

ビタミン K₂ シロップの調剤後の安定性

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*

Stability of Vitamin K₂ Syrup after Dispensing

MIKIO NISHIKAWA, KAZUICHI SUZUKI, HISAYO MORITA,

ITURO KAWAKAGE and KIICHIRO FUJII

Pharmacy of Hamamatsu University School of Medicine Hospital*

(Received January 16, 1986)

Vitamin K₂ (K₂) syrup has begun to be administered to newborn for prophylaxis of intracranial hemorrhage due to vitamin K deficiency. The stability of K₂ syrup (2 mg/ml) and its diluted solution (0.2 mg/ml) in a plastic bottle with or without an orange bag to exclude light was examined by micro high pressure liquid chromatography.

When light was excluded by the orange bag, regardless of a color of bottle, the concentration of K₂ and storage temperature, the residual rate of K₂ in an ophthalmic bottle (10ml) was more than 90% after 1 month under a fluorescent light (500 lux) shed for 10-12 hours per day. But when light was not excluded by the orange bag, K₂ decomposed to less than 40% and was somewhat more stable in a brown-colored bottle than in a colorless bottle, and in syrup than in its diluted solution. K₂ in a dispensing bottle (30ml) without a light-resistant cover decomposed to 76-85% in only 9 hours under fluorescent light.

Therefore, K₂ syrup and its diluted solution should be administered in light-excluding containers. Photodegradation of K₂ in the plastic bottle was inhibited when stored in an orange bag.

Keywords—vitamin K₂; photodegradation; oral administration; HPLC; plastic bottle

はじめに

乳児ビタミンK欠乏性出血症に対し静岡県では、ヘパラスチンテストによるスクリーニングを行い、もし異常であったらビタミンKを投与するという治療的投与、いわゆる静岡県方式¹⁾を採用し好成績を上げた。

一方、厚生省では昭和55年より研究班を結成しその予防対策を種々検討してきた。²⁻⁴⁾ その結果、昭和60年8月成熟新生児を対象としてビタミン K₂ のシロップ剤の予防的投与を行うという暫定案が出された。⁵⁾ これを受け当院では全成熟新生児に対し出生時、1週および4週に各々ケイツー® シロップ (以下 K₂ シロップと称す) 1 ml (ビタミン K₂ として 2 mg) を経口投与することになった。しかしこのシロップは高張液(浸透圧比約10)

であり新生児、特に出生直後では消化管障害の危険があるので10倍に希釈することが望ましい。⁶⁾ その場合、新生児に投与することから微生物汚染に注意して調製しなければならない。また出生後4週の投与を退院後の母親側に行ってもらう場合、光に不安定な K₂ の安定性が問題となる。^{6,7)}

そこで使用する容器の色や遮光袋などの包装形態が K₂ の安定性にどの程度寄与するか、また希釈した場合の安定性はどうか検討し若干の知見を得たので報告する。

実験の部

1. 試料

K₂ シロップ (エーザイ製, Lot No. H 590628) およびその10倍希釈液を用いた。また測定試料として10倍希釈液はそのまま、原液は10倍希釈してその1.0 μl を HPLC に注入した。

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

2. ビタミン K₂ の定量法

溶離液や試料量が少量でよく、手軽さや経済面を考慮してマイクロ HPLC 法で行った。装置：日本分光 FAMI-LIC-100N 型，カラム：Finepack SIL C₁₈-10 0.5mm i.d.×16cm テフロンチューブ，移動相：MeOH/H₂O (95/5)，流速：20μl/min，測定波長：254nm，試料量：1.0μl。

3. 包装材料

10ml 点眼容器（馬野化学製，材質：ポリプロピレン，本体色：無色，茶褐色），30ml 投薬びん（大島ガラス製，材質：ポリプロピレン，本体色：無色），遮光袋（馬野化学製，チャック付ポリ袋，本体色：橙色）

4. 保存条件

室温（20±3°C）蛍光灯下（約500ルクス，10～12時間照射/日），冷所（5±1°C）蛍光灯下（約500ルクス，24時間照射/日），冷暗所（5°C，遮光袋/缶）

結果および考察

1. ビタミン K₂ シロップ10倍希釈時の安定性

K₂ シロップを蒸留水で10倍に希釈し，点眼用容器に10ml 充填した場合，容器の色の違いや遮光袋の有無が光安定性にどう影響するか検討した（表1，図1）。すなわち遮光袋に入っているものは容器の色に関係なく，また室温保存の1カ月でも90%以上の残存率があることから遮光袋はきわめて有用であることが判明した。しかし

表 1. K₂ シロップ10倍希釈時における蛍光灯下での安定性

包装形態	保存温度	保存期間		
		1週	2週	1月
無色点眼容器	室温	38.8±0.2	17.8±1.3	5.1±0.5
無色点眼容器 + 遮光袋	室温	94.3±2.3	93.5±4.3	91.2±1.8
茶褐色点眼容器	室温	—	40.4±0.0	20.3±0.8
茶褐色点眼容器 + 遮光袋	室温	—	94.1±0.1	90.3±1.6
茶褐色点眼容器	冷所	—	54.6±0.9	37.7±0.2
茶褐色点眼容器 + 遮光袋	冷所	—	97.3±0.9	98.9±2.8
茶褐色点眼容器 + 遮光袋	冷暗所	—	95.7±0.8	95.4±2.2

1) $\bar{x} \pm S. D. (n=3)$

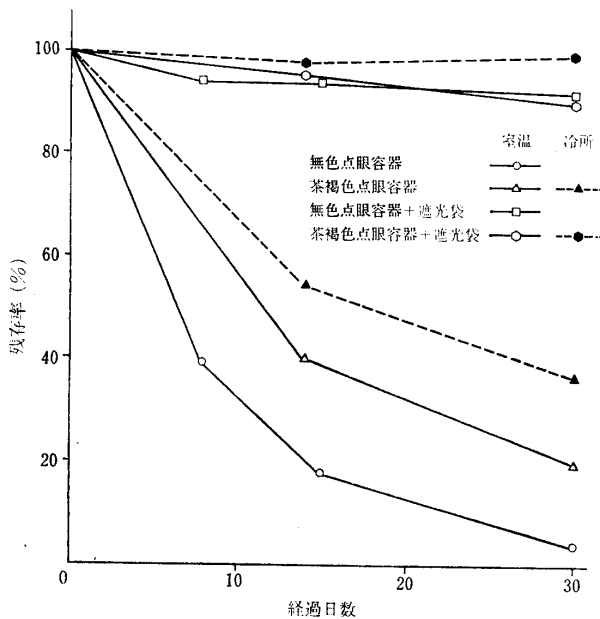


図 1. K₂ シロップ10倍希釈時における蛍光灯下での安定性

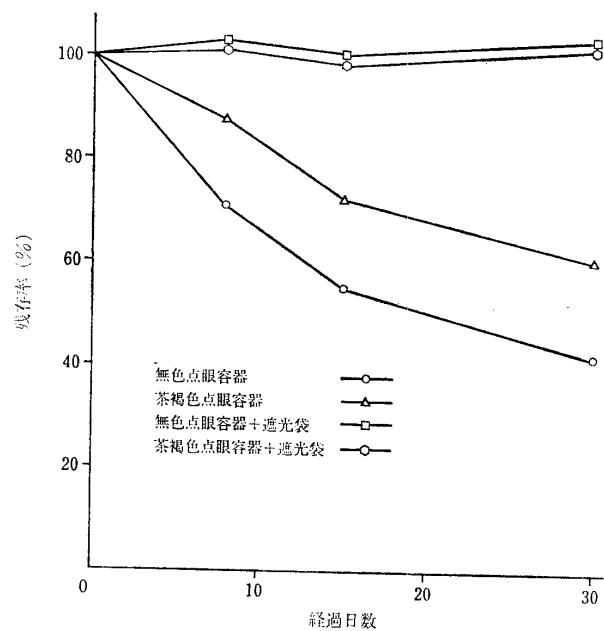


図 2. K₂ シロップ原液の室温，蛍光灯下での安定性

遮光袋に入っていないものは、たとえ茶褐色の容器でも1カ月後に40%以下と著しい含量低下が認められ、分解物もクロマトグラム上で確認した。また無色容器や室温保存より茶褐色容器や冷所保存の方が若干分解が抑制された。

次に冷暗所に保存した場合の2カ月間の安定性を調べたところ、2週間、1カ月、2カ月後とも95%以上の残存率を示し、調製後少なくとも2カ月間は安定であることがわかった。

2. K₂ シロップ原液の光安定性

10倍希釈液と同様の実験を K₂ シロップ原液についても行った。図2は原液(10ml)の室温、蛍光灯下での安定性を示す。10倍希釈時と同様、遮光袋を使用すれば容器の種類に関係なく1カ月間、残存率の低下はなかった。一方遮光袋を使用しないものはかなりの低下が認められたが10倍希釈液ほどではなかった。また茶褐色容器の方がビタミン K₂ の分解が抑制された。

3. 投薬びんでの光安定性

従来外来患者に液剤を投与する場合、安定性の良くないものは患者に保存場所の指示を行うが、投薬してから

保存するまでの間についてはあまり配慮されなかった。これまでの結果から K₂ シロップは遮光を施さなければ短時間でも含量の低下が予想される。そこで表2に示す条件で、通常の投薬びんを用いた短時間での残存率を測定した。その結果、9時間後で原液 1ml では 84.9%、10倍希釈液 10ml では75.8%であった。この分解が疑一次反応速度式に従って進む¹⁾とすると、残存率90%になるのは原液では5.8時間後、10倍希釈液は3.4時間後となる。したがって病院での投薬から保存場所までの間の含量の低下を防ぐために遮光袋の使用などの配慮が必要となる。

4. K₂ シロップの投与法

以上の結果から次のような投与法を実施した。乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防用には、出生時、1週および4週のいずれも K₂ シロップ 1ml を10倍希釈して投与することとし、希釈水には滅菌精製水を用いた。容器は分割使用による汚染の防止などから、1回量包装ができかつ投与しやすい茶褐色の点眼容器(EOガス滅菌済)を選んだ。当院では4週の投与分を退院時に持たせるためユニパック型の橙色の遮光袋に入れることにした。そ

表 2. K₂ シロップの投薬びん中での短時間における光安定性

温 度	照 度 (Lux)	照射時間 (hr)	容 器	残 存 率 (%) ¹⁾	
				原液 (1ml) ²⁾	10倍希釈液 (1ml) ²⁾
室 温	500	9	30ml 投薬びん	84.9±0.5	75.8±1.9

1) $\bar{x} \pm S. D.$ (n=3)

2) 投与量

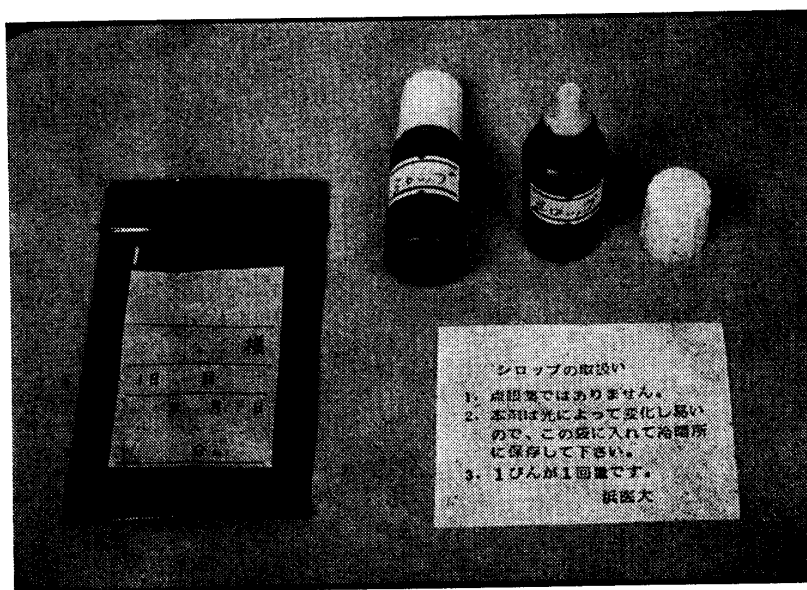


図 3. 乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防用シロップの包装形態

の包装形態を図3に示す。また低プロトロンビン血症などの治療用の場合は、他の液剤の投薬に準じ無色の投薬びんを用い橙色のポリ袋に入れて遮光して投薬する。


ま と め

K₂シロップの10倍希釈液，原液とも橙色の遮光袋内に保存した場合1カ月は安定であったが，遮光袋を用いないとかなり分解した。また，10倍希釈液を冷暗所保存した場合，2カ月間は安定であった。K₂シロップは短時間で分解することがわかったので外来投薬する場合，遮光袋等の使用が必要である。

文 献

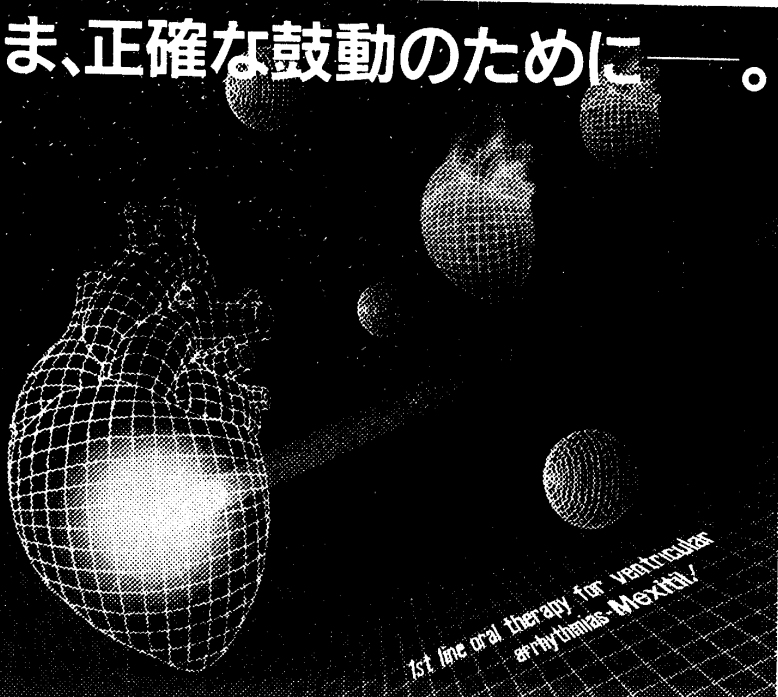
- 1) 岡田和親：産婦人科の世界，36，289 (1984).
- 2) 長尾 大：産婦人科の世界，36，283 (1984).
- 3) 寺尾俊彦：産婦人科の世界，36，301 (1984).
- 4) 中山健太郎ほか：日本医事新報，3087号，19 (1983).
- 5) 埴 嘉之，ビタミンK欠乏性出血症研究班：“乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防対策に関する諸問題と当面の対策，”昭和60年10月1日，p.3，日母医報 (1985).
- 6) 山路 昭，藤井康子，奥田陽子，青野真知子，佐藤健太郎，千葉幹夫，平岡栄一：病院薬学，4，7 (1978).
- 7) 山野喜昭，池谷 理，安瀬真知子，大前雅彦，河部 靖：薬誌，98，774 (1978).

不整脈治療剤 創指 薬指 **メキシチール**[®]
 カプセル50mg・100mg
(塩酸メキシレチン) 健保適用



Mexitil


いま、正確な鼓動のために。





【効能・効果】
 頻脈性不整脈(心室性)

【用法・用量】
 通常、成人には塩酸メキシレチンとして、1日300mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は450mgまで増量し、1日3回に分割し食後に経口投与する。
 なお、年齢、症状により適宜増減する。

*使用上の注意等については添付文書をご覧ください。

製造

 日本リンパゲインゲルハイム株式会社
 兵庫県川西市矢野字高田103番地

販売

 田辺製薬株式会社
 大阪府東区道修町3丁目21番地

販売

 大日本製薬株式会社
 大阪府東区道修町3丁目25番地

1st line oral therapy for ventricular arrhythmias Mexitil