脂肪乳剤と高カロリー輸液剤との配合変化 (第3報)

山岡桂子, 中島康雄, 沖永莊一, 長谷部正晴*¹, 大島博文,
竹井征夫, 島津忠寿*²

帝京大学医学部附属病院薬剤部*¹

日本化薬株式会社総合研究所*²

Variation by Combination of Hyperalimentation with Fat Emulsion (3)

KEIKO YAMAOKA, YASUO NAKAJIMA, SHOICHI OKINAGA, MASAHARU
HASEBE*¹, HIROHUMI OHATA, YUKIO TAKEI, TADASHI SHIMAZU*²

Department of Pharmacy, Teikyo University Hospital*¹

Pharmaceutical Division Research Laboratories Nippon Kayaku Company*²

(Received March 13, 1987)

The stability of vitamin C (VC) in hyperalimentation fluids with a fat emulsion combination was studied. The total VC content when dehydroascorbic acid was reduced to ascorbic acid and the ascorbic acid content without the reduction process were determined by high-performance liquid chromatography.

Measurements were performed serially while the samples were stored with or without light shielding under a 500 lux fluorescent light or in a cool, dark place. The total VC residue was more than 90% after 12 hours without light shielding and after 24 hours with light shielding. The stability was adequate even after 7 days when the samples were stored in a cool, dark place.

Keywords—ascorbic acid; dehydroascorbic acid; fat emulsion; intravenous hyperalimentation; high-performance liquid chromatography

緒 言

著者らは高カロリー輸液剤 (以下, IVH 液) と脂肪乳剤との配合後の安定性について種々の検討を重ねてきた。IVH 液と脂肪乳剤との配合により, 経時的にクリアリングや油滴分離などの乳剤の破壊が起きるが, この配合液に IVH 用総合ビタミン剤を加えると, 乳剤の破壊が抑制され実用上安定な状態で維持されることをこれまでに確認してきた。この乳剤の安定化には脂溶性ビタミン剤に含まれる可溶化剤が関与していることもわかった^{1,2)}。

さらに, この脂肪乳剤配合 IVH 液ではビタミン C (VC) を除く他のビタミン類は遮光カバー装着時におい

て, 蛍光灯1000ルクス, 室温72時間保存後でもほとんど含量の低下が起らず, また糖, アミノ酸についてもメイラード反応など心配される配合変化や含量低下も起こらないことを確かめた。ただし, VC だけが配合72時間後で50%以下の残存率となった。Fig. 1に示したように, VC は水溶液中で不安定で還元型のアスコルビン酸

Fig. 1. Oxidation and Reduction of Vitamin C

*¹ 東京都板橋区加賀 2 丁目11-1; 11-1, Kaga 2-chome, Itabashi-ku, Tokyo, 173 Japan

*² 東京都北区志茂 3 丁目31-12; 31-12, Shimo 3-chome, Kita-ku, Tokyo, 115 Japan

(AsA) から酸化型のデヒドロアスコルビン酸 (DAsA) に変化し、さらに加水分解によりジケトグルン酸へと変化していくことが知られている。

このうち DAsA は AsA と同等の生理活性を有しているが、これまで DAsA 量の測定を行っていないため、VC の残存率は AsA 量のみの残存率を測定したに過ぎない³⁻⁵⁾。

そこで今回、AsA の量とさらに DAsA を還元して総 AsA としての量を高速液体クロマトグラフ法 (HPLC) により測定し、DAsA を含む VC の安定性について検討した。

実験方法

1. 試料

実験に用いた輸液は、高カロリー輸液用基本液ハイカリック液 2 号 700ml (Lot No. 840716HD, テルモ)、総合アミノ酸製剤プロテアミン 12X 200ml (Lot No. 59181, 田辺製薬)、静注用脂肪乳剤イントラリポス 250ml (Lot No. MC-041, ミドリ十字) である。高カロリー輸液用総合ビタミン剤としてネオラミン・マルチ (Lot No. T-008, 日本化薬) を使用した。なお、ネオラミン・マルチ 1 組中には AsA が 100mg 含まれている。

2. 測定装置

VC 量の測定は HPLC により行った。その条件は、Nucleosil-NH₂ カラムを装着した日立 638 型を用い、移動相はアセトニトリル-0.1%硫酸カリウム水溶液 (1:1) を用い、流速を 0.9ml/min とした。オートサンプラーは協和精密 KSST-106 型を使用し、自動積分計に島津

C-R2AX 型を用い、ピーク面積を求めた。

3. 試料調製及び保存条件

ハイカリック液 2 号 700ml にプロテアミン 12X 300 ml を配合し、ネオラミン・マルチ 1 組を注入したものを脂肪乳剤非配合試料とし、これにイントラリポス 100 ml を加えたものを脂肪乳剤配合試料とした。

それぞれの試料を室温蛍光灯 500 ルクスで遮光カバー装着、遮光カバーなしおよび冷暗所の 3 条件下で保存し、調製直後、6 時間後、12 時間後、24 時間後、48 時間後にサンプリングを行った。なお、冷暗所 (冷蔵庫 4°±1°C) に保存したものは 7 日目にもサンプリングした。

4. DAsA 及び AsA の測定方法

DAsA は UV 波長 210nm に吸収のピークを持っているが、今回設定した輸液中ではアミノ酸のピークと重なってしまい、210nm での測定は困難であった。そのため UV 波長 265nm で測定することにした⁶⁾。

サンプリングした試料は還元処理をしないで AsA 量のみを測る AsA 測定系と、DAsA を還元して AsA として測る総 VC 測定系に分けた。AsA 測定系は、AsA の分解を防ぐため抗酸化剤 5% HPO₃ で希釈し HPLC で測定した。脂肪乳剤配合試料はカラムの劣化を防ぐため Sep-pak C₁₈ カートリッジで前処理を行った後測定した⁷⁾。

DAsA の還元は、pH 7.4 リン酸緩衝液中、DAsA 0.1 mg に対し還元剤 Dithiothreitol (DTT) を 1mg の割合で添加して行った。なお、この方法による還元率を DAsA 試薬を用いて検討した結果、ほぼ 100% であることを確認した。総 VC 測定系は DTT を用いて還元処理

AsA measurement system

Total VC measurement system

Fig. 2. Procedure Determination of Vitamin C

した後, AsA 測定系に準じた前処理を行った。

これらの前処理操作を Fig. 2 に示した。

結果と考察

1. 脂肪乳剤非配合 IVH 液中の VC の安定性

Table 1 に室温蛍光灯 500 ルクス光照射下の遮光カバー装着及び非装着時の脂肪乳剤非配合試料中の VC 残存率を示した。また, これをグラフにして Fig. 3 に示した。

遮光保存24時間後の試料では, 総 VC 残存率が約93%であり, AsA 残存率は約72%であった。48時間後では総 VC 残存率は74%で AsA 残存率は44%となり, AsA から DAsA への酸化が進んでいることがわかった。

非遮光保存24時間後の総 VC 残存率は75%であり, AsA 残存率は20%となった。48時間後では総 VC 残存率は45%と半減し, AsA 残存率は0%となった。

2. 脂肪乳剤配合 IVH 液中の VC の安定性

Table 2 に室温蛍光灯 500 ルクス光照射下の遮光カバー装着及び非装着時の脂肪乳剤配合試料中の VC 残存率

を示した。また, これをグラフにして Fig. 4 に示した。遮光保存24時間後での総 VC 残存率は97%, AsA 残存率は81%であった。48時間後では総 VC 残存率は88%, AsA 残存率は58%となった。

非遮光保存24時間後では総 VC 残存率は83%であったが, AsA 残存率は27%となり, 48時間後では総 VC 残存率は48%で AsA 残存率は0%となった。

脂肪乳剤配合試料は, 非配合試料に比べ総 VC 残存率, AsA 残存率とも常に多少高い値を示した。これは脂肪乳剤の配合が遮光効果をもたらしていると考えられる。

Fig. 5 に脂肪乳剤配合試料の非遮光保存24時間後の AsA 測定系と総 VC 測定系のクロマトグラムを示した。ともに AsA のピークが約7分の位置に出ている。

冷暗所保存の試料は配合7日目まで測定したが, 脂肪乳剤配合, 非配合試料ともに総 VC 残存率では95%以上であり, AsA 残存率でも90%以上とかなり安定であった。

Table 1. Survival Rate of Vitamin C in IVH under Fluorescent Light (500lux)

	Sample	Time				
		0 hr	6 hr	12hr	24hr	48hr
Exposure to fluorescent light	Total VC	100%	98.4%	92.8%	75.9%	45.0%
	AsA	100	73.5	53.6	18.9	0
	DAsA	0	24.9	39.2	57.0	45.0
With light-registant cover	Total VC	100	101.0	100.7	93.3	74.3
	AsA	100	95.2	89.7	72.3	43.8
	DAsA	0	5.8	11.0	21.0	30.5

Fig. 3. Stability of Vitamin C in IVH under Fluorescent Light (500lux)

Table 2. Survival Rate of Vitamin C in IVH with Fat Emulsion under Fluorescent Light (500lux)

	Time Sample	0 hr	6 hr	12hr	24hr	48hr
Exposure to fluorescent light	Total VC	100%	101.1%	96.8%	83.2%	48.4%
	AsA	100	82.6	66.7	26.8	0
	DAsA	0	18.5	30.1	56.4	48.4
With light- registant cover	Total VC	100	99.9	99.4	97.1	88.0
	AsA	100	94.4	90.4	81.1	57.9
	DAsA	0	5.5	9.0	16.1	30.1

Fig. 4. Stability of Vitamin C in IVH with Fat Emulsion under Fluorescent Light (500lux)

Fig. 5. Chromatograms of the Sample after Storage for 24 hr at Room Temperature with Light-registant Cover

結 論

高カロリー輸液中の AsA は光により容易に酸化され分解されていく。しかし DAsA を含めた総 VC の輸液中の残存率は、非遮光保存で12時間、遮光保存で24時間までは、90%以上であり、安定性が保たれているといえる。また、冷暗所保存では7日後でも十分安定であった。このことは Home Hyperalimentation など輸液剤を数日分まとめて調製しても、保存方法に注意を払えば支障がないといえる。

脂肪乳剤と高カロリー輸液剤との配合では脂肪粒子の安定性に問題があったが、IVH用総合ビタミン剤の添加により安定化することがわかった。著者らは脂肪乳剤配合輸液中の糖、アミノ酸及び VC を除く他のビタミンは安定であることを既に確認しており、今回の VC の研究により、本実験の処方例では安定性の点で実用上支障がないことが確認された。

参 考 文 献

- 1) 山岡桂子, 中島康雄, 山岸義史, 小林国男, 長谷部正晴: JJSHP., 21, 19 (1985).
- 2) 山岡桂子, 中島康雄, 長谷部正晴, 冲永真奈恵, 土屋勝躬: 病院薬学, 12(6), 429 (1986).
- 3) 山岡桂子, 中島康雄, 山岸義史, 長谷部正晴, 峰下哲, 中村正明, 田中将雄, 竹井征夫, 島津忠寿: 薬剤学, 46, 222 (1986).
- 4) L.W. Doner, K.B. Hicks: Anal. Biochem., 115, 225 (1981).
- 5) 荒川信彦: “ビタミン学Ⅱ 水溶性ビタミン”, 日本ビタミン学会編, 東京, 化学同人, 1980.
- 6) P. Wimalasiri, R. B. H. Wills: J. Chromatogr., 256, 368 (1983).
- 7) J.W. Finley, E. Duang: J. Chromatogr., 207, 449 (1981).