

速崩壊性錠剤の口腔内崩壊時間と *In Vitro* 崩壊試験法の評価

山崎啓之^{*1a)}, 永田将司², 佐藤梨恵¹, 瀬戸口奈央¹, 秋本夏奈¹,
 古屋弓子^{1,2}, 関屋裕史¹, 河野洋平¹, 佐々木裕美¹,
 日高宗明¹, 奥村 学¹, 有森和彦¹
 宮崎大学医学部附属病院薬剤部¹
 九州保健福祉大学薬学部²

Evaluation of Oral Disintegration Time of Rapidly Disintegrating Tablets (RDTs) by *In Vivo* and *In Vitro* Disintegration Testing

Keishi Yamasaki^{*1a)}, Masashi Nagata², Rie Sato¹, Nao Setoguchi¹, Natsuna Akimoto¹,
 Yumiko Furuya^{1,2}, Hiroshi Sekiya¹, Yohei Kawano¹, Hiromi Sasaki¹,
 Muneaki Hidaka¹, Manabu Okumura¹ and Kazuhiko Arimori¹
 Department of Pharmacy, Miyazaki Medical College Hospital¹
 School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University of Health and Welfare²

[Received June 9, 2006
 Accepted August 18, 2006]

The purpose of this study was to evaluate the oral (*in vivo*) disintegration time of commercially available rapidly disintegrating tablets (RDTs), and to establish an *in vitro* disintegration test that may be used to predict *in vivo* disintegration times.

The *in vivo* disintegration time for the tablets tested ranged from a minimum of 8.32 sec to a maximum of 44.27 sec, information that will be useful for medication counseling and in the selection of products that will maintain high patient compliance. The *in vitro* disintegration times were determined using the JP XIV disintegration test apparatus in which the attached Distopper[®] electronic sensor automatically determines *in vitro* disintegration time. The results were well correlated with the *in vivo* disintegration times ($r^2=0.88$), and the slope was close to 1 for the majority of RDTs (30 of 43 products tested). In the case of the RDTs that showed poor correlation, the *in vitro* disintegration time became virtually equal to *in vivo* disintegration time when the Distopper[®] sensor was modified so that the mechanical stress generated by the tongue could be simulated. Thus the optimization of the Distopper[®] to more closely simulate the disintegration mechanism in the mouth enabled the *in vitro* testing apparatus to be applied to a greater number of RDTs. This testing method should be useful in evaluating RDT quality at the sites of manufacturing, development and medical treatment.

Key words — rapidly disintegrating tablet, disintegration test, Distopper[®], disintegration time

緒 言

唾液や少量の水で速やかに崩壊する速崩壊性の錠剤(以下, 速崩錠と略す)は, 高齢者や嚥下困難な患者にとって服用しやすく, 患者の QOL の向上や服薬コンプライアンスの改善に貢献している。近年, 速崩錠の医療における有用性が認識されるとともに, 各種製造技術の開発も行われ, 市販されている速崩錠の数も急増している。

現在のところ, これら多数の市販速崩錠の口腔内崩壊

性を統一した試験系で比較評価した報告はないため, 服薬指導を行う上で, また, 後発医薬品への切り替えなどの際に製品の選択を行う上でこれらの情報が強く望まれる。さらに, 速崩錠の *in vivo* 崩壊性を予測できる公的な *in vitro* 試験法は現段階では存在しないため, 医療現場では調剤・服用段階での崩壊性の経時変化を, また, 製剤開発・製造の各現場では処方間・ロット間の崩壊性の差異を感度良く検出できる *in vitro* 品質評価法の開発が望まれている。以前, われわれは日本薬局方(以下, 日局と略す)に基づく崩壊試験器に崩壊終了自動検出装

* 宮崎県宮崎郡清武町大字木原5200; 5200, Kihara, Kiyotake-cho, Miyazaki-gun, Miyazaki, 889-1692 Japan

a) 現 崇城大学薬学部(熊本市池田4-22-1; 4-22-1, Ikeda, Kumamoto-shi, 860-0082 Japan)

置ディストッパー®を組み込んだ崩壊試験法(以下、ディストッパー®法と略す)を用いて少数の市販速崩錠を評価し、ディストッパー®法が *in vivo* 崩壊性を簡便にかつ精度良く予測できる有用な *in vitro* 試験法であることを報告した¹⁾。

本研究においては、まず、現在市販されている各種速崩錠43製品について健康成人での口腔内崩壊時間(以下、*in vivo* 崩壊時間と略す)を求めた。さらに、ディストッパー®法により測定した *in vitro* 崩壊時間との相関性について検討を行い、ディストッパー®法の有用性について再評価を行うとともに速崩錠の崩壊機構についても考察した。

方 法

1. 対象医薬品

今回試験に使用した市販速崩錠を Table 1-3 に示す。

2. 口腔内崩壊試験：*in vivo* 崩壊時間

口腔内崩壊試験は、本試験の目的を説明し、試験参加への同意が得られた23歳～37歳までの健康成人5名(平均28.2歳、男性2名、女性3名)で行った。試験方法は Abdelbary ら²⁾の報告を参考にした。すなわち、最初に少量の水でうがいを行った後、錠剤を舌の上に置き、口を閉じた時点で測定を開始した。上顎に錠剤を舌で押し付

けながら舌を前後に大きく動かし続け、顆粒の形状を舌で感じなくなった時点を崩壊終了点とした。なお、崩壊後または1分以上経過しても崩壊しない場合は、すみやかに口腔内から吐き出してうがいをすることとし、嚥下しないように注意した。また、複数回試験を実施する場合は、1回ごとにうがいを実施した。試験スケジュールは、各速崩錠につき3回試験を行い、各3回の試験については異なる3試験日を設け、同一日に同一速崩錠の試験を行うことは避け、また、同一日に評価する速崩錠は7製品以内とした。各速崩錠について行った3回の試験結果の平均を個人の *in vivo* 崩壊時間とし、さらに5名の結果の平均を *in vitro* 崩壊時間との相関性を検討するための *in vivo* 崩壊時間とした。

3. ディストッパー®法：*in vitro* 崩壊時間

日局の崩壊試験法を参考にした。崩壊試験器は NT-1 HM(富山産業株)を使用し、試験液には精製水を用いた。また、試験液の温度は37±1℃とした。崩壊時間の検出には崩壊終了自動検出装置ディストッパー®(TK-362CP：富山産業株)を用い残渣を0.0mmに設定した(Fig. 1, 2)。

4. 荷重の影響

局方の崩壊試験法を参考にし、ディストッパー®の検出パイプにステンレスリング(4.6g/個、直径2cm、内孔の直径5mm)を3および10個通し荷重を調整した

Table 1. 検討した速崩錠(1)

製品名	一般名	製剤技術	剤形	ロット
トリアゾラム錠 0.125mg「EMEC」	トリアゾラム	EMP湿製錠	素錠	4YB41S
レンドルミン®D錠 0.25mg	プロチゾラム	—*	口腔内崩壊錠	58902S
プロチゾラム錠 0.25「EMEC」	プロチゾラム	EMP湿製錠	素錠	48A41S
エチゾラム錠 0.5mg「EMEC」	エチゾラム	EMP湿製錠	素錠	4ZB32S
フロムペリドール錠 1mg「EMEC」	フロムペリドール	EMP湿製錠	素錠	39B11S
フロムペリドール錠 3mg「EMEC」	フロムペリドール	EMP湿製錠	素錠	3ZR01S
アリセプト®D錠 3mg	塩酸ドネペシル	EMP湿製錠	口腔内崩壊錠	52C08M
アリセプト®D錠 5mg	塩酸ドネペシル	EMP湿製錠	口腔内崩壊錠	57A16M
エナブラリルM錠 5「EMEC」	マレイン酸エナブラリル	EMP湿製錠	素錠	52A64S
カプトブリル錠 12.5mg「EMEC」	カプトブリル	EMP乾製錠	素錠	52B03S
プラトックス®M錠 1	メシル酸ドキサゾシン	EMP湿製錠	素錠	47B18S
プラトックス®M錠 2	メシル酸ドキサゾシン	EMP湿製錠	素錠	46A90S
メトリジン®D錠 2mg	塩酸ミドドリン	Exlub/Solblet	素錠・口腔内崩壊錠	024W1
リボラ®M錠 5	シンバスタチン	EMP湿製錠	素錠	47A92S
リダック®M錠 10	プラバスタチン	EMP湿製錠	素錠	36B77S

*製剤技術不明または特定の製剤技術名なし

Table 2. 検討した速崩錠(2)

製品名	一般名	製剤技術	剤形	ロット
タケプロン®OD錠 15	ランソプラゾール	—*	素錠・口腔内崩壊錠	O296
タケプロン®OD錠 30	ランソプラゾール	—*	素錠・口腔内崩壊錠	O129
ナゼア®OD錠 0.1mg	塩酸ラモセトロン	WOWTAB-Wet	口腔内崩壊錠	S005Y12
ドンペリドン錠 10mg「EMEC」	ドンペリドン	EMP速崩錠	素錠	46C06S
酢酸クロルマジノン錠 25mg「EMEC」	酢酸クロルマジノン	EMP速崩錠	素錠	4XA93S
グリベンクラミド錠 1.25mg「EMEC」	グリベンクラミド	EMP速崩錠	素錠	48B83S
ベイスン®OD錠 0.2	ボグリボース	—*	素錠・口腔内崩壊錠	O101
ベイスン®OD錠 0.3	ボグリボース	—*	素錠・口腔内崩壊錠	OG219
フマル酸ケトチフェン錠 1mg「EMEC」	フマル酸ケトチフェン	EMP速崩錠	素錠	4XB59S
エバステル®OD錠 5mg	エバステン	—*	口腔内崩壊錠	7911
エバステル®OD錠 10mg	エバステン	—*	口腔内崩壊錠	7312
ロペラミド錠「EMEC」	ロペラミド	EMP乾製錠	素錠	4TB21S
ハルナール®D錠 0.1mg	塩酸タムスロシン	WOWTAB-Dry	口腔内崩壊錠	S003Y01
ハルナール®D錠 0.2mg	塩酸タムスロシン	WOWTAB-Dry	口腔内崩壊錠	S001Y01

*製剤技術不明または特定の製剤技術名なし

Table 3. 検討した速崩錠(3)

製品名	一般名	製剤技術	剤形	ロット
ガスター®D錠 10mg	ファモチジン	WOWTAB-Dry	口腔内崩壊錠	T015Y10
プロスター®M錠 10	ファモチジン	EMP湿製錠	素錠	46B24S
ガスポート®D錠 10mg	ファモチジン	—*	素錠・口腔内崩壊錠	391801
ストマルコン®D錠 10mg	ファモチジン	—*	口腔内崩壊錠	4P12
ガスリック®D錠 10mg	ファモチジン	—*	素錠・口腔内崩壊錠	102051
ガスター®D錠 20mg	ファモチジン	WOWTAB-Dry	口腔内崩壊錠	T084Y01
プロスター®M錠 20	ファモチジン	EMP湿製錠	素錠	47B78S
ガスポート®D錠 20mg	ファモチジン	—*	素錠・口腔内崩壊錠	303907
ガスリック®D錠 20mg	ファモチジン	—*	素錠・口腔内崩壊錠	827051
クリマーゲン®ES錠 20	ファモチジン	Exlub/Solblet	素錠・口腔内崩壊錠	022BL7
ガスペラジン®D錠 20mg	ファモチジン	—*	素錠・口腔内崩壊錠	OH25AGD
ストマルコン®D錠 20mg	ファモチジン	—*	口腔内崩壊錠	4M13K
プロゴーギュ®D錠 20mg	ファモチジン	—*	素錠・口腔内崩壊錠	YPF-1
ファモチジンD錠 20mg「KOB」	ファモチジン	—*	素錠・口腔内崩壊錠	FP1101

*製剤技術不明または特定の製剤技術名なし

(Fig. 3). その他の条件は3項「ディストッパー®法: *in vitro* 崩壊時間」と同一として試験を行った。

結 果

各速崩錠の *in vivo* および *in vitro* 崩壊時間を Table 4 に示す。速崩錠の *in vivo* 崩壊時間は8.32~44.27秒の範囲であり、すべて1分以内に崩壊した。*in vivo* と *in*

vitro 崩壊時間の相関性を確認した結果を Fig. 4, 5 に示す。全速崩錠を対象にした場合相関性は低かったが($r^2=0.12$, Fig. 4), 多くの速崩錠(Fig. 5, ○の製品: 43製品中30製品)では傾き1の高い相関関係($r^2=0.88$)が示されており、ディストッパー®法により *in vivo* 崩壊時間の推定が可能であることが示された。

相関関係からの逸脱が確認された製品(Fig. 5, 製品A~M: ●の製品)では *in vivo* 崩壊時間に対する *in vitro*

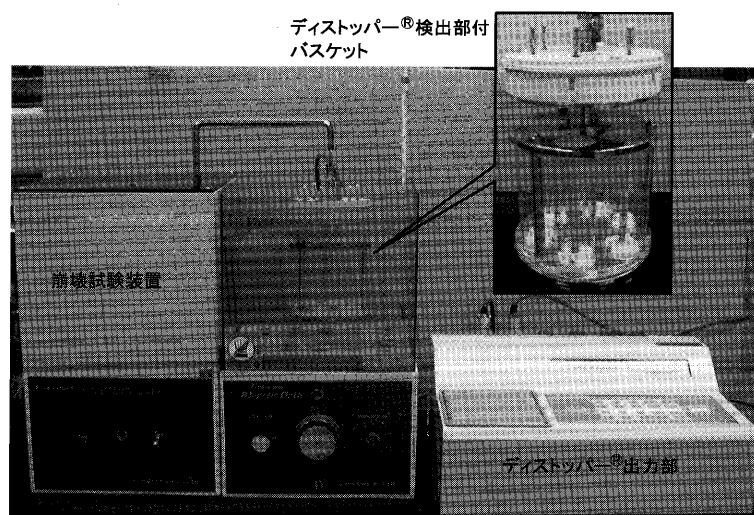


Fig. 1. 崩壊試験機の構成(外観)

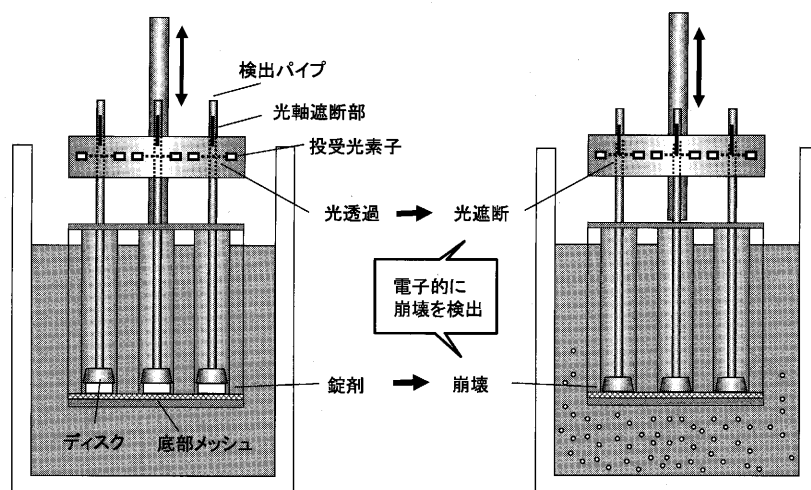


Fig. 2. ディストッパー®による崩壊終了点の検出原理(模式図)

崩壊時間の比($\text{Ratio}_{\text{vitro/vivo}}$)は傾き1に相当する $\text{Ratio}_{\text{vitro/vivo}} = 1$ を大きく外れ, $\text{Ratio}_{\text{vitro/vivo}} > 1.3$ または $\text{Ratio}_{\text{vitro/vivo}} < 0.7$ のいずれかの値を示した. $\text{Ratio}_{\text{vitro/vivo}} > 1.3$ の関係を示した速崩錠は WOWTAB-Dry 法で製された速崩錠であった(製品 A-D). 一方, $\text{Ratio}_{\text{vitro/vivo}} < 0.7$ の関係を示した速崩錠は WOWTAB-Dry, Exlub/Solblet および EMP 法以外の製法のファモチジン速崩錠であった(製品 E-M). この $\text{Ratio}_{\text{vitro/vivo}} < 0.7$ の関係を示した速崩錠では Fig. 6 に示すように *in vitro* 崩壊試験後に試験液中に多数の不溶性残渣粒子が確認された. このうち, ストマルコン®D 錠(大正製薬株)およびガスポート®D 錠(大洋薬品工業株)の不溶性残渣の量は他の速崩錠より多かった(Fig. 6, B-1 と B-2 の比較. ガスポート®D 錠の例は示さず)

次に, 相関関係からの逸脱が確認された速崩錠について

て荷重の影響を検討した. 荷重により錠剤や不溶性残渣粒子の浮遊は抑制された(Fig. 3 に模式図). 相関関係におよぼす荷重の影響は $\text{Ratio}_{\text{vitro/vivo}}$ の変化を指標に評価した. $\text{Ratio}_{\text{vitro/vivo}} > 1.3$ の関係を示した速崩錠は荷重が大きくなるにしたがって *in vitro* 崩壊時間が短縮し(Fig. 7 A), 一方, $\text{Ratio}_{\text{vitro/vivo}} < 0.7$ の関係を示した速崩錠では逆に *in vitro* 崩壊時間は遅延する傾向を示した(Fig. 7 B). 結果的に, いずれにおいても荷重を調整することにより *in vitro* 崩壊時間は *in vivo* 崩壊時間に近づけることができた($\text{Ratio}_{\text{vitro/vivo}} \div 1$). しかしながら, ステンレスリングを10個荷重した条件では, $\text{Ratio}_{\text{vitro/vivo}} < 0.7$ の関係を示した速崩錠は $\text{Ratio}_{\text{vitro/vivo}}$ が1付近の製品(製品 G, I, J, L, M)と5付近の製品(製品 E, F, H, K)に二極化することが明らかとなった.

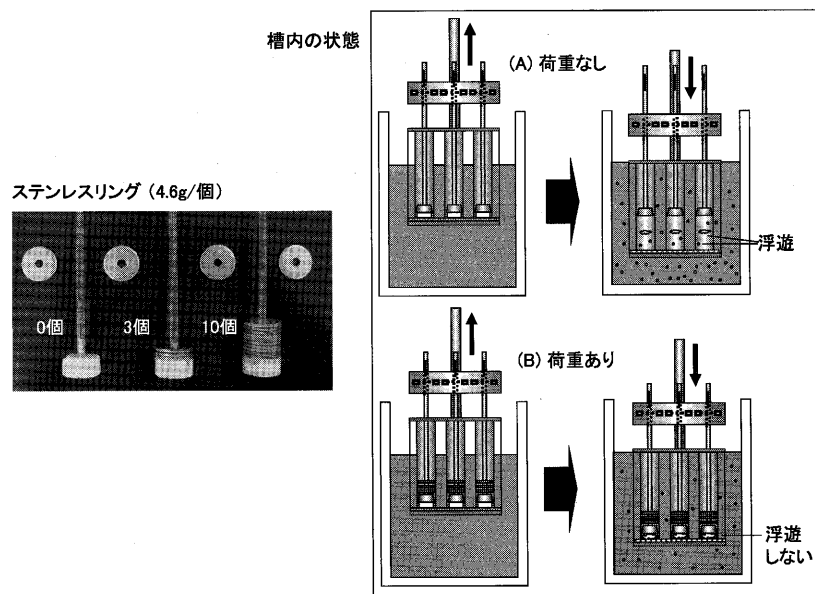


Fig.3. 速崩錠の崩壊時間におよぼす荷重の影響を検討する際に用いたステンレスリングと試験中の槽内の状態(模式図)

Table 4. 各速崩錠の *in vivo* および *in vitro* 崩壊時間

製品名	崩壊時間(秒)		製品名	崩壊時間(秒)	
	<i>in vivo</i> (n=5)	<i>in vitro</i> (n=6) *		<i>in vivo</i> (n=5)	<i>in vitro</i> (n=6) *
トリアゾラム錠 0.125mg 「EMEC」	10.77 ± 2.89	7.67 ± 0.82	ベイスン®OD錠 0.2	35.02 ± 6.79	37.33 ± 1.63
レンドルミン®D錠 0.25mg	17.90 ± 3.10	15.33 ± 1.75	ベイスン®OD錠 0.3	44.27 ± 9.89	40.00 ± 4.73
プロチゾラム錠 0.25 「EMEC」	18.28 ± 3.52	16.67 ± 1.03	フマル酸ケトチフェン錠 1mg 「EMEC」	14.75 ± 2.55	19.50 ± 3.02
エチゾラム錠 0.5mg 「EMEC」	14.95 ± 2.77	12.17 ± 1.47	エバステル®OD錠 5mg	17.59 ± 1.03	15.33 ± 0.82
ブロムペリドール錠 1mg 「EMEC」	19.53 ± 3.16	16.33 ± 2.58	エバステル®OD錠 10mg	24.29 ± 1.43	20.33 ± 2.50
ブロムペリドール錠 3mg 「EMEC」	21.98 ± 4.48	18.00 ± 1.10	ロペラミド錠 「EMEC」	23.56 ± 2.20	20.50 ± 1.87
アリセプト®D錠 3mg	12.42 ± 2.97	11.67 ± 2.07	ハルナール®D錠 0.1mg	19.52 ± 1.58	29.17 ± 4.79
アリセプト®D錠 5mg	14.14 ± 1.71	17.50 ± 2.43	ハルナール®D錠 0.2mg	20.85 ± 2.84	39.83 ± 3.66
エナラプリルM錠 5 「EMEC」	13.58 ± 2.14	12.33 ± 2.07	ガスター®D錠 10mg	19.94 ± 2.62	47.83 ± 3.97
カプトプリル錠 12.5mg 「EMEC」	28.29 ± 3.77	20.33 ± 1.63	ブロスター®M錠 10	15.57 ± 2.56	15.83 ± 3.13
プラトックス®M錠 1	8.32 ± 1.15	8.00 ± 1.26	ガスポート®D錠 10mg	31.18 ± 4.76	13.33 ± 1.75
プラトックス®M錠 2	11.13 ± 2.65	14.83 ± 2.56	ストマルコン®D錠 10mg	27.76 ± 6.48	7.00 ± 1.10
メトリジン®D錠 2mg	20.10 ± 3.34	14.00 ± 3.52	ガスリック®D錠 10mg	34.31 ± 3.47	9.00 ± 0.89
リボラ®M錠 5	20.39 ± 2.52	17.17 ± 1.47	ガスター®D錠 20mg	21.30 ± 0.64	52.33 ± 4.03
リダック®M錠 10	26.68 ± 2.25	22.33 ± 2.94	ブロスター®M錠 20	32.91 ± 3.27	37.67 ± 4.72
タケブロン®OD錠 15	32.95 ± 3.13	30.67 ± 5.75	ガスポート®D錠 20mg	35.13 ± 6.00	11.67 ± 1.03
タケブロン®OD錠 30	35.99 ± 2.49	39.17 ± 7.44	ガスリック®D錠 20mg	39.23 ± 5.74	9.00 ± 1.10
ナゼア®OD錠 0.1mg	8.33 ± 0.68	9.33 ± 1.03	クリマーゲン®ES錠 20	19.17 ± 1.61	13.83 ± 0.41
ドンペリドン錠 10mg 「EMEC」	15.54 ± 5.76	17.67 ± 1.63	ガスベラジン®D錠 20mg	40.62 ± 7.25	26.17 ± 2.79
酢酸クロルマジン錠 25mg 「EMEC」	32.17 ± 4.24	33.17 ± 6.37	ストマルコン®D錠 20mg	27.37 ± 6.15	10.00 ± 1.10
グリベンクラミド錠 1.25mg 「EMEC」	13.59 ± 4.40	13.83 ± 1.17	プロゴーギュ®D錠 20mg	28.37 ± 1.97	11.50 ± 0.55
			ファモチジンD錠 20mg 「KOBAL」	30.39 ± 4.92	13.67 ± 1.03

*ステンレスリング：なし 平均値±標準偏差

考 察

今回検討した速崩錠の *in vivo* 崩壊時間はいずれも日常生活の感覚からは問題なしとされる 1 分以内³⁾であったが、水なしで服用した場合の崩壊時間として適当と思

われる時間を被験者に確認したところ、以前われわれが報告した結果¹⁾と同様30秒以内との回答を得た。また、崩壊時間が30秒を超える当院採用の速崩錠(タケブロン®OD錠(武田薬品工業(株))、ベイスン®OD錠(武田薬品工業(株)))の服用状況を薬剤師による服薬指導を通して患

者に確認したところ、多くの患者が水を利用しており、このことから現実的には水なしでの服用を抵抗なく行える崩壊時間は30秒以内と考えられた。これらの結果は、速崩錠の一般的な印象である「水なしでも口腔内でサッと(速やかに)崩壊する」という表現が、崩壊時間の遅い速崩錠では必ずしも適当ではないことも表しており、服薬指導を行う上で有用な情報であると考えられた。また、ファモチジン速崩錠のように複数の製品が存在し、*in vivo* 崩壊時間が製品間で大きく異なる場合(10

mg 錠：15.57～34.31秒，20mg 錠：19.17～40.62秒)，製品を切り替える際に服薬コンプライアンスの低下を招く可能性があり、*in vivo* 崩壊時間の差異を十分考慮した製品の選択を行うことにより服薬コンプライアンスの低下を防ぐことができると考えられた。さらに、崩壊時間に加え、味や舌触りなどについても、順位相関検定等の統計的手法を用いてその服用感との関連性を定量化することで製品の選択基準が明確になり服薬コンプライアンスがより一層確保されると考えられる。

速崩錠の最も重要な品質の一つである *in vivo* 崩壊時間を予測できる *in vitro* 試験法は、製剤設計段階では処方間の崩壊時間の差異を評価することで処方最適化に利用でき、製造段階では品質管理に利用することで製品の品質を維持することが可能になると考えられる。医療現場においては、調剤から患者服薬までの間、口腔内崩壊性に係る品質が一定に確保されているか否かを評価する上で有用であると考えられる。現在、国内外で *in vitro* 崩壊試験法の開発が行われているが^{2,4,5)}、いずれも特別に設計した複雑な装置を用いており、これらを標準化するには多くのバリデーションや装置の改良等が必要であることから一般の企業、病院などの品質評価を行う施設に試験法が普及するには至っていない。一方、ディストッパー®法は日局崩壊試験器を準用する単純な構成であり、また、自動検出による客観的評価や多検体(1バスケットで6検体)の併行測定が可能であるという特徴を有するため普及性に優れる。さらに、多くの速崩錠(43製品中30製品)で傾き1の高い相関性が確認されたこと

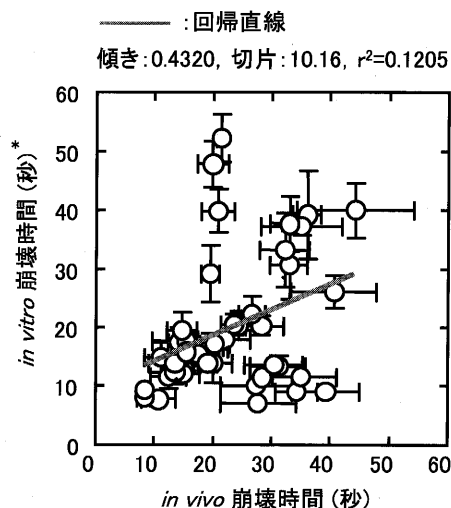


Fig. 4. *in vivo* と *in vitro* 崩壊時間との相関性(全速崩錠を対象)
 平均値±標準偏差 *ステンレスリング：なし

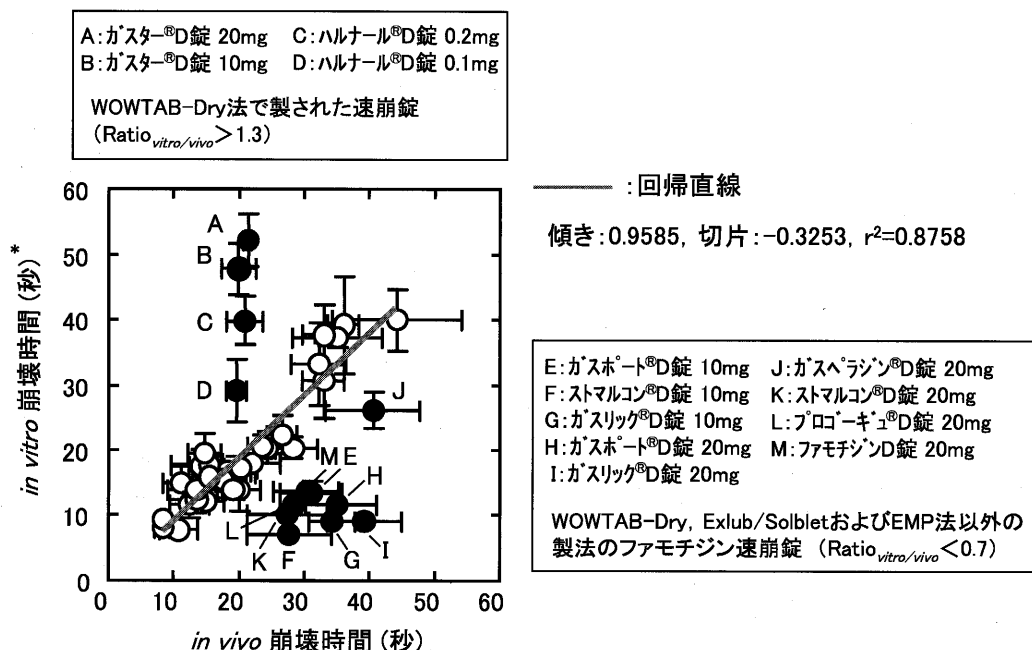
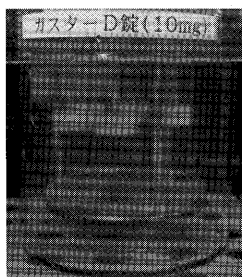


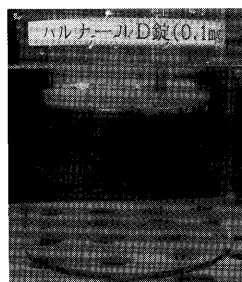
Fig. 5. *in vivo* と *in vitro* 崩壊時間との相関性(製品 A～M(●)以外を対象)
 平均値±標準偏差 *ステンレスリング：なし

(A) WOWTAB-Dry法で製された速崩錠 ($\text{Ratio}_{\text{vitro/vivo}} > 1.3$)

例A-1) ガスター®D錠 10mg

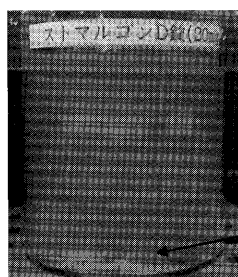


例A-2) ハルナール®D錠 0.1mg



(B) WOWTAB-Dry, Exlub/Solblet, EMP法以外の製法のアモチジン速崩錠 ($\text{Ratio}_{\text{vitro/vivo}} < 0.7$)

例B-1) ストマルコン®D錠 20mg



例B-2) ガスペラジン®D錠 20mg

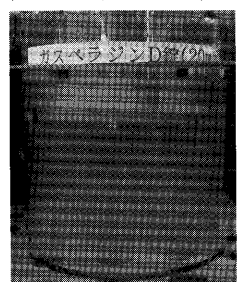
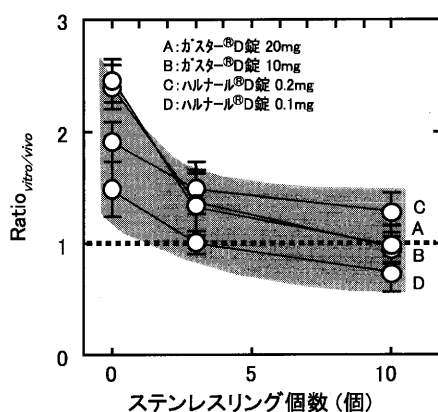


Fig. 6. *in vitro* 崩壊試験後の試験槽内の状態

* ステンレスリング：なし

(A) WOWTAB-Dry法で製された速崩錠



(B) WOWTAB-Dry, Exlub/Solblet, EMP法以外の製法のアモチジン速崩錠

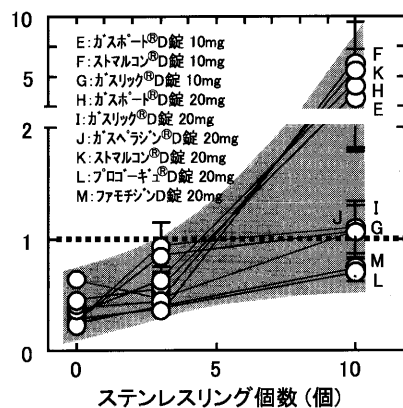


Fig. 7. $\text{Ratio}_{\text{vitro/vivo}}$ におよぼす荷重の影響

----- : $\text{Ratio}_{\text{vitro/vivo}} = 1$, 平均値±標準偏差

も、ディストッパー®法が有用な試験法であることを示している。このような利点がある一方、WOWTAB-Dry法で製された速崩錠および WOWTAB-Dry, Exlub/Solblet, EMP 法以外の製法のアモチジン速崩錠の *in vitro* 崩壊時間は *in vivo* 崩壊時間と相関しないというディストッパー®法の適用限界も示された。このことはディス

トッパー®法がこれらの速崩錠の口腔内での崩壊挙動を反映していないことを示している。速崩錠の口腔内での崩壊では、①錠剤への水分の浸入による錠剤強度の低下、②舌-上顎間圧力による圧壊、③溶解・分散による圧壊成分の除去の3過程が口腔内崩壊時間を決定付けていると考えられる。被験者によると、 $\text{Ratio}_{\text{vitro/vivo}} > 1.3$ の

関係を示す WOWTAB-Dry 法で製された速崩錠では、③の過程に要する時間は短く、②の過程の終了時間と *in vivo* 崩壊時間は近似していた。一方、Ratio_{vitro/vivo} < 0.7 の関係を示した WOWTAB-Dry, Exlub/Solblet, EMP 法以外の製法のファモチジン速崩錠では②の過程終了後も圧壊成分は凝集するような状態で舌の上に残存し除去されないという特徴があることが確認され、その結果、被験者は③の過程の終了時間を *in vivo* 崩壊時間と判断していた。一方、ディストッパー®法では試験中の錠剤は崩壊試験バスケットの上下運動(ストローク)に同調した崩壊試験ディスクと底部メッシュの間の弱い圧力の繰り返しによってのみ圧壊しており、Narazaki ら⁴⁾が指摘するように舌による強い圧壊を再現しているとは言いがたい。また、圧力から開放されている間は錠剤や圧壊成分は試験液中を浮遊しているため(Fig. 3, 槽内の状態 A), Fig. 6 B のように不溶性の残渣が多数存在する状態であっても、底部メッシュ(目開き直径 2 mm)を容易に通過して成分の除去が行われるため、不溶性残渣が舌の上に残存し除去されないという *in vivo* の現象とは大きく異なる。そこで、まず②の過程での舌による強い圧壊を再現し、ディストッパー®法での速崩錠への荷重の影響を検討した。WOWTAB-Dry 法で製された速崩錠(Ratio_{vitro/vivo} > 1.3)では荷重の増加により *in vitro* 崩壊時間は短縮し *in vivo* 崩壊時間に近づいた。これは、②の過程に要する時間が短縮し、さらに圧壊成分は少量で細かいことから容易に除去され、したがって③の過程に要する時間は荷重の有無によらず早いためであると推察された。一方、WOWTAB-Dry, Exlub/Solblet および EMP 法以外の製法のファモチジン速崩錠(Ratio_{vitro/vivo} < 0.7)では荷重の増加により *in vitro* 崩壊時間は遅延し *in vivo* 崩壊時間に近づいた。これは、荷重により②の過程に要する時間は短縮するが、それ以上に錠剤や不溶性の圧壊成分の動き抑制(Fig. 3 槽内の状態 B)に伴い③の過程が遅延したためであると推察された。この場合、荷重(ステンレスリング10枚)により Ratio_{vitro/vivo} は 1 および 5 付近の製品に二極化しているが(Fig. 7 B), Ratio_{vitro/vivo} が 5 付近の製品(ストマルコン®D 錠およびガスポート®D 錠)は 1 付近の製品に比べ明らかに圧壊後の不溶性成分が多数存在し(Fig. 6, B-1 と B-2 の比較)、また、荷重時にはこれらの残渣がディスクと底部メッシュの間に多量に確認されたことから(結果示さず)、これら圧壊成分の除去(③の過程)が *in vivo* に比較して大きく遅延する状態となっていると推察された。

このように、*in vivo* での崩壊性を再現するためには荷重により②あるいは③の過程を試験条件に再現する必要があると考えられた。しかしながら、同一の荷重条件でも Ratio_{vitro/vivo} が二極化したことからわかるように、*in vivo* 崩壊時間との相関性の高い *in vitro* 試験法を確

立するためには荷重に加え他の因子により試験条件をさらに最適化する必要がある。このような試験条件を再現せずに相関性が示された多くの速崩錠については②あるいは③の過程が律速過程ではなく、主に①の過程の終了をもって *in vivo* 崩壊時間が決まっていると推定される。

これらの崩壊機構については現段階では推論にすぎず、今後この推論の妥当性を検証すべく、錠剤の吸水特性(吸水速度、飽和吸水量や吸水飽和到達時間)の評価、Texture Analyzer を用いた錠剤・圧壊成分の応力測定や溶媒循環型粒度分布測定装置を用いた崩壊成分の粒子特性評価などを通して崩壊時間を決定付ける主因子および過程を定量的に把握する必要がある。この定量的評価に基づいて各製品を崩壊機構ごとにカテゴリー化し、まずは崩壊機構の異なる少数の錠剤について、①の過程に関係する試験液量、液性(粘度や pH)、②の過程に関係する荷重や③の過程に関係する崩壊試験バスケット底部メッシュ目開きサイズおよびストローク速度などを変化させることで、*in vivo* 崩壊時間を精度良く推定可能な試験条件に最適化した後、最終的には全製品への適応性について検討を行う必要がある。さらに、保存安定性試験後の速崩錠へのディストッパー®法の適応性についても評価を加えることで、個々の速崩錠の品質試験法としての有用性についても検証できると考えられる。

以上、本研究では、現在市販されている多数の速崩錠の *in vivo* 崩壊時間を測定することにより、服薬指導や製品の選択を行う上で有益な情報を得ることができた。また、*in vivo* 崩壊時間を予測する上でディストッパー®法が非常に有用であることを明らかにした。今後、口腔内での崩壊機構に基づいて試験条件を最適化することで、製造・開発現場および医療現場においてより汎用性に優れた *in vitro* 試験法の確立も可能であると考えられる。

謝辞 本研究において有益な御助言をいただいたエーザイ株式会社 中田宏博士およびエルメッドエーザイ株式会社 森田豊氏に感謝いたします。

引用文献

- 1) 緒方賢次, 高村徳人, 濱田竜一郎, 児玉裕文, 有森和彦, 速崩壊錠の崩壊試験法に関する検討, 医療薬学, **27**, 553-558 (2001).
- 2) G. Abdelbary, C. Eouani, P. Prinderre, J. Joachim, J. Reynier, P. Piccerelle, Determination of the *in vitro* disintegration profile of rapidly disintegrating tablets and correlation with oral disintegration, *Int. J. Pharm.*, **292**, 29-41 (2005).
- 3) 増田義典, 口腔内崩壊錠の潮流と製剤設計, *PHARM TECH JAPAN*, **22**, 401-412 (2006).
- 4) R. Narazaki, T. Harada, N. Takami, Y. Kato, T. Oh-

waki, A new method for disintegration studies of rapid disintegrating tablet, *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 704-707 (2004).

5) Y. Morita, Y. Tsushima, M. Yasui, R. Termoz, J.

Ajioka, K. Takayama, Evaluation of the disintegration time of rapidly disintegrating tablets via a novel method utilizing a CCD camera, *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 1181-1186 (2002).