

ビタミン B₂注射剤の各種輸液中での安定性

山路 昭, 上野達也, 藤井康子,
倉田義昭, 紀氏汎恵, 平岡栄一
大阪大学医学部附属病院薬剤部*

Stability of Vitamin B₂ Injection in Various Infusion Solutions

AKIRA YAMAJI, TATSUYA UENO, YASUKO FUJII, YOSHIAKI
KURATA, HIROE KISHI, and EIICHI HIRAOKA
Department of Pharmacy, Osaka University Hospital*

(Received February 9, 1981)

The stability of vitamin B₂ (riboflavin phosphate sodium) in infusion solution was studied in consideration of the practical condition in hospitals. When mixed in infusion solution, vitamin B₂ (10mg) was photodecomposed, showing the residual rate 80% at 2000 lux for 3 hours. This decomposition was inhibited by the addition of ascorbic acid and in infusion solutions of amino acids. Flavineadenine dinucleotide was more stable than vitamin B₂. As a main degradation product of vitamin B₂ in infusion solution, lumichrome was identified by high-speed liquid chromatography. Vitamin B₂ of multivitamin injection for intravenous hyperalimentation (IVH) was stable in IVH solutions.

点滴静注投与を考慮した病棟条件下での輸液中の各種注射剤, 特にビタミンの安定性について, 著者らはビタミン K₁・K₂¹⁾, B₆²⁾, C³⁾についてすでに報告した。ビタミン B₂ (リン酸リボフラビンナトリウム, 以下 B₂ と略す) は光に対して不安定で, 特にアルカリ性溶液中ではすみやかに分解される。また糖類の共存によりその分解は促進され⁴⁾, 逆にアスコルビン酸 (以下 AsA と略す) などによる分解抑制⁵⁾ も報告されている。

病院における B₂注射剤の投与は通常, 他の注射剤とともに輸液に混合し, 点滴静注される例が非常に多い。そこで著者らは B₂ およびその活性型であるフラビンアデニンジヌクレオチド (以下 FAD と略す) の病棟での実際の条件下における輸液中での安定性について検討したので報告する。

実験方法

1. 試料

B₂注射剤は東亜栄養化学工業製ビスラーゼ (10mg, ロ

ット番号 JM 59) を用い, FAD 注射剤は同社製フラビタン注射剤 (10mg, ロット番号 J Y 72) を使用した。また13種類の必須ビタミンすべてを含有する高カロリー輸液 (IVH) 用ビタミン注射剤である扶桑薬品工業製治験薬 P V-123⁶⁾ (B₂ 5 mg 含有) を用いた。また輸液としては主にソリター-T3号 (清水) を使用し, そのほかの輸液, 併用薬剤については Table 1 および 2 の市販品を用いた。

2. 測定方法

輸液に併用他剤と B₂注射剤を混合し, 直後および経時的に検体を採取後, B₂の場合は 445 nm, FAD の場合は 450 nm における吸光度を日立 200-20型ダブルビーム分光光度計で測定した。残存率は混合直後の吸光度を 100% として, そのものに対する百分率で計算した。すべての測定は空試験により補正した。

3. 光照射条件

病棟での晴れた昼間の窓側の照度にあたる室内散光約 2000ルクス (1800~2200ルクス) の条件下で実験を行った。室内散光は経時的に照度変化があるので, 既報¹⁾に準じてブラインドの使用および試料の位置を移動させる

* 大阪市福島区福島 1 丁目 1-50; 1-50, Fukushima 1-chome, Fukushima-ku, Osaka, 553 Japan

ことにより調整した。照度計には東京光学器械製 SPI-71型を用いた。また実験条件の日差変動を考慮して、すべての実験は日をかえて繰り返し行い、実験結果の再現性が得られることを確認した。

4. 光分解物の同定

高速液体クロマトグラフィー（以下 HPLC と略す）の保持時間を標準品と比較することにより B₂分解物を同定した。ルミクロムの標準品は武田薬品工業の供与品を使用した。HPLC は日立635型 (UV₂₅₄) を用い、カラムにはSAX (50 cm × 3 mm ID), 溶離液 0.005 M リン酸二水素ナトリウムを使用した。

結果および考察

1. 輸液中での B₂, FAD の安定性におよぼす他剤の影響

当院での実態調査により B₂, FAD と混注頻度の高い注射剤を選び、それらの注射剤各 1 アンプル(バイアル)ずつと、B₂ または FAD 注射剤とをそれぞれ輸液 (ソリター-T 3号 500 ml) に混合し、3時間後の B₂および

FAD の残存率を測定し、結果を Table 1 に示した。B₂注射剤のみを輸液に混合したコントロール値は 80.1 %の残存率であり、B₂の光分解が認められるが、輸液びん用遮光カバー¹⁾の施行によりその分解は抑制できた。FAD 単独のコントロール値は残存率 96.1 %で B₂にくらべて輸液中での安定性がかなり高かった。併用他剤の影響は B₂, FAD の場合ともにほとんど認められなかったが、ビタミン B₁, B₆製剤の共存下で B₂および FAD の分解が若干促進される傾向がみられた。またアドナ, AsA 共存下では B₂および FAD の光分解が抑制されたが、これは著者らがすでに報告しているアドナの遮光効果⁷⁾, AsA の抗酸化効果⁸⁾に基因するものと考えられる。なお、Table 1 には示していないが、AsA 共存下における B₂では AsA 注射剤 100mg 以上の添加量で B₂の 6時間後の残存率が 90 % 以上となり、良好な安定性を示した。しかし AsA は逆に B₂の光増感酸化反応により、その酸化分解が促進されることを著者らはすでに報告している⁹⁾。

2. B₂ 濃度の影響

Table 1. Effects of Various Injections on Stability of B₂ or FAD in Infusion Solution

Injection	Mix. pH	Residual % of B ₂	Residual % of FAD
Synapan	5.0	79.2	96.3
Alinamin-F 50mg	4.9	71.8	97.1
Ascoltin (VC 500mg)	5.4	96.6	99.7
Redisol	5.0	81.5	97.3
Kaytwo 30mg	5.0	81.2	98.0
Nutrase 50mg	5.2	77.3	95.7
Adona 100mg	5.1	98.7	99.8
Pyromijin 30mg	5.0	73.7	89.6
50% Glucose 20ml	5.1	78.9	90.9
Vitamedin	4.9	86.9	96.3
Vitaneurin	5.0	80.1	76.8
Abery (VB ₁ 10mg)	5.1	79.0	91.3
Aderoxin (VB ₆ 10mg)	5.0	77.7	98.7
Tation 200mg	5.1	82.8	85.1
Control	5.0	80.1	96.1
Control (with light-resistant cover)	5.0	99.4	100.0

Condition: scattered light (indoor 2000lux, 3 hrs.)

Concentration of B₂ : 10mg, FAD: 10 mg

Infusion solution : Solita-T No. 3 500ml

輸液(ソリタ-T 3号500ml)に B_2 としてそれぞれ2mg・5mg・10mgおよび20mgを添加し、室内散光2000ルクス下6時間までの経時変化を調べた。Fig. 1に示すように輸液中での B_2 濃度が高いほど B_2 の残存率が高いことが確認された。またもっとも不安定な B_2 2mgの場合も、輸液びんに遮光カバーを施行するか暗所に保存することによってほぼ完全に分解を抑制できた。 B_2 の安定性がそ

の濃度に依存していることについては、 B_2 自身の色調(黄色)によって輸液が着色し、透過率が減少するためと考えられる。そこで B_2 2~20mgの各添加量での輸液の透過率を350~500nmの範囲で測定するとFig. 2のような曲線を示した。すなわち B_2 添加量が多いほど B_2 分解の起因となる波長光の透過率が減少するため、その光分解が抑制されるものと考察される。

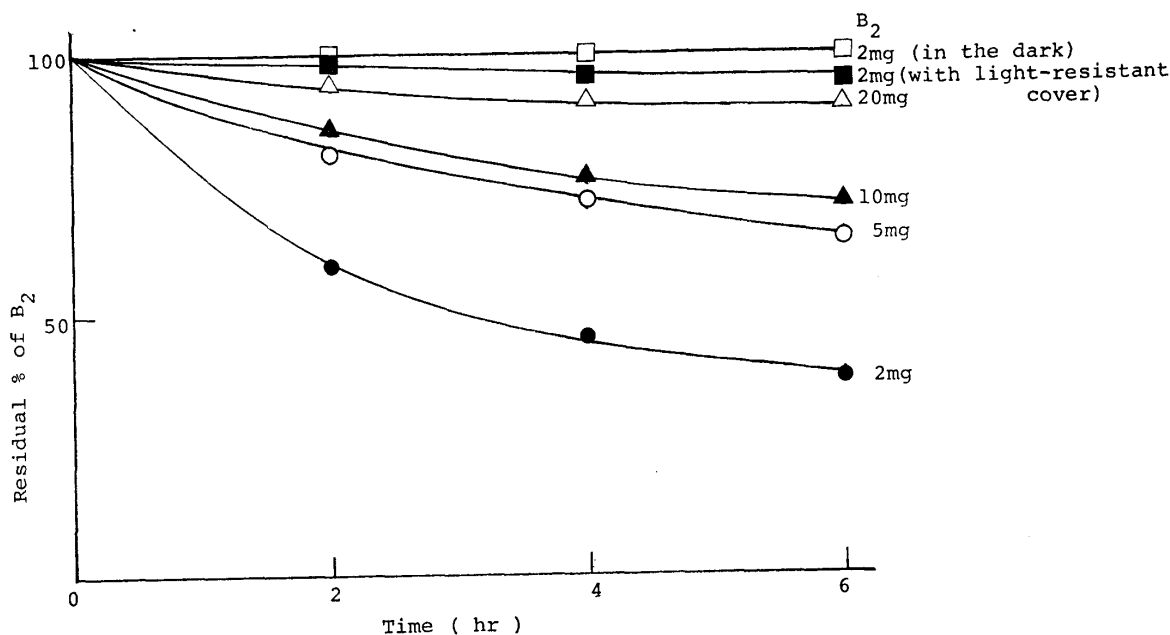


Fig. 1. Effects of B_2 Amounts on Stability in Infusion Solution
Condition; scattered light (indoor 2000 lux)

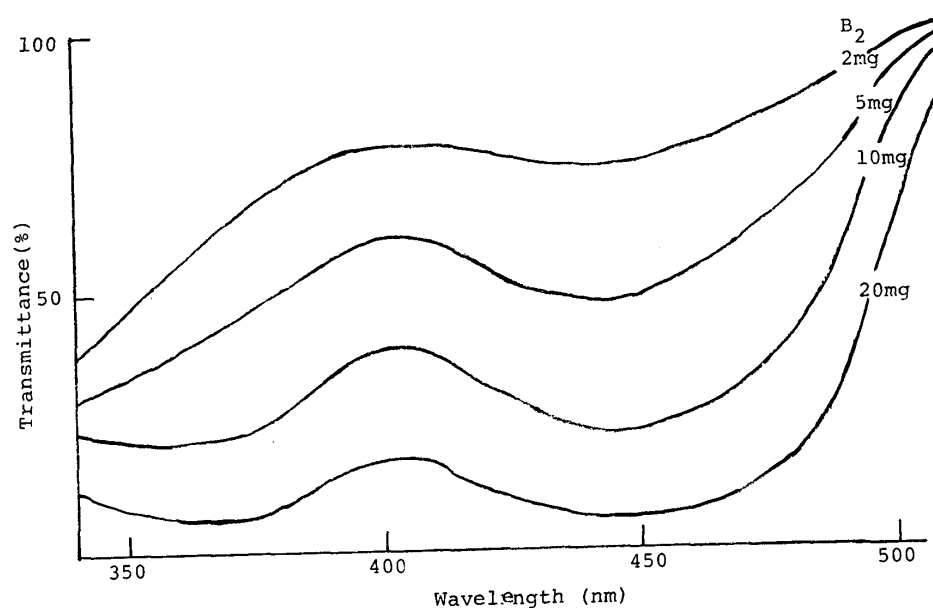


Fig. 2. Transmittance of Infusion Solutions Mixed with Various B_2 Amounts
Condition: Infusion solution Solita-T No.3 500ml

3. 各種輸液中での B₂の安定性

当院で常用される各種輸液中に B₂注射剤 10mg を混合し、3 時間後の残存率を測定した (Table 2). 輸液の pH, 糖濃度および成分の違いにより B₂の安定性に若干の差

が認められた. 特にアミノ酸輸液中ではきわめて高い安定性を示し、逆に高濃度ブドウ糖液中で B₂の分解が顕著であった.

Table 2. Stability of B₂ in Various Infusion Solutions

Infusion Solution	Mix. pH	Residual % of B ₂ ^{a)}	Infusion Solution	Mix. pH	Residual % of B ₂ ^{a)}
Solita-T No. 3	5.1	86.2	Paremental A	5.3	78.1
Lactec ^{b)}	6.3	90.1	Paremental B	5.4	83.4
Lactec-G ^{b)}	6.2	84.9	Hicaliq-No. 1 ^{b)}	4.1	66.1
Physiosol-3	4.2	65.8	Hicaliq-No. 2 ^{b)}	4.1	68.3
5 % Glucose	4.7	88.8	Moripron	5.9	99.3
10 % Glucose	4.5	89.5	Proteamin 12	6.0	99.7
50 % Glucose	5.2	74.2	Proteamin-XT	6.0	97.6
Martos-10 ^{b)}	4.2	87.7	Ispol	5.5	99.7
Water ^{b)} for Injection	4.9	87.3	Moriamin S-N	5.9	99.0

a) Condition : scattered light (indoor 2000 lux, 3 hrs)
concentration of B₂ ; 10 mg

b) Plastic bag

4. B₂分解物の同定

B₂の光分解生成物は通常 アルカリ溶液中ではルミフラビン、中性または酸性溶液中ではルミクロムとされている. 輸液の pH は弱酸性であるので、輸液中での B₂分解物はルミクロムと推定される. B₂注射剤を混合した

輸液の光照射前後の HPLC のクロマトグラムは Fig. 3 に示すように光照射後 B₂の分解生成物のピークが認められた. このピークは標準品のルミクロムの保持時間と一致し、輸液中での B₂主分解物はルミクロムと同定できた.

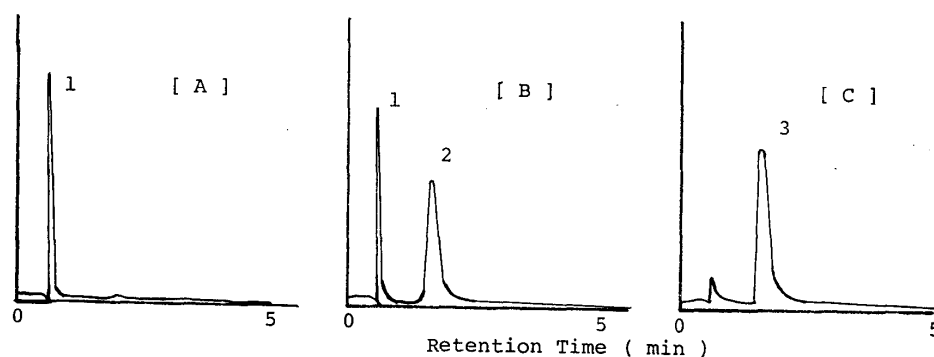


Fig. 3. Chromatograms of B₂, B₂ Degradation Product and Lumichrome

[A] : B₂ 10mg in Solita-T No.3

[B] : B₂ 10mg in Solita-T No.3, scattered light 2000 lux 6hrs

[C] : Lumichrome

peak 1 : B₂, peak 2 : degradation product of B₂, peak 3 : lumichrome

5. 高カロリー輸液中での B₂ の安定性

栄養所要量を参考にして13種類のビタミンを処方した IVH 専用ビタミン注射剤を当院薬剤部で院内製剤として開発し、昭和51年から供給してきた。この院内製剤と同処方の治験薬 PV-123 が現在 IVH 患者に投与されている。PV-123 の処方を Table 3 に示すが、各ビタミンの注射剤としての安定性を考慮して3本に分割されている。すなわち1号は7種類の水溶性ビタミンを含有する凍結乾燥品、2号は2種類の水溶性ビタミンからなる溶解液、3号は4種類の脂溶性ビタミンを成分としている。この PV-123 の IVH 用輸液中での安定性を検討する一環としてその含有 B₂ の安定性を調べた。パレメンタール A、ハイカリック液 2 号および 50% ブドウ糖液中に PV-1, 3 号を添加した場合、Fig. 4 のように 6 時間後の

含有 B₂ の残存率は 50% 以下に低下しているが、AsA を含む PV-2 号をともに輸液中に混合すると、前述の AsA の抗酸化作用により B₂ 分解抑制が著しかった。アミノ酸輸液中では PV-1, 3 号として添加しても B₂ はきわめて安定であり、またアミノ酸輸液とパレメンタール A との混合輸液中でも、同様に高い安定性を示した。通常の IVH 療法では高張ブドウ糖・電解質液（パレメンタール液またはハイカリック液）にアミノ酸輸液を混合した基本輸液に PV-123 を添加して使用するのので、AsA およびアミノ酸輸液の B₂ 安定化効果により、Fig. 4 のように B₂ の分解はほとんど問題とならないことが判明した。このことは幸保ら⁸⁾による総合ビタミン M. V. I. 注射剤の IVH 用輸液中での B₂ の安定性の結果とも一致している。

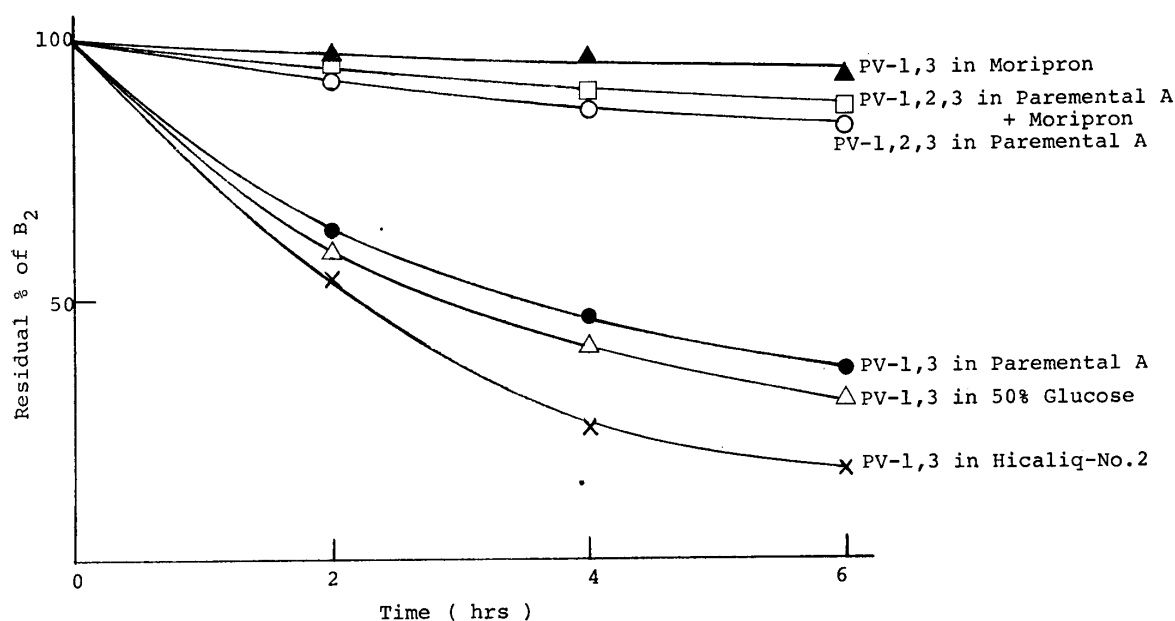


Fig. 4. Stability of B₂ (PV-123) in IVH Solutions
Condition: scattered light (indoor 2000 lux)

Table 3. Contents of PV-123 (Investigational Drug)

PV-1	B ₁ 5mg, B ₂ 5mg, B ₆ 3mg, B ₁₂ 30μg, Folic Acid 1mg, Biotin 200μg, Niacin 20mg
PV-2	C 100mg, Pantothenic acid 12mg
PV-3	A 2500IU, D 200IU, E 15mg, K 2mg

結 論

輸液中での B_2 は室内散光下の条件で分解が認められるが, AsA の同時添加によりその分解は顕著に抑制できる。FAD は B_2 よりも輸液中での光に対する安定性が高なり高い。 B_2 の輸液中での光分解生成物はルミクロムであるが, この分解は高張ブドウ糖液中では促進され, アミノ酸輸液中では抑制された。また IVH 用輸液に総合ビタミン注射剤 (PV-123) を添加した場合の B_2 の安定性はきわめて良好であった。

謝辞 本研究にあたり, ルミクロムの標準品を提供していただいた武田薬品工業株式会社に謝意を表する。

文 献

- 1) 山路 昭, 藤井康子, 奥田陽子, 青野真知子, 佐藤健太郎, 千葉幹夫, 平岡栄一: 病院薬学, **4**, 7 (1978).
- 2) 山路 昭, 藤井康子, 倉田義昭, 大西 昇, 平岡栄一: 薬剤学, **40**, 143 (1980).
- 3) 山路 昭, 大島孝一, 大西 昇, 紀氏汎恵, 平岡栄一: 病院薬学, **6**(4), 1 (1981).
- 4) 奈良武志, 辻 和之, 小松豊彦: 薬剤学, **32**, 142 (1972).
- 5) 和田津る, 桜井芳人: 栄養と食糧, **5**, 44 (1952).
- 6) 平岡栄一: 薬学領域の高カロリー輸液, p. 23, 医薬ジャーナル社, 1980.
- 7) 山路 昭, 藤井康子, 倉田義昭, 大西 昇, 平岡栄一: 薬剤学, **39**, 161 (1979).
- 8) 幸保文治, 横山俊夫, 今森勝美, 入本和人: 医薬ジャーナル, **16**, 2014 (1980).