

医薬品の配合変化に関する研究 第2報

ダーゼン顆粒

福家 秀敏, 藤澤 明穂, 湯村 淳子*
伊藤 立志

タンパク分解酵素製剤であるダーゼンは、高い酵素活性を有し、抗炎症作用、抗腫脹作用、喀痰排泄促進作用等があり、手術後並びに外傷後の消炎、去痰を目的にした呼吸器疾患等の治療剤として広く使用されている。

今回開発された顆粒剤について各種薬剤と配合し、日本薬剤師会調剤技術委員会配合変化試験¹⁾による外観変化の観察をし、配合変化を認めた薬剤に対して吸湿曲線を求め混合薬剤の吸湿性について検討したので報告する。

実験方法

1. 組成・性状

ダーゼン顆粒は1g中セラペターゼ10mg(20,000セラペターゼ単位)を含有する淡黄色の腸溶性の顆粒剤である。

セラペターゼはセラチア(*serratia*)属の菌種より産生されるタンパク分解酵素で、わずかに特異のにおいがある灰白色～淡黄色の粉末である。

2. 試料

ダーゼン顆粒および当院において処方上配合が予想される市販薬剤23品目を試料とした。本剤1gと表1に示す配合薬剤の記載量をコニシ式分包機用グラシンポリラミネート紙(以下グラシン紙と略す)に分包した。

3. 保存条件

保存条件は最悪条件(30°, 相対湿度92%)、中間条件(25°, 相対湿度75%)とし、それぞれKNO₃、NaClの飽和溶液を入れた小型デンケーターを用い電気恒温器に静置した。

4. 観察期間

試料をデンケーター内に入れ、配合直後、1日、2日、4日、7日、10日および14日後の外観変化を観察した。また対照として各薬剤の単剤についても同様に行った。

5. 判定基準

日本薬剤師会調剤技術委員会配合変化試験に準拠し、次のように判定した。

－: 変化の全く認められないもの

±: 変化の有無の疑わしいもの

+: 明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差支えない程度のもの

++: 調剤投与に差支える程度の変化が認められるもの

6. 吸湿試験

中間条件下でダーゼン顆粒と配合し、外観変化を生じた薬剤のうち5薬剤について吸湿性を測定した。

試料1gを精秤し、グラシン紙に分包したものを検体とした。検体は再度精秤後、分包した状態で表2に示す7種の相対湿度^{2),3),4)}を設定したデンケーターに入れ、37°の恒温器内に保存し、10日間すなわち重量平衡³⁾に達するまで放置した。吸湿による重量測定^{5),6)}は、試料を速やかにデンケーターよりとり出し、開封することなく直示天秤で直ちに重量を測定し、重量増加率を求めた。なお、別に分包紙のみを同一条件下におき、各々10例ずつ重量を測定し、その平均値をとり、吸湿による分包紙自身の重量増加分として補正した。

ダーゼン顆粒と5薬剤の配合試験の場合は0.5gずつ精秤し、グラシン紙に配合したものを検体とし、以下同様に操作し、各検体について重量増加率をたて軸、相対湿度(以下R.H.と略す)を横

仙台市立病院薬局

* 現在、名取熊野堂病院薬局

表 1. Drugs Used for Study

Product Name	Manufacturer	Lot No.	Amount Used (g)
Dasen	Takeda	0029	1.0
Adona	Tanabe	49029	0.5
Alumigel	Chugai	14F020G	1.0
Berizym	Shionogi	LT01	1.0
Cinal	Shionogi	LS09	1.0
Enteronon-R	Morishita	PG70A	1.0
Gastropylor	Nikken Kagaku	560466	1.0
Hustacodein	Nippon Chemifa	0109	1.0
Hustagin	Sankyo	336C	1.0
Lac-B	Nikken Kagaku	530477	1.0
Marzulene-S	Kotobuki	V80H	0.5
Methaphylline	Eisai	4521	1.0
Mag. Oxyde Pond	Maruishi	4881	0.5
Neuer S	Daiichi	HH091	0.5
Panvitan	Takeda	0916	1.0
Pasetocin	Kyowa Hakko	538ADH	1.0
Pontal	Sankyo	115G	1.0
Sedes-G	Shionogi	LR10	1.0
S-M	Sankyo	280G	1.0
Sod. Bicarbo.	Maruishi	053RH	1.0
Takaplex	Sankyo	490B	0.5
Telgin G	Takada	42791	1.0
Transamin G	Daiichi	EH64	0.5
Ulcerlmin	Chugai	U4B340F	1.0

表 2. Humidity of Saturated Solution (at 37°)

Substance	Humidity
K ₂ SO ₄ Saturated Solution	96%
KNO ₃ " "	91%
KCl " "	84%
NaNO ₃ " "	72%
CoCl ₃ " "	59%
Na ₂ Cr ₂ O ₇ " "	50%
CrO ₃ " "	40%

軸とし吸湿曲線を求めた。

結果および考察

1. 外観変化

ダーゼン顆粒と 23 品目の薬剤を配合し、それぞれの条件および期間保存した後の外観変化を観

察し、表 3、表 4 を得た。

最悪条件下では、ダーゼン顆粒は 7 日後に湿潤 (+) を示し、10 日後に (++) 以上の外観変化を生じた。今回配合試験した薬剤のうち、重質酸化マグネシウムが (+) の、他の 22 品目すべてが (++) 以上の配合変化を示し、湿潤、固化、変色および液化が認められた。パンビタン、テルギン G、シナール、パセトシン、タカプレックスは単剤においても著名な外観変化を生ずることより、防湿等の保存条件に充分留意する必要がある。単剤では 19 品目が (+) 以上の変化を示し、アドナ、重質酸化マグネシウム、ノイエル S、アルサルミンの 4 品目は変化が認められなかった。単剤と配合剤を比較して、配合によってより早く配合変化が観察された薬剤は、アドナ、フスタコデイン、ポントール散、トランサミン G であった。(表 3)

中間条件下では、ダーゼン顆粒は変化が認められなかった。単剤および配合剤ともに外観変化を生じた薬剤は、エンテロノン R、ガストロピロール、フスタコデイン、フスタギン、パンビタン、ポンタール散、パセトシン、炭酸水素ナトリウムの8品目であった。これらは保存条件に注意すれば調剤に差し支えないものと考えられる(表4)。

これらの外観変化はいずれも湿潤性に依存するものであり、このうち変化の著しい薬剤は最悪条件下および中間条件下で同様の変化を示すが、その状態は保存条件に減弱した。

2. 吸湿曲線

ダーゼン顆粒およびセラペプターゼ原末の吸湿曲線を図1に示した。中間条件下で配合変化が観察された薬剤のうちパンビタン、ポンタール散、

ガストロピロール、エンテロノン R およびフスタギンの5薬剤の吸湿曲線を単剤およびダーゼン顆粒配合の場合について作成し、図2～図6を示し、これら5薬剤とダーゼン顆粒との相互間の干渉を検討した。

図1はセラペプターゼ原末と製剤化されたダーゼン顆粒の吸湿性を比較したものである。ダーゼン顆粒の吸湿曲線は R.H. 84% 以下で横軸に対し正の勾配が認められ、それ以上では急激に重量が増加した。セラペプターゼ原末は重量増加がみられ、その増加率(%)は R.H. に比例した。この2つの吸湿曲線を比較すると両者の吸湿パターンは異なり、顆粒剤では原末よりかなり吸湿が抑制された。

図2, 図3より、パンビタンは R.H. 72% 以下で

表3. Compatibility of Dasen with Other Drugs under Relative Humidity of 92% at 30°

Drugs	Days after						
	0	1	2	4	7	10	14
Dasen	-	-	-	-	+	++	++
Adona	-/-	-/-	-/-	-/-	-/+++	-/+++	-/+++
Alumigel	-/-	-/-	-/-	-/-	±/+	+/+++	+/+++
Berizym	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+	+/+++
Cinal	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+++	+/+++	+/+++
Enteronon-R	-/-	-/-	-/-	+/±	+/±	+/+	+/+++
Gastropyloré	-/-	-/-	±/±	±/±	+/+	+/+++	+/+++
Hustacodein	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+++	+/+++	+/+++
Hustagin	-/-	-/-	-/-	±/-	+/+	+/+++	+/+++
Lac-B	-/-	-/-	-/-	-/-	+/-	+/-	+/+++
Marzulene-S	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+++	+/+++
Methaphylline	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	±/+++	+/+++
Mag. Oxyde Pond	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/+	-/+
Neuer S	-/-	-/-	-/-	-/-	-/±	-/+++	-/+++
Panvitan	-/-	-/-	-/-	+/+++	+/+++	+/+++	+/+++
Pasetocin	-/-	-/-	+/-	+/+++	+/+++	+/+++	+/+++
Pontal	-/-	-/-	±/+	+/+	+/+++	+/+++	+/+++
Sedes-G	-/-	-/-	-/-	-/-	-/±	±/+++	+/+++
S·M	-/-	-/-	-/-	-/-	-/+	+/+++	+/+++
Sod. Bicarb.	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+++	+/+++	+/+++
Takaplex	-/-	-/-	-/-	+/-	+/+++	+/+++	+/+++
Telgin G	-/-	-/-	-/-	+/+++	+/+++	+/+++	+/+++
Transamin G	-/-	-/-	-/-	-/±	+/+++	+/+++	+/+++
Ulcerlmin	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/+++
Control/Mixed							

は重量変化はないが、それ以上では重量増加がみられた。ポンタール散は重量変化がほとんどみられなかった。これらにダーゼン顆粒を配合すると、各々混合物の吸湿曲線は R.H. 84% 以上で急激に重量が増加し、ダーゼン顆粒の吸湿曲線に重なって得られた。

図 4 より、ガストロピロールは曲線的な重量の増加がみられた。ダーゼン顆粒を配合するとその吸湿曲線は R.H. 84% 以上で急激に重量増加がみられ、ガストロピロール、およびダーゼン顆粒の吸湿曲線より高く位置した。

パンビタン、ポンタール散、ガストロピール、にダーゼン顆粒を配合し得られた吸湿吸湿はいずれも R.H. 84% 以上で急激に重量が増加し、薬剤

相互間に何らかの干渉があると思われる。

図 5, 図 6 より、フスタギン, エンテロノン R の吸湿パターンはセラペプターゼ原末とほぼ同様であった。これらにターゼン顆粒を配合すると、それぞれの混合物の吸湿曲線は両者の中間に位置し、薬剤相互間に干渉がなく配合成分独自に生じた吸湿であると思われる。

結 論

ダーゼン顆粒と 23 品目の薬剤との配合試験を行った。その結果、最悪条件下で 23 品目すべての薬剤、中間条件下で 8 品目の薬剤が湿潤、固化、変色および液化等の吸湿由来の外観変化を生じた。最悪条件下で外観変化を生じた薬剤のうち、配

表 4. Compatibility of Dasen with Other Drugs under Relative Humidity of 75% at 25°

Drugs	Days after						
	0	1	2	4	7	10	14
Dasen	-	-	-	-	-	-	-
Adona	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Alumigel	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Berizym	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	±/±
Cinal	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Enteronon-R	-/-	-/-	-/-	-/-	±/-	+ / ±	+ / +
Gastropyloré	-/-	-/-	-/-	-/-	- / ±	± / +	+ / +
Hustacodein	-/-	-/-	-/-	-/-	± / ±	+ / +	+ / +
Hustagin	-/-	-/-	-/-	-/-	± / ±	+ / +	+ / +
Lac-B	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Marzulene-S	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Methaphylline	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Mag. Oxyde Pond	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Neuer S	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Panvitan	-/-	-/-	-/-	-/-	+ / -	+ / +	+ / +
Pasetocin	-/-	-/-	-/-	-/-	+ / ±	+ / +	+ / +
Pontal	-/-	-/-	-/-	-/-	+ / +	+ / +	+ / +
Sedes-G	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
S·M	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Sod. Bicarb.	-/-	-/-	-/-	± / ±	+ / +	+ / +	+ / +
Takaplex	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	± / ±	± / ±
Telgin G	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	± / -
Transamin G	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Ulcerlmin	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-

Control/Mixed

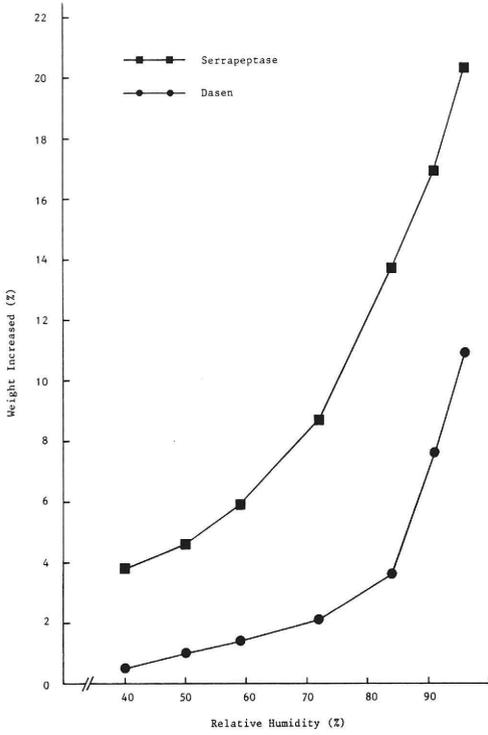


Figure 1. Moisture Equilibrium in Serrapeptase and Dasen

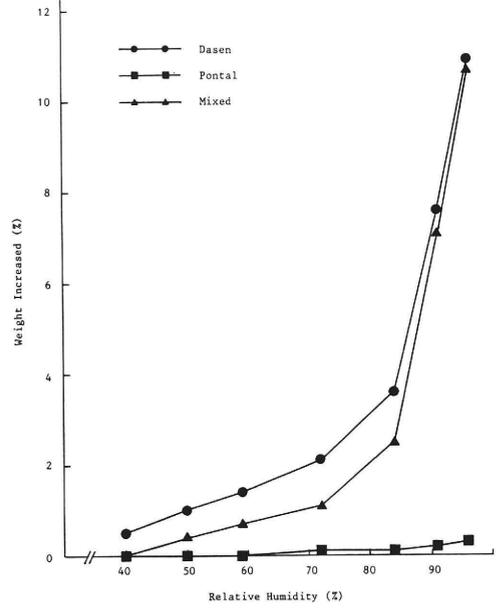


Figure 3. Moisture Equilibrium in Dasen and Pontal

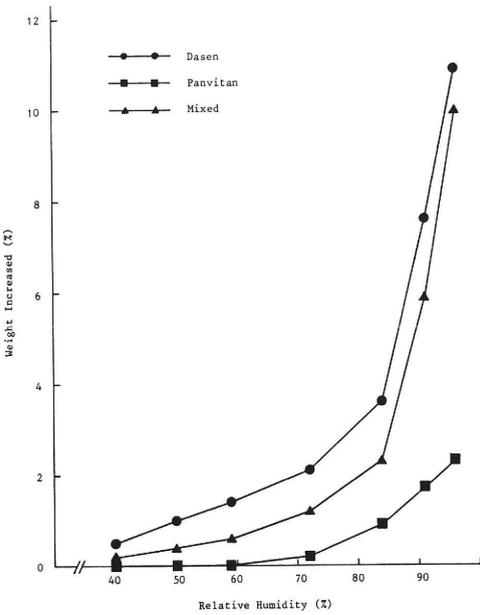


Figure 2. Moisture Equilibrium in Dasen and Panvitan

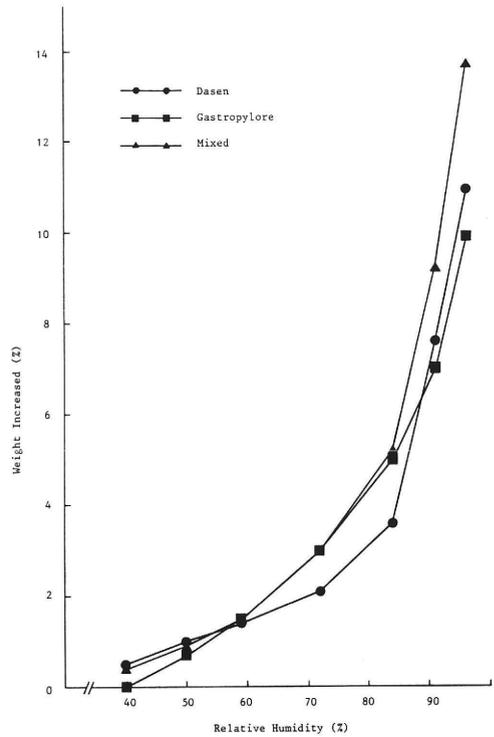


Figure 4. Moisture Equilibrium in Dasen and Gastropylone

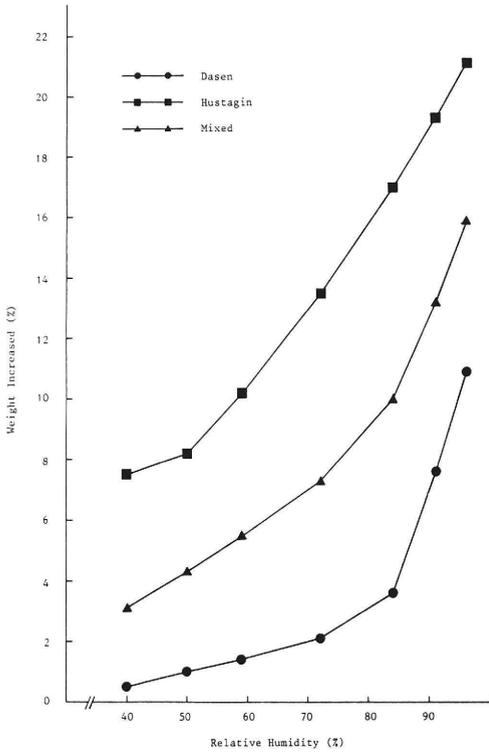


図5. Moisture Equilibrium in Dasen and Hustagin

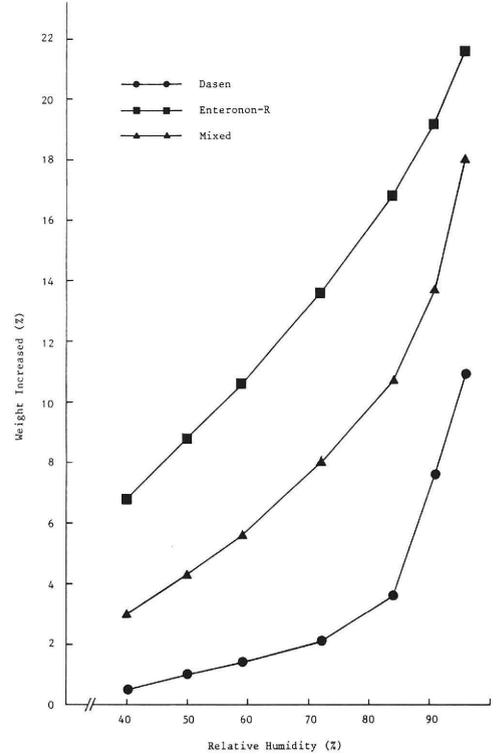


図6. Moisture Equilibrium in Dasen and Enteronon-R

合によって変化が増強したものはアドナ、フスタコデイン、ポンタール散、トランサミンGであった。ダーゼン顆粒は最悪条件下で7日で湿潤(+), 10日後に(++)の外観変化が観察されたが、中間条件下では変化が認められなかった。

セラペプターゼ原末は吸湿性の強い薬剤であるが、製剤化されたダーゼン顆粒は原末に比べ吸湿が抑制され、かなり改善されている。

パンビタン、ポンタール散、ガストロピロール、エンテロノンRおよびフスタギンとダーゼン顆粒について、吸湿曲線を求め薬剤相互間の干渉を検討した。パンビタン、ポンタール散、ガストロピロール、の配合例ではいずれもR.H. 84%以上で急激に重量増加がみられ、薬剤相互間に何らかの干渉があると推定され、他の2配合例では各々配合剤の吸湿率の1/2に位置し、吸湿過程において薬剤相互間に干渉がないと推定された。

謝辞 本研究を実施するにあたり、試料を提供していただきました武田薬品工業株式会社に厚く感謝いたします。

文 献

- 1) 久保文苗, 上野高正, 掘岡正義他: 薬剤学, **19**, 276, 1958.
- 2) 楯尾富宏, 長谷川信策, 松葉和久他: 病院薬学, **3**, 138, 1977.
- 3) 山本隆一, 高橋智雄: 塩野義研究所年報, **2**, 142, 1952.
- 4) 山本隆一, 高橋智雄: 塩野義研究所年報, **4**, 455, 1954.
- 5) 福家秀敏, 森川雄一: 仙台市立病院医学雑誌, **4**, 114, 1983.
- 6) 北沢武文, 西邑周子: 薬剤学, **34**, 89, 1974.

(昭和60年4月18日 受理)