 15   |
| Chlorpromazine hydrochloride    | 10                            | 9                                   | 86                                      | 47   |

**Fig. 1**—Percentage of selected drugs remaining in 0.9% NaCl solution during storage in the plastic infusion bag.

(○) Thiopental sodium 11  $\mu\text{g/ml}$ , (●) Hydralazine HCl 28  $\mu\text{g/ml}$ , (□) Promethazine HCl 10  $\mu\text{g/ml}$ , (■) Trifluoperazine 2HCl 11  $\mu\text{g/ml}$ , (△) Thioridazine HCl 9  $\mu\text{g/ml}$ .

(pH 7.4)에서는 50%의 약물 손실이 나타났다. 이는 Elizabeth A.<sup>9)</sup> 등이 밝힌 바와 같이 산성 약물이

**Fig. 2**—Percentage of selected drugs remaining in 0.9% NaCl solution during storage in the plastic infusion bag.

(○) Thiopental sodium 11  $\mu\text{g/ml}$ , (▲) Metronidazole 15  $\mu\text{g/ml}$ , (□) Promethazine HCl 10  $\mu\text{g/ml}$ , (■) Trifluoperazine 2HCl 11  $\mu\text{g/ml}$ , (△) Thioridazine HCl 9  $\mu\text{g/ml}$ .

thiopental sodium의 0.9% NaCl 용액 (pH 6.1)에서 해리도의 감소에 의한 것으로 사료된다. 또한 염기성 약물인 trifluoperazine dihydrochloride와 promethazine hydrochloride는 buffer 용액 (pH 7.4)에서 각각 58%와 86%의 약물 손실이 나타났으

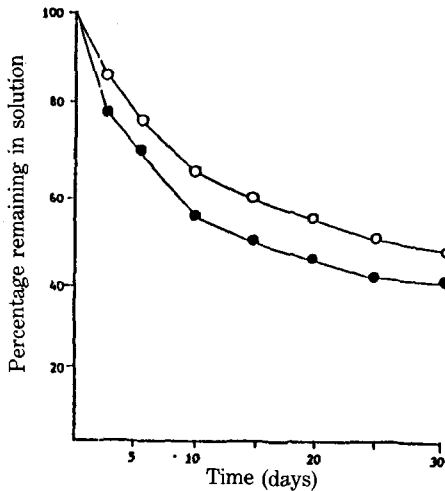


Fig. 3—Percentage of selected drugs remaining in 0.9% NaCl solution and phosphate buffer solution during storage in the plastic infusion bag. (○) in 0.9% NaCl solution (pH ≈ 6.1) (●) in phosphate buffer solution (pH 7.4)

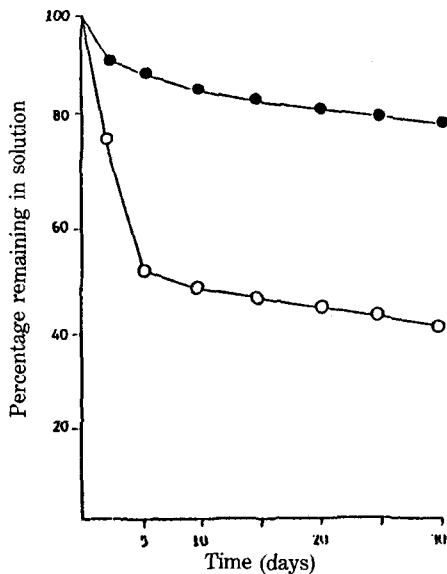


Fig. 4—Percentage of trifluoperazine dihydrochloride remaining in 0.9% NaCl solution and phosphate buffer solution during storage in the plastic infusion bag. (●) in phosphate buffer solution (pH 7.4) (○) in 0.9% NaCl solution (pH ≈ 4.5)

며, 0.9% NaCl 용액 (pH 4.5, 5.3)에서는 각각 20%와 34.5%의 약물 손실이 나타났다. 이는 염기성 약물인 trifluoperazine dihydrochloride 와 promethazine hydrochloride 의 buffer (pH 7.4)

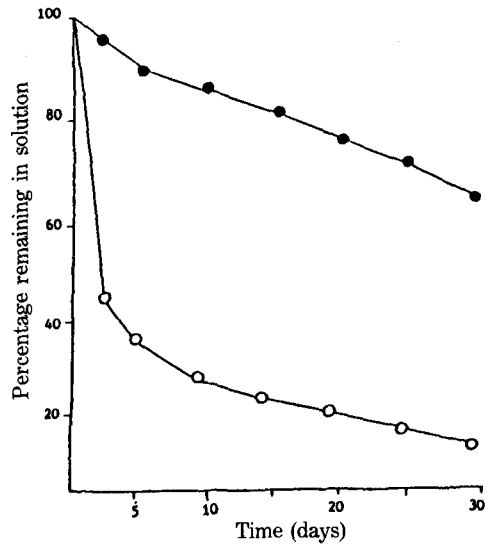


Fig. 5—Percentage of promethazine HCl remaining in 0.9% NaCl solution and phosphate buffer solution during storage in the plastic infusion bag. (●) in phosphate buffer solution (pH 7.4) (○) in 0.9% NaCl solution (pH ≈ 5.3)

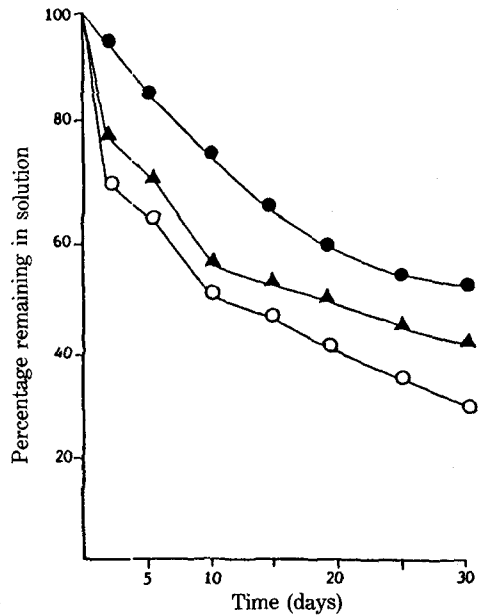


Fig. 6—Effect of initial concentration on percentage of thiopental sodium remaining in 0.9% NaCl solution during storage in plastic infusion bag. (●) 5 µg/ml, (▲) 11 µg/ml, (○) 20 µg/ml

에서 해리도의 감소에 의한 것으로 사료된다.

收着(sorption)에 미치는 초기농도의 영향—

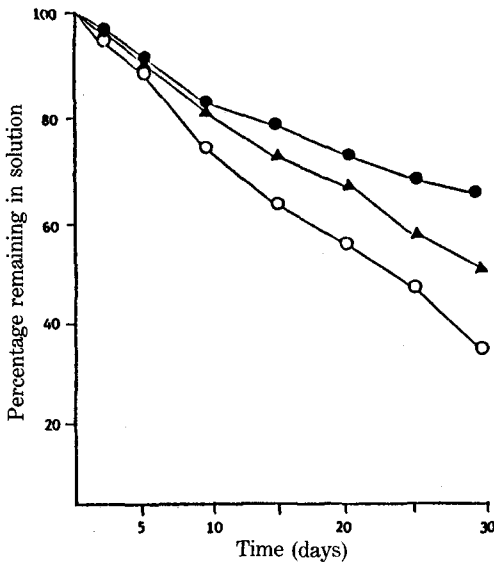


Fig. 7—Effect of initial concentration on percentage of hydralazine HCl remaining in 0.9% NaCl solution during storage in plastic infusion bag. (●) 15 µg/ml, (▲) 28 µg/ml, (○) 45 µg/ml

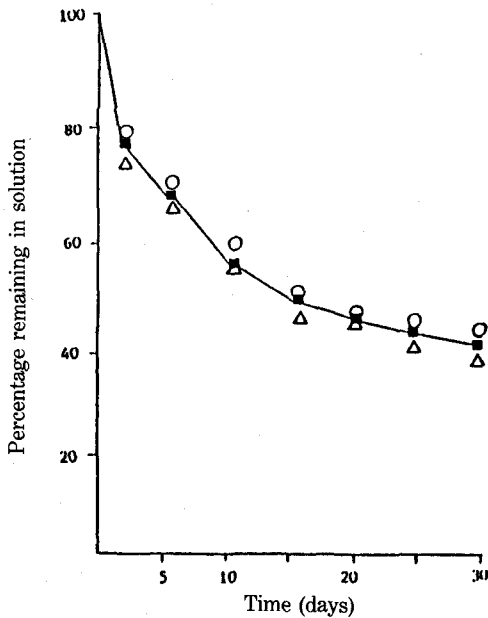


Fig. 8—Effect of initial concentration on percentage of chlorpromazine HCl remaining in 0.9% NaCl (pH 5.2) solution during storage in plastic infusion bag. (○) 10 µg/ml, (■) 20 µg/ml, (△) 30 µg/ml

Sorption에 미치는 초기농도의 영향은 Fig. 6, 7, 8과 같다. Thiopental sodium과 hydralazine hy-

Table III.—Dissolution amount of di(2-ethylhexyl)phthalate in plastic infusion bags.

| Time (month)             | 1       | 2    | 3     | 4     |
|--------------------------|---------|------|-------|-------|
| Solution                 | (µg/ml) |      |       |       |
| 0.9 NaCl                 | -       | 2.93 | 22.69 | 20.88 |
| Phosphatebuffer (pH 7.4) | -       | 6.97 | 27    | -     |

drochloride는 초기농도가 클수록 sorption에 의한 약물 손실이 적게 나타났다. 이는 Moorbach P.<sup>8)</sup> 등이 Warfarin sod.에서 밝힌 바와 같이 PVC infusion bag과의 상호작용에서 binding site수의 제한을 받는 saturable process에 의한 것으로 사료된다.

Chlorpromazine hydrochloride는 약물 초기농도가 sorption에 의한 약물손실에 거의 영향을 주지 않았다. 이는 Roberts, M.S.<sup>1)</sup> 등이 nitroglycerin 등의 약물에서 밝힌 바와 같이 PVC infusion bag과의 상호작용이 partitioning process에 기인한 것으로 사료된다.

Infusion bag으로부터 가스제(di(2-ethylhexyl)phthalate)의 용출실험—약전에서 가스제의 용출은 수액용 플라스틱용기 시험법 중 미립자시험법을 차광형자동미립자 측정기를 써서 시험하고 있으나,<sup>23)</sup> 본 실험에서는 HPLC를 이용하여 정량적으로 용출된 가스제의 함량을 구하였다.<sup>10)</sup> 100% methanol에서 24시간 동안 8.85 mg/ml가 용출되었고, 0.9% NaCl 용액과 buffer 용액(pH 7.4)에서는 Table III과 같이 용출되었다.

0.9% NaCl 용액에서도 상당량의 가스제가 용출되는 것으로 보아 앞으로 그 용출량에서 생체에 미치는 안전성에 대해 더 깊은 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

결론

0.9% NaCl 용액에서 행한 26종 약물 중 대부분의 약물에서는 sorption에 의한 약물 손실이 거의 없었으나 thiopental sodium, hydralazine hydrochloride, metronidazole, chlorpromazine hydrochloride, thioridazine, trifluoperazine dihydroch-

loride에서는 각각 10~60% 정도의 sorption에 의한 약물 손실이 나타났다.

산성 약물인 thiopental sodium은 0.9% NaCl 용액(pH 6.1)에서 sorption에 의한 약물 손실이 phosphate buffer 용액(pH 7.4)에 비해 해리도의 감소에 의해 크게 나타났다. 염기성 약물인 trifluoperazinedihydrochloride와 promethazinehydrochloride는 phosphate buffer 용액(pH 7.4)에서 sorption에 의한 약물 손실이 0.9% NaCl 용액(pH 4.5, 5.3)에 비해 해리도의 감소에 의해 크게 나타났다.

Thiopental sodium과 hydralazine hydrochloride는 초기농도가 클수록 sorption에 의한 약물 손실이 작게 나타났으며 chlorpromazine hydrochloride는 약물의 초기농도가 sorption에 의한 약물 농도 손실에 거의 영향을 주지 않았다.

TPN bag에서의 가소제(di(2-ethyl hexyl)phthalate)의 용출은 0.9% NaCl 용액과 phosphate buffer 용액(pH 7.4)에서 1~4개월 사이에 2.93~27 µg/ml가 용출되었으며, 100% methanol에서 24시간 동안 8.85 mg/ml가 용출되었다.

문 헌

- 1) Roberts, M.S., Cossum, P.A. and Galbraith, A.J.: The availability of nitroglycerin form parenteral solution. *J. Pharm. pharmacol.* **32**, 237 (1981).
- 2) Allwood, M.C.: Sorption of drugs to intravenous delivery system. *Pharmacy International* April 83 (1983).
- 3) Lisbeth, I. and Hans, B.: sorption of drugs by plastic infusion bags. *International Journal of Pharmaceutics.* **10**, 339 (1982).
- 4) Weber, S.S. Wood, W.A. and Jacson, E.A.: Availability of insulin from parenteral nutrient solutions. *Am. J. Hosp. Pharm.* **14**, 848 (1980).
- 5) Tsuei, S.E., Nation, R.L. and thomas, J.: Sortion of chlormethiazole by intravenous infusion giving sets *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **18**, 333 (1988).
- 6) Aution, J.: Interactions between medicaments and containers. *J. Mond Pharm.* **316**, (1966).
- 7) Chiou, W.L. and Moorhatch, P.A.: Interaction between Vitamin A and Plastic Intravenous Fluid Bags.

- J. Amer. Med. Ass.* **223**, 328 (Jan. 15. 1973).
- 8) Moorhatch, P. and Chiou, W.L: Interactions between drugs and plastic intravenous fluid bags. part 1: Sorption studies on 17 drugs. *Am. J. Hosp. Pharm.* **31**, 72 (1974).
- 9) Elizabeth, A.K., Michael, S.R., Harvey, D.B. and alan, E.P.: Interacitons between Drugs and Polyvinyl Chloride Infusion Bags. *Am. J. Hosp. Pharm.* **38**, 1308 (1981).
- 10) Lee, M.H.: Analytical Studies on Leaching of Plasicizers from Medical Grade Polyvinyl Chloride Containers. *J. Kor. Pharm. Sci.*, Vol. 16, No. 3. 106-109 (1986).
- 11) Kevy, S.V. and Jacobson, M.S., *Environ Health Prospect*, **45**, 57 (1982).
- 12) Kaul, A.F., Souney, P.F. and Osathanondh, T., *Drug Intell. Clin, Pharm.*, **16**, 689 (1982).
- 13) Kluwe, W.M., Haseman, J.K., Douglas, J.F. and Huff, J.E., *J. toxicol, Environ, Health*, **10**, 797 (1982).
- 14) Roberts, M.S., Cossum, P.A., galbrith, A.J. and Boyd, G.W.: The availability of nitroglycerin from parenteral solution. *J. Pharm. Pharmacol.* **32**, 237 (1980).
- 15) Roberts, M.S., Dolack, A.E., Martin, G. and Blackburn, H.D.: the storage of selected substances in aqueous solution in polyethylene containers: The effect of some physicochemical factors on the disappearance kinetics of the substance. *Int. J. Pharm.* **2**, 295 (1979).
- 16) Yuen, P.H., Denman, S.L., Sokoloski, T.D. and burkman, A.M.: Loss of nitroglycerin from aqueous solution into plastic intravenous delivery systmes. *J. Pharm. Sci.* **68**, 1163 (1979).
- 17) Cossum, P.A. and Roberts, M.S.: Availability of isosorbide dinitrate, diazepam and chlormethiazole from i.v. delivery systems. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **19**, 181 (1981).
- 18) Autin, J.: Interactions between medicaments and plastics. *J. Mond. Pharm.* **4**, 316 (1966).
- 19) Csiba, A.: Spectrofluorimetric method for aminoglycoside antibiotics. *J. Pharm. Pharmacol.* **81**, 115 (1979).
- 20) Csiba, A.: Colorimetric determination of aminoglycoside antibiotics. as dihydrolutidine derivatives. *Magy Kem. Foly.* 1979; **81**, 166. In: *Anal Abstr.* 1980; **38**, 198. Abstract.

- 21) Parker, W.A., Morris, M.E. and Shearer, C.A.: Incompatibility of diazepam injection in plastic intravenous bags. *Am. J. Hosp. Pharm.* **36**, 505 (1979).
- 22) Weber, S.S., Wood, W.A. and Jackson, E.A.: Availability of insulin from parenteral nutrient solutions. *Am. J. Hosp. Pharm.* **34**, 353 (1977).
- 23) 日本薬局方解説書, 제 11개정, B-408 注34 (1986).