

CS カプセルの保存による CS の力価の安定性に関する研究

大 里 敏 雄

結核予防会結核研究所附属療養所

受付 昭和 45 年 1 月 13 日

A STUDY ON THE ACTIVITY OF CYCLOSERINE (IN CAPSULE)
AFTER STORAGE UNDER DIFFERENT CONDITIONS*

Toshio OHSATO

(Received for publication January 13, 1970)

It has been reported that the activity of cycloserine was lost under various storage conditions such as high humidity. The author made a study on the activity of cycloserine after storage under different conditions. Cycloserine capsules sealed in aluminium foil were stored under the room temperature and 37°C with and without high humidity.

The method to determine the drug activity was as follows: a capsule containing 250mg cycloserine was taken out from the sheet and the content was removed into sterile test tube. Cycloserine powder was suspended in sterile distilled water, and then diluted to 1mg/ml by sterile distilled water. The activity of the solution was examined by the vertical diffusion method. 1ml of 1mg/ml solution was poured into the flat-based test tube containing 1% Ogawa's egg medium which was inoculated with 0.1mg of H₃₇Rv on the previous day. The length of the inhibitory zone was examined after 10 days' incubation in vertical position.

The assessment of the drug activity was made at 1, 3 and 6 months after the storage. Two media were used for each sample and 5 samples were tested for each assessment. The length of the inhibitory zone was demonstrated by the average of 5 samples.

The results were shown in the table. Samples produced by the companies A and B showed good stability of activity after 6 months storage under 37°C with high humidity, while two samples produced by the company X lost its activity after 3 months storage under the same condition.

The author concluded that the improvement of the sealing method should be required for certain product of cycloserine to obtain the good stability during the storage.

緒 言

CS の力価は不安定であるが、力価の低下の原因は主に吸湿によると考えられている。Nageswara Rao¹⁾は CS カプセル、およびタブレットの保存実験を行ない、高温、高湿、とくに高湿度条件の保存によつて CS の力価が著明に低下したことを報告している。

わが国において治療に用いられている CS は 250mg 力価の入ったカプセルを 10 コ単位でシールしたものが多し。シールが行なわれているのは種々の理由があると思われるが、吸湿による CS 力価の低下を防ぐことが主な目的と思われる。実際に患者が服用するまでの CS の保存条件は一律でないものと思われるが、シールされて供給されている CS は保存中の吸湿によつて力価が低下

* From the Research Institute Sanatorium, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose-machi, Kitatama-gun, Tokyo 180-04 Japan.

する可能性はないであろうか。

病医院における投薬もときには1週間分以上になることもあると思われるが、投与されたCSはシールを破られて瓶などに保存される可能性がないとはいえないのが実情である。患者に対する指導によつて投薬後の保存の問題は解決しようとしても、投与までの保存条件が不良な場合、投薬時すでにCSの力価が低下しているような製品がないであろうか。わが国のCS製品について、この問題を検討した成績は少数報告されているが²⁾³⁾、計画的に保存実験を行なつた成績は報告されていないようである。

結核治療の立場からみると、この問題は一度は検討しておく必要があるものと考えられる。この観点から種々の条件下にCSカプセルを保存した場合のカプセル内のCSの力価を検討したのでその成績を報告する。

研究方法

10コ単位でアルミ箔にシールされたCSカプセルをシールのまま次の3条件下に保存し、1, 3, 6カ月後にシールを破りカプセル内のCSの力価を測定した。

保存条件：

- ① 室温 (20~30°C)
- ② 37°C
- ③ 37°C・高湿度 (底部に水を入れフラン室内におい

たデシケーターの内部)

CS溶液の作製：

アルミ箔を破りカプセルを開き、カプセルの内容量を滅菌試験管に移し、2.5mlの滅菌蒸留水で溶解し(250mg/2.5ml)、100mg/mlの力価と考えられる溶液を100倍に希釈して1mg/ml相当の溶液を作製し、この溶液を用いてCS力価の測定を行なつた。

CS力価の測定：

1%小川培地を用いた直立拡散法によつて阻止帯長を測定した。検定菌はH₉₇Rvを用い、1%小川斜面培地に継代後10~14日の菌集落を用いて手振り法によつて1mg/mlの菌液を作製し、この0.1mlを接種して37°Cに一夜水平に置き、翌日上記の方法によつてCS溶液を作製し、この1mlを注加した後直立位で培養を続ける。10日後に対照培地と同程度の菌発育を認める部分までの長さ(液面から)を阻止帯長とし、これによつてCSの力価を推定した。1サンプルにつき2本の培地を用い、1実験には少なくとも5サンプルの測定を行なつた。1サンプルの阻止帯長は2本の培地の成績を平均し、さらに5サンプルの成績を平均したものを各実験の成績とした。

実験に用いたCSカプセルは3社、5種の製品である。

成績

Table Activity of Cycloserine in Capsule Sealed in Aluminium Foil after 6 Months Storage under Different Conditions
(Showed by inhibitory length on vertical diffusion method)

—10 days' reading—

Sample	Condition of storage	Inhibitory length (mm)			
		Before storage	After storage (month)		
			1	3	6
First sample of X company	Room temperature	54.9	64.9	58.2	70.5
	37°C		66.9	58.4	69.6
	37°C with high humidity		45.7	0	—
Second sample of X company	Room temperature	50.9	55.8	70.3	63.6
	37°C		56.2	69.6	63.3
	37°C with high humidity		28.0	0	—
Sample of A company	Room temperature	53.8	65.5	55.8	62.5
	37°C		66.9	59.4	—
	37°C with high humidity		66.6	54.7	67.9
First sample of B company	Room temperature	74.3	61.7	62.6	61.7
	37°C		59.0	65.4	61.8
	37°C with high humidity		61.7	61.5	60.0
Second sample of B company	Room temperature	64.5	66.9	64.7	—
	37°C		—	—	—
	37°C with high humidity		65.6	67.6	—

Notes: Inhibitory length was demonstrated by average of 5 samples. 2 media were used for each sample.

CS の力価は阻止帯の長さから標準検量線によつて算出し数値として表現することが望ましいと思われるが、今回の実験は種々の添加剤を含むカプセル内のCSを溶液としたため、薬剤の拡散状態は原末を用いた場合の阻止帯長とかなり差異があり、検量線からカプセル内のCSの力価を算定することは困難であつた。また実験ごとに阻止帯長にかなりの動揺が認められたので、今回の実験成績は阻止帯長によつて直接に示すことにした。

アルミ箔でシールされたCSカプセルを前述の3条件下に保存した場合のCS力価の測定成績は表に示したごとくである。

はじめに実験を行なつたX社の第1回サンプルの成績は測定時期によつてかなりの動揺を示したが、室温保存と37°C保存サンプルの阻止帯長の変動は関連が認められるので、この動揺は実験誤差と考えられる。しかし37°Cで高湿度に保存した場合は1カ月で明らかにCSの力価は低下し、3カ月で抗菌力は完全に失われていた。

ついで同社の第2回のサンプルについて実験を行なつた結果は表のごとく37°C・高湿度に保存した場合は1カ月で力価の低下が認められ、3カ月でカプセルは崩壊し抗菌力は全く失われており、第1回のサンプルとはほぼ同様の成績を示した。

その後A社、B社のサンプルについて同様の実験を行なつた。その成績は表に示したが、この結果からみると両社の製品は37°C・高湿度に6カ月保存した場合でも抗菌力の低下はないと考えられる。B社の製品についてはその後別のサンプルを用いて実験を行なつているが、3カ月までの成績では力価の低下は認められない。

考 案

CSの力価は不安定であり、吸湿によつて急速に抗菌力の低下することは広く認められている。アンプルあるいはバイアルに入った原末が耐性検査培地の作製のために供給されているが、これはCSの力価低下を防止するためである。治療に用いられるCSは添加剤を加えたものをカプセルに入れ、カプセルをなんらかの形でシールした製品である。添加剤によつてCSの安定性が向上するかどうかは別に考えねばならないが、吸湿による力価の低下を防ぐためにはシールの完全な製品が供給されることが望ましい。磯部²⁾はCS製品は有効期限を盲信することなく理論的基礎に基づく薬品管理の必要性を強調し、工藤³⁾は実際に使用されているCS製品の中には著しく力価の低下しているものあつたことを報告している。

今回の保存実験の成績からみると、37°C6カ月の保存によつては力価の低下は認められず、高温によつて力価の低下する可能性は少ないものと思われるが、高温、高湿の条件下では3カ月で完全に抗菌力の失われた製品が

認められた。CSの力価低下は吸湿が主な原因であることを裏付ける結果となつたのであるが、完全にシールされたようにみえる製品でも防湿力の不完全な製品のあることが判明した。

わが国においては現在7~8社からCS製品が発売されている。今回はこれら全社の製品について検討することはできなかつたが、今までの検討成績からみると高湿度条件下においては市販カプセル内のCSの安定性に不安のある製品が認められた。しかも今回検討したサンプルはすべてアルミ箔でシールされたものであつたが、アルミ箔でシールされた製品においても内部のCSの安定性が保障されているとはいえないわけである。セロファンあるいはビニールシートによつてシールされた製品があるとすれば、その防湿性はさらによくないものと考えられる。

CS製品の保存実験を行なつた成績を参考にして安定性の良好な製品を用いたとしても、服薬までの間にシールを破ればCSの力価は急激に低下する可能性のあることから考えれば、薬袋には服薬直前までシールを破らないで保存するような注意事項を記入することが必要であろう。またCSを販売している会社に対しても、病医院に同様の注意を周知徹底させる誠意を望みたい。

今回の実験は37°C・高湿度という過酷な条件ではあつたが、このような状況下における保存はわが国でも起こりえないことではないと思われる。湿度がCS力価の低下の主因であるとするれば、シールの不適当な製品では、22°C・高湿度、30°C・高湿度の条件下においても力価の低下する可能性が考えられる。今後他の製品についてこれらの条件も加えた保存実験を行ないたいと考えている。

著者⁴⁾はさきに、TH腸溶錠の溶解実験を行ない、溶解に著しく長時間を必要とし腸内で溶解吸収されずに排出される可能性のある製品のみられたことを報告したが、今回のCSの保存実験において力価の不安定な製品のあつたこととあわせ考えると、患者を治療する立場にあるものは、薬剤が実際に服用されるまで、あるいは服用後の状態についても関心を払わなければならないことを痛感した次第である。

本研究に全面的に協力された結核研究所塚越技師に感謝します。

文 献

- 1) Nageswara Rao et al.. Bull. Wld. Hlth. Org., 39: 781, 1968.
- 2) 磯部典雄 他: 医療, 22: 1201, 昭 43.
- 3) 工藤 禎: 国立病院療養所総会医学部報告, 昭 43.
- 4) 大里敏雄: 結核, 38: 571, 昭 38.