

アスコルビン酸注射液 500mg 「ツルハラ」
(日本薬局方 アスコルビン酸注射液)
の配合変化に関する資料

鶴原製薬株式会社

ビタミン C 製剤

●アスコルビン酸 ascorbic acid

〔性状〕 アスコルビン酸 1g は、約 3~4mL の水に溶け、5%水溶液は pH2.2~2.5 を呈する。PKa は 4.17 と 11.57 である。分子中に ($\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$) をもつことを特徴とし、水溶液が酸性を呈するのは 3 位の炭素の -OH の水素原子が容易にプロトンとして遊離し、酸としての性質を示すが、2 位の -OH の示す酸としての性質は極めて微弱である。

アスコルビン酸の注射液は 3 位の -OH を -ONa に中和したもので、pH は 5.6~7.4 となり痛みの減少や、安定性が増すという。

アスコルビン酸ナトリウムは 25°C で 1g は約 1.3~1.6mL の水に溶け、1~10%水溶液は pH7.0~8.0 を示す。

メタ重亜硫酸ナトリウム sodium metabisulfite : 安定化作用は酸性になるに従い増大する。メタ重亜硫酸ナトリウム水溶液の自動分解は一般に緩徐であり 0.1%溶液よりも分解は速やかである (希薄液の方が分解は早い)。なお、0.03%亜硫酸水素ナトリウム (抗酸化剤) の添加では VC の残存率が極めて高いことも知られている。

塩酸システイン : 水にややとけやすく、水溶液は酸性を呈する。中性~弱アルカリ性で酸素によりシスチンに酸化される、弱い還元剤である。

チオグリコール酸 thioglycolic acid : 水、アルコール、エーテルや多くの有機溶媒に混合し、空气中で容易に酸化される。

〔安定性〕 pH の影響 : アスコルビン酸水溶液の最も安定な pH は 3~4、あるいは 6.0~6.5、中性付近といくつかの異なる報告があるが、強酸性、アルカリ性では安定性は減少するようである。

市販アスコルビン酸ナトリウム注射液 (500mg/2mL) を室温において蒸留水で 20mL、500mL に希釈し、塩酸、水酸化ナトリウムで pH1.0~13.0 に調整した 24 時間後の残存率は pH1~11 で 90%以上であるが、pH12 以上では着色と VC 残存率が低下し不安定になることが確認されている。また 5%ブドウ糖液中での VC は pH3.8~7.7 間において 24 時間安定であることも知られている。

酸素の影響 : アスコルビン酸は溶液中の溶存酸素により酸化される。その場合、pH4 以下なら定量的に酸化型アスコルビン酸となるが、pH がこれ以上のときはラクトン環が切れ蔞酸にまで分解する。またアスコルビン酸の安定度は酸素との接触面積や振盪頻度によっても影響を受けるといわれている。

光の影響 : 輸液中配合時のアスコルビン酸の光分解促進は VB₂、VB₆、VB₁₂ 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、アスコルビン酸の酸化分解が促進されると考えられるという。

金属イオン・TPN 輸液の影響 : VC は重金属イオン (Cu、Fe、Mn、Zn など)、クロロブタノール、サリチル酸ナトリウム、ニコチン酸、VB₂ などにより分解され、KCl はほとんど影響なく、NaCl は安定化作用があるという。また TPN 輸液中では Cu²⁺ による

触媒作用での分解が大きく(5 μ M程度で酸化触媒作用で分解されると考えられている)、鉄によりわずかに分解し、他の金属(Zn、Mn、I)(10 μ M程度では分解されない)はほとんど影響を及ぼさない。なお、Cu²⁺の触媒作用を阻害するものとして、システインおよびシスチンが知られており、それらを含むアミノ酸輸液は本品の分解率を低くすることができるという。例えば、TPN(バッグ)3L中にVC500mgを含む溶液の24時間後、Cu²⁺の添加のない場合は約10%、Cu²⁺を含む微量元素の存在するとき、2~3hrで40%失活したとの報告もある。

なお、室内散光(500Lux)下、TPN輸液(パレメンタールA—400mL+プロテアミン12—200mL)に微量元素溶液(Mn、Zn、Cu、I、Fe)を加えた水溶液中ではVCは経時的に不安定となり、6hr—89.3%、12hr—82.4%、24hr—73%となる。他のTPN輸液でも、ほぼ同様の結果が得られている。また低温においてはVCは比較的安定である。

〔吸着性〕 アスコルビン酸はPVC切片中、24hr放置でも吸着されないことも知られている。

〔配合性〕 本剤は還元性やキレート性が強いので配合変化を起こしやすく、その際本品の効力も低下する。強アルカリ溶液、酸化剤、重金属の塩などとの混合には注意を要する。

〔用法〕 皮、筋、静(100mg:1分以上の速度)

アスコルビン酸注射液 500mg「ツルハラ」を他の注射剤及び輸液と混合して使用する場合がありますため配合変化について検討し以下の結果を得た。

福嶋裕行・森潔共著の「注射剤の配合変化（富士プリント出版）」を参考にして試験した。

① 実験方法

アスコルビン酸注射液 500mg「ツルハラ」 2mL を各製品 1 アンプルに加え 6 時間後室温における外観、pH の変化を観察した。又、輸液を用い 3 剤配合試験も行った。

定量法はインドフェノール滴定法を用いた。

② 結果・考察

今回の配合変化試験の結果は以下のとおりであった。

また、特に変化の認められた配合は以下のとおりであった。

1. 2 剤配合ではペルサンチン注射液、ビスルボン注射液、注射用エフオーワイ、セファメジン、点滴静注用ミノマイシンで着色、沈澱等の変化が認められた。
2. ビタミンB₁₂を含む注射液と混合するときビタミンB₁₂の分解と思われる UV の変化が起こるために一般に配合禁忌とされている。
3. プリンペラン注射液での外観上変化は認められなかったが、メトクロプラミドの分解と思われる UV の変化があった。
4. 金属イオンを含む輸液中では少しずつアスコルビン酸の分解が認められた。
5. 3 剤配合でも点滴静注用ミノマイシンと輸液との配合で着色した。また、FAD 注射液 20mg（ツルハラ）、ブルタールとの配合でアスコルビン酸の分解が少し認められた。

以上の結果よりアスコルビン酸注射液 500mg「ツルハラ」は塩基性で着色や分解、また酸化剤、金属の塩、強酸等により分解等の変化を起こしやすいので注意を要する。

二 剤 配 合 結 果 (輸液)

配 合 メーカー名	薬 配合量	アスコルビン酸 注射液 500mg「ツ ルハラ」使用量	p H		配合変化
			0hr	6hr 後	
5%ブドウ糖 大塚	500mL	500mg 2mL	6.00	6.26	残存率 95%以上
生理食塩水 鶴原	500mL	〃	6.00	6.10	〃
強力モリアミン S-2 味の素ファルマ	200mL	〃	5.93	6.05	残存率 92%
20%マンニトール注 射液「日研」 日研	300mL	〃	6.90	6.82	残存率 95%以上
ラクテック注 大塚	500mL	〃	6.30	6.25	〃
ポタコール R 大塚	500mL	〃	5.20	5.29	〃
KN 補液 3A 大塚	500mL	〃	5.60	5.66	〃
マルトース 10 大塚	500mL	〃	6.00	6.12	〃
アミノレバン 大塚	500mL	〃	5.90	5.90	〃
ソリタ T2 号 清水一武田	500mL	〃	5.01	5.00	〃

二 剤 配 合 結 果

配 合 薬 メーカー名	配合量	アスコルビン酸 注射液 500mg「ツ ルハラ」使用量	p H		配合変化
			0hr	6hr 後	
ブスコパン注射液 日本ベーリンガー	20mg 1mL	500mg 2mL	7.10	7.43	変化なし
ジギラノゲン C 注射液 藤沢	0.4mg 2mL	〃	7.20	7.52	〃
0.5%ビタカンファー 三菱ウェルファーマ	0.5% 1mL	〃	7.10	7.16	〃
アミサリン注 第一製薬	200mg 2mL	〃	6.80	7.10	〃
インデラル注射液 2mg 住友化学	0.1% 3mL	〃	6.92	7.38	〃
ルネトロン注射液 三共	0.5mg 1mL	〃	7.12	7.43	〃
ペルサンチン注射液 日本ベーリンガー	10mg 2mL	〃	6.10	6.40	混合直後黄色 の沈殿
チスゲリン注射液 S 鶴原	250mg 2mL	〃	7.00	7.53	変化なし
ビスルボン注射液 日本ベーリンガー	4mg 2mL	〃	6.40	6.72	混合直後混濁し白 沈できる
ソルコセリル「注」 東菱	2mL	〃	7.10	7.40	変化なし
プリンペラン注射液 菱山ー藤沢	10mg 2mL	〃	6.98	7.35	外観上変化ないが UV に変化あり
ボスミン注 第一製薬	1mg 1mL	〃	7.00	7.60	変化なし
アリナミン F 武田	50mg 20mL	〃	5.50	5.65	変化なし
FAD 注射液 20m g (ツ ルハラ) 鶴原	20mg 2mL	〃	6.70	6.80	〃
ピドキサール注 10mg 中外	10mg 1mL	〃	6.75	7.00	〃

二 剤 配 合 結 果

配 合 薬 メーカー名	配合量	アスコルビン 酸注射液 500mg「ツルハ ラ」使用量	p H		配合変化
			0hr	6hr 後	
注射用エフォーワイ 小野	500mg 2mL	500mg 2mL	6.30	6.50	4hr 後ぐらいからわ ずかに濁ってくる
パルトックス S 注射液 鶴原	2mL	〃	5.60	5.80	変化なし
ブルタール 大日本=中外	40mg 10mL	〃	6.90	7.10	〃
シアノコバラミン注射液 (ツルハラ) 鶴原	1mg 1mL	〃	6.60	6.62	ビタミン B ₁₂ の分解 により UV が変化
セファメジン 藤沢	1g DW10mL	〃	7.00	7.02	変化なし
点滴静注用ミノマイシン 日本レダリー	100mg DW5mL	〃	5.20	5.51	10 分後混濁→沈殿

三 剤 配 合 結 果

配 合 薬 メーカー名	配合量	アスコルビン 酸注射液 500mg「ツル ハラ」使用 量	輸液名	全 量 mL(約)	p H		配合変化
					0hr	6hr 後	
ブルタール 大日本製薬	40mg 10mL	500mg 2mL	ソリタ T2 号	500	5.20	5.60	6 時間後 残存率約 90%
エフォーワイ 小野	100mg 10mL	〃	〃	〃	4.96	4.95	変化なし
FAD 注射液 20mg (ツル ハラ) 鶴原	20mg 2mL	〃	〃	〃	5.00	5.00	6 時間後 残存率約 92%
アリナミン F 武田	25mg 10mL	〃	〃	〃	5.02	5.04	変化なし
セファメジン 藤沢	1g	〃	〃	〃	5.19	5.22	〃
点滴静注用ミノマイシン 日本レダリー	100mg	〃	〃	〃	5.15	5.19	6 時間後着色



製造販売元

鶴原製薬株式会社

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号

文献請求先：鶴原製薬（株）医薬情報部学術課