

エタノールアミンオレート注の品質試験*¹

西川三喜男, 鈴木一市, 森田久代, 川影逸郎, 藤井喜一郎
 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部*²

Quality Test of Ethanolamine Oleate Injection*¹

MIKIO NISHIKAWA, KAZUICHI SUZUKI, HISAYO MORITA, ITSURO KAWAKAGE,
 KIICHIRO FUJII

Hospital Pharmacy, Hamamatsu University School of Medicine*²

(Received July 9, 1985)

Quality tests were made on two kinds of oleic acids as raw materials (OA), JIS extra pure reagent (OA-JIS) and guaranteed reagent with content of about 99% (OA-GR), which were used for the material of ethanolamine oleate injection (EO-*i*). Furthermore, the effect of the difference of OA on the quality of EO-*i* was studied.

The content of peroxide in OA-JIS was higher when it was stored at room temperature than in a cold place. Therefore, it is necessary to store OA-JIS in consideration not only of light and air but of temperature.

The pH of EO-*i* with OA-GR was same as that with OA-JIS, while the viscosity of EO-*i* with OA-GR was higher. EO-*i* with OA-GR remained colorless before and after sterilization, whereas in the case of OA-JIS, the pale yellow color became more intense by sterilization. Light and temperature had no effect on the stability of EO-*i*, e.g., production of peroxide, the content of oleic acid and pH.

Although the further comparative study on effectiveness and safety of OA-GR and OA-JIS as the sclerosing agent for esophageal varix is necessary, it is thought, from the above results, that the use of OA-GR is desirable in pharmaceutical aspect.

Keywords—ethanolamine oleate injection; quality test; oleic acid; content; peroxide; stability; esophageal varix; GC method

緒 言

Ethanolamine Oleate Injection (以下 EO-*i* と略) は英国薬局方 (以下 BP と略) に記載されており,¹⁾ 1950 年代にはすでに静脈瘤の硬化剤として使用されている²⁾ 長い歴史をもつ薬剤である。1970年代からは内視鏡の進歩に伴い食道静脈瘤の硬化剤として急速に用いられるようになった。^{3,4)} その品質や安定性に関する報告は少ないが、武田ら⁵⁾ は、冷暗所保存した場合窒素置換の有無に関係なく pH, 含量とも 8 週間変化はみられなかったと報告している。しかし製剤原料の品質に関する報告はな

く、特にオレイン酸原料 (以下 OA と略) は近年高純度のものが得られることから、その原料を選択する際には品質の検討が重要となる。そこで今回 2 種類の OA, すなわち JIS 一級品と含量約 99% の高純度品の品質を比較検討し、さらに OA の違いが EO-*i* の品質にどのような影響を及ぼすか検討した。安定性に関しては含量以外に脂肪酸の自動酸化の初期生成物質である過酸化物質 (以下 PO と略) を中心に評価した。

実 験 の 部

1. 試 薬

ガスクロマトグラフ法に用いる脂肪酸の標準品としてミリスチン酸, ステアリン酸, パルミチン酸 (以上シグマ社製, 含量約 99%), オレイン酸, リノール酸 (以上, 和光純薬製生化学用, 含量約 99%) を使用した。その他

*¹ 日本薬学会第 105 年会 (金沢, 1985 年 4 月) で発表。

*² 浜松市半田町 3600; 3600, Handa-cho, Hamamatsu-shi, 431-31 Japan

Table 1. Oleic Acid (OA) Used for Quality Test

Sample	Grade	Lot. No.	Container*2
A	JIS extra pure	PEJ 4049	500ml Bottle
A* ¹	JIS extra pure	LTJ 2338	500ml Bottle
B	JIS extra pure	3434	500ml Bottle
C	JIS extra pure	M3T 6875	500ml Bottle
D	Guaranteed reagent	TSQ 7549 ALF 7304	10g Ampul* ³

*¹ Stored for 20 months after opening the bottle*² Light resistant*³ Covered with black paper and stored at 2~10°C

Table 2. Composition of Ethanolamine Oleate Injection (EO-i)

Ethanolamine	0.91 g
Oleic acid	4.23 g
Benzyl alcohol	2 ml
Water for injection	to 100 ml

の試薬は特級を用いた。

2. 原料および試料の調製

1) オレイン酸原料: JIS 一級品は和光純薬 (A, A'), 片山化学 (B), 半井化学 (C) の3社4品目を用い, 高純度品は和光純薬製生化学用 (D) を用いた。ロット番号, 容器, 容量を Table 1 に示す。

2) EO-i の調製: BP に従い調製した。エタノールアミンは試薬一級を, ベンジルアルコールは試薬特級を用いた。処方方を Table 2 に示す。また Evans 社 (Greenford, Middlesex Lot No. B0644FA) の製品を品質評価の対照に用いた。

3. 脂肪酸の同定および定量

1) オレイン酸の定量

ガスクロマトグラフ法で測定した。OA 中の含量はその0.25%クロロホルム溶液を測定試料とし, EO-i 中の含量は, EO-i 1 ml に希塩酸 1 ml を加え混和後クロロホルム 20 ml で抽出し測定試料とした。次の条件で測定し, 定量は絶対検量線法で行った。装置: 日立 163 型, カラム: DEGS 5%+H₃PO₄ 1%, Uniport HP 60/80 1.5m×3mm i.d. Glass, カラム温度: 200°C, 試料導入部温度: 250°C, 窒素流量: 50 ml/min, 注入量: 2 μl

2) 原料中の脂肪酸の同定および定量

OA の 2.5% クロロホルム溶液を測定試料とし, ガス

クロマトグラフ法により同定および含量測定を行った。スタンダードには各脂肪酸の標準品の 0.125% クロロホルム溶液を用いた。測定条件はカラム温度を180°Cにした以外は前述と同じである。

4. 過酸化物の含有量の測定

OA はその約 1 g を精密に量り衛生試験法に準拠し測定した。また EO-i はその 50 ml を正確に量り希塩酸 4 ml を加えた後, クロロホルム 5 ml で3回抽出し, 全量 20 ml とした。その 10 ml を正確に量り酢酸 15 ml を加え混和し, 以下衛生試験法に準拠し測定した。

5. ヨウ素価測定

OA 約 0.3 g を精密に量り, 第十改正日本薬局方の油脂試験法に準拠し測定した。

6. pH 測定

日立-堀場 F-7DE 型デジタル pH メーターにて測定した。

7. 粘度測定

東京計器 BL 型粘度計にて測定した。ローターは BL アダプターを用い, 60rpm, 37°C で行った。

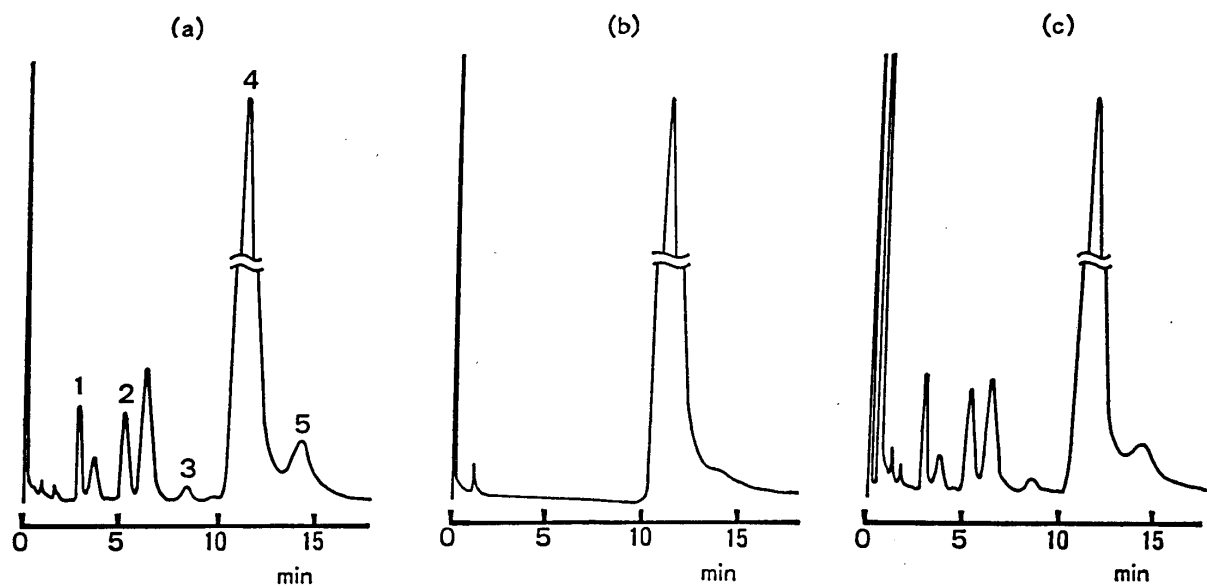
結果および考察

1. オレイン酸原料

1) 品質比較試験

OA の品質比較結果を Table 3 に示す。JIS 一級品 (A, A', B, C) では外観, ヨウ素価とも JIS で規定されており,⁶⁾ 試験結果はその範囲内であった。しかし JIS には規定されていないがオレイン酸の含量は65~70%と低かった。すなわち, オレイン酸以外に30%以上の混在物が含まれており, 注射剤の原料として使用するにはこの混在物を明らかにする必要があり, 主に混在していると思われる脂肪酸の同定, 含量測定を行った。Fig. 1(a) に JIS 一級品 A のクロマトグラムと各脂肪酸の保持時間および定量値を示し, Fig. 1(b) に高純度品 D のクロマトグラムを示した。D のピークからはほぼオレイン酸の単一成分と考えられるが, A では多数のピークが見られた。

また, 他の JIS 一級品も A と同様のクロマトグラムを示したことから, JIS 一級品中の成分はどのメーカーの原料でもほぼ同一であると考えられる。これらのピーク中, 同定および含量測定を行ったのはミリスチン酸, パルミチン酸, ステアリン酸, オレイン酸, リノール酸で, これらの脂肪酸の含量を合計すると約 80% であった。この中には飽和脂肪酸が約 10% 含まれている。食道静脈瘤の硬化剤としての飽和脂肪酸は不飽和脂肪酸より他臓器の栓塞, アレルギー等の副作用の発現率が高く毒

Fig. 1. Gas Chromatogram of (a) Sample A and (b) Sample D and (c) OA in EO-*i* of Evans

	Retention time (min)	Content (w/w%)
Peak 1 : Myristic acid	3.0	2.5
2 : Palmitic acid	5.3	5.6
3 : Stearic acid	8.3	1.5
4 : Oleic acid	11.3	69.9
5 : Linolic acid	14.1	1.9

性が強いといわれていることや,^{7,8)} 同定した脂肪酸以外の物質がかなり含有されており、この物質の安全性あるいは有効性が明確にされていないことから、薬剤学的にはオレイン酸の単一成分である高純度品を用いる方が良いと考える。しかし従来はほとんど一級品を原料とした製剤であるため、硬化剤としての評価は今後の臨床における成績が重要となろう。

次に Evans 社の EO-*i* 中の OA のクロマトグラムを Fig. 1(c) に示す。これは Fig. 1(a) と同様のクロマトグラムであり、また EO-*i* 中の OA のオレイン酸含量が66% (EO-*i* 中の OA の含量を4.23%とする) であることから、JIS 一級品と同程度の品質と考えられる。このことは OA に関する JIS⁹⁾ と BP¹⁰⁾ を比較すると、両方ともオレイン酸の含量の規定はなく、その他の項目は同様であることから明らかである。

2) 分割使用時の安定性と保存法

OA 中の PO の含有量を測定したところ A' のみ高い値を示した (Table 3)。A' 以外は開封直後に測定したが、A' は開封後 20 ヶ月間に 9 回分割使用しており、液量は容器の 2/3、保存は室温暗所であった。PO の量が増加した原因としてヘッドスペース、キャップ部からの酸素の透過、および温度の影響が考えられる。そこで JIS 一級品には保存条件に温度の規定はないが、温度の

Table 3. Results of Quality Test for OA

Sample	Appearance	Iodine value	Content (w/w%)	Peroxide (meq/kg)
A	Pale yellow	92.3	69.9	1.5
A'	Pale yellow	89.4	65.0	26.6
B	Pale yellow	85.9	65.8	2.6
C	Pale yellow	87.3	67.6	2.5
D	Colorless	90.0	100*	2.0

* Used for standard

Table 4. Effect of Temperature on the Stability of OA

Sample	Storage	Storage time (month)	Peroxide (meq/kg)
B	Room temp.	1	12.1
	Cold place	2	4.3
C	Room temp.	1	18.1
	Cold place	2	7.8

PO の生成への影響が大きいと考え検討した (Table 4)。B, C の原料はいずれも冷所 (4~6°C) と室温の暗所に

Table 5. Physical Properties of EO-*i*

OA	pH	Viscosity (cP)	Color
A	9.0	3.1	Pale yellow
D	9.1	4.8	Colorless

Table 6. Effect of Sterilization Time at 115°C on Peroxide of EO-*i*

OA	(meq/l)				
	Sterilization time (min)				
	0	5	10	20	40
A'	1.00	0.08	0.08	0.08	0.08
D	0.08	0.08	0.08	0.04	0.06

Table 7. Effect of Light and Temperature on the Stability of EO-*i*

OA	Storage		Peroxide (meq/l)		
			Time after preparation (month)		
	Light	Temp.	0	1	3
A	Dark	Cold* ²	0.10	0.08	0.08
	Dark	Room	0.10	0.15	0.11
	Under lamp* ¹	Room	0.10	0.24	0.11
D	Dark	Cold* ²	0.02	0.03	0.01
	Dark	Room	0.02	0.03	0.03
	Under lamp* ¹	Room	0.02	0.04	0.08

*¹ Under fluorescent lamp (1000 lux) *² 4~6°C

保存し、液量は 500ml ビンの 1/2 とした。その結果両者とも PO の量は室温 1 カ月後で高い値を示した。またヨウ素価、含量にはほとんど変化はなかった。JIS 一級品は 500ml 包装であり、通常は分割使用するため冷暗所に保存し、ヘッドスペースや使用期限を考慮して取扱う必要がある。なお、高純度品の D は褐色のアンブル容器で、黒色紙で外装してあり保存温度は 2~10°C と明記されている。また 1 アンブル 10g と少容量で分割使用しないため、安定性の検討は行わなかった。

2. オレイン酸原料と EO-*i* の関係

1) EO-*i* の理化学的特性

JIS 一級品と高純度品を用いたときの EO-*i* の理化学的特性の比較を行った (Table 5)。pH はほとんど同じであるが粘度は高純度品の方が高い。しかしこの程度の粘度の差は硬化療法の手技にほとんど影響を与えなかった。色は JIS 一級品では滅菌 (115°C, 30分) 後に淡黄色が濃くなり変化がみられたが、高純度品では滅菌前後とも無色であった。

2) EO-*i* 中の過酸化物の変化

Table 6 に EO-*i* の滅菌時間と PO の含有量の関係

を示した。なお PO の規格範囲として、新井ら⁹⁾が静注用脂肪乳剤中の PO の規格範囲とした 0.5 mEq/l 以下を採用した。滅菌前では OA 間で PO の含有量に差があっても 5 分以降では両方とも低い値となった。すなわち、自動酸化の初期生成物質である PO が 115°C の温度条件で、速やかに他の分解物に変化し、PO の含有量が減少していったと思われる。したがって滅菌直後では使用する OA 中の PO の含有量にかかわらず EO-*i* 中の PO はほとんど存在しなくなることから、PO による EO-*i* の品質試験を行う際には原料中の PO に関する試験が重要である。なお 40 分後においても pH、オレイン酸含量に変化はみられなかった。

次に EO-*i* の安定性に及ぼす温度、光の影響を検討した (Table 7)。その結果 JIS 一級品、高純度品とも 3 カ月間で温度、光による PO の生成量は低い値であった。また武田ら⁶⁾の報告と同様に 3 カ月後で含量、pH の変動はほとんどみられなかった。

結 論

1. JIS 一級品のオレイン酸含量は 65~70% と低く、

混在物の多いことが判明した。また混在物中に飽和脂肪酸が約10%含まれていた。

2. JIS 一級品を室温暗所保存した場合、冷暗所保存に比して PO の含有量が増大したため、JIS 一級品を分割使用する場合には温度、空気の影響を考慮して保存しなければならない。

3. JIS 一級品と高純度品を用いた場合の EO-i を比較すると、pH はほぼ同じであるが粘度、色に違いがみられた。

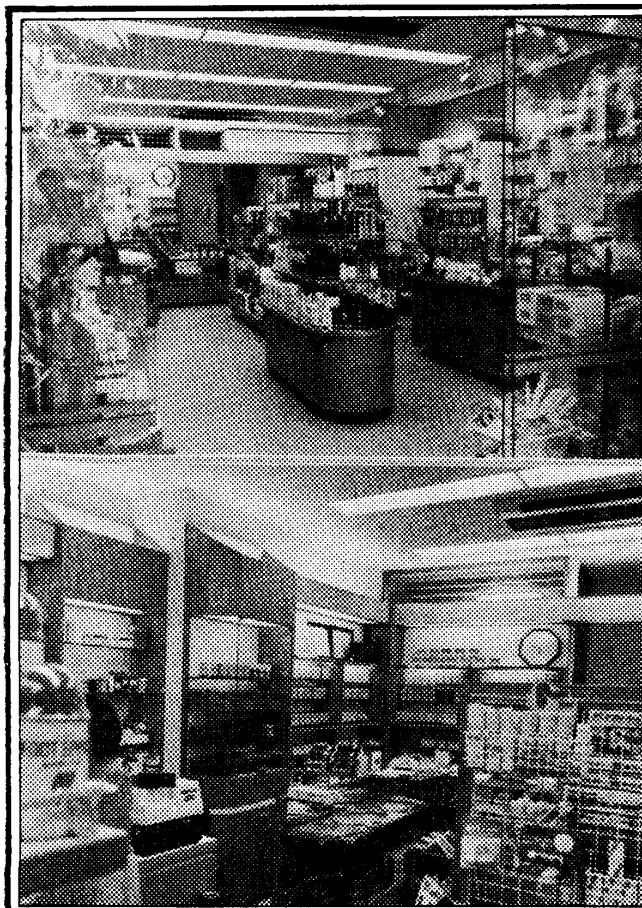
4. EO-i の滅菌直後では OA 中の PO の含有量の多少にかかわらず、PO の含有量は少なかった。また、EO-i の温度、光による PO の生成、オレイン酸含量、pH への影響は3カ月間で JIS 一級品、高純度品どちらの場合でもみられなかった。

5. 食道静脈瘤の硬化剤として JIS 一級品と高純度品のどちらが有効かつ安全かの臨床評価は今後の課題であるが、薬剤学的な面からは高純度品の使用が望ましいと

考える。

文 献

- 1) British Pharmacopoeia, 1980.
- 2) C.C.M. Watson : Br. Med. J., 1, 1481 (1958).
- 3) A.W. Clark, B.R.D. Macdougall, D. Westaby : Lancet, 2, 552 (1980).
- 4) 高瀬靖広, 中原朗 : Progress of Digestive Endoscopy, 13, 34 (1978).
- 5) 武田光志, 須賀肇, 家田重義, 吉野清高, 町島啓, 高瀬靖広, 岩崎洋治 : 病院薬学, 10, 35 (1984).
- 6) 武内次夫, 大野武男監修 : “試薬・工業 JIS 要覧,” 新日本法規出版, 1977.
- 7) W.E. Connor, J.C. Hoak, E.D. Warner : J. Clin. Invest., 42, 860 (1963).
- 8) 松田裕子, 金井弘一 : 消化器科, 1, 58 (1984).
- 9) 新井克明, 堀内学, 荻野雅資, 佐藤信一, 吉野清高, 町島啓 : 病院薬学, 10, 431 (1984).



店舗・建築

総合企画設計施工

株式 岡目屋
会社

一級建築士事務所

ナガシマ店舗デザイン室

(社)日本商環境設計家協会々員

東京都台東区下谷3丁目14番4号

〒110 TEL (872) 5174(代)

札幌営業所 南区澄川3条2-5-8

〒005 TEL (822) 8976(代)