消化酵素カプセル剤の経時安定性^{*1}永瀬一郎^{*a}, 藤代とし, 岡本尚子, 金久保好男千葉大学医学部付属病院薬剤部^{*2}Change with Time in Activity and Dissolution of Digestive Enzymes in Capsule^{*1}ICHIRO NAGASE^{*a}, TOSHI FUJISHIRO, TAKAKO OKAMOTO, and YOSHIO KANAKUBOHospital Pharmacy, Faculty of Medicine, Chiba University^{*2}

(Received October 20, 1979)

Six brands of multiple digestive enzyme capsules were tested for their stability of weight, disintegration of capsules, enzyme activity and dissolution in the solutions of pH 6.5, 5.0 3.0, and the 2nd fluid of J. P. IX after storage in press-through pack (PTP) at room temperature for one year. After storage, properties of some preparations were degraded. When stored in simple packs prepared by the manufacturers, the preparations maintained better stability than the storage in PTP, though slightly degraded in quality.

AC and PT were tested for the change with time in their activity and dissolution through the storage at 30°, 80% RH, and at 35°, 80% RH in and out of PTP. At 30°, their enzyme activity seemed to be stable for 4 weeks, though the color and odor of the content of capsules increased gradually. Acid resistance of enteric coating of PT, which was initially excellent, was gradually lowered. After storage for 6 weeks at 35°, AC and PT changed solubility of capsules, and their odor became practically intolerable.

市販総合消化酵素製剤については、その酵素活性、耐酸・溶出性に関して多くの報告がなされており、著者らも前報¹⁻³⁾においてそれらの酵素活性および溶出性について各製剤の特徴ならびにロット間の活性比較を行った。これらの製剤はすべてその添付文書に保存法に注意するよう記載されており、また使用期限が製造後30ヵ月とされているものもある。

総合消化酵素製剤の経時安定性に関しては、主に過酷条件における酵素活性の変化についての報告が散見される⁴⁻⁶⁾が、通常調剤室保管や在庫時にはPTPまたは包装のまま室温で保存されていると思われるため、今回著者らは既報の消化酵素製剤について、PTPで室内1年保存と包装のままの保存とを行い、また夏季の調剤室およ

び患者交付後の保存に対応するものとして、30°, 80% RHと35°, 80% RHの保存をも行って、酵素活性および溶出性に関する経時安定性を検討したので報告する。

実験の部

1. 試料

試料は前報^{1,2)}と同じ市販総合消化酵素カプセル剤6種、AC(Lot No. T90168 NL), SE (Lot No. 846-3), ST (Lot No. XT149), SV (Lot No. SVPG 462), TE (Lot No. W1919Y), PT (Lot No. OM1077)を用いた。

2. 経時安定性試験保存条件

A 室温保存

a) 包装を開きPTPシールのままボール箱に入れ、室温、室温湿度で1年間保存した後、重量、力価測定、崩壊試験、溶出試験を行った。(以下PTP1年保存と略す。)

b) メーカーによるPTP10シートずつのプラスチック

^{*1} 本報を「消化酵素剤の酵素活性について」第4報とする。

^{*2} 千葉市玄界1丁目8-1; 8-1, Inohana 1-chome, Chiba-shi, 280 Japan

^{*a} 現; 東京逋信病院薬剤科

あるいはメタルパックのまま、購入時に入ってきた缶あるいは箱に入れ、室内に製造後 30 カ月に至るまで保存し、PTP 1 年保存と同様に試験を行った。なおパック内にはいずれも乾燥剤が入れられていた。(以下パック保存と略す。)

Table 1 に各試料の包装形態を、Fig. 1 に PTP 1 年保存中の自記温湿度計による気温、湿度の変動と各試料の保存期間を示した。パック保存も同様の条件下で行った。室内には夏期はエアコンディショナー、冬期はスチームが通っていた。

Table 1. Packages and Containers of Tested Preparations

Preparation	Capsule Size	Sheet	Package	Container
A C	No.1	PTP(10cap.)	Metal pack(50sheets)	Cardboard box(10packs)
S E	No.1	PTP(10cap.)	Plastic pack(10sheets) transparent	Can(50packs) loose
S T	No.1	PTP(10cap.)	Metal pack(10sheets)	Cardboard box(10packs)
S V	No.1	PTP(12cap.)	Plastic pack(10sheets) translucent	Can(10packs)
T E	No.0	PTP(10cap.)	Plastic pack(10sheets) transparent	Can(10packs) loose
P T	No.1	PTP(10cap.)	Metal pack(10sheets)	Cardboard box(10packs)

Fig. 1. Room Temperature and Relative Humidity during the Storage

B 30° および 35° 保存

前報^{1,2)}で良好な結果を示し、かつ腸溶顆粒の溶出性の異なっていた A C, P T について、30°, 80% RH、これよりも過酷な条件として 35°, 80% RH を選び保存試験を行った。試料は PTP シールのままとシールから取り出してバラカプセル剤としたものについて、それぞれ 30° および 35° のふ卵器内に設置した塩化アンモニウム飽和溶液入りのデシケーター中で 4~8 週間保存した。重量、力価測定、崩壊試験はセット時と 1, 2, 3, 4, 6, 8 週間後に行い、溶出試験は PTP, 30° 保存のものは 3, 4

週間後、バラ 30° 保存のものは 2, 4 週間後、PTP 35°, バラ 35° 保存のものは 2, 4, 8 週間後に行った。

3. 重量偏差試験

試料を室温保存時は 40 個、30° および 35° 保存時は 20 個とり、カプセル剤の重量およびその内容物の重量を 1 個ずつ直示天秤 (安並 Y T-2 形) で量り、それぞれについて平均、標準偏差、変動係数を算出した。

4. 崩壊試験

JP IX 崩壊試験法にしたがい、6 カプセルが全部崩壊し終わる時間を測定した。

5. 酵素活性測定法

酵素活性の測定および力価の算出は前報¹⁾と同様に行った。

a) **アミラーゼ作用** pH 5.0 において可溶性デンプン (和光純薬: デンプン [溶性]) を基質とし、デンプン糖化力を銅試薬法^{7,8)}に準じて測定した。

b) **プロテアーゼ作用** pH 3.0 および pH 7.0 においてミルクカゼイン (E. Merck: Casein nach Hammarsten) を基質とし、カゼイン-フォリン比色法^{9,10)}に準じて測定した。

c) **リパーゼ作用** pH 7.0 においてオリーブ油 (丸石製薬: 日局) 乳液を基質とし、山田らの方法¹¹⁾に準じて測定した。

d) **セルラーゼ作用** pH 4.0 においてカルボキシメチルセルロースナトリウム (第一化学薬品) を基質とし、百瀬法^{12,13)}に準じて測定した。

6. 溶出試験

前報³⁾と同様に行った。

a) 溶出液 JP IX第2液(pH 7.5), および第1液と第2液の混合による pH 3.0, 5.0, 6.5 の液を用いた。

b) 試験法 JP IX 崩壊試験器(富山産業 T-2 H)を用い, 試料カプセルの内容物について pH 5.0, 6.5 溶出液中では120分間, pH 3.0 溶出液中では120分間と引き続き第2液中に移して60分間上下運動を行い, 一定時間ごとに一定量の溶出液を採取して, リパーゼとプロテアーゼ(pH 7.0)活性を測定した。30°および35°保存時は pH 6.5 溶出液での試験は省略した。

実験結果および考察

A 室温保存

1. 重量偏差 カプセル剤重量と内容物重量の変化は平行し, バック保存では6製剤とも重量変化はほとんどなく, PTP 1年保存ではSE, SVは変化なく, ST, TEがやや増加, PTは4%, ACは5%の増加を示した(Table 2)。

2. 外観変化 カプセル剤の外観にはいずれも変化がみられなかったが, 内容物はバック保存でやや濃色化が認められたものがあり, PTP 1年保存では濃色化とともに特異臭も強くなっていた。

Table 2. Weight Variation of Capsules and Their Contents (n=40) and Disintegration Time of Capsules after Storage at Room Temperature

Preparation		Capsule (Gross Weight)			Content of Capsule (Net Weight)			Disintegration Time (min)		
Storage		Initial**	PTP ly.	Pack	Initial**	PTP ly.	Pack	Initial**	PTP ly.	Pack
A C	Mean*	435.0	459.6	440.1	358.1	376.4	361.9	4.1	7.7	6.2
	S.D.	8.5	9.5	7.7	8.5	9.9	7.6			
	C.V.	1.95	2.07	1.75	2.37	2.63	2.10			
S E	Mean	358.6	359.1	359.5	284.3	282.4	284.7	4.3	5.3	6.9
	S.D.	8.2	15.1	12.8	8.7	15.1	12.5			
	C.V.	2.29	4.20	3.56	3.04	5.35	4.39			
S T	Mean	380.8	393.1	379.5	308.1	316.5	306.9	4.1	6.1	5.6
	S.D.	4.5	4.5	5.8	4.5	4.2	5.4			
	C.V.	1.18	1.09	1.53	1.46	1.33	1.76			
S V	Mean	511.3	515.3	515.1	435.1	437.1	438.7	4.6	7.8	7.1
	S.D.	13.1	12.5	12.2	13.3	13.0	12.4			
	C.V.	2.56	2.43	2.37	3.06	2.97	2.83			
T E	Mean	575.3	588.7	574.7	480.9	492.0	479.6	3.6	8.2	8.6
	S.D.	7.5	8.2	8.7	7.5	8.7	8.5			
	C.V.	1.30	1.39	1.51	1.56	1.77	1.77			
P T	Mean	420.2	438.0	417.8	346.2	360.0	344.2	3.5	8.9	7.2
	S.D.	5.7	4.3	5.0	5.8	4.2	4.6			
	C.V.	1.36	0.98	1.20	1.68	1.17	1.34			

* Mean: mg/capsule

S.D.: Standard Deviation, mg

C.V.: Coefficient of Variation, %

** These data were taken from the previous reports(1 and 2).

3. 崩壊試験 内容物に粉末を含むAC, SE, SVはPTP 1年保存ではかたままって分散し難くなり, また顆粒やミニベレットのみのST, TE, PTのPTP 1年保存および6製剤のバック保存も購入時と比較すると, 内容物がディスク裏面や網目に粘着し易くなってバラツキが多くなり崩壊時間が幾分延長したが, JP IXの崩壊試験には適合した。PTP 1年保存の崩壊後の試験液はやや濃色となり, 臭気も強くなっていた。SEのバック保存は終了後の試験液中に膨潤した透明薄皮様物質の小片が認められ, PTP 1年保存ではより大きな片が浮遊していた。ST, SVではPTP 1年保存にこの小片の浮遊を認めたが, バック保存では認められず, AC, TE, PTでは両保存ともこれら小片の浮遊は認められなかった。

本試験とは別に, PTP保存の6製剤の内容物を取り除いた空カプセルについて, 1個を100 mlの水または第1液の中に入れ, 37°の水浴中で振りまぜたところ, AC, TE, PTでは溶解したが, SE, ST, SVでは透明な薄皮様物質の小片が残留していた。これらから, 崩壊試験でみられた薄皮様小片はカプセルに由来すると思われる。カプセル自体の経時変化も考慮されなければならないと思われた。

4. 製剤の酵素活性 前報¹⁾で得た購入時の酵素力価に対する経時保存後の各酵素力価の変動を Fig. 2 に示した。PTP 1年保存では, アミラーゼ活性がSE, STで30~35%, プロテアーゼ(pH 7.0)活性がSEで30%, リパーゼ活性がTEで40%, セルラーゼ活性がSTで

28%低下し、パック保存ではリパーゼ活性がTEで35%の低下を示したほかは、10~20%低下のもの若干で、ほとんどが10%以下の変動であり、酵素活性の変化は少

ないものと思われた。低下のみられたものについても製剤間の各酵素作用の活性比が大きいいため、その相対的活性順位には著しい変化はみられなかった。

Fig. 2. Change of Enzyme Activities after Storage at Room Temperature

Fig. 3. Change of the Dissolution Curve of Protease(pH7.0)
after Storage at Room Temperature

Fig. 4. Change of the Dissolution Curve of Lipase(pH7.0) after Storage at Room Temperature

5. 酵素溶出性 Fig. 3, 4は6製剤の PTP 保存, バック保存の各 pH 溶出液におけるプロテアーゼ(pH7.0), リパーゼの溶出活性を購入時²⁾のそれと対比したものであり, 右端にそれぞれの力価を示した。

AC, SV, ST: PTP 1年保存のリパーゼ活性が幾分低下したが, プロテアーゼ(pH7.0)活性や溶出パターンは余り変わらず, バック保存ではほとんど変化は認められなかった。SE: リパーゼ活性が PTP 1年保存でやや低下していた。プロテアーゼ(pH7.0)作用は活性の若干の低下に加えて溶出パターンにも変化がみられた。pH 3.0 溶出液において購入時にはほとんど認められなかった溶出活性が, 外観上皮膜の溶解はみられなかったにもかかわらず30分後に約25%みられた反面, 第2液に移した際には低下しており, その60分後の筒内には膨潤した暗灰色糊状物質を残留していた。また pH5.0 溶出液では購入時は 90~120 分まで認められなかった溶出の立ち上りが, バック保存で60~90分と早くなり, PTP 1年保存ではさらに速やかに30分後にはすでに溶出を終了しており, 腸溶皮膜の耐酸性および腸溶性の劣化が推測された。

TE: 溶出パターンに変化がみられた。pH 5.0 溶出液でプロテアーゼ(pH7.0)の活性はバック保存, PTP 1年保存の順に溶出の立ち上りが早くなり, 第2液および pH6.5 溶出液ではリパーゼ, プロテアーゼ(pH7.0)活性に溶出の遅れと低下がみられた。PTP 1年保存では, 第2液中で溶解性を減じて半透明糊状となった腸溶皮膜が試験器の上下運動にしたがい筒内で平板状となって褐色内容物を中心に包み込んでしまい, ために酵素の溶出が妨げられたものと思われ, 皮膜の耐酸性の低下に加えて腸溶性の劣化が推測された。

PT: 溶出パターンに変化がみられた。PTP 1年保存のプロテアーゼ(pH7.0)活性は pH3.0 溶出液で購入時に比し約2倍の溶出がみられた反面, 第2液では低下しており, また pH5.0 溶出液におけるリパーゼ, プロテアーゼ(pH7.0)活性は, 購入時には60分を要した溶出立ち上りがバック保存で30~60分となり, PTP 1年保存ではさらに速やかになり腸溶皮膜の耐酸性の低下が推測された。以上のように腸溶皮膜は経時変化を受けて, バック保存, PTP 保存の順に SE, TE, PT では耐酸性が低下して低 pH においてすでに腸溶性成分の溶出が始まり, SE, TE では腸溶性が劣化して腸溶性成分の溶出が妨げられたものと思われる。

B 30°および35°保存

1. 重量偏差 カプセル剤重量と内容物重量の変化はほぼ平行して推移し, PTP 保存の重量増加は小さく30°

と35°保存でも4~8週間でAC, PTとも約6%程度であり, 温度による差はわずかであった。バラ保存はPTP保存よりも, また35°保存では30°保存よりも重量増加は大きく, 特に初めの1週間の増加率が大きかった。平均重量はバラ35°8週間保存でACは6~8%, PTは7~10%増加していた。各時点での標準偏差, 変動係数はAC, PTともセット時のそれらとの間に差が認められなかった。

2. 外観変化 カプセル剤の外観はACはこれらの条件下で変わらなかったが, PTはバラ35°で4週間後から白色ボディを透かして濃色となった内容物の顆粒がまだらに見えるようになった。内容物はAC, PTともPTP 30°, 35°およびバラ30°保存下では経時的にやや濃色化し, 臭気も少し増加した程度であったが, バラ35°保存ではACは1週間後にはやや濃色が認められ内容物粉末はかたまり気味となり, 6週間後には初め白茶色であったビルと粉末が黄褐色となった。PTも1週間後から変色が始まり, 2週間後には顆粒相互の粘着もみられ, 4週間後には初め淡褐色であった顆粒は焦茶色となり, 6週間後には黒褐色となり顆粒相互のかたまりができ臭気も強くなった。AC, PTとも吸湿の進行とともに腸溶ビルや顆粒は乳鉢で粉碎してもつぶれるのみで粉末とはならなくなった。バラ35°6週間以降は両製剤ともカプセルのままでも特異臭が強く服用にはちゅうちょするものと思われた。

3. 崩壊試験 30°保存はバラ, PTPとも崩壊に際してカプセル中央の重なり部分や内容物がディスク裏面や網目に粘着したため時間が多少延長した程度であったが, 35°保存はバラ, PTPともに6, 8週間後では試験液は濃色となりカプセルはやや溶解性を減じて薄皮様小片の浮遊が認められた。崩壊時間はいずれも若干延長したが, すべてJP IXの崩壊試験には適合していた。

4. 製剤の酵素活性 各酵素力価の経時変動をセット時の力価に対する残存率として保存条件ごとにまとめFig. 5に示した。

アミラーゼ活性は, ACは変化が少なかったがPTはバラ35°8週間保存後40%近い低下を示した。プロテアーゼ活性はAC, PTとも4条件下で大きな変化はみられなかった。リパーゼ活性はAC, PTとも35°保存で低下傾向にあり, バラ35°8週間後にはAC, PTとも約40%, PTP 35°8週間後では30~35%の低下を示した。セルラーゼ活性はACは変わらなかったが, PTはPTP 35°, バラ35°保存ともに経時的に低下し, 8週間後にはバラでは45%, PTPで35%はでの低下を示した。以上酵素活性は2製剤とも30°保存でPTP, バラ4週間は安

Fig. 5. Change of Activities through the Storage at 30° and 35°

定で8週間後も余り低下はみられなかったが、35°保存では4週間後から一部の酵素活性はPTP、バラの順に次第に低下した。

5. 溶出試験 リパーゼの溶出活性はAC, PTともに30°, 35°保存およびPTP, バラ状態それぞれの力価にしたがって低下はしたが、溶出パターンには余り変化はみられなかった。

Fig. 6は30°, 35°保存におけるAC, PTのプロテアーゼ(pH7.0)の溶出活性である。ACは力価も溶出パターンもほとんど変化が認められなかった。PTは力価は余り変わらなかったがpH 5.0溶出液における溶出パターンに変化がみられた。溶出活性の立ち上りがPTP 30°3週間後にはすでに30分早くなり、PTP 30°4週間、バラ30°2週間、PTP 35°2, 4週間も同様のパターンであった。さらにバラ30°4週間、PTP 35°8週間、バラ35°2, 4, 8週間後ではより早くなり、ACに近似した溶出パターンとなり腸溶皮膜の耐酸性の劣化が推測された。

結 論

市販総合消化酵素カプセル剤の6製剤についてバック

状態で大約製造後30カ月室温に保存した結果、重量、外観に変化はみられなかったが、SEのカプセルの溶解性に少し変化が現われ、SE, ST, SVの酵素活性の一部が低下傾向にあり、またSE, TE, PTの腸溶皮膜の劣化がうかがわれた。PTP状態で室温に1年間保存した場合には、いずれも内容物がやや濃色化し特異臭が強くなり、AC, PTの重量にやや増加がみられ、SE, ST, SVのカプセルの溶解性が変化した。またSE, ST, SVの酵素活性の低下と、SE, TE, PTの腸溶皮膜の劣化がみられ、ともにバック保存時よりもその程度は大きかった。初めから腸溶皮膜の溶解性の低かったSTと耐酸性のやや弱かったACは皮膜には顕著な変化はうかがわれなかった。

吸湿、外観、カプセルの崩壊・溶解性、酵素活性、溶出性、腸溶皮膜の耐酸・腸溶性等の劣化は製剤により異なっていたが、その変化の程度はバック保存よりもPTP保存の方が大きかった。AC, PTについてPTPとバラの状態で30°, 80%RHおよび35°, 80%RHで4~8週間の保存試験を行った結果では、PTが35°保存でバラ3週間、PTP4週間後からカプセル剤の外観変化が認

Fig. 6. Change of the Dissolution Curves of Protease(pH7.0) through the Storage at 30° and 35°

められ、AC、PAともPTPよりバラの方が、バラでは30°より35°の方が吸湿が多く、内容物は濃色化し特異臭が増加した。35°6週間後にはAC、PTのバラ、PTP保存ともカプセル自体の溶解性が幾分変化した。酵素活性は30°4週間はAC、PTのバラ、PTP状態ともほとんど変わらず、35°でもPTPのままであれば4週間はほぼ安定と考えられたが、バラにすると4週間後位から一部活性が低下し始めた。

腸溶皮膜は耐酸性の良好であったPTで30°保存ではバラで2週間、PTPで3週間で劣化が始まり、35°保存ではさらに促進された。本試験は相対湿度を一定として

温度差による相違を検討したが、高温の場合には水蒸気圧も高くなるので必然的にその影響をうけていると考えられ、PTPのままで高温多湿状態で夏期を経過させることは品質の劣化を促し好ましくないとと思われる。

文 献

- 1) 永瀬一郎, 藤代とし, 岡本尚子: 病院薬学, 2, 256 (1977).
- 2) 永瀬一郎, 藤代とし, 岡本尚子: 病院薬学, 2, 262 (1977).
- 3) 永瀬一郎, 藤代とし, 岡本尚子: 病院薬学, 4, 62 (1978).

- 4) 杉浦 衛, 小木曾太郎, 棚橋淳行: 岐阜薬科大学紀要, 15, 45 (1965).
- 5) 杉浦 衛, 小木曾太郎, 中野忠史: 薬剤学, 28, 247 (1968).
- 6) 神代 昭, 藤井聡子, 越当紀子, 中野俊子: 九州薬学会会報, 25・26, 9 (1972).
- 7) 日本化学会編: 実験化学講座, 24, 生物化学Ⅱ, 282, 丸善 (1958).
- 8) 江上 不二夫ら編: 標準生化学実験, 233, 文光堂 (1953).
- 9) 赤堀四郎編: 酵素研究法, 2, 240, 朝倉書店 (1956).
- 10) 江上不二夫ら編: 標準生化学実験, 207, 文光堂 (1953).
- 11) 山田浩一, 太田安英, 町田晴夫: 農芸化学, 36, 860 (1962).
- 12) T. Momose, A. Inaba, Y. Mukai, M. Watanabe: Talanta, 4, 33 (1960).
- 13) 百瀬 勉, 向井良子, 河辺節子: 臨床検査, 5, 107 (1961).

適応症が追加されました!

●気管支炎 ●細気管支炎 ●気管支拡張症
●気管支喘息 ●肺結核 ●肺気腫

消炎酵素剤

〔健保適用〕

オノプローゼSA錠15mg

包装 1,400錠、1,000錠 薬価基準 (15mg) 1錠 75.90

適 応 症

1. 手術後および外傷後の腫脹の緩解
- ※2. 次の疾患の喀痰排出困難
気管支炎、細気管支炎、気管支拡張症、
気管支喘息、肺結核、肺気腫 (※追加効能)

用法・用量

セアプローゼSとして、通常成人 1回10～15mgを 1日3～4回毎食後および就寝前に経口投与する。

本剤の体内での作用機序はなお解明されない点も多く、また、用量、効果の関係も必ずしも明らかにされていない。従って漫然と投与すべきでない。

使用上の注意

●次の患者には慎重に投与すること。

- 1) 血液凝固に異常のある患者 2) 重篤な肝障害のある患者

●副作用

- 1) 過敏症 ときに発疹・発赤等の過敏症状あらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
- 2) 消化器 下痢、胃痛、ときに食欲不振、胃部不快感、悪心・嘔吐等の症状があらわれることがある。
- 3) 血 液 ときに血尿があらわれることがある。

●相互作用

抗凝血剤との併用により、抗凝血剤の作用が増強することがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

小野薬品工業株式会社
大阪市東区道修町2丁目14

800219