

## ガストロピロールと制酸剤の配合変化

原 田 益 夫  
河北総合病院薬剤部\*

### Compatibilities of Gastropylore with Antacids

MASUO HARADA

Department of Pharmacy, Kawakita General Hospital\*

(Received March 12, 1982)

Compatibilities of Gastropylore (GSP), an extract from lamb's gastric mucosa, with antacids were studied in terms of the macroscopic changes and the residual protease activity. Magnesium oxide and sodium bicarbonate were selected as the antacids since these were frequently used concomitantly with GSP in clinical application. The admixtures of GSP with these antacids were wrapped with polyethylene-laminated glassine paper, polyethylene-laminated cellophane or high density polyethylene, and stored under various conditions as follows: relative humidity of 92% at 30°, 75% at 20°, and 52% at 5°, respectively.

As the result of the experiments, the residual protease activity of GSP under the severe condition (relative humidity of 92% at 30°) was stable for 2 weeks. GSP-sodium oxide admixture also showed distinct changes neither in the macroscopic observation nor in the residual protease activity under the relative humidity of 75% at 20° for two weeks. In GSP-sodium bicarbonate admixture, the residual protease activity becomes stable; however, the residual protease activity can be fairly maintained by using low humidity permeable film (high density polyethylene) as wrappings.

**Keywords**—Gastropylore crude powder; antacids; compatibility

ガストロピロールはガストロピロール原末に賦形薬等を加えて5倍散としたものであるが、原末自体が凍結乾燥品であってかなり吸湿性が強いので、5倍散についても吸湿に対する配慮が必要である。佐藤の報告<sup>1)</sup>によれば、日薬調剤技術委員会の報告<sup>2)</sup>に示されている最悪条件(30°C, 92% RH)に保存した場合は吸湿が強く、3日目で流動性が消失し、7日目で変色が見られたと述べている。ただし包装には模造紙を使用している。なお、プロテアーゼ活性は最悪条件保存の14日後もほとんど低下はみられていない。

また、武田ら<sup>3)</sup>の報告によれば、制酸剤と配合しポリエチレンラミネートグラシン紙で包装し保存した場合、保存条件の相違により吸湿量およびプロテアーゼ活性に差が認められるので、吸湿性の高い制酸剤との配合はさ

けることが好ましいとしている。これらの報告から、配合試験を行う場合、保存条件の設定が重要であることはいうまでもないが、包装紙などの包装材料の材質が配合変化におよぼす影響も少なくないと考えられる。

最近、包装紙として透湿度の低い各種の包装紙が市販されているが、今般、ポリエチレンラミネートグラシン紙(PG)、ポリエチレンラミネートセロファン(PC)、高密度ポリエチレン(HP)を包装材料に用いて包装した場合のガストロピロールの配合変化を、制酸剤の炭酸水素ナトリウムならびに酸化マグネシウムとの配合剤について検討し、若干の知見を得たので報告する。

### 実験方法

#### 1. 試薬

- 1) 緩衝液: Sørensen のクエン酸ナトリウム-塩酸緩衝液 (pH 1.8)
- 2) 基質液: カゼイン(ハマーステン) 0.5 g を 0.05N

\* 東京都杉並区阿佐ヶ谷北1丁目7-3; 7-3, Asagayakita 1-chome, Suginami-ku, Tokyo, 166 Japan

Table 1. Materials of Wrapping Film and Their Permeability of Humidity

Material of Wrapping Film	Note	Thickness of Film ( $\mu$ )	Permeability of Humidity ( $\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ hrs}$ )
Polyethylene-Laminated Glassine Paper (Glassine Paper $22\mu$ /LDPE $15\mu$ )	PG	37	48
Polyethylene-Laminated Cellophane (PT #300/LDPE $20\mu$ )	PC	44	31
High Density Polyethylene	HP	Surface 16	12
		Reverse 36	10

Table 2. Admixing Ratio of GSP with Antacid and Wrapping Weight Each Pack

Combinations		Admixing Ratio			Wrapping Weight (g/Pack)
		GSP	$\text{NaHCO}_3$	MgO	
GSP : $\text{NaHCO}_3$	1	1.0	0.1	—	1.1
	2	1.0	0.3	—	1.3
	3	1.0	1.0	—	2.0
GSP : MgO	1	1.0	—	0.1	1.1
	2	1.0	—	0.3	1.3
	3	1.0	—	1.0	2.0

塩酸 40ml に加熱 ( $70^\circ\text{C}$ ) して溶かした。冷後、緩衝液を加えて全量 100ml とし pH 1.8 に調整した。

3) 沈殿試薬: 1.2M トリクロル酢酸溶液

4) 呈色試薬: フォリン-シオカルトフェノール試液 (和光純薬) の 3 倍希釈液

## 2. 配合薬

1) ガストロピロール (以下 GSP と略す): 日研化学, Lot No. 110166

2) 炭酸水素ナトリウム ( $\text{NaHCO}_3$ ): 日局

3) 酸化マグネシウム ( $\text{MgO}$ ): 日局

## 3. 包装材料

Table 1 に包装材料を示した。

## 4. 配合方法および試料

配合薬を乾燥後 (減圧,  $\text{P}_2\text{O}_5$ , 24時間) Table 2 に示す配合比率でよく混ぜた。次いで Table 2 に示す分包量を精密に量り薬袋に分包し試料とした。対照として GSP のみを 1.0g 分包した。一包の大きさは  $5.5 \times 6.5 \text{ cm}$  である。

## 5. 保存条件

日薬調剤技術委員会の報告<sup>2)</sup>にしたがって、最悪条件、( $30^\circ\text{C}$ , 92% RH), 中間条件 ( $20^\circ\text{C}$ , 75% RH), および最良条件 ( $5^\circ\text{C}$ , 52% RH) に設定した。デシケーター

には  $30^\circ\text{C}$  の場合は  $\text{KNO}_3$  飽和溶液,  $20^\circ\text{C}$  の場合は  $\text{NaCl}$  飽和溶液,  $5^\circ\text{C}$  の場合は  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  飽和溶液を貯えた。  $30^\circ\text{C}$  および  $20^\circ\text{C}$  の場合は電気恒温器 (サンヨー, INCUBATOR SHR-200M) に,  $5^\circ\text{C}$  の場合は冷蔵庫 (日立 R-528 TDA) に保存した。また, 試料は Fig. 1 のようにデシケーター内の厚紙の支持台にはさんで 1cm 間隔に立てて保存した。

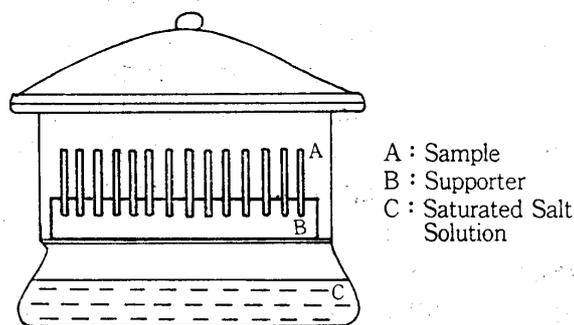


Fig. 1. Storage Condition in the Desiccator

## 6. 外観変化

プロテアーゼ活性および重量測定時に合わせて外観変化を観察した。その判定基準は下記の日薬調剤技術委員会の報告<sup>2)</sup>の基準によった。また増加重量 (経時重量と

開始時重量の差)と経時重量の比を百分率で表わし、経時吸湿量とした。

#### 日薬調剤技術委員会判定基準

- : 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のない程度のもの。
- ++ : 調剤投与に差支える程度の変化が認められるもの。

### 7. プロテアーゼ活性の測定法

#### 1) 試料液の調製法

一定期間保存した各試料より、GSP 200mgに相当する量を正確に量り緩衝液を加えて正確に100mlとする。これを37°Cで30分間かきまぜたのち試料液とする。ただし配合薬が塩基性の場合には1N塩酸でpHを約2としてから緩衝液を加えて正確に100mlとする。

#### 2) 操作法

あらかじめ37°Cに加熱した基質液2.0mlに試料液1mlを正確に加え、直ちに振り混ぜる。この液を37±1°Cで正確に30分間放置し、沈殿試薬3.0mlを加えて振り混ぜ、再び37°Cで20分間放置したのち、東洋ろ紙No.7を用いてろ過する。このろ液2mlを正確に量り、これに0.8M炭酸ナトリウム溶液8.0mlと呈色試液2.0mlを加え、37°Cに20分間放置したのち分光光度計(日立200-20型分光光度計)を用いて波長660nmにおける吸光度 $A_1$ を測定する。別に基質液2.0mlに沈殿試薬3.0mlを加えて振り混ぜ、つぎに試料液1mlを正確に加えて振り混ぜ37°Cで20分間放置し、以下同様に操作して吸光度 $A_2$ を測定する。

プロテアーゼ活性(吸光度660nm) =  $A_1 - A_2$

#### 3) 検量線の作成法

GSPに緩衝液を加え懸濁液とし、0.05~0.6%に濃度を調製する。この液についてプロテアーゼ活性を測定する。

## 結果と考察

### 1. 検量線

検量線の結果は Fig. 2 に示した。0.3%まで直線性(相関係数0.9939, 回帰曲線 $y=0.0894x+0.0341$ )を示したので、試料液のGSP濃度は0.2%とした。なお、他剤配合時のGSP残存プロテアーゼ活性は配合直後の吸光度を100として%で表わした。

### 2. GSP単味の吸湿量、プロテアーゼ活性および外観変化

結果を Table 3 および Fig. 3 に示した。プロテア

ーゼ活性はいずれの保存条件(最良, 中間, 最悪)および包装材料(PG, PC, HP)においても14日後全く変化はなく、また外観においても調剤投与に差支える程度の変化は認められなかった。吸湿量は最良条件が最も少なく、中間, 最悪条件の順に多く、包装材料はHPが最も

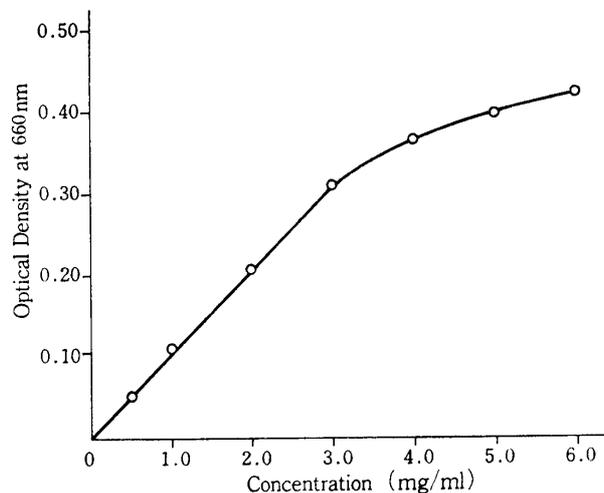


Fig. 2. Calibration Curve for the Assay of Protease Activity in GSP at pH 1.8 and 37°C

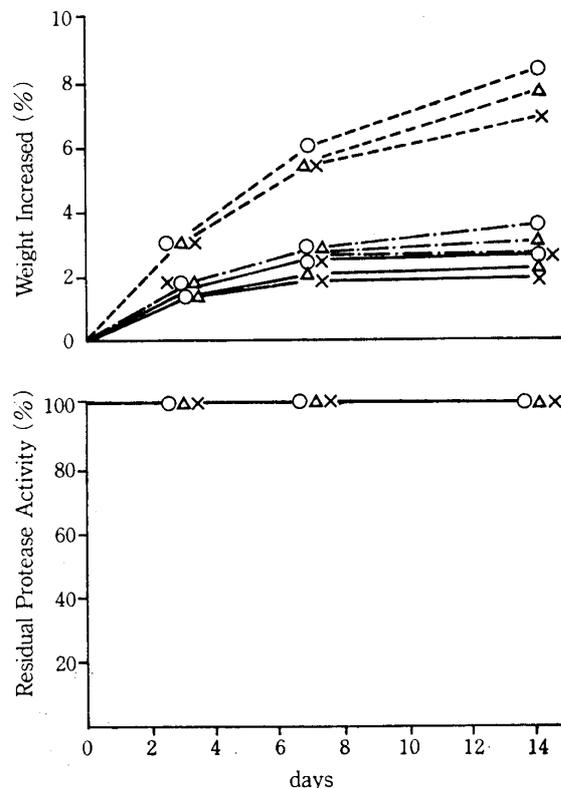


Fig. 3. Residual Protease Activity and Weight Increased after Storage of GSP alone  
 ○ : PG, △ : PC, × : HP  
 — : 5°C 52%RH, - - - : 20°C 75%RH  
 ..... : 30°C 92%RH

Table 3. Residual Protease Activity, Weight Increased and Change in Appearance after Several Period of GSP alone

Drug and Admixing Ratio	Wrapping film	Storage Conditions	Residual Protease Activity (%)			Weight Increased (%)			Change in Appearance		
			3 days	7 days	14 days	3 days	7 days	14 days	3 days	7 days	14 days
GSP	PG	5°, 52%RH	100	100	100	1.64	2.63	2.74	—	—	—
		20°, 75%RH	100	100	100	1.62	2.83	3.61	—	±	±
		30°, 92%RH	100	100	100	3.12	6.00	8.30	±	+	+
	PC	5°, 52%RH	100	100	100	1.32	2.03	2.21	—	—	—
		20°, 75%RH	100	100	100	1.60	2.67	3.07	—	±	±
		30°, 92%RH	100	100	100	3.00	5.61	7.61	±	+	+
	HP	5°, 52%RH	100	100	100	1.30	1.81	1.94	—	—	—
		20°, 75%RH	100	100	100	1.51	2.63	2.63	—	—	±
		30°, 92%RH	100	100	100	3.01	5.43	6.94	±	±	+

少なく、PC、PGの順に多くなり、これは包装材料の透湿度との相関が認められた。

### 3. GSPとNaHCO<sub>3</sub>の配合における吸湿量、プロテアーゼ活性および外観変化

結果を Table 4 および Fig. 4 に示した。プロテアーゼ活性は GSP に対して NaHCO<sub>3</sub> の配合量を増すに従い、いずれの保存条件でも低下傾向にあるが、最良の保存条件において GSP : NaHCO<sub>3</sub> = 1.0 : 0.1 ではいずれの包装材料でも 14 日後で活性の低下はなかった。最も透湿度の高い PG でも、GSP : NaHCO<sub>3</sub> = 1.0 : 0.3 配合で 14 日後、GSP : NaHCO<sub>3</sub> = 1.0 : 1.0 の配合で 7 日後、それぞれ約 90% の残存活性であった。中間の保存条件においては GSP : NaHCO<sub>3</sub> = 1.3 : 0.1 の配合で 3 種の包装材料および GSP : NaHCO<sub>3</sub> = 1.0 : 0.3 の配合で PC と HP 包装材料は 7 日後、また GSP : NaHCO<sub>3</sub> = 1.0 : 1.0 の配合で 3 種の包装材料で 3 日後において約 90% の残存活性であった。最悪の保存条件においてはいずれの配合、包装材料とも 3 日以後プロテアーゼ活性は低下した。

外観は最良、中間の保存条件において、14 日後いずれの配合比および包装材料とも調剤投与に差支える程度の変化は認められなかった。また最悪の保存条件でも HP 包装材料は 14 日後、PG、PC は 7 日後で同様に変化は認められなかった。NaHCO<sub>3</sub> の配合量を増すに従って吸湿量はわずかに低下の傾向であった。

### 4. GSPとMgOの配合における吸湿量、プロテアーゼ活性および外観変化

結果を Table 5 および Fig. 5 に示した。最良の保存

条件における GSP プロテアーゼ活性はいずれの配合比および包装材料においても 14 日後ほとんど低下はなく、また外観変化も認められなかった。中間の保存条件において、GSP : MgO = 1.0 : 0.1 および 1.0 : 0.3 の配合で、いずれの包装材料も 14 日後の残存活性は約 90% で、1.0 : 1.0 においては約 80% であり、外観変化は認められなかった。最悪の保存条件において残存活性は NaHCO<sub>3</sub> の場合と同様であった。外観はいずれの配合比および包装材料においても調剤投与に差支える程度の変化は認められなかった。MgO の配合比が増すに従って吸湿量はわずかに低下の傾向を示した。

## 結 論

GSP の単味包装品は最悪条件であってもプロテアーゼ活性は安定である。安定性に影響をおよぼすと考えられている制酸剤との配合において、繁用されている酸化マグネシウムとの配合は最良および中間保存条件ともプロテアーゼ活性と外観において問題ないと思われる。炭酸水素ナトリウムはその配合量を増すに従って活性の低下および外観の変化は認められるが、透湿度の低い HP を使用することにより安定性を改善することができた。

今回得られたプロテアーゼの残存活性は佐藤の報告した成績と異なるが、制酸剤の配合比、包装の材質等が異なるので直接比較はできない。しかし、佐藤は包装材料に模造紙を使用しているのに対し、著者は HP (透湿度 : 10~12 g/m<sup>2</sup>・24hrs)、PC (透湿度 : 31 g/m<sup>2</sup>・24hrs)、PG (透湿度 : 48 g/m<sup>2</sup>・24hrs) を包装材料とし

Table 4. Residual Protease Activity, Weight Increased and Change in Appearance after Several Storage Period of Various Admixtures (1)

Combination of Drugs and Admixing Ratio	Wrapping film	Storage Conditions	Residual Protease Activity (%)			Weight Increased (%)			Change in Appearance		
			3 days	7 days	14 days	3 days	7 days	14 days	3 days	7 days	14 days
GSP:NaHCO <sub>3</sub> 1.0:0.1	PG	5°, 52%RH	100	100	100	1.31	2.00	2.53	—	—	—
		20°, 75%RH	98	89	51	1.74	2.63	3.76	—	±	+
		30°, 92%RH	91	31	1	3.50	7.12	9.41	+	+	+
	PC	5°, 52%RH	100	100	100	1.25	1.76	1.83	—	—	—
		20°, 75%RH	99	94	75	1.41	2.28	3.03	—	—	+
		30°, 92%RH	93	45	9	2.93	5.75	8.34	+	+	+
	HP	5°, 52%RH	100	100	100	1.23	1.60	1.62	—	—	—
		20°, 75%RH	100	94	86	1.38	1.90	2.55	—	—	±
		30°, 92%RH	95	54	17	2.71	5.20	6.73	±	+	+
GSP:NaHCO <sub>3</sub> 1.0:0.3	PG	5°, 52%RH	97	96	84	1.23	1.71	1.83	—	—	—
		20°, 75%RH	89	62	17	1.40	2.12	2.43	—	±	+
		30°, 92%RH	71	13	0	3.16	6.50	9.06	±	+	+
	PC	5°, 52%RH	100	97	90	1.20	1.45	1.80	—	—	—
		20°, 75%RH	96	91	43	1.38	1.83	1.93	—	—	±
		30°, 92%RH	78	14	3	3.31	5.83	7.84	±	+	+
	HP	5°, 52%RH	99	100	100	1.20	1.23	1.34	—	—	—
		20°, 75%RH	98	94	68	1.35	1.75	1.85	—	—	±
		30°, 92%RH	87	24	11	3.18	5.40	6.46	±	+	+
GSP:NaHCO <sub>3</sub> 1.0:1.0	PG	5°, 52%RH	95	83	71	0.83	0.93	1.12	—	—	—
		20°, 75%RH	87	46	16	1.13	1.43	2.00	—	±	+
		30°, 92%RH	67	10	0	2.85	5.00	6.72	±	+	+
	PC	5°, 52%RH	97	87	76	0.82	1.00	0.95	—	—	—
		20°, 75%RH	87	55	26	1.10	1.23	1.76	—	—	—
		30°, 92%RH	74	14	3	2.60	4.56	5.53	±	±	+
	HP	5°, 52%RH	98	92	89	0.80	0.80	0.85	—	—	—
		20°, 75%RH	91	59	29	1.12	1.15	1.62	—	—	—
		30°, 92%RH	83	16	5	2.57	4.46	5.10	±	±	+

Table 5. Residual Protease Activity, Weight Increased and Change in Appearance after Several Storage Period of Various Admixtures (2)

Combination of Drugs and Admixing Ratio	Wrapping film	Storage Conditions	Residual Protease Activity (%)			Weight Increased (%)			Change in Appearance		
			3 days	7 days	14 days	3 days	7 days	14 days	3 days	7 days	14 days
GSP:MgO 1.0:0.1	PG	5°, 52%RH	100	100	100	1.80	2.43	3.05	—	—	—
		20°, 75%RH	100	95	90	2.64	4.03	4.80	—	±	±
		30°, 92%RH	86	51	18	5.12	7.45	9.71	±	+	+
	PC	5°, 52%RH	100	100	100	1.73	2.25	2.47	—	—	—
		20°, 75%RH	100	97	92	2.33	3.68	4.41	—	—	±
		30°, 92%RH	88	53	20	3.93	6.78	8.97	±	+	+
	HP	5°, 52%RH	100	100	100	1.70	2.20	2.28	—	—	—
		20°, 75%RH	100	98	96	2.25	3.20	3.80	—	—	—
		30°, 92%RH	90	56	24	3.40	5.80	7.16	—	±	+
GSP:MgO 1.0:0.3	PG	5°, 52%RH	98	98	99	1.48	1.77	2.73	—	—	—
		20°, 75%RH	95	88	86	3.13	4.17	4.43	—	—	±
		30°, 92%RH	72	3	0	4.34	6.18	9.20	—	±	±
	PC	5°, 52%RH	100	100	99	1.35	1.60	2.00	—	—	—
		20°, 75%RH	97	92	89	3.02	4.10	4.12	—	—	—
		30°, 92%RH	83	14	0	3.81	6.02	8.00	—	±	±
	HP	5°, 52%RH	100	100	100	1.28	1.55	1.83	—	—	—
		20°, 75%RH	98	94	94	2.67	3.81	3.96	—	—	—
		30°, 92%RH	90	28	5	3.55	5.43	7.11	—	—	±
GSP:MgO 1.0:1.0	PG	5°, 52%RH	100	100	92	1.13	1.20	1.43	—	—	—
		20°, 75%RH	94	82	75	2.07	2.42	3.01	—	—	—
		30°, 92%RH	66	11	0	4.03	6.40	7.27	—	—	—
	PC	5°, 52%RH	100	100	95	0.95	1.02	1.27	—	—	—
		20°, 75%RH	96	86	80	1.60	2.30	2.65	—	—	—
		30°, 92%RH	73	15	0	3.45	6.03	6.72	—	—	—
	HP	5°, 52%RH	100	100	100	0.87	1.00	1.14	—	—	—
		20°, 75%RH	100	91	84	1.51	2.05	2.20	—	—	—
		30°, 92%RH	78	22	0	3.40	5.50	6.08	—	—	—

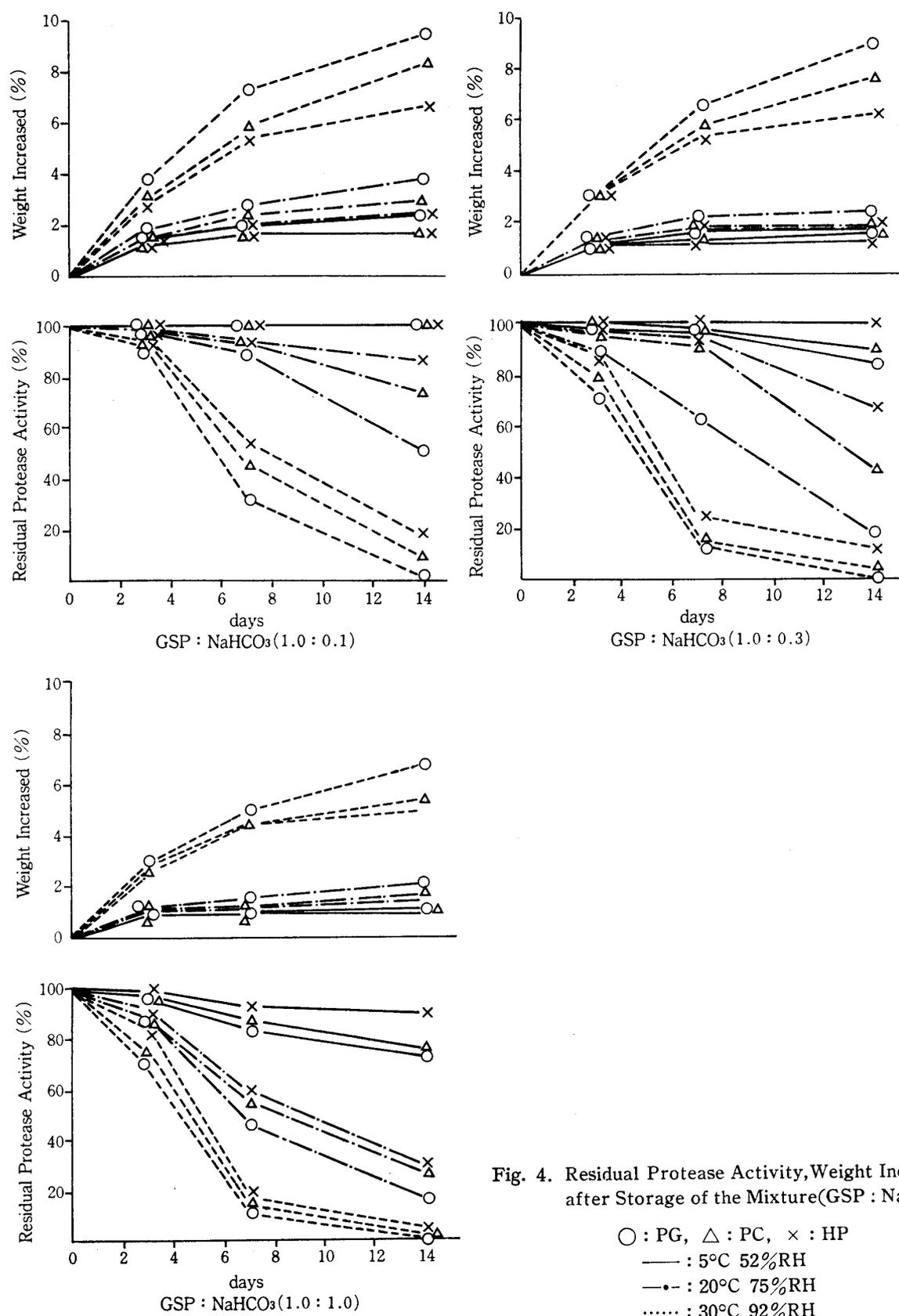


Fig. 4. Residual Protease Activity, Weight Increased after Storage of the Mixture (GSP : NaHCO<sub>3</sub>)

○ : PG, △ : PC, × : HP  
 — : 5°C 52%RH  
 -·- : 20°C 75%RH  
 ..... : 30°C 92%RH

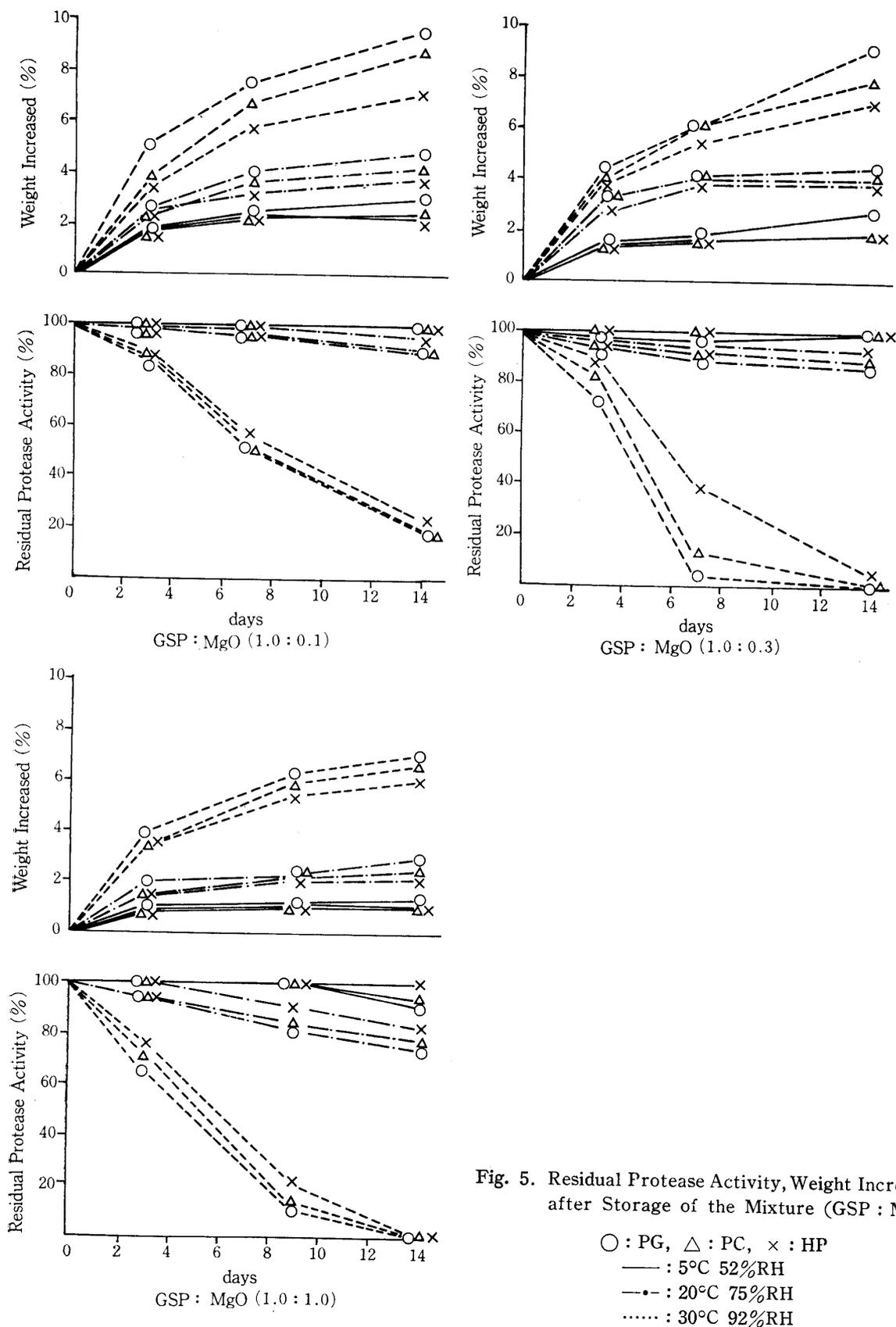


Fig. 5. Residual Protease Activity, Weight Increased after Storage of the Mixture (GSP : MgO)

○ : PG, △ : PC, × : HP  
 — : 5°C 52%RH  
 - - : 20°C 75%RH  
 ··· : 30°C 92%RH

て使用したので、この材質の違いが吸湿量およびプロテアーゼ活性の安定化に影響を及ぼしているものと思われる。

**謝辞** 本研究に際し試料を提供していただいた日研化学株式会社に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) 佐藤和郎：病院薬学，6，94（1980）。
- 2) 久保文苗ほか：薬剤学，19，276（1959）。
- 3) 武田克美ほか：日本病院薬剤師会関東ブロック第11回学術大会，群馬，1981。

### 劇 胆汁分泌促進剤

# スルコファレム<sup>®</sup>錠

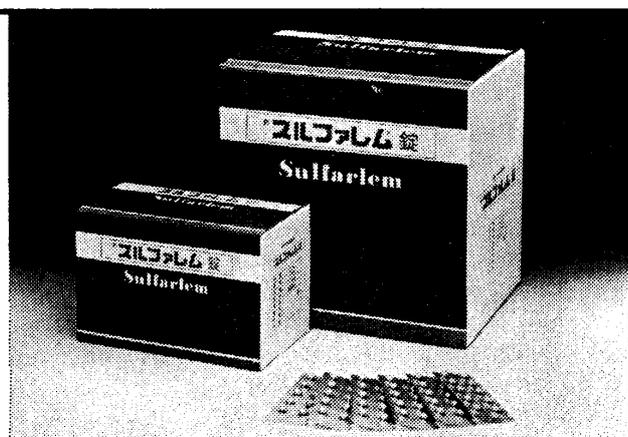
アネトールトリチオン 12.5mg/錠 含有

**〔適 応 症〕** 下記疾患における利胆  
胆道（胆管・胆のう）系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患

**〔用法用量〕** アネトールトリチオンとして通常成人1回25mgを1日3回経口投与  
年齢・症状により適宜増減

**〔薬理作用〕** (1) 催胆作用  
(2) 肝機能賦活作用（血中GSH値上昇 / 色素排泄能促進 / 尿素合成能促進 / 肝コレステロール量調整）

薬理作用の詳細及び使用上の注意については製品添付文書をご参照下さい。



**〔包 装〕** 1,200錠 6,000錠  
(PTP) 10錠×120 10錠×600

◇同一成分剤にスルファレム丸(12.5mg/丸)があります。

規制区分：劇 薬

薬価基準収載品

製 造 東菱薬品工業株式会社  
東京都千代田区有楽町1-10-1

提 携 ラ テ マ 社 (フランス)

販 売 元



扶桑薬品工業株式会社  
大阪市東区道修町2丁目50番地