無菌製剤処理化高カロリー輸液剤でのビタミンの 長期安定性に関する薬剤学的研究

八野芳巳, 山崎邦夫, 岩重秀二, 新田 剛, 古川佳也
国立大阪病院薬剤科*

Pharmaceutical Studies for Long-term Stability of Vitamins in Intravenous Hyperalimentation Solutions Prepared in Clean Room

YOSHIMI HACHINO, KUNIO YAMAZAKI, SHUJI IWASHIGE,
TSUYOSHI NITTA, and YOSHIYA HURUKAWA
Department of Pharmacy, Osaka National Hospital*

(Received May 23, 1988)

For the purpose of supply of intravenous hyperalimentation solutions (IVH) for home care, we examined long-term stability, especially vitamins B₁, B₂, C and A for two weeks to monitor changes in hospital coded prescription, IVH 1-5.

Decrease of vitamin B₁ was observed in IVH 1-4 with time. It was decreased by 27.0-40.5% on the 14th day, while in IVH 5 the concentration decreased to at 83.7%. Vitamine C showed the next largest decrease to 65.1% being retained two weeks in IVH 5. In IVH 1-4, on the other hand, it remained at 83.6-94.4%. Other two vitamins B₂ and A remained stable at the comparatively high level of 80.9-101.4% in each preparation.

From the results, it is seemed that if the constituents of IVH are given sufficient consideration, it would be possible to guarantee the long-term stability of IVH with vitamins in the index of vitamins B₁ and C.

Keywords—intravenous hyperalimentation (IVH); long-term stability of vitamins; vitamin B₁, B₂, C, A; home care

はじめに

高カロリー輸液剤 (IVH 製剤) は消化器疾患の外科処置等の術前術後栄養管理に不可欠な治療手段である¹⁾。現在はさらに IVH 製剤使用時の重篤な合併症, 主に敗血症を防止する上から, より高度な無菌製剤が必要とされ, 病院薬局において無菌調製が活発に実施されている^{2,3)}。また, 今後拡充される在宅療法⁴⁾ および特殊処方への迅速な対応の実現化を目的に IVH 製剤の約束処方による無菌調製業務の簡便化を計り, 薬学知識の有効活用が大きな課題になると考えられる⁵⁾。

この点から, 著者らはすでに IVH 製剤の調製におけ

る糖質製剤とアミノ酸製剤の基本混液について, その長期安定性を冷所, 室温および高温 (40°C) 保存における外観変化, 溶液 pH 変動および微生物汚染の点から検討し, 現在実施している無菌調製業務の技術面での有用性を確認している^{6,7)}。そこで今回は, IVH 製剤の在宅療法拡充時における投与設計に備え, 無菌調製した IVH 製剤中でのビタミンの冷所保存における長期安定性に関して薬剤学的に検討したので報告する。

実験方法

1. 試料の調製

下記薬剤を用い, 院内約束処方 (Table 1) に従い, 無菌室内のクリーンベンチ (HITACHI PCV-1303CFG3) 内で無菌調製した各製剤に高カロリー輸液用ビタミン製剤ソービタ® (扶桑薬品, 1号: 21703C, 2号: 21604

* 大阪市東区法円坂町2-1; 2-1, Hoenzaka-machi, Higashi-ku, Osaka-shi, 540 Japan

Table 1. Components of Hospital Coded Intravenous Hyperalimentations

Coded name	IVH 1A	IVH 1B	IVH 2	IVH 3	IVH 4	IVH 5
Prescription	A x1	B x1	C x2	D x2	A x2	E x3
	F x1	F x1	G x4	G x4	B x2	G x3
	H x1	H x1	I x1	I x1	F x4	I x1
	J x1				J x1	
Total volume (ml)	1100	1100	2000	2000	2400	2100
Calorie (Cal)	585.9	585.9	1642.0	1925.2	2343.7	992.7
NPC/N	164.7	164.7	87.8	107.3	164.7	65.9
Total N (g)	3.04	3.04	14.56	14.56	12.16	10.92
Amino acid (g)	21.3	21.3	90.9	90.9	85.1	68.4
pH	5.69	5.66	5.65	5.76	5.61	5.85
Na ⁺ (mEq)	46.8	46.8	126.0	189.0	187.2	142.5
K ⁺ (mEq)	15.0	15.0	54.0	54.0	60.0	30.0
Cl ⁻ (mEq)	46.6	37.6	138.0	207.0	168.4	147.0
Mg ⁺⁺ (mEq)	3.0	3.0	9.0	9.0	12.0	4.5
Ca ⁺⁺ (mEq)	8.0	--	9.0	9.0	16.0	--
P (mg)	--	3.6	363.0	354.0	7.2	--

A:Parental-A[®] B:Parental-B[®] C:Triparen[®]-1 D:Triparen[®]-2
 E:Physiosol[®]-3 F:Moripron[®] G:Proteamin[®]12X H:Distiled Water
 I:Sohvita J:Neolamin[®] Multi

C, 3号:21530C) およびネオラミン・マルチ[®] (日本化薬, 471080)を添加したものを試料とした。なお, IVH 1 (A, B), 4, 5の調製には高カロリー輸液用バッグ (川澄化学社製, 1L, 2L用)を用い, 一方, IVH 2, 3の調製は高カロリー輸液用製剤そのものの容器を用いた。

使用薬剤

- (A) パレメンタールA (森下, SJ02A, 400ml)
- (B) パレメンタールB (森下, SL28A, 400ml)
- (C) トリパレン1号 (大塚, 7H91, 600ml)
- (D) トリパレン2号 (大塚, 7H75, 600ml)
- (E) フィジオゾール3号 (ミドリ十字, 723GR, 500ml)
- (F) モリブロン (森下, SM02B, 200ml)
- (G) プロテアミン12X (田辺, 7Y186, 200ml)
- (H) 蒸留水 (扶桑, 21422A, 500ml)

各試料 (IVH 1(A, B)~5)の組成は Table 1に示すとおりである。

2. 試験条件および期間

調製した各試料を遮光し, 冷所 (4±1°C)に保存したあと, 1, 4, 7, 10, 14日後に各測定項目を規定の方法に従い実施した。

3. 測定項目および方法

外観: 外観色変化を肉眼で判別した。

溶液 pH: 日立-堀場 pH メーターで経時的に測定した。

ビタミン含量測定: 試料中もっとも不安定と考えられるビタミン B₁, B₂, C およびAの4種を指標⁹⁾に, 幸保らの方法に準じて各ビタミンの含量変化を追跡測定した⁹⁾。

実験結果

1. 外観および溶液 pH 変化結果

有色ビタミン由来による試料の黄色澄明は経時の変化を示さなかった。一方, 試料の溶液 pH は初期値が5.61~5.85 (Table 1)であるが, 14日後では pH 5.54~5.76とわずかに酸性側へ移行した。

2. ビタミン含量変化結果

Fig. 1 に示したように, ビタミン B₁がもっとも著しい変化を示した。しかし, IVH 5では14日後でも83.7%残存していた。一方, IVH 1 (A)~4では27.0~54.9%の残存率であった。次に変化の認められたのはビタミン Cで, IVH 5で最も顕著で14日後で65.1%, IVH 1 (A)

Fig.1. Long-term Stability of Vitamins in Intravenous Hyperalimentation Solutions after Keeping in Refrigerator

V.B ₁ : Thiamine hydrochloride	closed triangles : IVH 1A
V.B ₂ : Riboflavine phosphate	open squares : IVH 2
V.C : Ascorbic acid	closed squares : IVH 3
V.A : Retinol parmitate	open circles : IVH 4
	closed circles : IVH 5

～4 では83.6～94.4%の残存率であった。これに対し、ビタミン B₂ と A はほとんど経時変化は認められず、ビタミン B₂ では、14日後の残存率が91.5～97.4%、ビタミン A のそれは、80.9～101.4% と比較的安定であった。

考 察

メイラード反応は高カロリー輸液調製時の糖質とアミノ酸の化学反応変化に由来することは従来より報告され、外観の変化の指標として意義深いものである³⁾。著者らは以前より検討を重ね、5種の院内約束処方製剤 (Table 1) の保存には冷所が適していることを確認している⁷⁾。今回は、冷所保存における添加ビタミン由来黄色澄明の外観変化および溶液 pH の変化を2週間にわたり追跡観測したが、共に大きな変化は認められなかった。

一方、高カロリー輸液中でのビタミン B₁, B₂, C, A の4種を指標に、添加後1, 4, 7, 10, 14日後の残存含有量を測定した (Fig. 1)。ビタミン B₁ が著しい経時変化を示したが、IVH 5 では14日後でも 83.7% 残存していた。また、IVH 1 から IVH 4 の4種では27.0～54.9%の残存率であった。ビタミン B₁ の分解原因にはすでに報告のあるアミノ酸製剤に含まれる亜硫酸ナトリウムおよび溶液 pH の影響^{8,9)} は少なく、むしろ糖質・電解質製剤の組成にその要因があるものと推察される。ちなみに、ビタミン B₁ の経時変化が最も小さかった IVH 5 においては、その組成に Ca²⁺ と HPO₄⁻ の2成分が含まれていない点は今後さらに検討する必要があると考えている。これに反し、ビタミン C の経時変化は IVH 5 で顕著で、14日後で65.1%、IVH 1 から IVH 4 では83.6～

94.4%の残存率であった。これらビタミン B₁, ビタミン C が経時変化するのにに対し、ビタミン B₂ およびビタミン A は14日後においても90%前後の残存率を示した。

以上の結果から、ビタミン添加 IVH 製剤の使用期間は遮光し、冷所保存で3日間が妥当と考えられる⁶⁾。ちなみに、3日目における各ビタミンの残存率は Fig. 1 の結果から最も不安定なビタミン B₁ で80%以上、ビタミン B₂, C, A では90%以上の残存が推計される。また、ビタミン B₁ の溶液中での安定化を工夫すれば、ビタミン添加 IVH 製剤の長期使用が可能となり、在宅療法への対応も含め、IVH 製剤の無菌製剤処理化の今後の展開に拡がりが出るものと考えられる。

文 献

- 1) 標葉隆三郎, 森 昌造: 総合臨床, 37, 299～301 (1988).
- 2) 保険発92, 昭和60年10月1日
- 3) 笠原伸元: “薬物療法と薬剤師Ⅲ”, p.81, 1986, 日本薬剤師会・日本病院薬剤師会編
- 4) 高木洋治, 岡田 正: JJPEN, 7, 825～832 (1986).
- 5) 小嶋佳代子, 前田 豊, 服部順一, 一柳千里, 南波勝栄, 三浦康彦, 塩見武雄: JJSH, 23, 1263～1266 (1987).
- 6) 八野芳己: 昭和62年度薬剤科長管理研修会テキスト, p.120, 1987, 厚生省保健医療局国立病院課・国立療養所課編
- 7) 和田恭一, 岩重秀二, 山崎邦夫, 八野芳己, 新田剛, 古川佳也: JJSH (印刷中)
- 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, 2014～2025 (1980).
- 9) 幸保文治, 横山俊夫, 佐藤英弘: 医薬ジャーナル, 23, 1023～1034 (1987).