

シェラックを用いた腸溶性大豆ペプチド含有製剤の開発

神谷誠太郎*・中島憲一郎

長崎国際大学薬学部製剤学研究室

Development of Shellac-Coated Enteric Tablets Containing Soybean Peptides

Seitaro KAMIYA* and Kenichiro NAKASHIMA

Division of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences
Nagasaki International University, Nagasaki 859-3298

ABSTRACT

[Objective] Shellac has been considered as a potential enteric coating agent due to its alkaline dissolution properties. However, this has not been realized owing to the lack of dissolution in second fluids, as determined by disintegration tests. Thus, we investigated the possibility of using shellac as an enteric coating agent. [Method] Tablets containing soybean peptides were coated with a mixture of shellac and eggshell calcium suspended in ethanol by immersion. The coated tablets were then evaluated by various commonly used disintegration tests. [Results] No soybean peptides were released into either the first or the second fluid when the tablets were coated using shellac alone. When we coated the tablets using a combination of shellac and eggshell calcium, the soybean peptide release was inhibited with the first fluid, whereas 55% of the soybean peptides was released with the second fluid. [Discussion] Complete disintegration of a soybean peptide tablet coated with shellac alone within one hour with the second fluid was difficult. Elution improved when eggshell calcium was added to the coating, which may be attributed to the dissolution of the eggshell calcium by the first fluid, causing the release of soybean peptides through pores in the traces of the eggshell calcium coating. *Soy Protein Research, Japan* **17**, 141-144, 2014.

Key words : shellac, enteric coating tablets, soybean peptides, eggshell calcium

大豆ペプチドは、身体の基礎代謝や免疫力を増加させ、疲労回復にも効果がある。また、大豆ペプチドは大豆たん白質を酵素で分解して低分子化（オリゴペプ

チド）した物質であり、たん白質とアミノ酸の中間的な性質を持ち、単体のアミノ酸より多彩な栄養素を得ることができ、たん白質やアミノ酸に比べて効率良く体内に吸収できる性質を持っている。このような優れ

*〒859-3298 長崎県佐世保市ハウステンボス町2825-7

た性質を持つことから、消費量が拡大傾向にある。しかし、味がおいしくないことやゲップが起こりやすく、またその匂いがくさいなどの問題がある。後者においては胃酸と反応した結果生じるため、大豆ペプチドを腸溶性製剤に内封することでこれらの問題が解決出来ると考えられた。大豆ペプチドは健康食品に分類されるため、医薬品で用いられているヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートやメタクリル酸コポリマーなどを使うことが不可能である。そのため我々は天然物質であるセラックに着目した。

セラックは半翅目ラックカイガラムシ科の昆虫からの分泌液を分離精製してできたものであり、ラックカイガラムシはインドやタイなどの熱帯アジアに生息している。セラックの歴史は古く、中国やインドなどでは、紀元前のころからセラックに含まれるラック色素、ラッカイン酸を染料として用いられてきた。日本でも漢方薬の紫梗として用いられてきました。近年では家具の塗装などに用いられており、ウレタンなどの工業商品がでるまでは主流であった。医薬品や食品の分野では吸湿性を防ぐためのコーティング剤として用いられている。これとは別に特徴として酸では溶解分解などが発生しないが、アルカリには溶解する性質を持っている。しかし、シェラックを用いた場合、確かにpH8辺りになれば容易に崩壊するが、日本薬局方第二液ではpH6.8となるため、簡単には崩壊しない。崩壊を早めるためにコーティング剤に卵殻カルシウムを分散させる方法を考えた。第一液で卵殻カルシウムを溶解させて、その小さな孔から水分を吸収させ、最後に第二液で崩壊を促すメカニズムである。

方 法

SP錠の調製

10%のSP剤に乳糖および結晶セルロースを添加し、混合し、ステアリン酸マグネシウムを加えた後に直打法により錠剤を調製した。

セラックコーティング

卵殻を懸濁したセラックエタノール溶液に、調製した錠剤を浸漬し、乾燥の操作を繰り返して行い、セラックコーティング剤とした。

測定方法

溶出の測定は崩壊試験器を用いて行なった。セラックコーティングSP錠剤を第1液に2時間浸漬し、引き続き第2液に1時間浸漬して溶出してきたSP溶液を採

取した。採取する時間は第1液で0, 15, 30, 60, 120分ごとに行い、第2液では0, 15, 30, 60で行った。採取した試料の定量は分光光度計を用いて測定波長200 nmで測定を行った。

セラックコーティングSP錠表面の観察

セラックコーティングSP錠の表面は走査型電子顕微鏡(JSM-6300F; JEOL)で観察した。その表面部の元素分析はエネルギー分散型X線分光機を用いて行なった。

結果と考察

本来、崩壊性試験器を用いての腸溶性の製剤を評価する方法は、胃酸をイメージしたpH1.2の第1液で2時間以内に腸溶性製剤が崩壊していないかを確認し、そしてまた別の新しい腸溶性製剤を用いて、pH6.8の第2液で1時間以内の崩壊の度合いを確認する方法である。今回我々が提案する方法は、第1液で用いた錠剤を第2液で再び用いる方法である。またその時の溶液を採取し、実際に溶出した濃度を定量する方法を提案する。

第2液に2時間浸漬した場合の様子をFig. 1に示した。図にあるように60分まではほとんどコーティングした錠剤に水が浸漬しなかったことがわかる。さらに60分間行った場合は、5%ほどSPが放出した。これはセラックがアルカリ性に溶解するが、pH6.8程度ではほぼ中性状態の真水の中にいるようなものなので、十分に崩壊しなかったと考えられた。

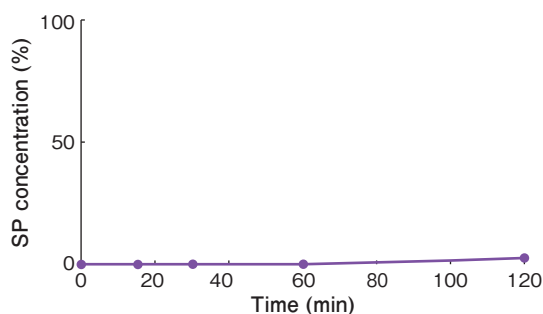


Fig. 1. The SP release characteristic of shellac and eggshell calcium coated enteric tablets in the second fluid (pH6.8). The horizontal axis shows soaking time of shellac and eggshell calcium coated tablets. The vertical axis shows released SP amount. Shellac and eggshell calcium coated tablets were soaked in the second fluid (pH6.8) for 120 min.

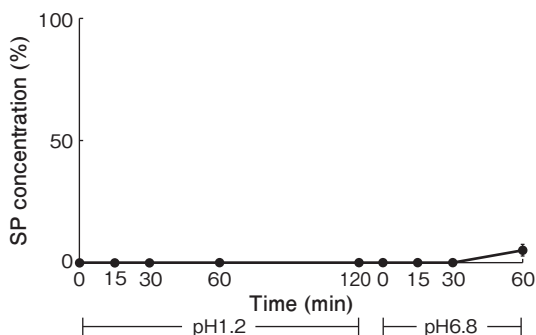


Fig. 2. The SP release characteristic of shellac alone coated enteric tablet in the first fluid (pH1.2) and the second fluid (pH6.8). The horizontal axis shows soaking time of shellac alone coated tablet. The vertical axis shows released SP amount. Shellac alone coated tablets were soaked in the first solution (pH1.2) for 120 min, and subsequently soaked in the second fluid (pH6.8) for 60 min.

次にFig. 2では、卵殻カルシウムを懸濁させずにセラックのみをコーティングした製剤で測定を行った。予想通り第1液では全くSPは放出されなかった。元来セラックは酸には強い材料のため、必然の結果である。引き続き第2液で行った場合、初期の30分ではSPは全く放出されなかったが、60分では8%程放出した。これは長時間水中に浸漬されているために徐々に浸食されていったと考えられる。しかしこの量では十分であるといえないため、次に卵殻カルシウムを加えた方法をFig.3に示した。

第1液では10% SPが放出した。写真では示していないが元の錠剤と比較して1.2倍ぐらいに膨潤していた。これは第1液の影響で卵殻カルシウム部分が溶解したために小孔が形成されたため、その部分から水分が侵入し、侵入してSPを溶解した溶液が漏出していると考えられた。引き続き第2液で放出率を測定した場合、60分においては55%放出した。またFig. 3より近似曲線を作成した時、 $R=0.9890$ となったため、ほぼ0次式でSP量が放出していた。この時、式は

$$y=0.981x^{-4}$$

と表すことができ、1分あたりに1%放出しているといえる。これは第1液で膨潤していた錠剤がアルカリにより一気にコーティング層が破壊されたためにSPが放出したと考えられた。

次に、走査型電子顕微鏡を用いて、卵殻カルシウムを含むセラックコーティング被膜をした錠剤の表面を観察した。コーティング錠剤の表面は、第1液、第2液ともに表面の状態に変化がなく、崩壊試験前のコー

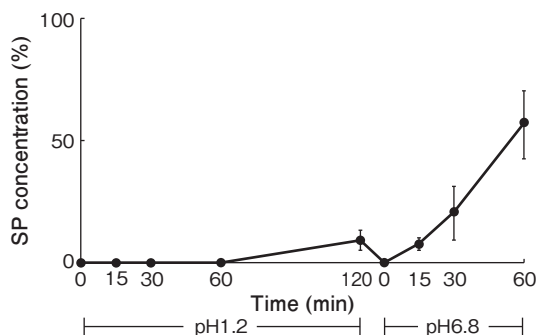


Fig. 3. The SP release characteristic of shellac and eggshell calcium coated enteric tablet in the first fluid (pH1.2) and the second fluid (pH6.8). The horizontal axis shows soaking time of shellac and eggshell calcium coated enteric tablet. The vertical axis shows released SP amount. Shellac and eggshell calcium coated tablets were soaked in the first solution (pH1.2) for 120 min, and subsequently soaked tablets were soaked in the second fluid (pH6.8) for 60 min.

ティング錠剤と比較しても3種の電顕写真による表面の状態に変化は認められなかった。我々の予想では、第1液を終えたセラックコーティング面に小さな無数の小孔が明らかに観察されると予想したが、そのような小孔は観察されなかった。これは卵殻カルシウムの粒子径が小さいためセラックとの違いをはっきりと示すことが難しかったためであったと考えられる。さら詳細に調べるために、電子顕微鏡の元素分析を行なった。マッピングデータによると、第1液のみを浸漬した場合と第2液のみ浸漬した場合を測定したところ、第2液と比べて、第1液において卵殻カルシウムが明らかに観察されなかった。第2液を終えた場合には多くの卵殻カルシウムが観察されたのは、第2液では卵殻カルシウムが溶解せずに、第1液の塩酸の影響によって卵殻カルシウムが溶解したと考えられた。また第1、2液に浸漬する前のコーティング錠剤と比べても明らかに、第1液後の表面の卵殻カルシウム量は少なかった。第2液のみの場合では卵殻カルシウム量に変化はほとんど認められなかった。このことから卵殻カルシウム部分が溶解した部分に水分が侵入し、その後崩壊に至る仮説を支持するものとなった。次に電顕で撮影した範囲のトータル卵殻カルシウム量を比べたところ、第1液後の場合の方が第2液後の場合と比べて明らかに卵殻カルシウム量が少なかった。これはマッピングの図だけでなく実質的に第1液の影響により卵殻カルシウム量が実際に減少していることが証明された。

要 約

【目的】セラックはアルカリ性に溶解する性質を持つことから腸溶性コーティング剤としての働きも期待されている。しかし、崩壊試験において、第2液ではほとんど溶解しないため、腸溶性コーティング剤として用いられなかった。そこで我々はセラックを用いた腸溶コーティング剤の可能性を検討した。【方法】大豆ペプチドを含有した錠剤をセラックと卵殻カルシウムを分散させたエタノール混合液に浸し、コーティング作業を行なった。コーティングした錠剤は、一般的に用いられる崩壊試験の方法を変えて評価した。【結果】大豆ペプチドの放出量は、セラック単独でコーティングをした場合、第1液、第2液投入後、何れもほとんど確認されなかった。次にセラックと卵殻カルシウムを組み合わせでコーティングした大豆ペプチドの放出量は、第1液で抑制され、第2液では55%放出された。【考察】セラック単独では第2液において1時間の短い間では十分に大豆ペプチド錠を崩壊することが困難であった。卵殻カルシウムをコーティング剤に加えることにより、溶出が改善された。これは卵殻カルシウムが第1液により溶解し、卵殻カルシウム跡の細孔から大豆ペプチドが放出していると考えられた。

文 献

- 1) Dube DK, Loch-Caruso R, Trosko JE, Chakravarty I, Ghosh A and Loeb LA (1984): Assessment of the carcinogenic potential of a proposed food coloring additive, laccaic acid, using short-term assays. *Cell Biol Toxicol*, **1**, 111-125.
- 2) Chen X, Chen H, Feng Y, He R and Yang Z (2011): Status of two species of lac insects in the genus *Kerria* from China based on morphological, cellular, and molecular evidence. *J Insect Sci*, **11**:106.