

Jpn. J. Hosp. Pharm.
17(1) 59 - 64 (1991)

ジゴシンエリキシル® 希釈時における経日変化

鈴木時紀, 柴田悠喜, 古田知由, 鈴木吉成, 山田喜広,
姉崎 健, 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†

Chronological Changes of Water-diluted Solution of Digosin Elixir®

TOKINORI SUZUKI, YUUKI SHIBATA, TOMOYOSHI FURUTA, YOSHINARI SUZUKI,
YOSHIHIRO YAMADA, KEN ANEZAKI, ITSURO KAWAKAGE,
and KIICHIRO FUJII

Pharmacy, Hamamatsu University School of Medicine Hospital†

(Received June 18, 1990)

Keywords—digosin-elixir; pH; content®; high performance liquid chromatography (HPLC); contamination; stability

ジゴシンエリキシル® (DXエリキシル) は、主に小児科領域において、うっ血性心不全、頻脈等に使用され比較的長期に投与される薬剤である。1回量が 0.02mg, 0.04mg 等非常に少量の場合もある。そのため当院においては 1 回服用量が 1 ml に満たない場合、1 回の服薬量をスポイト等で患者が量り採り易いように精製水で 1 ml になるよう希釈して投与している。そこで、希釈時における長期 (1 カ月) 投与の安定性 (有効性) を調べる必要がある。

希釈率は、現在まで当院で調剤した最大希釈である 6 倍希釈とその 2 倍濃度の 3 倍希釈とした。また、当院で使用している精製水は常水をイオン交換樹脂に通した後蒸留したもの (院内製造) を用いているが、残留塩素と菌の栄養素を含む常水とを比較してみる意味でも精製水と常水とで調剤をする。これらを冷暗所 (4°C)、室温にそれぞれ保存したときの含量を、USP¹⁾に記載されている方法を参考にして高速液体クロマトグラフィー

(HPLC) で測定し、安定性と保存方法について検討し、更に菌の混入による影響も検討したので報告する。

実験の部

1. 試料

DX エリキシルは中外製薬 (Lot No. B8C01) 製を用い、DX 標準品は中外製薬より提供された純度 99.8% (Lot No. 706162) を用いた。細菌混入による影響を検討するために使用した菌株は、臨床分離株の *E. coli* と実験中混入が確認された *Alcaligenes denitrificance* (A.D.) を分離し用いた。菌の培養には普通寒天培地 (栄研; Lot No. 4Z010) を用いた。

2. 装置および定量条件

Table 1 に示すように DX の定量は HPLC (Waters 社製) で行い、その条件は移動相 CH₃CN : H₂O (35 : 65)、流速 1.0ml/min、測定波長 220nm、カラム温度 40°C で測定した。なお HPLC 注入量は 10μl とした。

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

Table 1. Condition of High Performance Liquid Chromatography

Instrument	Wave length detector	Waters 490
	Delivery system	Waters 600
	Data module	Waters 740
Column	μ -Bondaspher 5 μ C ₁₈ -100Å (3.9mm × 15cm)	
Mobil phase	CH ₃ CN : H ₂ O (35 : 65)	
Flow rate	1.0 ml/min	
Wave length	220 nm	
Column temperature	40 °C	

3. 試料の調製

1) 検量線作成のため DX 標準品を精秤し、50 %エタノールにて 5 μ g/ml, 25 μ g/ml に調製し絶対検量線法にて含量を求めた。

2) DX エリキシルを精製水で 3 倍、6 倍に希釈したものと常水で 3 倍、6 倍に希釈したものを 1 回測定分をポリプロピレン製投薬瓶 (MI ケミカル社製) に入れ測定回数分用意した (n=5)。上記のように調製したものをそれぞれ冷暗所、室温に保存し、保存法の違いによる影響を検討した。調製した日を 0 日とし 7, 14, 21, 28 日後における含量を測定した。更にこの時における pH を測定した。

3) 混入細菌の違いによる DX エリキシル含量に及ぼす影響の検討は試料に *E. coli*, および *A. D.* を 1 白金耳混入し、2) と同時に調製し保存した。調製した日を 0 日とし 7, 14, 21, 28 日後における含量と pH を測定した。

4) 外来患者への投与の想定したときの DX エリキシルの含量の検討は、2) と同様に調製した試料を冷蔵庫保存と室温保存群に分け、1 日 2 回 (朝・夕) 1 回 1 ml をスポイトで採り残液を試料とした。ただし pH の測定は細菌の混入を避けるため、調製直後と 28 日後のみとした。

以上用いた精製水、常水は、細菌の混入を防ぐために使用前に 2~3 分間流してから使用した。

結果と考察

1. 検量線

DX 標準品 5 μ g/ml, 25 μ g/ml の溶液を HPLC で測定した結果は、Fig. 1 に示したようにほぼ原点を通る非常に良好な直線が得られた。y = 348300.98x - 95562.38 で表わされ、相関係数 r = 0.9999 であった。DX エリキシルは 50 μ g/ml の濃度であり、調剤に当たり 3 倍希釈時では 16.7 μ g/ml, 6 倍希釈時 8.3 μ g/ml の濃度であることから、上記濃度範囲であり測定可能であった。

2. DX エリキシル剤希釈調製後の経日変化

1) pH の変化

精製水の pH は約 6.5 で常水の pH は約 7.1 であった。DX エリキシルの安定 pH は 6.5~7.5 である。DX エリキシル精製水 6 倍希釈、28 日後、室温保存で pH 5.7 と低下する傾向が認められた他、いずれの希釈倍数、保存条件においても調製直後に比較し著明な変化は認められなかった (Table 2)。

2) 含量

Table 3 のように、いずれの場合も 28 日後の含量は 90% 以上あり著明な変化は認められなかった。なお、DX エリキシル剤原液の含量は、28 日後でも 100.1% であった。

以上より pH と含量の変化に相関関係が認められなかった。また、このときの試料中の菌の有無を確かめるために 28 日後の試料を培養した。その結果、精製水での 6 倍希釈の冷暗所・室温、常水

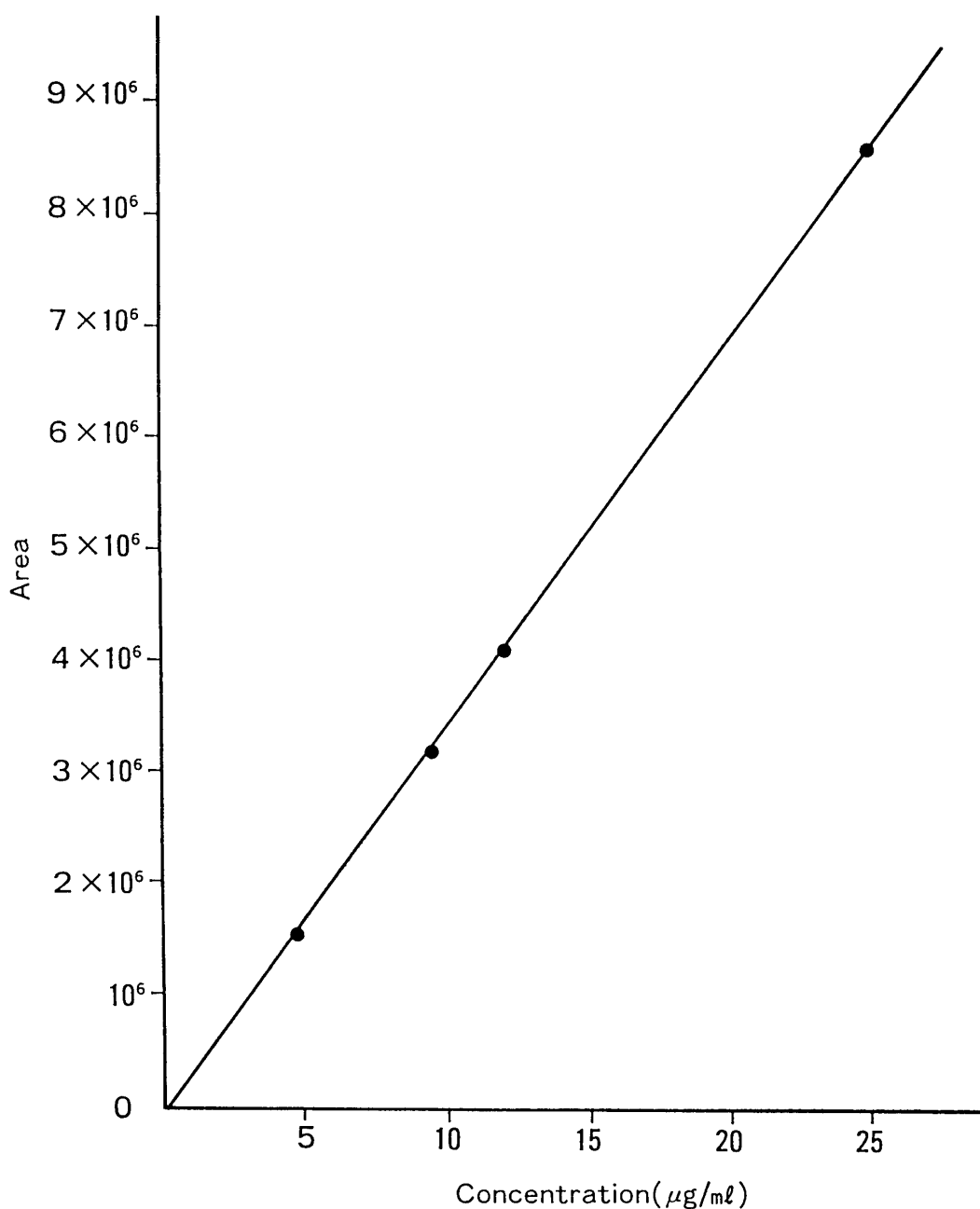


Fig. 1. Calibration Curve of Standard Digosin Solution

での6倍希釈の室温保存と精製水での3倍希釈の室温保存において、グラム(−)桿菌のA.D.が繁殖していた。この菌は糖を分解しないため、pHの低下が認められなかったものと思われる。

DXエリキシル調剤品の経日変化において、pHの変化が認められなかった原因に菌の影響があると考えられる。そこで、糖を分解する菌と分解しない菌を加えて比較してみることにした。

3. 加える菌の違いによる経日変化

1) pH

28日後には、*E. coli*を加えたときの室温保存のものではpH 4.1、冷蔵所保存のものでもpH 4.9と低くなっていることが認められた。しかし、Table 4のように他のものはほとんど変化が認められなかった。

2) 含量

28日後、Fig. 2に示すように*E. coli*を加えた室温保存のものは70%と低くなっており、冷蔵所

Table 2. pH of Digosin Elixir

days	Purified Water				City Water			
	×6		×3		×6		×3	
	d.c.p.*	r.t.**	d.c.p.	r.t.	d.c.p.	r.t.	d.c.p.	r.t.
0	6.43		6.50		7.12		7.08	
7	6.56	6.59	6.30	6.45	7.26	7.40	7.21	7.24
14	6.59	6.68	6.37	6.52	7.41	7.28	7.17	7.41
21	6.38	5.96	6.28	6.32	7.09	7.28	7.27	7.33
28	6.28	5.70	6.27	6.22	7.32	7.11	7.33	7.32

* d.c.p. : dark cold place

**r.t. : room temperature

Table 3. Residual Ratio of Digosin Elixir

days	Purified Water				City Water			
	×6		×3		×6		×3	
	d.c.p.*	r.t.**	d.c.p.	r.t.	d.c.p.	r.t.	d.c.p.	r.t.
0	100 (%)		100 (%)		100 (%)		100 (%)	
7	100	100.6	100	100.2	100	103.0	100	100.8
14	97.2	92.8	94.0	96.5	92.4	95.0	95.0	94.8
21	96.7	92.6	96.7	96.5	94.2	94.7	94.5	94.3
28	96.6	92.8	93.5	93.6	94.7	94.2	94.1	92.5

* d.c.p. : dark cold place

**r.t. : room temperature

Table 4. pH of Digosin Elixir Added Bacteria

days	dark cold place			room temperature		
	Blank	E.Coli	A.D.*	Blank	E.Coli	A.D.
0	5.67	4.65	5.86	5.67	4.65	5.86
7	5.39	5.08	—	5.78	4.11	—
14	5.50	5.05	5.62	5.68	4.35	5.58
21	5.51	5.10	5.75	5.63	4.10	5.20
28	5.35	4.89	5.57	5.52	4.12	5.04

*A.D. : *Alcaligenes denitrificans*

保存のものでも80%と低くなっていた。他のものはほとんど変化していなかった。全体を通して室温保存のものの方が含量も低くなっていることが認められた。これは、*E. coli*は糖を分解して酸を産生する菌であるためにpHの低下が認められ、DX エリキシルも安定pHよりpHが低下したた

めに含量の低下となって現れたものと思われる。また、A.D. は糖を分解しない菌であり、*E. coli*を加えたときのような含量低下は起こらなかったものと思われる。また室温保存のものの方が含量が低くなっていることから、一般的に冷暗所保存の方がやや菌の繁殖が押えられるものと思われる。以上は、実験室においてできるだけ無菌的に操作しているのでそれほどの変化は認められなかったが、実際に外来患者に投与したとき、どの程度DX エリキシルに菌が混入し、pH含量に影響するかを調べた。

4. DX エリキシル調剤品の外来患者への投与を想定したときのpH, 含量の経日変化

1日朝・夕2回、1回1mlをスポイトを用いて服用するように精製水で調剤したものの28日後のpH, 含量を調べると、Table 5のように、pHが4付近に下がったものは含量も70%近くにまで下がり、pHが5以下になったものは含量が80%台であることが認められた。以上の結果は、試験室段階の結果よりもpH, 含量の低下が著しく、ほとんどの試料に菌の混入が認められていることからDX エリキシル調剤品を、外来患者が服用に使用しているスポイト等を介して菌が混入したものと考えられ、スポイト等を清潔にし、その交換が頻繁になされるべきだと思われる。

まとめ

DX エリキシルの定量法は、日本薬局方²⁾では規定していないHPLCで行ったが、東川³⁾らの報告と比較しても結果に違いは認められなかったので有用であると思われる。

DX エリキシルの希釈液は、少なくとも28日間経つと菌の繁殖が認められるようである。この繁殖した菌にもよるが、*E. coli*のように糖を分解する菌の場合、糖の分解によりpHが低下する。このpHの低下がDX エリキシルの安定pHの範囲を越えたときジゴシン含量も低下してくる。実際、pH 5以下になると含量も80%台となるためジゴシン製剤として治療上問題となってくる。特に外来患者へ投薬したときスポイト等で患者自身が量って服用しているため、スポイト等からの菌

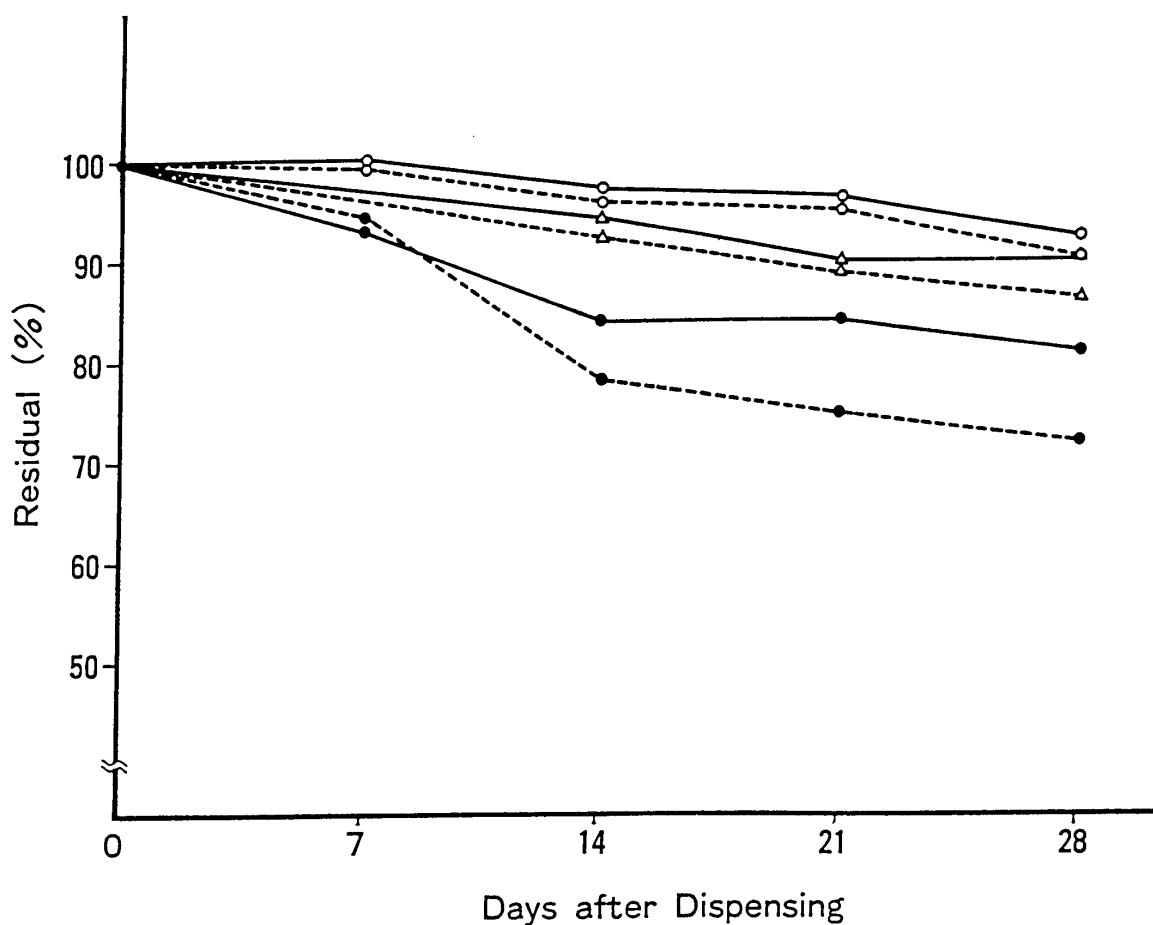


Fig. 2. Residual Ratio of Digosin Elixir Added Bacteria

- : Blank (dark cold place); ---○--- : Blank (room temperature)
- : *E. coli* (dark cold place); ---●--- : *E. coli* (room temperature)
- △— : *Alcaligenes denitrificance* (dark cold place)
- △--- : *Alcaligenes denitrificance* (room temperature)

Table 5. pH and Residual of Digosin Elixir after Dispensing (4 weeks)

	Dark cold place				Room temperature			
	× 6		× 3		× 6		× 3	
	A	B	A	B	A	B	A	B
pH	4.83	4.96	4.70	5.69	4.43	4.93	4.20	5.57
Bacteria exist.	exist.	exist.	exist.	—	exist.	exist.	exist.	—
Residual (%)	80.1	85.6	87.4	95.0	88.3	88.7	70.7	97.5

Bacteria...Gram(-) Bacillus

の混入が考えられる。これにより菌の繁殖が起こり pH および含量の低下を引き起こすと思われる。これを防ぐ方法として、スポイトを清潔にしたり、頻繁に交換させたりすることが必要となってくる。

また、可溶化剤として添加されているエタノールは、DX エリキシル剤の原液の場合10%程度の濃度があるが、6倍に希釈した場合1~2%の濃度になってしまう。10%以上エタノールが含有されていれば防菌効果があるという報告⁴⁾もあるのでエタノールを10%以上に保持するように調剤することも有効であると思われる。また、保存剤としてDX エリキシルにはパラベン類が添加されているが、調剤後、調剤指針の濃度を保つために、

更にパラベン類を加えることも^{5,6)} 一つの方法であると思われる。

引用文献

- 1) "United States Pharmacopeia, XXI", 1985, p.328.
- 2) "第11改正日本薬局方解説書", 廣川書店, 1986, C872-C880.
- 3) 東川澄子, 真弓尚子, 大杉博信, 住田克己, 日本病院薬剤師会雑誌, 29, 241-242 (1987).
- 4) 尾家重治, 高浜清子, 弘長恭三, 神代 昭, 病院薬学, 14, 393-398 (1988).
- 5) 足立タツ子, 澤村佳子, 松岡加津子, 高浜清子, 尾家重治, 神代 昭, 病院薬学, 13, 28-33(1987).
- 6) 神代 昭, 月刊薬事, 26, 1873-1876 (1984).