

市販胃腸薬の消化力試験に及ぼす粉碎法の影響

蓑輪 佳子, 守安 貴子, 岸本 清子, 門井 秀郎, 坂本 美穂,
濱野 朋子, 永山 敏廣

Effect of Crushing of Gastrointestinal Medicines in Digestion Test

Keiko MINOWA, Takako MORIYASU, Kiyoko KISHIMOTO, Hideo KADOI, Miho SAKAMOTO,
Tomoko HAMANO and Toshihiro NAGAYAMA

市販胃腸薬の消化力試験に及ぼす粉砕法の影響

菱輪佳子*, 守安貴子*, 岸本清子*, 門井秀郎*, 坂本美穂*,
濱野朋子*, 永山敏廣*

市販の胃腸薬4種を①乳鉢で粉砕, ②粉砕機で30秒間粉砕, ③粉砕機で4分間粉砕の3通りの方法で粉砕し, 消化力試験(たん白消化力試験, でんぷん糊精化力試験, でんぷん糖化力試験)を行い, 粉砕法の違いによる影響を調べた. 各消化力試験の測定値を乳鉢による粉砕を行った場合の結果と比較すると, 粉砕機で30秒間粉砕した試料を使用した場合50~95%に低下し, 4分間粉砕ではその測定値は1~20%まで顕著に低下した. 以上のことから, 試料の粉砕法が消化力試験に大きく影響することが示唆され, その測定値の低下を防ぐためには乳鉢による粉砕等の緩和な方法を用いることが必要である.

キーワード: 消化力試験, たん白消化力, でんぷん糊精化力, でんぷん糖化力, 制酸力試験, 胃腸薬, 粉砕法

はじめに

市販の胃腸薬には効能に応じて, たん白消化酵素, でんぷん消化酵素, 脂肪消化酵素が配合されているものがある. これらの消化酵素には含量規格があり, 胃腸薬1日量あたりの酵素活性で定められている. 今回, 胃腸薬についてたん白消化力の規格試験を行ったところ, 結果が大きくばらつき, 規格値から外れる場合もあった. 消化力試験は, 基質の品質, pH, 反応時間のわずかな違いなどが酵素活性に大きく影響する¹⁻⁴⁾ことから, 基質となるカゼインの種類, 基質溶液調製時の温度等を変えてばらつきの原因を検討した. しかし, 消化力試験の酵素反応に関わる工程においては活性低下の原因と思われる事項はなかった. そこで, 試料の調製について検討したところ, 粉砕法が酵素活性低下に関与していることが疑われたため, 粉砕法の違いが消化力試験に与える影響について検討を行った. また, 同時に制酸力試験⁵⁾に及ぼす影響についても検討したので, 併せて報告する.

実験方法

1. 試料

試料として使用した胃腸薬4種を表1に示した. 胃腸薬Aは糖衣錠, 胃腸薬B, C, Dは素錠である. 配合されている

ビオタミラーゼS, ビオヂアスターゼ2000及びタカヂアスターゼN1はたん白質・でんぷんの消化酵素であり, リパーゼAP6, AP12は脂肪の消化酵素である. 胃腸薬A, Bには, たん白消化力とでんぷん糊精化力, 胃腸薬C, Dには, たん白消化力とでんぷん糖化力を示す酵素活性値が規格として設定されている(表2). また, 胃腸薬B, Dには沈降炭酸カルシウム, 炭酸水素ナトリウム等の無機性制酸薬が配合され, 制酸力が規格として設定されている.

2. 装置

粉砕機: TI-200型, 株式会社シー・エム・ティ(振動回転数1,430 rpm, 振幅8 mm)

分光光度計: UV-3100PC, 島津製作所

3. 試料の調製

1) 粉砕方法

試料の粉砕は, ①乳鉢で粉砕, ②粉砕機で30秒間粉砕, ③粉砕機で4分間粉砕の3通りの方法で行った. 図1の容器(B)に試料とロッド(C)を入れ, 粉砕機(A)にセットする. 容器内のロッドの衝撃により, 試料が粉砕され, 均一な粉末となる. また, 比較のため錠剤を粉砕せずに1錠そのままを使用し, 消化力試験を同時に行った.

表1. 試料及び含有する消化酵素

試料	剤型	酵素	(含量)	その他有効成分
胃腸薬A	糖衣錠	ビオタミラーゼS	(90 mg/錠)	ベルベリン塩化物水和物, チアミン硝化物
胃腸薬B	素錠	ビオヂアスターゼ2000 リパーゼAP6	(120 mg/6錠) (45 mg/6錠)	トリメブチンマレイン酸塩, カンゾウ末, ロートエキス, 炭酸水素ナトリウム, 沈降炭酸カルシウム, メタケイ酸アルミン酸マグネシウム
胃腸薬C	素錠	タカヂアスターゼN1	(600 mg/12錠)	—
胃腸薬D	素錠	タカヂアスターゼN1 リパーゼAP12	(150 mg/9錠) (60 mg/9錠)	ケイ酸アルミン酸マグネシウム, 沈降炭酸カルシウム, オウバク末, ケイヒ末, ショウキョウ末, チョウジ末, ウイキョウ末, カンゾウ末

* 東京都健康安全研究センター医薬品部医薬品研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

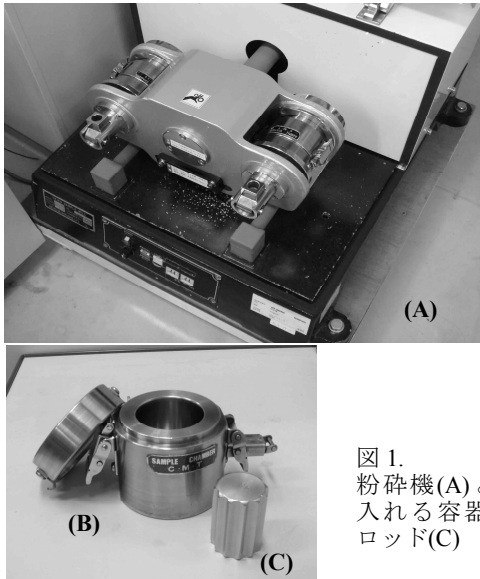


図1. 粉碎機(A)と試料を入れる容器(B)及びロッド(C)

2) 試薬

pH7.5の塩類溶液：酢酸カルシウム一水和物0.18 gと無水酢酸ナトリウム5.85 gに水800 mLを加え、希水酸化ナトリウムでpH7.5に調製後、精製水を加え1,000 mLとした。

pH6.0の0.1 mol/Lリン酸塩緩衝液：リン酸水素二カリウム6.80 gを精製水500 mLに溶かし、無水リン酸水素二ナトリウム7.10 gを精製水500 mLに溶かした液を加え、pH6.0に調整した。

pH6.0の塩類溶液：酢酸カルシウム一水和物0.18 g、無水酢酸ナトリウム1.64 g、塩化ナトリウム5.85 gに水800 mLを加え、pH6.0に調製後、精製水で1,000 mLとした。

トリクロロ酢酸試液A：トリクロロ酢酸7.20 gに精製水を加え、100 mLとした。

トリクロロ酢酸試液B：トリクロロ酢酸1.80 g及び無水酢酸ナトリウム1.80 gに6 mol/L酢酸試液5.5 mL及び精製水を加え、100 mLとした。

3) 試料溶液の調製

胃腸薬A～Dをそれぞれ10錠とり、粉碎方法①～③で、均

一な粉末にした後、以下に記載した方法で調製した。錠剤をそのまま使用する場合は、粉碎した試料で使用した溶液と同様の溶液に1錠を入れ、超音波により粉碎し試料溶液とした。

(1) たん白消化力試験

胃腸薬A：試料0.68 gを精密に秤り、pH7.5の塩類溶液35 mLを加え振とう15分間後、同液で正確に50 mLとした。さらに遠心分離(3,000 rpm×5分間)後、上澄液をとり、試料溶液とした。

胃腸薬B：試料0.32 gを精密に秤り、リン酸二水素カリウム溶液(3→200)7 mLを加え10分間超音波抽出後、同液で20 mLとした。さらに振とう10分間、遠心分離(3,000 rpm×5分間)後、上澄液をとり、試料溶液とした。

胃腸薬C：試料0.15 gを精密に秤り、pH6.0のリン酸塩緩衝液⁷⁾25 mLと精製水50 mLを加え、時々振とうしながら30分間放置後、精製水で正確に100 mLとした。遠心分離(3,000 rpm×5分間)後、上澄液をとり、試料溶液とした。

胃腸薬D：試料0.54 gを精密に秤り、pH6.0の0.1 mol/Lリン酸塩緩衝液/リン酸二水素カリウム溶液(17→125)混液(5:2)70 mLを加えた後、スターラーで30分間攪拌した。次に同液で100 mLとした後、振とう10分間、静置後、懸濁液の上層をとり、試料溶液とした。

(2) でんぷん糊精化力試験

胃腸薬A：試料0.2 gを精密に秤り、pH6.0の塩類溶液35 mLを加え、振とう15分間後、同液で正確に50 mLとした。遠心分離(3,000 rpm×5分間)後、上澄液をとり、試料溶液とした。

胃腸薬B：試料30 mgを精密に秤り、精製水を加え、超音波抽出15分間後、精製水で正確に100 mLとした。遠心分離(3,000 rpm×5分間)後、上澄液をとり、試料溶液とした。

(3) でんぷん糖化力試験

胃腸薬C：試料0.4 gを精密に秤り、精製水80 mLを加え、穏やかに振とう20分間、その後静置した。さらに精製水で正確に200 mLとし、ろ紙でろ過後、試料溶液とした。

表2. 消化力試験及び制酸力試験の規格値及び試験結果

試料	試験	規格値	試験結果			
			乳鉢で粉碎	粉碎機で30秒間粉碎	粉碎機で4分間粉碎	錠剤をそのまま使用
胃腸薬A	たん白消化力	2,400～4,800	2,760	2,518	565	2,709
	でんぷん糊精化力	170～340	283	140	32	256
胃腸薬B	たん白消化力	2,500～4,500	3,671	3,414	802	3,375
	でんぷん糊精化力	2,500～4,500	2,953	2,977	423	2,955
	制酸力	190～235	215	213	216	214
胃腸薬C	たん白消化力	10,000～23,600	21,842	19,526	1,457	21,277
	でんぷん糖化力	2,000～4,600	3,566	2,752	38	3,451
胃腸薬D	たん白消化力	3,000～6,000	5,105	3,886	1,002	5,064
	でんぷん糖化力	600～1,200	869	615	141	695
	制酸力	390～490	437	447	433	446

(単位) たん白消化力, でんぷん糊精化力, でんぷん糖化力: 単位/1日量, 制酸力: mL

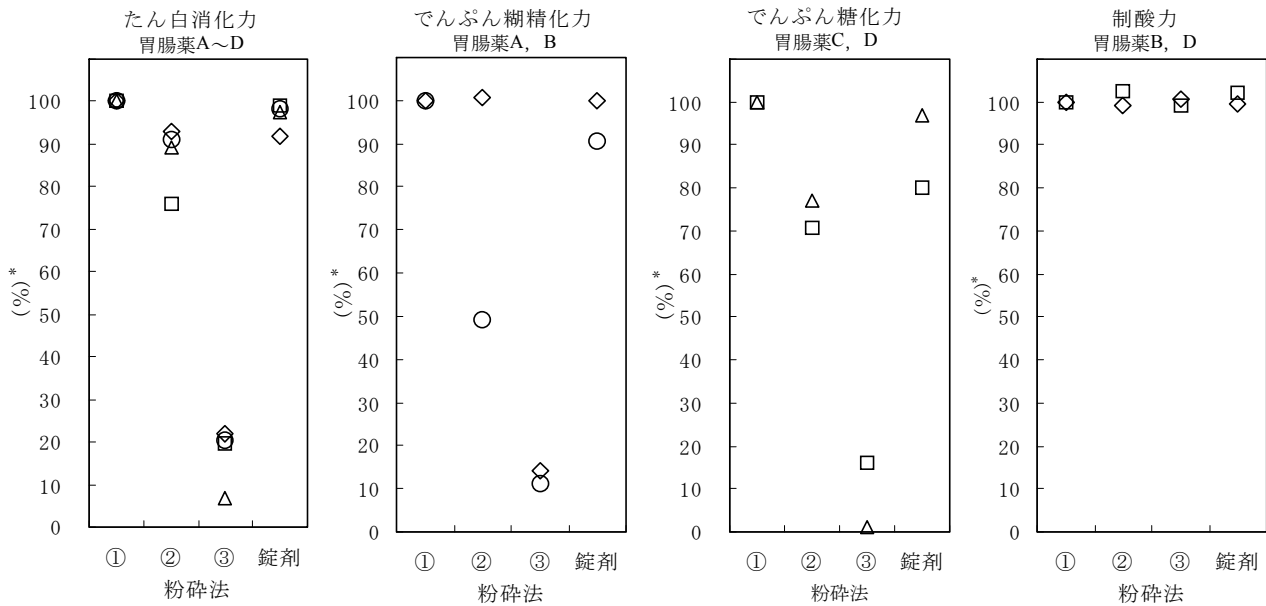


図2. 粉砕法が消化力試験及び制酸力試験へ及ぼす影響

①：乳鉢による粉砕 ②：粉砕機で30秒間粉砕 ③：粉砕機で4分間粉砕 錠剤：1錠を粉砕せずに使用
○：胃腸薬A ◇：胃腸薬B △：胃腸薬C □：胃腸薬D

* 乳鉢で粉砕した試料の測定値を基準100%にして計算

胃腸薬D：試料0.13 gを精密に秤り、pH5.0の1 mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液⁸⁾40 mLを加え、スターラーで30分間攪拌した。次に同液で正確に50 mLとした後、振とう10分間、その後静置した。上層30 mLを正確に量り、精製水で正確に50 mLとし、ろ紙でろ過後、試料溶液とした。

(4) 制酸力試験

胃腸薬B：試料0.35 gをとり、0.1 mol/L塩酸50 mLを正確に加えた。密栓して37±2°Cで振とう1時間後、定量用ろ紙5Aを用いてろ過後、試料溶液とした。

胃腸薬D：試料0.15 gをとり、胃腸薬Bと同様の方法で試料溶液を調製した。

4. 消化力試験

たん白消化力試験、でんぷん糊精化力試験、でんぷん糖化力試験は第十五改正日本薬局方4.03消化力試験法⁶⁾に準じて行った。なお、たん白消化力試験の沈殿試液として、胃腸薬Aにはトリクロロ酢酸試液Bを、胃腸薬B, C, Dにはトリクロロ酢酸試液Aを用いた。

5. 制酸力試験

第十五改正日本薬局方6.04制酸力試験法⁵⁾により行った。

結果

消化力試験及び制酸力試験の規格値と試験結果を表2に示し、乳鉢で粉砕した場合の測定値を基準(100%)にして他法による測定値を計算した結果を図2に示した。

1. たん白消化力

乳鉢で粉砕及び粉砕機で30秒間粉砕した試料で試験を行

った結果、胃腸薬A~Dはいずれも規格値内であったが、粉砕機で4分間粉砕した場合は、規格値を外れる結果となった。乳鉢で粉砕した場合の測定値を基に他の測定値を比較すると、30秒間粉砕では75~90%を示し、4分間粉砕では7~20%と非常に低かった。錠剤1錠を粉砕せずにそのままを用いた場合、製品Bで10%程度活性値の低下が認められたが、他では変化がほとんど認められなかった。このことから、粉砕により酵素の失活が起きていると推測された。

胃腸薬中に配合されたケイヒ末、ショウキョウ末がたん白消化力を低下させるとの報告⁴⁾があることから、生薬が配合された胃腸薬では粉砕の影響をより強く受けるのではと考え、生薬末が配合されている胃腸薬Dと他の胃腸薬で測定値低下の割合を比較した。胃腸薬Dで30秒間粉砕の場合にやや低い測定値を示したものの、4分間粉砕では差がなく、これらの生薬の明らかな関与を認めることはできなかった。

2. でんぷん糊精化力

胃腸薬Bを粉砕機で30秒間粉砕した場合規格値内であったが、胃腸薬Aでは規格値から外れ、製品間の違いが認められた。30秒間粉砕では、胃腸薬Aのみが49%と粉砕の影響を大きく受けたが、4分間粉砕では胃腸薬A, Bともに約10%となった。また、錠剤をそのまま使用した場合では、胃腸薬Aが10%程度低い値を示した。

3. でんぷん糖化力

胃腸薬C, Dを乳鉢で粉砕あるいは30秒間粉砕した場合製品ともに規格値内であったが、4分間粉砕の場合はたん白消化力試験と同様に規格値から外れた。30秒間粉砕では77%, 71%と粉砕時間が短い場合でも測定値が低下し、さ

らに4分間粉砕では胃腸薬Dは16%、胃腸薬Cは1%となった。また、錠剤をそのまま使用した場合でも、製品Dでは20%の低下が認められた。

4. 制酸力

制酸力試験は、製剤の制酸力を求める試験法であり、0.1 mol/L塩酸の量 (mL) で表される。胃腸薬BとDについて試験を行ったところ、30秒間あるいは4分間粉砕でも、制酸力の低下は認められなかった。これは制酸力が無機性制酸薬によるものであり、試料の粉砕による影響を全く受けなかったためであると思われる。

考 察

消化酵素の活性を測定する消化力試験において、試料の粉砕法の違いにより測定値は大きく変動した。一方、酵素が関与しない制酸力試験では、粉砕の影響は全く認められなかった。また、同一試料について各条件での粉砕を2~3回行い、消化力試験を行ったが、いずれも以上述べてきた結果と同様の傾向を示した。このことから、酵素が粉砕の影響を受け、消化力試験において活性値の低下が引き起こされる事が強く示唆された。

多くの酵素において失活する原因として熱、pH、塩濃度、溶媒などが知られている⁹⁾。粉砕機を使用する場合、粉砕時間が長いほど、容器内の温度が上昇することが懸念されたが、30秒間と4分間で容器内の温度には差は認められなかった。容器内では周囲に鋭利な角のあるロッドが高速で振動するため、その激しい衝撃を受けて、酵素を構成するたん白質の立体構造が変化した可能性も考えられる。

消化力試験を行う場合、試料の調製について、粉砕の方法及び条件が詳細に記載されていることはほとんどないため、乳鉢よりも簡単にかつ確実に均一な粉末にできる粉砕機を使用することが多い。しかし、今回の結果から試料の粉砕法が測定値に大きく影響することが明らかとなった。粉砕による影響を避けるために、試料を粉砕せずそのまま使用して試験を行った場合でも、酵素が十分に抽出されなため10~20%程度低い値となる例も認められ、試料の調製には均一な粉末とすることが不可欠な要件と考えられる。

従って、消化力試験に用いる試料の調製にあたっては、粉砕法の具体的な記載がない場合でも、その測定値の低下

を防ぐために細心の注意を払い、その粉砕法としては乳鉢による粉砕等の緩和な方法を用いることが必要である。

まとめ

1. 胃腸薬4種を①乳鉢で粉砕、②粉砕機で30秒間粉砕、③粉砕機で4分間粉砕の3通りの方法で粉砕し、消化力試験（たん白消化力、でんぷん糊精化力、でんぷん糖化力）及び制酸力試験を第十五改正日本薬局方に準じて行い、粉砕法の相違が測定値に及ぼす影響を比較した。また、錠剤を粉砕せずにそのまま使用した結果とも比較した。
2. 試料粉砕の影響は、消化酵素に関与しない制酸力試験では認められず、消化酵素活性を測定する消化力試験で顕著に現れた。
3. 消化力試験において粉砕条件が激しいほど測定値が低くなる傾向が認められ、これは消化酵素が粉砕により強く影響を受けたものと考えられた。
4. 消化力試験を行う場合には、酵素活性の低下を防ぐため、乳鉢による粉砕等の緩和な方法を用いることが必要である。

文 献

- 1) 三原静夫, 加藤精宏, 工藤美幸, 他: 医薬品研究, **19**(6), 994-1000, 1988.
- 2) 三原静夫, 加藤精宏, 工藤美幸, 他: 医薬品研究, **19**(6), 984-993, 1988.
- 3) 河村太郎, 林正孝: 医薬品研究, **18**(2), 307-312, 1987.
- 4) 医薬品試験課, 製剤研究課: 富山県薬事研究所所報, **1981/1982**, 71-80, 1983.
- 5) 第十五改正日本薬局方解説書一般試験法, B557-B560, 2006, 廣川書店, 東京.
- 6) 第十五改正日本薬局方解説書一般試験法, B461-B472, 2006, 廣川書店, 東京.
- 7) 第十五改正日本薬局方解説書一般試験法, B1057, 2006, 廣川書店, 東京.
- 8) 第十五改正日本薬局方解説書一般試験法, B853, 2006, 廣川書店, 東京.
- 9) 井上哲男監修: 続医薬品の開発19, 221-229, 1992, 廣川書店, 東京.

Effect of Crushing of Gastrointestinal Medicines in Digestion Test

Keiko MINOWA^{*}, Takako MORIYASU^{*}, Kiyoko KISHIMOTO^{*}, Hideo KADOI^{*}, Miho SAKAMOTO^{*},
Tomoko HAMANO^{*} and Toshihiro NAGAYAMA^{*}

The effect of crushing of 4 gastrointestinal medicines to the digestion test (protein digestive activity, starch dextrinizing activity, starch saccharifying activity) was investigated. Methods of crushing included: (1) crushing in a mortar; (2) crushing for 30 s using a crusher; and (3) crushing for 4 min using a crusher. Digestion test enzyme activities after crushing by different methods were compared. When samples were crushed by using a crusher for 30 s, enzyme activity decreased by 50 – 90% . When crushed for 4 min, enzyme activity was significantly reduced by 1 – 20%. The enzyme activity in the digestion test was decreased by the crusher. To prevent a decrease in enzyme activity, the enzyme should be gently reduced to powder. This can be achieved by crushing in a mortar.

Keywords: digestion test, protein digestive activity, starch dextrinizing activity, starch saccharifying activity, gastrointestinal medicine, crushing, crusher, mortar

^{*} Tokyo Metropolitan Institute of Public Health
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan