

高カロリー輸液中におけるアスコルビン酸の安定性^{*1}

大島孝一, 山路 昭, 紀氏汎恵, 平岡栄一

大阪大学医学部附属病院薬剤部^{*2}Stability of Ascorbic Acid in Total Parenteral Nutrition Solutions^{*1}

KOICHI OSHIMA, AKIRA YAMAJI, HIROE KISHI, and EIICHI HIRAOKA

Department of Pharmacy, Osaka University Hospital^{*2}

(Received June 7, 1982)

The stability of ascorbic acid (AsA) in total parenteral nutrition (TPN) solutions was investigated by using high performance liquid chromatography. In the study, a multiple vitamin injection set (PV-123) was used as a source of AsA. This set contains 13 different kinds of vitamins and the amount of AsA is 100 mg/set. Although AsA was oxidized markedly to dehydro-ascorbic acid in electrolyte infusion solution, it was rather stable in TPN solutions exposed to indoor diffused light (2,000 lux, 6 hrs.). Especially, AsA in PV-123 was significantly stable in the certain TPN solutions even after the addition of trace element injection for TPN (IVH-M₂). Such an effect suggested that the certain TPN solutions contain the antioxidizing agent and have the low amount of partial oxygen dissolved.

AsA in TPN solutions, which were stored in refrigerator for 1 week, was kept almost stable. However, the residual amount of AsA reduced fairly after 7 days on the addition of IVH-M₂ to these solutions.

Multivitamin injections, which contain B₁, B₆, B₁₂, are added frequently, with AsA, to electrolyte infusion solutions. AsA was degraded by hydroxocobalamin, but was stable in the presence of cyanocobalamin in infusion solution. Multivitamin injections did not significantly influence on the stability of AsA in TPN solutions when stored in refrigerator.

Keywords—stability of ascorbic acid; multiple vitamin injection set (PV-123); multivitamin injections; hydroxocobalamin; cyanocobalamin; total parenteral nutrition; home hyperalimentation; high performance liquid chromatography

現在、わが国においても高カロリー輸液 (Total Parenteral Nutrition あるいは Intravenous Hyperalimentation, 以下 TPN と略す) 療法の発展普及は著しいものがあり、臨床分野における栄養状態の重要な改善手段として広く認められている。また、従来は入院患者にのみ TPN 療法を施行してきたが、最近では腸管大量切除などを受けた患者が TPN による人工腸管システムで社会復帰できる Home Hyperalimentation 療法が増加している。当薬剤部では本療法の外来患者のため1週

間分の TPN 輸液を無菌的に調製し交付している。¹⁾

著者らは点滴静注投与を考慮した病棟条件下において、一般的な電解質輸液中のアスコルビン酸(以下AsA)の安定性について既に報告した。²⁾ すなわち AsA 単独では比較的安定であったが、B₂, B₆, B₁₂, 複合ビタミン剤、微量重金属注射剤などと併用混合した場合にはデヒドロアスコルビン酸 (DAsA) に酸化分解されることが認められ、B₂共存下での分解はしゃ光により防止でき、さらに重金属共存下での分解反応は輸液の溶存酸素量、抗酸化剤の有無により影響されることを報告した。

今回、当院薬剤部が中心となり開発した TPN 輸液用総合ビタミン注射剤 (PV-123, 治験薬)^{3,4)}を TPN 用維持液 (TPN用高張ブドウ糖電解質基本液と総合アミノ酸

^{*1} 日本薬学会第100年会(東京,1980年)で要旨の一部を発表。

^{*2} 大阪市福島区福島1丁目 1-50; 1-50, Fukushima 1-chome, Fukushima-ku, Osaka, 553 Japan

製剤の混合液)に混合後の安定性を,点滴静注投与を考慮した室内散光下と Home Hyperalimentation 用輸液の長期保存下での AsA の安定性を検討した.さらに他施設におけるビタミン剤使用も考慮し,市販の複合ビタミン注射剤を組み合わせて調製した場合についても併せて検討した.

実 験 方 法

1. 試 料

ビタミン剤としてアスコルチン100mg (東京田辺), ビタメジン (三共), ビタノイリン (武田), ネオラミン3 B (日本化薬), IVH 用総合ビタミン注射剤 (PV-123, 治験薬, 扶桑薬品)を用いた. PV-123 の各ビタミン含有量を Table 1 に示す. また, TPN 用微量金属注射剤として院内製剤の IVH-M₂ (Zn 60, Mn 20, Cu 5, Fe 35, I 1 μ mole 含有)を TPN 用基本液としてパレメンタールA, B (森下製薬), ハイカリック液2号 (テルモ), 総合アミノ酸輸液としてプロテアミン12 (田辺), 12% イスポール (大五栄養), モリブロン (森下製薬)を用いた. なお, Home Hyperalimentation 用輸液バッグにはアリメバッグ (ニプロ)を用いた.

2. 実験方法および測定法

TPN 用基本液にアミノ酸輸液を混合し, ビタミン注射剤などを無菌的に添加した. 混合直後および経時的, 経日的に検体を採取し, 高速液体クロマトグラフィーによって AsA を下記条件で定量した. 装置: 日立 635 型, 検出器: UV モニター (254 nm), カラム: 4 mm ID $\times$ 500mm, 充てん剤: SAX, カラム温度: 室温, 溶離液: 0.005M リン酸一ナトリウム, 流速: 1.5ml/min, 圧力: 50kg/cm², 注入量: 6 μ l で測定した.

3. 光照射条件

病棟での晴れた日の窓側の照度にあたる室内散光 2,000 ルクスで実験を行った. 室内散光は経時的に照度変化があるので, 既報⁵⁾に準じてブラインドおよび試料の位置を移動させることによって調整した. なお照度計には東京光学器械製 SPI-71 を用いた.

結果および考察

1. TPN 用総合ビタミン注射剤添加輸液中での AsA の安定性

PV-123 は TPN 輸液に添加し, 中心静脈内に点滴される 13 種類のビタミンを含有する注射剤である. TPN 用基本液としては糖濃度, 電解質などのかなり異なる 2

Table 1. Formula of PV-123

Vitamin	I	II	III
Thiamin Hydrochloride (B ₁)	5mg	-	-
Riboflavin Phosphate Sodium (B ₂)	5mg	-	-
Pyridoxine Hydrochloride (B ₆)	3mg	-	-
Cyanocobalamin (B ₁₂)	30 μ g	-	-
Nicotinamide	20mg	-	-
Folic Acid	1mg	-	-
Biotin	200 μ g	-	-
Ascorbic Acid (C)	-	100mg	-
Panthenol	-	12mg	-
Retinol Palmitate (A)	-	-	2500I.U.
Cholecalciferol (D ₃)	-	-	200I.U.
α -Tocopherol (E)	-	-	15mg
Menatetrenone (K ₂)	-	-	2mg

社の市販製品を用いた。

1) AsA の安定性におよぼす TPN 用維持液の影響

パレメンタールA, Bあるいはハイカリック液2号にプロテアミン12を混合し, PV-123を添加後, 室内散光下および暗所下のAsA残存率を経時的に測定した (Fig. 1)。その結果, PV-123のAsA残存率はハイカリック液2号を基本液に用いた場合よりもパレメンタールの場合の方がやや高い傾向を示すことが認められた。一方, 電解質輸液 (ソリタT3号) 中ではかなりの残存率低下がみられた。このことは佐伯ら⁶⁾のビタミン100 mg, フラビタン 20 mg 注射液をパレメンタールAとモリブロンとの混合後, ソリタT3号輸液中に添加した場合のAsAの安定性の報告と同様であった。なお, Schaffertら⁷⁾の方法に準じ2,4ジニトロフェニルヒドラジン変法でDAsAを定量した結果, AsA残存率低下に比例したDAsAの生成率増加がみられた。このことは既に報告したB₂, 微量重金属共存下における結果⁸⁾と一致した。

次にシャ光によりAsAの分解が認められないこと, PV-123 (Table 1) のII (AsAとパンテノールを含む) の単独添加ではAsA残存率は約95%と安定であった。AsAの光分解促進はB₂, B₆, B₁₂などが光照射により励

起され, この励起分子と輸液中の溶存酸素との相互作用により活性酸素を生成してAsAの酸化分解が促進されたものと考えられる。次に各種輸液の酸素分圧をABL-2 (Radiometer) で測定した結果, パレメンタールA 53.1 mmHg, ハイカリック2号 129 mmHg, ソリタT3号 167 mmHgであった。このことから, 前述したハイカリック2号とパレメンタールA中でのAsA残存率の差はこの溶存酸素と抗酸化剤による影響が示唆された。

2) TPN 輸液中での AsA の安定性におよぼす微量重金属注射剤の影響

パレメンタールA, Bあるいはハイカリック2号にプロテアミン12を混合後, PV-123, IVH-M₂を同一輸液中に添加しAsAの安定性を調べた (Fig. 2)。その結果, TPN用基本液にパレメンタールAを用いた場合, 暗所放置, シャ光カバー使用, 2,000ルクス照射下のいずれの条件下でも, Fig. 1と比較してIVH-M₂を添加したことによるAsA残存率低下は認められなかった。一方, ハイカリック2号を基本液に用いた場合, パレメンタールと異なりシャ光効果は認められず3条件下ではほぼ同様のAsA残存率の経時的減少がみられた。

次にIVH-M₂の処方量の各種微量金属がAsA分解におよぼす影響を調べた結果, 銅による分解が大きく,

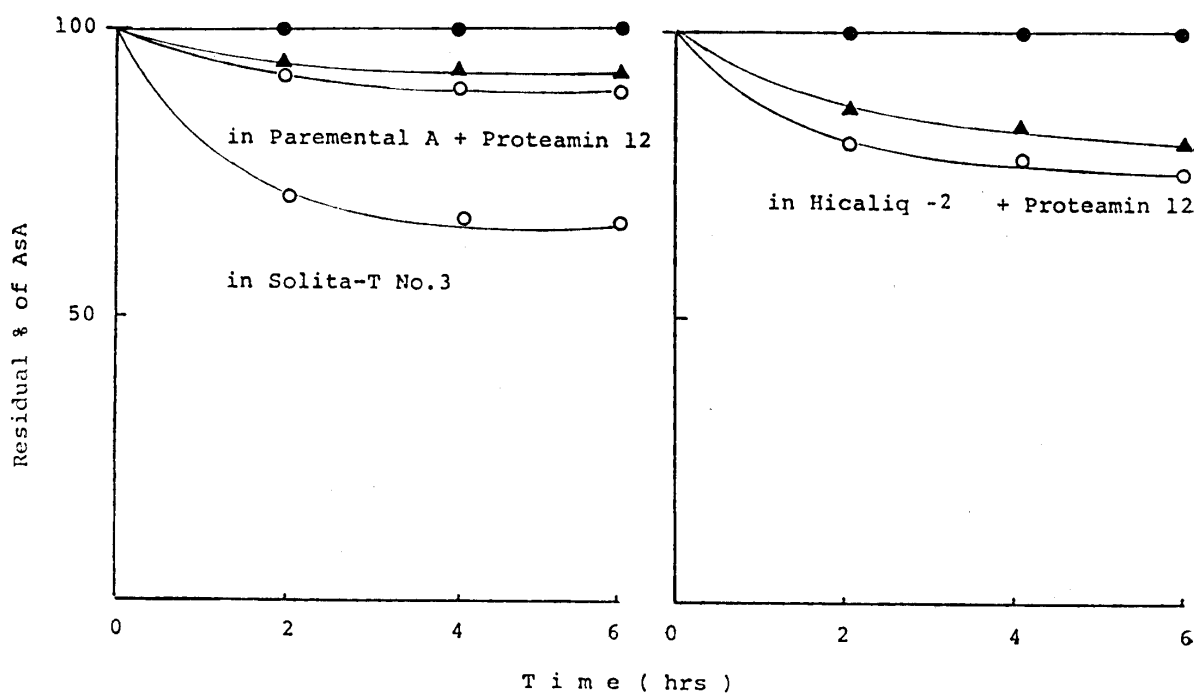


Fig. 1. Stability of AsA (PV-123) in TPN Solutions

Concentration : PV-123 (AsA 100 mg)

Condition : scattered light (indoor 2,000 lux)

—●— in the dark, —▲— under orange vinyl cover, —○— control

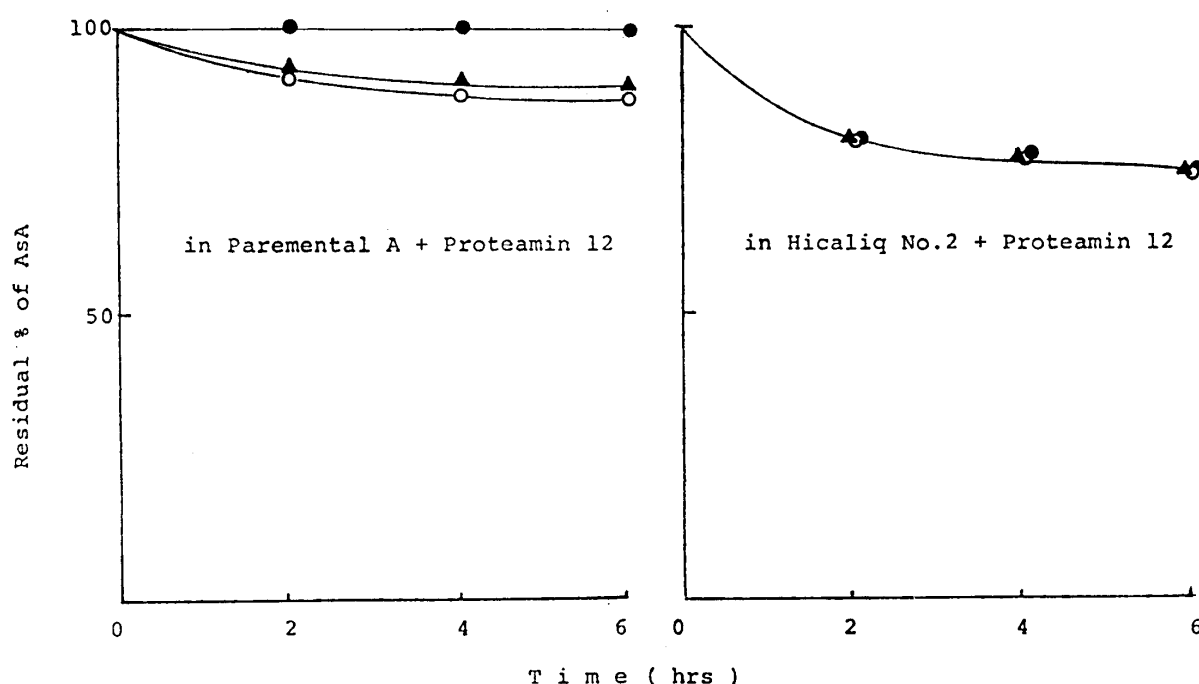


Fig. 2. Stability of AsA (PV-123) in the Presence of IVH-M₂ (Trace Elements)

Concentration: PV-123 (AsA 100 mg), IVH-M₂ 1 ampule

Condition: scattered light (indoor 2,000 lux)

—●— in the dark, —▲— under orange vinyl cover, —○— control

鉄によりわずかに分解し、他の金属はほとんど影響をおよぼさないことが判明した。したがってハイカリック2号が含有する10 μ M程度の亜鉛によりAsAはほとんど分解されないこと、5 μ Mの微量の銅を主体とする酸化触媒作用で分解されるものと考察される。他方、パレメンタール中ではAsAは安定であったことから抗酸化剤による影響が予想された。ハイカリック2号に実験的に抗酸化剤(0.03% 亜硫酸水素ナトリウム)を添加し、2,000ルクス照射下での実験を行った結果、AsA残存率はきわめて高かった。以上の実験結果から、微量重金属共存下でのAsAの安定性には抗酸化剤と窒素ガス充てんによる溶存酸素減少が大きな役割を演じているものと考察される。

2. Home Hyperalimentation 用輸液中での AsA の安定性

Home Hyperalimentation では混合輸液をプラスチックバッグに充てんし、長期間保存後に使用される。

パレメンタールA, Bにプロテアミン12, 12%イスポールあるいはモリブロンをを混合し、PV-123を添加後アリメバックに充てんした。一方、ハイカリック2号は前述と同様の操作でハイカリック2号のバック内に充てんした。なお、これら一連の操作および検体採取は無菌

的に行った。冷蔵庫保存下でのAsA残存率の経日変化を調べ Fig. 3 に示した。その結果、図のようにAsAは両輸液中ではほぼ安定であることが認められた。次に、前述の試料にIVH-M₂を添加した場合のAsA残存率の経日変化を調べた(Fig. 4)。この結果、1週間後のAsA残存率はかなり低下していることが認められた。モリブロン, 12% イスポール, プロテアミン12の酸素分圧を測定した結果、各々50.3, 52.4, 36.5 mmHgであったことから、溶存酸素の影響よりもアミノ酸輸液中含有する抗酸化剤がAsAの安定性に関与していると考えられた。したがって以上の実験結果から、IVH-M₂はAsAの安定性を考慮してHome Hyperalimentation 用輸液に用時添加することが望ましいという結論をえた。そこで当院ではHome Hyperalimentation 施行患者に薬剤師が注射剤の添加手法を指導し、患者が自宅でIVH-M₂を輸液に用時添加するシステムをとっている。

3. AsA の安定性におよぼす複合ビタミン剤の影響

1) 電解質輸液中での AsA の安定性

AsA注射剤の投与方法について実態調査を行った結果、複合ビタミン剤を輸液に併用混合し、点滴静注される頻度が高いことが判明した。この調査からビタミンJ, ビタノイリン, ネオラミン3B共存下におけるAsA

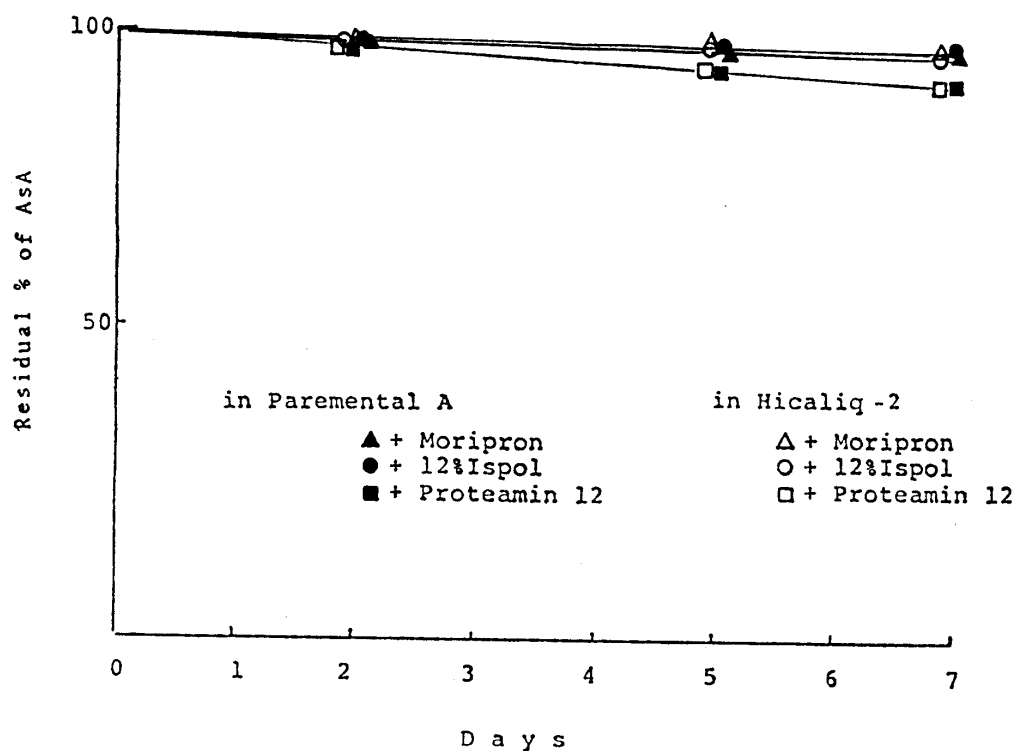
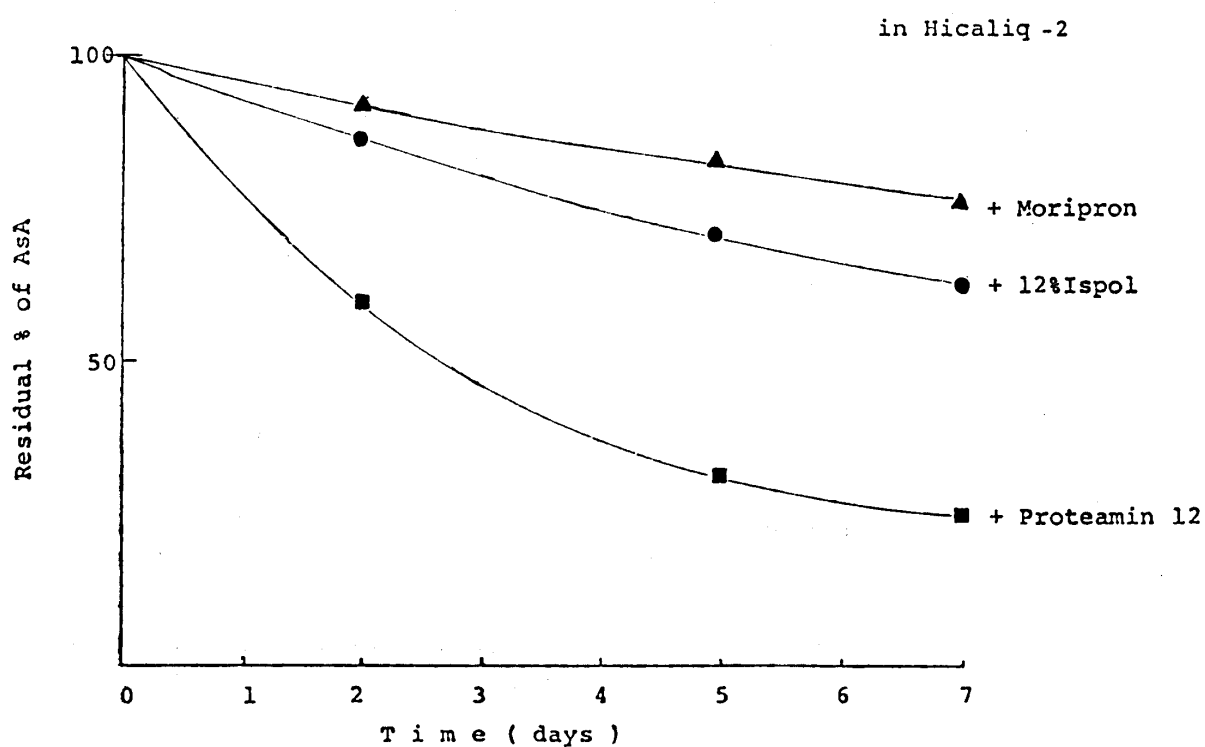


Fig. 3. Stability of AsA in TPN Solutions

Concentration : PV-123 (AsA 100 mg)

Condition : in refrigerator (about 5°C)

Fig. 4. Stability of AsA in the Presence of IVH-M₂Concentration : PV-123 (AsA 100 mg), IVH-M₂ 1 ampule

Condition : in refrigerator

の安定性を調べた (Fig. 5). その結果, ビタメジン共存下では AsA はほとんど分解しなかったが, ビタノイリン, ネオラミン 3 B 共存下では AsA 残存率は経時的に減少し, それに比例して DAsA が生成されることが認められた. また, B₂²⁾, B₆³⁾ のようにしゃ光カバー施行下や暗所保存により顕著な分解抑制は認められなかった.

次に, ビタメジン中の B₁₂成分であるシアノコバラミン (CN-B₁₂) と ビタノイリン, ネオラミン 3 B のヒドロキソコバラミン (OH-B₁₂) 各々 1 mg 共存下における AsA 残存率を調べた結果, Fig. 5 と同様の傾向を認めた. すなわち, CN-B₁₂ 共存下ではしゃ光により AsA は全く安定であったのに比し, CH-B₁₂ 共存下の場合しゃ光でもかなりの分解がみられた. 内海ら⁹⁾ はしゃ光下で AsA と OH-B₁₂ の共存により著しい酸素吸入が認められ, OH-B₁₂ が AsA の酸化に対して促進作用を示したが, 一方 CN-B₁₂ には前述のような酸化触媒作用がみられなかったことなどを報告しているが, 著者らの結果もこの報告と一致した. したがってビタノイリン, ネオラミン 3 B 共存下における AsA 残存率の低下は OH-B₁₂ による酸化触媒作用によるものと考察される. なお, P V-123 中の B₁₂ は CN-B₁₂ である.

2) TPN 輸液中での AsA の安定性

TPN 療法でのビタミン投与においては, 現在まで市

販の専用ビタミン注射剤がないので複合ビタミンに AsA を組み合わせて施行する病院が多い. これらのビタミン注射剤のみを Home Hyperalimentation 輸液に混合し, 冷蔵庫に保存したものの経日変化を調べた. その結果, TPN 用基本液, アミノ酸輸液の種類による差はほとんど認められず AsA はほぼ安定であった. このことは冷所保存 (約 5°C) と抗酸化剤の効果によるものと考察された.

結 論

TPN 用総合ビタミン注射剤 (PV-123) 添加輸液中での AsA の安定性を検討した結果, 電解質輸液中ではかなりの酸化分解が認められた. しかし, 市販の TPN 用基本液にアミノ酸輸液を混注した TPN 用維持液中ではかなり安定であった. 特に抗酸化剤を含有する維持液においてはさらに微量重金属注射剤 (Cu, Zn, Mn, Fe, I 含有) を添加しても比較的安定であることが認められた. AsA の安定性には輸液中の抗酸化剤と溶存酸素量が大きな役割を演じているものと考察される.

Home Hyperalimentation 用輸液の保存中における AsA は冷暗所保存下で 1 週間後もかなり安定であったが, 微量重金属共存下では AsA の分解が著しく, 微量重金属は用時添加する必要性が認められた.

CH-B₁₂ を含有する複合ビタミン注共存下では, 電解

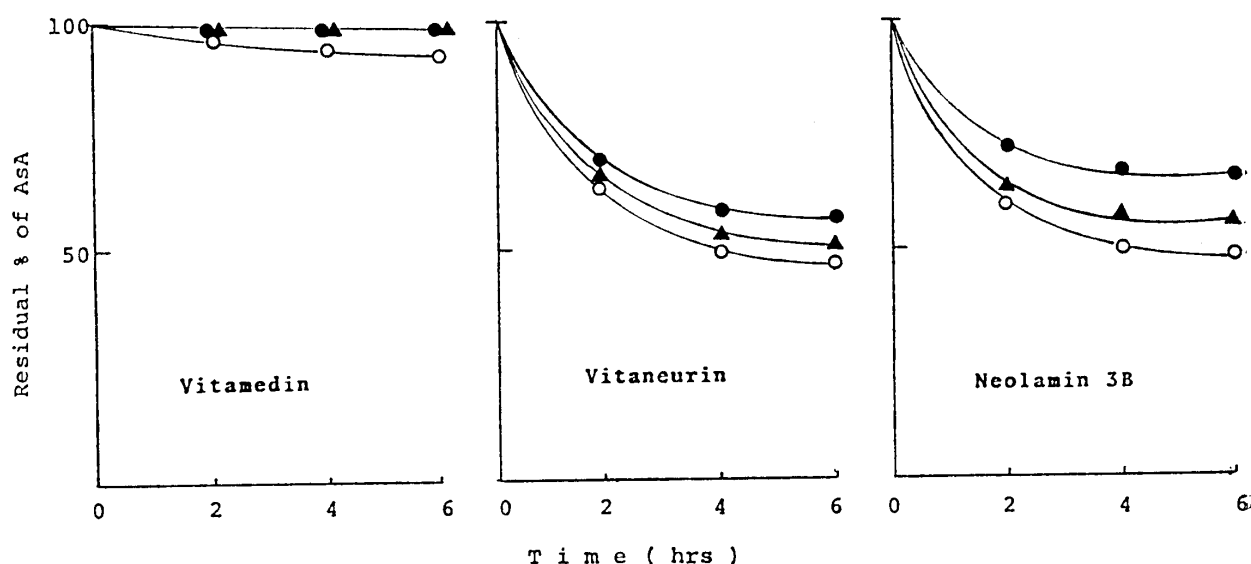


Fig. 5. Stability of AsA in the Presence of Multivitamin Injections (B₁, B₆, B₁₂)
 Concentration of AsA : 100 mg, multivitamin injections 1 vial or ampule
 Infusion solution : Solita-T No.3 500 ml
 Condition : scattered light (indoor 2,000 lux)
 —●— in the dark, —▲— under orange vinyl cover, —○— control

質輸液中においては AsA は著しく分解されることが認められたが, 冷暗所保存下の Home Hyperalimentation 用輸液中ではかなり安定であった.

文 献

- 1) 平岡栄一: 薬学領域の高カロリー輸液, 医薬ジャーナル社, 1980, p.177.
- 2) 山路昭, 大島孝一, 大西昇, 紀氏汎恵, 平岡栄一: 病院薬学, 6, 251 (1981).
- 3) 平岡栄一: 薬学領域の高カロリー輸液, 医薬ジャーナル社, 1980, p.23.
- 4) 紀氏汎恵, 長江京子, 西川恵子, 東 豊, 山路昭,

- 大島孝一, 平岡栄一, 岡田正, 藤田宗行, 金晶雄, 渡辺洋敏: 外科と代謝・栄養, 15, 48 (1981).
- 5) 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).
 - 6) 佐伯孝雄, 片桐義博, 長廻貞雄, 成田研一, 林原正和: 薬学雑誌, 101, 836 (1981).
 - 7) R. R. Schaffert, G. R. Kingsley: J. Biol. Chem., 212, 59 (1955).
 - 8) 山路昭, 藤井康子, 倉田義昭, 大西昇, 平岡栄一: 薬剤学, 40, 143 (1980).
 - 9) 内海勇, 原田清, 三浦博: ビタミン, 49, 1 (1975).