

Fig 4. Various Enzyme in Culture
Koji moisture 55%, culture temp, 30°C

文 献

- 1) 岡崎, 石川: 薬剂学 **20**(4), 24 (1960)
- 2) 岡崎, 江田: 薬剂学 **24**(2), 41 (1964)
- 3) 野上 : 薬誌 **80**, 371, 1788 (1960)
- 4) M, L, Anson J. Gen. Physiol **22**, 79 (1938)
- 5) 山田, 太田, 町田: 日本農芸化学会誌 **36**, 860 (1962)
- 6) 杉浦, 伊藤, 浅野: 未発表.
- 7) Somogyi, M. : J. Biol. Chem. **195**, 19 (1952)
- 8) 駒居 : 澱粉糖技術研究会報 **23**, 88 (1961)

杉浦 衛, 小木曾太郎, 棚橋淳行: 酵素剤の研究 (第19報)
消化酵素製剤中における酵素活性の経時変化について

Mamoru Sugiura, Taro Ogiso, Junkō Tanahashi: Studies on Enzyme preparations. (19) On the Change of Enzyme Activity in Digestive Enzyme Preparations in Course of Time.

Recently, the enzyme Preparations formed in two layers, the outside of which acts in gastric

juice and the inside acts in intestinal juice, as well as the capsules having enteric coated granules have been used.

The decrease of enzyme activity in these Preparations, not containing anti-acid agents was observed after having been stored for 3 months in RH 92% and RH 52% at 30°C.

The decrease of β -amylase activity in RH 92% at 30°C was very remarkable.

The decrease of cellulase, lipase and protease activity in RH 92% at 30°C was more remarkable than that in RH 52% at 30°C.

The decrease of enzyme activity in sugar coated tablets was more remarkable than that in capsules and uncoated tablets. The enzyme activities of all the preparations in RH 52% and 30°C decreased little after 3 months.

重曹配合消化酵素剤が貯蔵中の吸湿により失効することについては、すでに多数の報告がある。また、各種耐^{1)~5)}酸性消化酵素の出現によって現在は制酸剤無配合の消化酵素剤が大部分を占めるようになった。前報において著者らは、制酸剤無配合の消化酵素剤中の各酵素活性について報告したが、今回これら制酸剤無配合の製剤の貯蔵中における各酵素の活性低下を推定するため、夏期の最悪条件に近い 92% RH, 30°C と 52% RH, 30°C において 3ヶ月後の α -アミラーゼ、 β -アミラーゼ、セルラーゼ、リパーゼおよびプロテアーゼ活性を測定し特に β -アミラーゼについては 3ヶ月間の経時変化をも検討したので、その詳細について報告する。

試験法及び供試製剤

Table I Prescription Contents of Various Digestive Enzyme Preparation Used in Examination

Pattern	No.		Digestive enzyme	Mixed medicine
Tablet	1		Biodiastase 100mg	
	2		Sanactase 50mg	
Sugar Coating Tablet	3	Outside	Amylase, Protease, Esterase, Hemicellulase Cellulase	
		Inside (Enteric coat)	Pancreas enzyme (Trypsin., Lipase, Amylase, Esterase)	
	4	Outside	Bacterial enzymes 50mg, Cellulase 25mg	
		Inside (Enteric coat)	Protamylase 150mg	Liver Ext. 50mg
	5	Outside	Stomach Ext. (Pepsin., Catepsin., Hydrochlor. Acid) 100mg	
		Inside (Enteric coat)	Pancreatine NFX 95mg	Liver Ext. 40mg Pylorus Ext. 15mg
	6	Outside	Willzyme 400 50mg	Dehydrochol. Acid 10mg Dimethylpolysiloxan.
		Inside (Enteric coat)	Molcin 20mg, Biotamylase 50mg	
7		Aspergillus enzymes 100mg, Stabilized Pancreatine 150mg		
8	Enteric coat	Pancreas enzyme 192mg, Cellulase 50mg	Cholic Acid 25mg	
Capsule	9		Sanactase 50mg, Antiacid Protease 100mg, Polypase 50mg, Pancreatine 150mg, Cellulase 50mg	
	10	Minipellet soluble in gast.	Diasmen 50mg, Diastase 100mg, Molcin 50mg, Cellulosin AP	
		Minipellet soluble in intest.	Pancreatine 120mg, Polypase 80mg	
	11	Soluble part in gast. juice	Acidase 40mg, Molcin 40mg, Concpolypase 50mg	Urso desoxychol. Acid 2mg, Menthol
Enteric coating granules		Pronase 5mg, Diasmen 60mg, Pancreatine 60mg		

1. 保存条件及び方法

夏期の最悪条件に近い 92% RH, 30°C と比較条件として 52% RH, 30°C の条件を使用した。

保存方法は、各製剤 1 錠あるいは 1 カプセルを小試験管に入れ、上記湿度のデシケータ中に 30°C で 3 カ月間保存した。

2. 試験法

⁶⁾ 前報と同様な試験法を採用し、 α 、 β -アミラーゼ作用は pH 5、セルラーゼ作用は pH 4.5、リパーゼ作用は

Table II Remaining Rate of Enzyme Activity after 3 Months in RH 92% and 52% at Temp. 30°C

Hydrolase		α -Amylase(PH5.0)			β -Amylase(PH5.0)			Cellulase(PH4.5)			Lipase(PH7.0)		
No. of Prepn.	Month	0	3	Remain- ing rate	0	3	Remain- ing rate	0	3	Remain- ing rate	0	3	Remain- ing rate
	RH%												
1	52	78200	75000	95.9	18100	18050	99.7	31	29	93.5	28	25	89.3
	92	78200	21250	28.3	18100	15350	84.5	31	18	58.1	28	13	46.4
2	52	29500	22600	76.6	5680	4900	86.3	14	10	71.4	1	1	100.0
	92	29500	5650	19.2	5680	2800	49.3	14	7	50.0	1	0	0
3	52	87200	57300	65.7	30690	29340	95.6	52	38	73.1	850	810	95.3
	92	87200	1600	1.8	30690	510	1.7	52	6	11.5	850	25	29.4
4	52	55400	54500	98.3	20240	19800	92.9	46	38	82.6	1000	910	91.0
	92	55400	5750	10.4	20240	1380	6.8	46	12	26.1	1000	40	4.0
5	52	4700	4230	90.0	10130	9900	96.9	0	0	—	31	28	90.3
	92	4700	1340	28.5	10130	20	2.0	0	0	—	31	0	0
6	52	75400	60150	79.8	6390	5780	90.5	40	26	65.0	650	640	98.5
	92	75400	2510	3.3	6390	170	2.7	40	12	30.0	650	138	21.2
7	52	17300	15200	87.9	13230	12670	95.8	28	23	82.1	1000	950	95.0
	92	17300	3110	18.0	13230	90	0.7	28	9	32.4	1000	438	43.8
8	52	18850	12850	68.2	31640	31500	99.7	16	16	100.0	1890	1230	65.1
	92	18850	350	1.9	31640	120	0.4	16	3	18.8	1890	13	0.7
9	52	61000	56800	93.1	20160	19100	94.7	640	430	67.2	1540	1033	67.1
	92	61000	18100	29.7	20160	7880	39.1	640	190	29.7	1540	600	39.0
10	52	34400	30300	88.1	14740	13700	92.9	292	264	90.5	1076	646	60.0
	92	34400	7520	21.9	14740	3600	24.4	292	64	21.9	1076	125	11.6
11	52	31200	22880	73.3	11720	10040	85.7	55	50	90.9	125	118	94.4
	92	31200	12100	38.8	11720	4100	35.0	55	22	40.0	125	44	35.2

α -Amylase; Digested Starch mg. β -Amylase; Glucose mg (as Reducing sugar)
Cellulase; Glucose mg (as Reducing sugar). Lipase; Palmitic acid mg

pH 7.0で、プロテアーゼ作用は pH 3.5 の酸性プロテアーゼ作用と pH 8.0 のアルカリプロテアーゼ作用を測定した。

3. 供試製剤

供試製剤は Table I に示すように裸錠 2, 糖衣錠 6, カプセル剤 3 に分けられ, いずれも制酸剤無配合である。裸錠は耐酸性酵素配合の錠剤であり, 糖衣錠中の 4 剤は胃で崩壊する外層と entric coating を行った内層

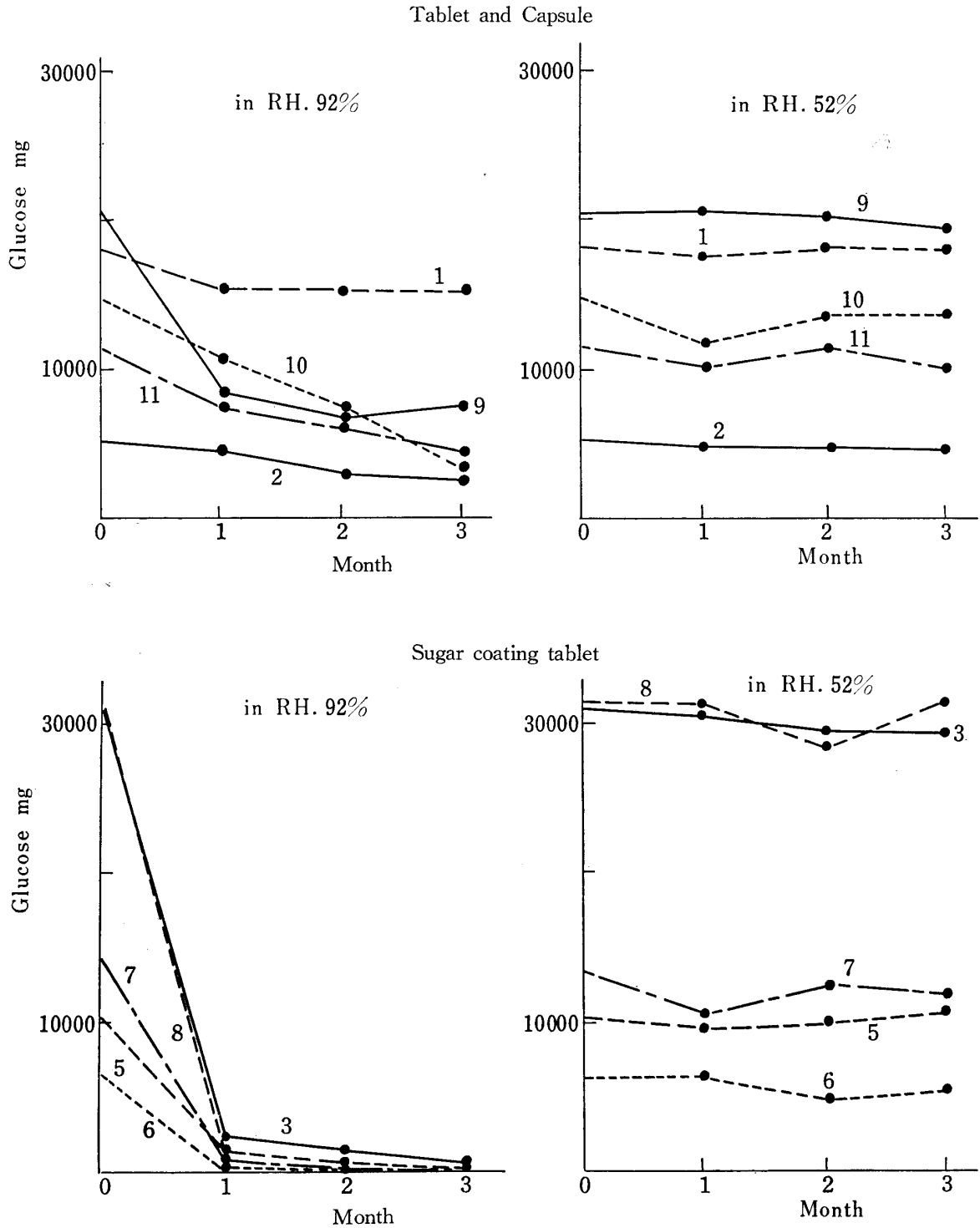


Fig 1. Decrease of β -Amylase Activity in RH. 92% and 52% at 30°C

(腸で崩壊)に分れた製剤であり, 他の1剤は enteric coating 錠である. またカプセル剤は2剤が enteric coating した顆粒と胃で作用する部分よりなる製剤である.

試験成績及び考察

1. 外観上の変化

52% RH, 30°C に3ヶ月間保存した際の各製剤の外観上の変化は全く認められなかった. しかしながら, 92% RH, 30°C では早いもので5日, 遅くとも2週間後には吸湿して一部液化が始まり, 3カ月後には全製剤が使用に耐えないほど褐変, 吸湿, 液化の様相を呈した.

2. α -アミラーゼ作用

3カ月後の α -アミラーゼ活性の低下は, 52% RH, 30°C では一般に少なく0~30%程度低下するに過ぎないが, 92% RH, 30°C では60%以上活性が低下した.

製剤別では, 耐酸性酵素配合の裸錠やNo. 9, 10, 11のカプセル剤は92% RH, 30°C の条件では褐変, 液化にもかかわらず活性の低下が糖衣錠のそれより少なかった. 糖衣錠では70%以上の活性低下が認められた.

3. β -アミラーゼ作用

β -アミラーゼの3ヶ月後の活性低下は α -アミラーゼのときと大体同様の傾向がみられたが, 糖衣錠の92% RH, 30°Cでの活性低下は著しく93%以上にも及んだ. 92% RH, 30°Cでの耐酸性酵素の裸錠やカプセル剤の活性低下は一般に少なく, なかでもピオジマス100mg含有のNo. 1は3ヶ月後でも15%程度の低下に過ぎなかった.

β -アミラーゼ活性の経時変化は Fig 1 に示すように, カプセル剤や耐酸性酵素の裸錠のそれは, 92% RH, 30°Cでは, 糖衣錠より少なかった. 糖衣錠が92% RH, 30°Cで1ヶ月後に残存率16%以下に減少するのに対し, カプセル剤, 裸錠は褐変吸湿にもかかわらず最高40%程度低下するに過ぎなかった. このことは糖衣の変質が効力低下に幾分相加的に作用するのではないと思われる.

なお52%RH, 30°Cでの経時変化は殆んどみられなかった.

4. セルラーゼ作用

セルラーゼの3ヶ月後の活性低下は, 92% RH, 30°Cでは52% RH, 30°Cに較べ多いが, α , β -アミラーゼなどの

Table III Remaining Rate of Protease Activity after 3 Months in RH. 92% and RH. 52% at Temp. 30°C

No. of Prepn.	PH	Month RH%	Protease activity		
			0	3	Remaining rate
3	3.5	52	81	74	91.4
		92	81	50	62.5
	8.0	52	1100	675	61.3
		92	1100	230	20.9
5	3.5	52	50	39	78.0
		92	50	24	48.0
	8.0	52	258	240	93.0
		92	258	174	67.4
6	3.5	52	77	74	96.1
		92	77	50	64.9
	8.0	52	705	695	98.5
		92	705	148	21.0
8	3.5	52	24	20	83.3
		92	24	6	25.0
	8.0	52	743	636	85.6
		92	743	251	33.8

活性低下に比較してセルラーゼのそれは幾分少なかった。このことはセルラーゼ活性が吸湿に対し比較的抵抗性があるように思われる。

5. リパーゼ作用

リパーゼ活性の低下は、92% RH, 30°C では一般に顕著で3カ月後に55%以上の減少が認められたが、52% RH, 30°C における減少は比較的僅少であった。

6. プロテアーゼ作用

プロテアーゼ活性の測定は、Table III に示すように一部についてのみ行ったが、一般に52% RH, 30°C における活性の低下は僅少であったが、92% RH, 30°C ではかなりの低下がみられた。pH 3.5の酸性プロテアーゼとpH 8.0のアルカリプロテアーゼの活性低下には特に差は認められなかった。

⁵⁾ 岡崎らは酸性プロテアーゼのアルカリ変性を報告しているが、今回の試験に使用した製剤にはアルカリ剤の配合はなく、アルカリ変性は考えられないので、活性低下は主に吸湿、液化、腐敗、カビ発生などによるものと思われる。

総括及び結論

⁷⁾ 前報で著者らは市販消化酵素剤の β -アミラーゼ活性の湿度温度による変化を報告したが、今回は制酸剤無配合の市販消化酵素剤の α 、 β -アミラーゼ以外にセルラーゼ、リパーゼ、プロテアーゼ作用についてもその変化を測定した。

この試験の結果、一般にカプセル剤や耐酸性酵素の裸錠の各酵素活性の低下は糖衣錠に比し少なかったが、このことは糖衣の変質と酵素活性の低下との間になにかの関連があるように考えられる。

これらの成績をまとめてみると概ね次の通りである。

1) α 、 β -アミラーゼ活性は52% RH, 30°C と92% RH, 30°C とでは酵素活性低下に著しい差がみられ、52% RH, 30°C では殆んど減少しないが、92% RH, 30°C では3カ月後に60%以上低下した。

2) β -アミラーゼ活性は、92% RH 30°C の条件では、糖衣錠は各製剤とも、1カ月以内に84%以上活性が低下した。

3) セルラーゼ、リパーゼ、プロテアーゼ活性は52% RH, 30°C で保存した製剤より92% RH, 30°C での製剤の方が一般にかなり減少した。

4) カプセル剤や耐酸性酵素の裸錠の α 、 β -アミラーゼ、セルラーゼ及びリパーゼ活性低下は糖衣錠のそれより少なかった。

文 献

- 1) 野上：薬剤学 **15**, 212 (1955)
- 2) 松村, 栗原：薬剤学 **13**, 84 (1954)
- 3) 宮道, 杉浦：薬剤学 **11**, 38 (1952)
- 4) 黒田：薬剤学 **14**, 8 (1954)
- 5) 岡崎, 小松：薬剤学 **21**, 67 (1960)
- 6) 杉浦, 田中, 棚橋, 小木曾, 加藤：岐阜薬科大学紀要 **14**, 56 (1964)
- 7) 小木曾, 杉浦：薬剤学 **24**, 146 (1964)