消化酵素カプセル剤の腸溶性剤皮比較^{*1}

井上良則, 大石輝雄, 品川龍太郎

東洋工業株式会社東洋病院薬局^{*2}Comparison with Enteric Coated Films of
Digestive Enzyme Capsules^{*1}

YOSHINORI INOUE, TERUO OOISHI, RYUTARO SHINAGAWA

Pharmacy Section, Toyo Hospital of Toyo Kogyo Co., Ltd.^{*2}

(Received February 2, 1982)

The enteric coated granules contained in 10 kinds of commercial digestive enzyme capsules were examined for change with time of resistance in pH 5.0 test solution and dissolution in pH 7.0 solution. Changes of resistivity with time were recognized in nine samples. Furthermore, the enteric coated films of two samples were weakened with time and were liable to rapid dissolution, whereas those of two other samples were hardened and interfered with enzyme dissolution. Consequently, it was suggested that one must be more careful about the change of the enteric coated films of digestive enzyme preparations with time than that of their activity.

Keywords—digestive enzyme; enteric coated films; resistance against test solution

腸溶性製剤は医薬品の有効的利用の手段として多数市販されている。特に消化酵素製剤は酵素活性保持のために腸溶性剤皮の使用が一般的となっている。一方、飯沼ら¹⁾が崩壊試験法(日局8)の第2液で40~45分も要して崩壊する製剤は、体内で崩壊せずに吸収部位を通過してしまうおそれがあると示唆しているように、生体側の状態によってはその剤皮の崩壊性不良が利用効率を低下させる可能性も考えられる。従って腸溶性製剤はpH 5.0で不変、6.0~6.5で崩壊するのが望ましいと報告^{1~4)}されているように、胃内で内容物が溶出せず、腸内ではすみやかに溶出するのが理想的である。しかし、一般的に製薬会社の試験段階ではこの条件を満たしていても、流通過程で経日的な変化が起こりうることは十分に考えられる。

今回は、前報⁵⁾と同一条件下で保管された消化酵素カプセル剤10品目の製造後経過年数の異なる数ロットにつ

いて、腸溶性顆粒のpH 5.0液に対する抵抗性と小腸上部のpHである7.0²⁾での溶出性をアルカリ性プロテアーゼを指標とした溶出曲線の作成によって調べ、腸溶性剤皮の経日的変化を比較検討したので報告する。

実 験 方 法

1. 試 料

前報と同様に25~28°C, RH 50%の条件下で(最長4年間)保管された製造後0.2~4.5年経過の消化酵素カプセル剤10品目、43ロットを試料とし、Table 1に示した。

2. アルカリ性プロテアーゼ活性測定法

pH 8.0でのプロテアーゼ活性をカゼイン—フォーリン法に準じた方法⁶⁾によって測定した。

3. 溶出曲線の作成

3 Cap.の内容量をpH 5.0(またはpH 7.0)リン酸塩緩衝液100 mlに混和、37±1°Cの恒温槽に入れ、10分間隔で静かに振とうしながら一定時間毎に上澄液を採り、適宜水で希釈して試料液を調製後、そのアルカリ性プロテアーゼ活性を求めた。なお完全崩壊状態とするため、内容物を乳鉢で泥状として調製された試料液の活性を

^{*1} 本報を「酵素製剤の力価比較」第15報とする。昭和56年度中国四国薬学会病院薬学部会(松山市)で発表。

^{*2} 広島県安芸郡府中町青崎南2-15; 2-15, Aosaki Minami, Fuchu-cho, Aki-gun, Hiroshima, 735 Japan

Table 1. Tested Preparations

Capsule	Lot No.	Capsule	Lot No.	Capsule	Lot No.	Capsule	Lot No.
Aczym (AC)	A00349 N	Excellase (EX)	XECQ01	Panatose (PA)	HE107	Toughmac E (TE)	F019046
	L10451		XECQ16		ID147S		T28FF
	2A0477		XECQ36		JE206		T45GF
	3M0502		XECQ44		KD261S		F5041A
	4M0524		XECQ55	Seven E (SE)	874-5		F6054F
Berizym (BE)	G910U	Holmilase (HO)	XECQ68		888-1		
	NK02		1297SEB		900-3		
	TB15		1411SDD		905-2		
Feltase (FE)	01901	Politose (PO)	1426SGD		913-4		
	07012		0525	Stomilase (ST)	EC275		
	01803		0707		FH315		
	01804		0766		FS391		
	01805		0720				

100%とし、アルカリ性プロテアーゼ溶出曲線を作成した。

実験結果と考察

pH 5.0液に対する剤皮の抵抗性と pH 7.0での溶出性の経日的変化を調べるために、各製剤の新旧ロットについて各々のアルカリ性プロテアーゼ溶出曲線を作成し、図1～図10に示した。()内は製造後の経過年数、[]内は使用期限(年数)を示す。なお、泥状とした最新ロットの pH 5.0液における活性変化を同時に図示し、この曲線との比較によって抵抗性を検討した。また pH 7.0液での泥状試料の活性変化は 37°C、120 分間にほとんど認められないことを確認したので、図示を省略した。

1. AC (Fig. 1)

本剤は pH 7.0液で全ロットが 30 分以内に崩壊し溶出性に差が認められなかったため pH 5.0液の場合のみを図示した。

剤皮の抵抗性は D と E を比較した場合、経日変化が認められるが、1 年以上経過したロットは経過年数による差はわずかである。しかし最新の製品 E でも 60 分値が 60%以上の溶出であることから本剤は腸溶性製剤とはいえないと考える。なお田部ら⁷⁾も同様の結果を報告している。

2. BE (Fig. 2)

経日変化は抵抗性、溶出性ともに認められず、先に述べた腸溶性製剤としての条件をも満たす⁷⁾優れた製剤である。

3. EX (Fig. 3)

最近ロットの抵抗性は非常に優秀であるが経過年数とともに劣化している。このために pH 7.0での酵素溶出は速くなり、剤皮は次第に軟弱となることが推察される。なお本剤は使用期限の表示がされていないが、経日的活性変化が小さいこと、⁶⁾および剤皮の抵抗性から判断して、製造後 2.0 年が使用限度と考えられる。

4. FE (Fig. 4)

剤皮の抵抗性は D、E 曲線から非常に優れていることがわかる。しかし使用期限を過ぎると劣化が早いことから、2.0 年の使用期限設定は妥当と考える。また pH 7.0液での溶出はすみやかで経日変化もないために、本剤の腸溶性剤皮は BE より上位に評価できる。

5. HO (Fig. 5)

剤皮の抵抗性に経日変化をほとんど認めない。しかし AC よりも抵抗性はあるが 120 分後には約 50%の酵素が溶出しており、一般的に医薬品は服用後 60～120 分で小腸上部に到達する⁸⁾ことから、腸溶性剤皮としての機能は不十分と考えられる。また溶出性は Fig. 5 に示すように経過年数とともに速くなることから、EX と同様に剤皮は次第にもろくなっていることが推察される。

6. ST (Fig. 6)

剤皮の腸溶性としての機能は優れているとはいえないが、経日変化は小さい製剤である。永瀬らの報告⁹⁾とは異なり、溶出性にも経口変化が認められていない。

7. PA (Fig. 7)

製造後 1 年以内の製品の抵抗性は強固であるが 2 年以

上のは非常に劣化している。しかし溶出性は使用期限内で経日変化が認められないことから、もう一步の改善が必要と考えられる。

8. PO (Fig. 8)

本剤は永瀬ら⁹⁾も指摘しているように、剤皮の抵抗性は年々劣化しているが、使用期限内では120分後でも35

Fig. 1. Dissolution Curves of AC

Fig. 2. Dissolution Curves of BE

Fig. 3. Dissolution Curves of EX

%以内の溶出であり、他剤と比較した場合はかなり優れた製剤と思われる。また溶出性は良好で経日変化も認められず、非常に厳しく管理された製剤である。

9. SE (Fig. 9)

本剤の D, E と C とは極端に抵抗性が異なり、1年程度で急速に剤皮が劣化することが推察される。また最新ロット E も 60 分以後に急速な溶出が認められることから剤皮の改良が望まれる。永瀬ら⁹⁾は 1 年保存の製品は pH

Fig. 4. Dissolution Curves of FE

Fig. 5. Dissolution Curves of HO

Fig. 6. Dissolution Curves of ST

5.0で30分後に溶出の完了を認めているが、本実験では30%程度が残存していることをC曲線が示している。また溶出性にも明らかな差異が認められ、1年以内のロットなら60分以内にほぼ溶出が完了するが、A, B 曲線が

示すように経過年数とともに溶出性は悪くなることがわかる。従って本剤は製造後6ヵ月以内に使用されることが望ましい。

10. TE (Fig. 10)

Fig. 7. Dissolution Curves of PA

Fig. 8. Dissolution Curves of PO

本剤も経過年数に従って抵抗性が劣化している。しかも最新ロットEは30分後から溶出し始め、120分後には50%の溶出が認められる。また溶出性はD、EとA~C

曲線との間に明らかな差異があり、1.3年(D)以上では10~20%が溶出し得ない状態となり、永瀬ら⁹⁾の報告と類似した結果が得られている。

Fig. 9. Dissolution Curves of SE

Fig. 10. Dissolution Curves of TE

結 論

1. 剤皮の抵抗性に関しては、程度の差はあるが、BE 以外の9品目で経日変化が認められた。特に製造後1年以上と1年以内のロット間差が顕著であった。またBE, FE, PO の3品目以外の製剤はpH 5.0液に対する抵抗性が弱く、腸溶性剤皮としては改善の余地があると思われた。

2. 溶出性に関しては、経日変化を認めなかった製剤(AC, BE, FE, PA, PO, ST)と認められた製剤(EX, HO, SE, TE)があった。EX, HOは溶出が経日的に速くなり、反対にSE, TEは遅くなる傾向にあった。すなわち前2者は剤皮がもろくなり、後2者は固くなって完全には溶出が完了し得ない状態となっていることが推察された。

以上の結果から、消化酵素製剤は活性の経日変化⁵⁾以上に腸溶性顆粒の剤皮が変化していることに留意して、使用期限内であってもできるだけ新しい製品(少なくと

も製造後6カ月以内)を使用できるように管理する必要があると思われた。

文 献

- 1) 飯沼龍一, 薦谷有甫, 土田和男, 沢野昭三: JNHPA, 10, 223 (1974).
- 2) 飯沼龍一, 遠山富也: 薬剤学, 21, 48 (1961).
- 3) 前川秀幸, 高岸 靖, 土居義男: 薬剤学, 30, 102 (1961).
- 4) 佐藤 登, 宮本保男, 内山芳朗: 薬剤学, 36, 22 (1976).
- 5) 井上良則, 大石輝雄, 品川龍太郎: 病院薬学, 7, 253 (1981).
- 6) 井上良則, 大石輝雄, 角井修子, 尾崎 亮: JNHPA, 7, 13 (1974).
- 7) 田部和久, 門村宗男, 畑田昭男, 平岡栄一: 病院薬学, 6, 21 (1980).
- 8) 飯沼龍一, 薦谷有甫, 土田和男, 宮川 肇, 沢野昭三: JNHPA, 8 (6), 4 (1972).
- 9) 永瀬一郎, 藤代とし, 岡本尚子, 金久保好男: 病院薬学, 6, 110 (1980).

発売一周年

甦る 血流

Brendil

脳循環障害に伴う **頭重感** **肩こり** **手足のしびれ感** の改善に

【作 用】

- ① 脳および脳局所の血流増加
- ② 赤血球変形能の改善
- ③ 赤血球酸素解離能の促進
- ④ 脳代謝の賦活

【適応症】 下記疾患にもとづく諸症状の改善
脳梗塞後遺症、脳出血後遺症

★ご使用に際しては製品に添付の説明書をお読み下さい。

脳循環代謝改善剤 (要指) 健保適用

ブレンディール

一般名: Cinepazide

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋三丁目14番10号