

## 心筋保護剤 (GIK) の安定性

大久保真由美<sup>1)</sup> 山川 和宣<sup>1)</sup> 蔵本 和彦<sup>1)</sup> 坂東 正章<sup>2)</sup>  
 石田 志朗<sup>3)</sup> 岡野 善郎<sup>3)</sup>

- 1) 小松島赤十字病院 薬剤部  
 2) 小松島赤十字病院 循環器科  
 3) 徳島文理大学 薬学部

## 要 旨

当院における心臓手術の際使用している心筋保護剤 (GIK) [5%ブドウ糖液中に塩酸パパペリン、インデラル、ヘパリンナトリウム、KCL (リン酸リボフラビン含有) の注射液を含む] を緊急時に備えて予め院内製剤として薬剤部で調製するにあたり、GIK の製剤学的安定性について検討してみた。

キーワード：心筋保護剤 (GIK)、無菌製剤室、院内製剤

## はじめに

当院では、年間120件の心臓手術が行われており、その全例に GIK が使用されている。当院使用の GIK の組成は、5%ブドウ糖液500ml、塩酸パパペリン 1 ml、インデラル 1 ml、ヘパリンナトリウム 2 ml、KCL 6 ml で、使用時に ope 室でレギュラーインスリン 0.3 ml を加えている。当院 GIK にはインデラルを加えているが、これは加えたほうが心臓保護作用が強いという使用経験に基づいてである。手術の際、心臓を 1 時間停止させる例では、上行大動脈から順行性に 600 ml、静脈から逆行性に 600ml 注入し、30分経過したら上行大動脈から 400ml、更に 30分後 400ml の total 2000

ml 使用している。

又、僧帽弁弁輪形成術の際にも形成がきちんとできているか、GIK を流してもれがないかチェックするため使用している。以前から医師、ope 室サイドから緊急時使用に備えて薬剤部での調製要望があり、平成 10年 6 月に無菌製剤室を新設したので、要望に対応するにあたり、GIK の薬剤学的並びに物理化学的安定性について検討した。

## 方 法

5 度及び 25 度において遮光及び光照射 (蛍光灯下 730 ルクス) の 4 条件下、外観・PH・吸光度を調製後 6 時間・1 日・7 日・14 日・21 日に測定した。

医薬品の定量は、5 度+遮光及び 25 度+光照射の保存条件で調製後 6 時間・7 日・14 日・21 日に測定した。

定量方法は、塩酸パパペリン・塩酸プロプラノロールは HPLC 法を、ヘパリンは発色性合成基質法を、グルコースは酵素法を、KCL 中のリン酸リボフラビンは蛍光光度法を使用した。

また、25 度+光照射条件下、5%ブドウ糖液に 1~2 種の GIK を構成している医薬品を添加し、安定性を調べた。

[HPLC 法]

溶離液：0.02M リン酸緩衝液とメタノール

## 組成

5%ブドウ糖注射液	500 ml
塩酸パパペリン注射液	1 ml
インデラル注射液	1 ml
ヘパリンナトリウム注射液	2 ml
KCL 注射液	6 ml
(リン酸リボフラビン含有)	

(使用時にレギュラーインスリン 0.3ml. 添加)



図 1. 心筋保護剤 (GIK)

を 1 : 1 で流速 1 ml / 分  
 波長 : 214nm で同時にピーク高さと測定  
 検量線 : 絶対検量線法を使用  
 カラム : ODS 系で長さ 250mm、直径 4 mm の  
 カラムを使用  
 保持時間 : 塩酸パパペリン - 5 分  
 インデラル - 7 分

[ 蛍光光度法 ]

MTP-32 MICROPLATE READER 使用  
 365nm : 励起光、530nm : 蛍光

■ 外観、吸光度・pH 測定

保存条件 : 5℃ + 遮光または光照射、25℃ + 遮光または光照射  
 光照射 : 室内蛍光灯下 730ルクス  
 時間 : 調製後 - 0.25日、1日、7日、14日、21日

■ 医薬品の定量

保存条件 : 5℃ + 遮光、25℃ + 光照射  
 時間 : 調製後 - 0.25日、7日、14日、21日

定量方法

塩酸パパペリン、塩酸プロプラノロール : HPLC 法  
 ヘパリンナトリウム : 発色性合成基質法  
 ブドウ糖 : 酵素法  
 リン酸リボフラビン : 蛍光光度法

図 2. 方法

結 果

外観は、5 度 + 遮光では色調の変化は認められなかったが、25 度 + 光照射において、黄色透明より黄褐色へと明らかな変化が観察された。445nm の透過率を測定したところ、25 度 + 光照射において、明らかな低下が見られた。

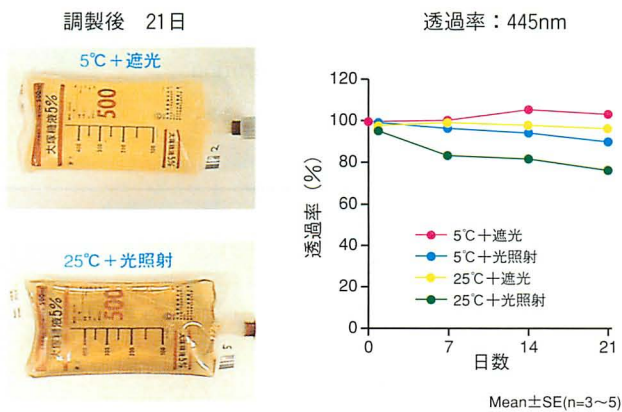


図 3. 外観の変化

吸光度は、5 度 + 遮光ではほとんど経日的な変化が見られなかったが、25 度 + 光照射では約 270 ~ 500nm の波長で増大し、約 250nm のピーク値は減少した。

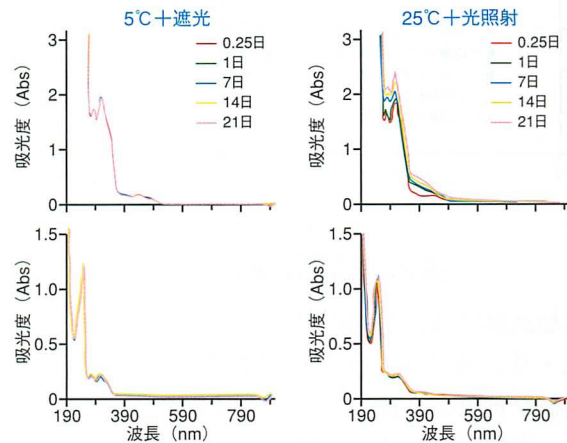


図 4. 吸光度の変化 (1)

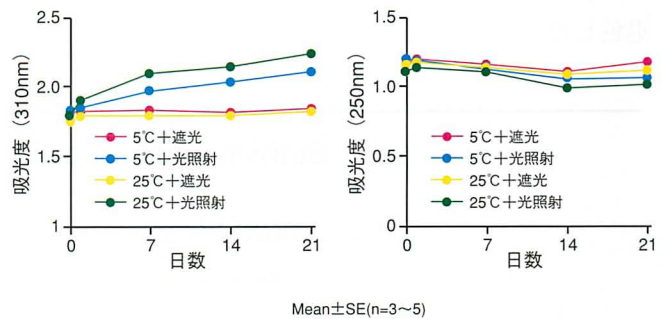


図 5. 吸光度の変化 (2)

PH は、調製 6 時間後に約 4.73 だったが、全ての保存条件下において、経日とともに直線的な低下を示した。その低下速度は、5 度 + 遮光と 25 度 + 遮光ではあまり変わらなかったが、光照射により 5 度で遮光時の 2 倍、25 度で 3 倍と大きな値を示した。

各医薬品含量 % は、5 度 + 遮光ではほとんど変化は見られなかったが、25 度 + 光照射では、KCL 中のリボフラビンの著しい低下が見られた。

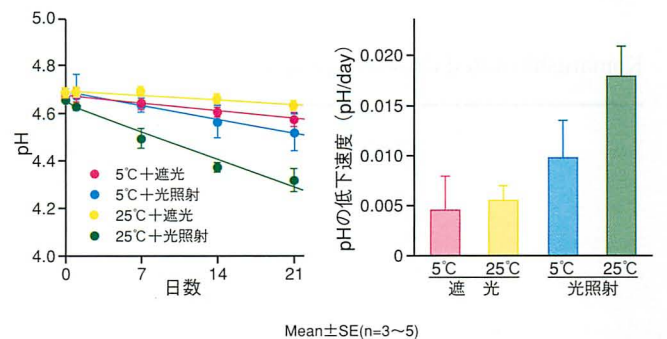


図 6. PH の変化



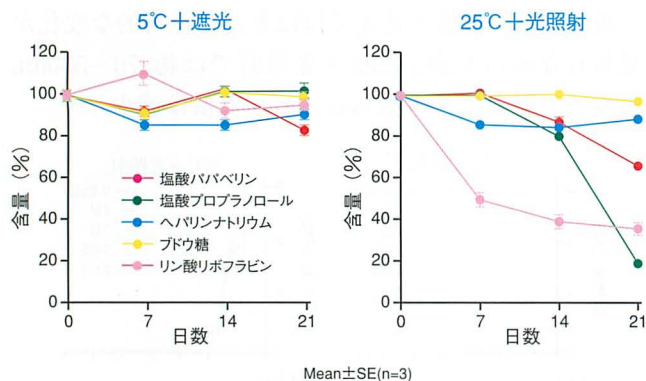


図 7. 医薬品含量%の変化

添加試験では、1週間後において塩酸パパペリンとKCL・リン酸リボフラビン混合時にのみGIKの外観と同様な黄色より黄褐色への色調変化が観察された。一方、塩酸パパペリン単独では、外観の変化は認められず、KCL・リン酸リボフラビン単独では、黄色が退色した。

## まとめ

GIKは、温度の影響をほとんど受けなかったが、光に対しては不安定だった。光照射時の常温放置により安定性は更に低下した。

含量は、低温・遮光保存においてほとんど変化しなかったが、光照射時の常温放置により、3種の構成医薬品の含量低下が見られた。更に、色調変化の要因として、塩酸パパペリンとKCLに含有するリン酸リボフラビンの相互作用によることが示唆された。

従ってGIK調製時には、冷暗所における保管と早期の使用が重要と言え、現在調製後は、5度+遮光で保存し1週間以内に使用することによりGIKの安定性を維持することになっている。

## Stability of Myocardial Protective Agent (GIK)

Mayumi OHKUBO<sup>1)</sup>, Kazunobu YAMAKAWA<sup>1)</sup>, Kazuhiko KURAMOTO<sup>1)</sup>  
Masaaki BANDO<sup>2)</sup>, Shiro ISHIDA<sup>3)</sup>, Yoshiro OKANO<sup>3)</sup>

- 1) Division of Pharmacy, Komatsushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Cardiology, Komatsushima Red Cross Hospital
- 3) Faculty of Pharmaceutical Science, Tokushima Bunri University

To prepare a myocardial protective agent (GIK) (papaverine hydrochloride, Inderal, heparin sodium and KCL (containing riboflavin phosphate) injection fluids in 5% glucose solution) used during a cardiac operation in our hospital in advance at Division of Pharmacy as an in-hospital preparation providing for emergency, we examined pharmaceutical stability of GIK.

Key words : myocardial protective agent (GIK), aseptic pharmaceutical room, in-hospital preparation

Komatsushima Red Cross Hospital Medical Journal 6 : 10-12, 2001