市販静注用脂肪乳剤の安定性^{*1}

新井克明, 堀内 学, 荻野雅資, 佐藤信一, 吉野清高, 町島 啓

筑波大学附属病院薬剤部^{*2}Stability of Fat Emulsions for Intravenous Use in the Market^{*1}KATSUAKI ARAI, MANABU HORIUCHI, MASASHI OGINO,
SHINICHI SATO, KIYOTAKA YOSHINO, HIRAKU MACHISHIMADepartment of Pharmacy, University of Tsukuba Hospital^{*2}

(Received December 13, 1983)

Four kinds of fat emulsions for intravenous injection in the market were preserved under the following three conditions: at 7°, 20° and 30°C in light-resistant containers. Under these conditions the time-course changes in a particle shape, pH, peroxide and free fatty acid were studied for 6 months. No time-course changes in the particle shape were observed in all of 4 products at the 3 different temperatures while pH value was decreased slightly with time at 30°C. No significant difference was observed in peroxide at any of the temperatures, but free fatty acid concentration was apparently increased at 30°C. From these results, it seems that fat emulsions for intravenous injection is recommended to be kept in a cold place.

Keywords—fat emulsion; stability; time-course change; temperature; peroxide; free fatty acid

はじめに

現在, わが国で市販されている静注用脂肪乳剤は, 表1に示すように大豆油を大豆リン脂質で乳化した製品Aと, 大豆油を卵黄リン脂質で乳化した製品B, C, Dの4種類である。一般に脂肪乳剤は低温に保存すれば長期間安定であり, 粒子の粗大化などが見られないことが報告されているが,¹⁾ これら4製品の保存温度などの貯法条件が, その組成が類似しているにもかかわらず異なっている。そこで今回, これら製剤の貯法の違いが薬品の品質にどのような影響をもたらすかについて, 種々の保存条件下で経時的に安定性を検討した。

試験方法

市販静注用脂肪乳剤4種(A, B, C, D)を, 7°Cしゃ光, 20°Cしゃ光, 30°Cしゃ光の3条件下に保存し,

それぞれ(1)粒子形成, (2)pH, (3)過酸化物質, (4)遊離脂肪酸の4項目について1カ月ごとに6カ月間検討を行った。規格範囲はB社社内規格を用い, pHは6.5~8.5, 過酸化物質は0.5mEq/l以下, 遊離脂肪酸は2.0mEq/l以下とした。なお, 試料とした製品はいずれも製造後6カ月以内のものである。

1. 粒子形状

試料0.05mlを墨汁5mlに気泡をつくらないように混合し, スライドグラスに混合液を, 別のスライドグラスには対照として墨汁のみを載せ, カバーグラスで薄層塗抹標本を作り自然乾燥して1500倍で鏡検を行った。結果は実測値を100個数えたものとして補正した数値で示した。

2. pH

試料約20mlをとり, 第十改正日本薬局方に定めるpH測定法に従い測定した。

3. 過酸化物質

試料4mlを正確にとり, 氷酢酸・クロロホルム混液(3:2)30mlを加え, 静かに振りまぜて溶解させる。飽和ヨウ化カリウム溶液1mlを加え, 正確に1分間振り混ぜる。次に水30mlを加え, はげしく振り混ぜ, さら

^{*1} 日本病院薬剤師会関東ブロック第12回学術大会(茨城, 1982年8月)で発表。

^{*2} 茨城県新治郡桜村天久保2丁目1-1; 1-1, Amakubo 2-chome, Sakura-mura, Niihari-gun, Ibaraki, 305 Japan

にデンプン試液 1 ml を加え、はげしく振り混ぜながら青色が脱色するまで 0.01N チオ硫酸ナトリウムで滴定した。別に水 4 ml を用い同様に操作して空試験を行った。試験は、炭酸ガスを通じて溶媒内および器内の空気を置換して実施した。

4. 遊離脂肪酸²⁾

試料 1 ml を正確にとり、1N 硫酸・イソプロパノール

・n-ヘプタン混液 (1:40:10) 5 ml を加えて 1 分間振り混ぜる。10 分間放置後、n-ヘプタン 3 ml と水 3 ml を加え、よく混合し、15 分間静置したのち上層の 3 ml をとり、ナイルブルー溶液 1 ml を加え、窒素ガスを通じながら 0.018 N 水酸化ナトリウム溶液で滴定した。標準線を作成して、滴定液の消費量から遊離脂肪酸当量を求めた。

表 1. 添付文書による各試料の比較

試料	組 成 (W/V%)			pH	貯 法	有 効 期 間
	脂 肪	乳 化 剤	等張化剤			
A	グ イ ズ 油 (10.0)	精製 ダイズレシチン (1.2)	濃グリセリン (2.5)	7.0~8.0	2~8℃ 冷 所 保 存	18カ月
B	グ イ ズ 油 (10.0)	精製 卵黄レシチン (1.2)	注射用 グリセリン (2.5)	7.8±0.5	しゃ光 25℃以下 禁 凍 結	18カ月 瓶ラベルに記載
C	グ イ ズ 油 (10.0)	卵黄 リ ン 脂 質 (1.2)	濃グリセリン (2.5)	6.5~8.0	冷暗所(~15℃) (現在は室温) 禁 凍 結	瓶ラベル表示の使用 期限内に使用
D	グ イ ズ 油 (10.0)	精製 卵黄レシチン (1.2)	注射用 グリセリン (2.5)	6.5~8.5	2~8℃ 暗 所	18カ月 瓶ラベル表示の使用 期限内に使用

表 2. 各保存条件における粒子径の変化

(数字は粒子100個中の個数)

試料 Lot.	経過月数 保存条件 粒子径(μ)	開 始		1 カ月		2 カ月		3 カ月		4 カ月		5 カ月		6 カ月	
		1~2	2<	1~2	2<	1~2	2<	1~2	2<	1~2	2<	1~2	2<	1~2	2<
A 社 GF30A3	7°			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20°	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30°			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B 社 015GE	7°			0	0	0	0	5	0	1	0	2	0	1	0
	20°	0	0	0	0	0	0	6	1	3	0	1	0	1	0
	30°			0	0	0	0	3	0	1	0	1	0	1	0
C 社 0249	7°			1	0	0	0	0	0	2	0	1	0	2	0
	20°	1	0	0	0	0	0	3	0	1	0	2	0	1	0
	30°			1	0	2	0	2	0	0	0	2	0	2	0
D 社 1910352	7°			1	0	0	0	5	0	1	0	2	0	4	0
	20°	1	0	0	0	0	0	5	0	1	0	2	0	1	0
	30°			1	0	1	0	5	0	4	0	3	0	2	0

結 果

1. 粒子形状

表2に、試料4種の各保存条件における粒子径の変化を示した。試料Aは、試験開始時においてすべての粒子が 0.5μ 以下であり粒子形状も均一であった。また、6カ月後においてもいずれの条件下でも変化はみられなかった。試料Bは、2カ月目までは 1μ 以上の粒子はみられなかったが、3カ月目以後は 1μ 以上の粒子が観察された。しかし、温度によるとみられる影響はなかった。試料C、Dは、試験開始時ですでに $1\sim 2\mu$ の粒子がみられたが、経時的には脂肪粒子の合一による大型化や、保存条件による影響はみられなかった。

2. pH, 過酸化物質, 遊離脂肪酸

図1に試料Aの各試験結果を示した。pH はいずれの条件においても $7.2\sim 7.8$ の範囲内にあり、温度による影響はわずかであった。過酸化物質は、 7°C の試料で4カ月目に規格範囲を超えたが、他の保存条件ではいずれも規格範囲内であった。遊離脂肪酸は 30°C で若干増加傾向がみられたが、 7°C 、 20°C では増加はみられなかった。

図2に試料Bの各試験結果を示した。pH は 7°C 、 30°C で1カ月目、 20°C で2カ月目から規格範囲以下と

なり、6カ月目では 7° 、 20° 、 30°C でそれぞれ 6.2 、 6.0 、 5.4 となり、保存温度が高くなるに従って pH の低下が大きく、保存条件の影響を強く受けた。過酸化物質は 20°C 、 30°C では3カ月目、 7°C では4カ月目より規格範囲を超え、6カ月目にはいずれも約 0.7mEq/l となった。このように、過酸化物質の経時変化は大きく、保存温度にほとんど無関係に上昇がみられた。遊離脂肪酸は 7°C 、 20°C と保存温度が高くなるに従ってわずかに上昇し、 30°C では3カ月目で 2.19mEq/l 、6カ月目で 4.45mEq/l となり、3カ月目以降急激に増加した。

図3に試料Cの各試験結果を示した。pH は $6.8\sim 7.6$ の範囲にあり、温度による影響はほとんど認められなかった。過酸化物質も温度による影響はみられず、いずれの条件下でも $0.05\sim 0.19\text{mEq/l}$ と、他の3試料に比べ非常に小さな値を示した。遊離脂肪酸は、保存条件に関係なく全体的に高い値を示し、 7°C 、 20°C では変化はほとんどみられなかったが、 30°C では2カ月目で規格範囲を超え、6カ月目では 3.45mEq/l となった。

図4に試料Dの各試験結果を示した。試料Dは試料Cの経時変化とよく似た結果となった。各保存条件で、pH は $6.9\sim 7.8$ の範囲にあり温度による影響はわずかであった。過酸化物質は $0.1\sim 0.4\text{mEq/l}$ の範囲にあり、温度による影響はみられなかった。遊離脂肪酸は 7°C 、

図 1. 各保存条件における試料Aの試験結果

図 2. 各保存条件における試料Bの試験結果

図 3. 各保存条件における試料Cの試験結果

図 4. 各保存条件における試料Dの試験結果

20°Cでは変化はほとんどみられなかったが、30°Cの2ヵ月目で規格範囲を超え、6ヵ月目では3.09mEq/lとなった。

考 察

一般に、脂肪の変質については主として空気酸化による酸敗現象が問題となる。この際、不飽和脂肪酸における過酸化物質などの種々の物質の生成をみることが知られているが、⁸⁾ 本試験ではその中で過酸化物質、遊離脂肪酸、それに付随して変化するpHを測定することによりその程度を判定した。

Breinlich⁴⁾の報告では、大豆油と卵黄レシチンの組み合わせが最も過酸化物質の発生が少少ないとしているが、本試験では製品Aと製品B、C、Dの間に有意差はみられなかった。

静注用脂肪乳剤は、酸化を防ぐ目的でバイアルびんの空間が窒素置換されている。製品A、C、Dでは過酸化物質の増加がみられず、製品Bでは増加がみられたが、製剤の各社工程の違いなどもその一原因と考えられる。また、静注用脂肪乳剤は、乳化粒子が均一で毛細血管につまらない大きさであることが必須であるが、その粒子の大きさは一般に1μ以下であることが望ましいといわれている。^{5,6)} 佐藤⁷⁾は、4μ以上の脂肪粒子による肺塞

栓を報告している。製品B、C、Dは1μ以上の粒子がみられたが、3μ以上の粒子は観察されず、肺塞栓などの副作用の発現は問題がないと考える。しかし日笠⁸⁻¹⁰⁾は、腸管に吸収された脂肪が循環系へ入る際のカイロミクロンの大きさから、0.5μ以下であることを主張している。このことから考えると、粒子径のきわめて小さな製品Aが、静注用脂肪乳剤としてはより安全な乳化状態であるといえる。

遊離脂肪酸は、各試料とも規格値に近い比較的高い値となったが、これは測定法としてDoleの方法を用いたために試料中のリン脂質の影響が現れ、このようになったと考えられる。しかし、明らかに遊離脂肪酸は各試料共に30°C保存の場合増加し、経時変化がみられた。4試料のうち製品Aは他に比べて各試験結果でよい値を示し、粒子径も非常に小さく均一で、乳化剤としては大豆レシチンがすぐれているという結果となった。しかし、Schuberth¹¹⁾は、異なる油脂、乳化剤および溶媒の組み合わせ実験で、乳化剤では大豆リン脂質を用いた乳剤が人間に最も強い反応を示すことを報告しており、副作用軽減のために大豆レシチンに水素を添加するなども行われているが、大豆リン脂質の副作用の問題は、今後の臨床上の評価を待たねばならない問題であろう。

ま と め

今回、実験に用いた静注用脂肪乳剤4製品の保存温度は、2~8°C、25°C以下および15°C以下（現在は室温）と規定されている。実験結果は粒子形状、pH、過酸化物質、遊離脂肪酸ともに、いずれの試験条件でも比較的安定な製品もあったが、保存温度が高くなることと保存期間が長くなることによって、一部の製品では遊離脂肪酸の変化がみられ規格範囲を超えた。また、pH、過酸化物質の経時変化のみられる製品もあった。

静注用脂肪乳剤の保存条件は、製剤内容、製剤工程などの違いにより必ずしも統一されるものではないが、高温保存では品質の劣化がみられ、より高い安全性を必要とする医薬品として問題があり、各社の規定する貯法は参考とし、できるだけ冷所に保管することが望ましいと考える。

文 献

- 1) Häkanson, I.: Acta Chem. Scand., 20 (8), 2267 (1966).
- 2) Dole, V. P.: J. Clin. Invest., 35, 150 (1956).
- 3) 日本薬学会編: “衛生試験法注解,” 1973, p.114.
- 4) Breinlich, J.: Die Krankenhaus Apotheke, 14, 11 (1964).
- 5) Frazer, A. C. & Walsh, V. G.: J. Pharmacol. & Exper. Therap., 67, 476 (1939).
- 6) Holt, L. E. Jr., Tidwell, H. C. & Scott, T. F. M.: J. Pediatr., 6, 151 (1935).
- 7) Sato, G.: Tohoku J. Exper. Med., 18, 120 (1931).
- 8) 日笠頼則: 最新医学, 13, 2278 (1958).
- 9) 日笠頼則: 最新医学, 13, 2586 (1958).
- 10) 日笠頼則: 最新医学, 13, 2954 (1958).
- 11) Schuberth, O., Wretling, A.: Acta Chir. Scand. Suppl., 278, 3 (1961).

植物性アルカロイド製剤

セファランチン

【健保適用】

- 《作 用》 生体膜の安定化
肥満細胞からのヒスタミン遊離の抑制
脂質過酸化反応の抑制
免疫機能の促進
- 《適応症》 白血球減少症
円形脱毛症／斑状性脱毛症
滲出性中耳カタル
気管支喘息
胃炎／胃酸過多症／胃・十二指腸潰瘍
糖尿病
蜂咬傷

化研生薬株式会社

本 社 東京都三鷹市下連雀3-37-10 電話 0422(44)0108
東京営業所 東京都三鷹市下連雀3-32-4 (グリーンビル) 電話 0422(48)4981
大阪営業所 大阪市東区瓦町2-55三和ビル 電話 06(234)3916