

熱測定法による市販糖衣錠の崩壊測定^{*1}永瀬一郎, 藤代とし, 岡本尚子^{*2}, 中島新一郎^{*3}千葉大学医学部附属病院薬剤部^{*2}, 千葉大学薬学部^{*3}Disintegration Measurement of Commercial Sugar-coated Tablets by Thermal Analysis^{*1}

ICHIRO NAGASE, TOSHI FUJISHIRO, TAKAKO

OKAMOTO, ^{*2} and SHINICHIRO NAKAJIMA^{*3}Hospital Pharmacy, Faculty of Medicine, Chiba University^{*2}, andFaculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University^{*3}

The thermal analysis was applied to the quality control of tablets at hospital pharmacy. By using of twin type calorimeter with Dewar's vessels, disintegration and dissolution processes of 16 kinds of commercial sugar-coated tablets (11 kinds of single ingredient tablets and 5 of compound tablets) were examined in the acidic test solution. The results were compared with dissolution curves obtained by the UV method and disintegration time according to J. P. VIII. Thermogram showed various disintegration and dissolution patterns, and revealed intra- and interlot variations in the disintegration of tablets and aging effect on the disintegration of tablets. This method also made apparent the difference among disintegration processes which was not detected with dissolution curves and the gap between the disintegration times which could not be observed by the disintegration test of J. P. VIII.

病院薬局における錠剤の品質管理の一手段としては日局の崩壊試験法が広く行なわれているが、この方法は簡便ではあるが主観が入りやすく、また溶出については全く考慮されていない。薬剤の体内利用を考える場合には崩壊試験のみでは不十分であり、また bioavailability の観点からも近年溶出試験の重要性が強調されて種々の試験法が試みられている。しかし有効成分の定量による溶出試験では対象となる薬剤は限られ、また病院薬局で日常的に多種類の錠剤について行なうことも困難である。そこで著者らは、熱測定法によれば比較的簡便に錠剤の崩壊と溶出の全体像を知ることができる¹⁾ことから、錠剤の一般的品質管理の目的で熱測定装置の利用をはかり、崩壊形式が多様であるといわれる市販糖衣錠について熱測定を行ない検討した。また溶出定量試験、日局崩壊試験をもあわせて行ない、比較検討を加えたので報告する。

実験の部

1. 熱測定装置および測定方法

多重形恒温壁形双子熱量計 (応用電気研究所製作)²⁾ を使用した。原理は液中で発生する湿潤熱、溶解熱、反応熱等の微小温度変化を熱電対によって電圧変化として検出し、同時にその電圧変化を電氣的に微分して、温度変化—時間曲線とその微分曲線を 2 pen recorder により記録し、これらの曲線の形状から崩壊時間、溶出完了時間等を求めるものである。多重形装置では試料用セル4個が、攪拌熱消去のためのコントロール用セル1個とそれぞれ双子熱量計を構成し、出力端子のつなぎ替えによって4種の検体の連続測定ができるように設計されている。図1、図2に双子熱量計のセルの内部構造とブロックダイアグラムを示す。サンプルチューブはスプリングによって内側のシャフトを持ち上げていて、シャフトの上端部を押し下げるとすり合わせのふたが開いて試料が液中に落下する。熱電対はクロメル—コンスタンタン、銅—コンスタンタン各一對の直列使用で、熱起電力は $100\mu\text{V}/^\circ\text{C}$ である。感度は増幅器により $2 \times 10^{-3}^\circ$ 、冷却恒数は試験液120g、 37° で $0.002 \sim 0.005^\circ/\text{min.}$ であった。スターラーの回転速度は160rpmを用いた。

測定方法 サンプルチューブ内に錠剤を入れ、Dewar

^{*1} 第4回日病薬関東学術大会 (1974年, 千葉) にて発表

^{*2} 千葉市亥鼻1丁目8-1; 8-1, Inohana 1-chome, Chiba-shi, 280 Japan

^{*3} 千葉市弥生町1-33; 1-33, Yayoicho, Chiba-shi, 280 Japan

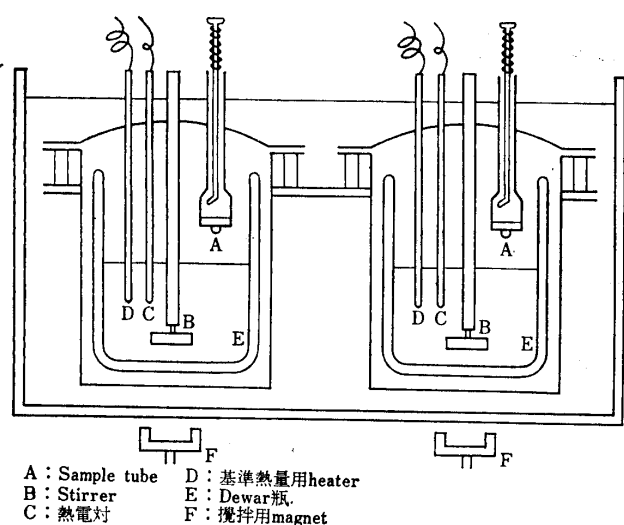


図1 恒温壁形双子熱量計のセルの内部構造

瓶 (内容積 360ml) に試験液 120g を入れて密閉し, $37 \pm 0.05^\circ$ の恒温槽に沈め, 温度平衡に達した後錠剤を落下させて温度変化曲線, 微分曲線を記録する. なお温度平衡に達するまでの時間は約 12 時間である.

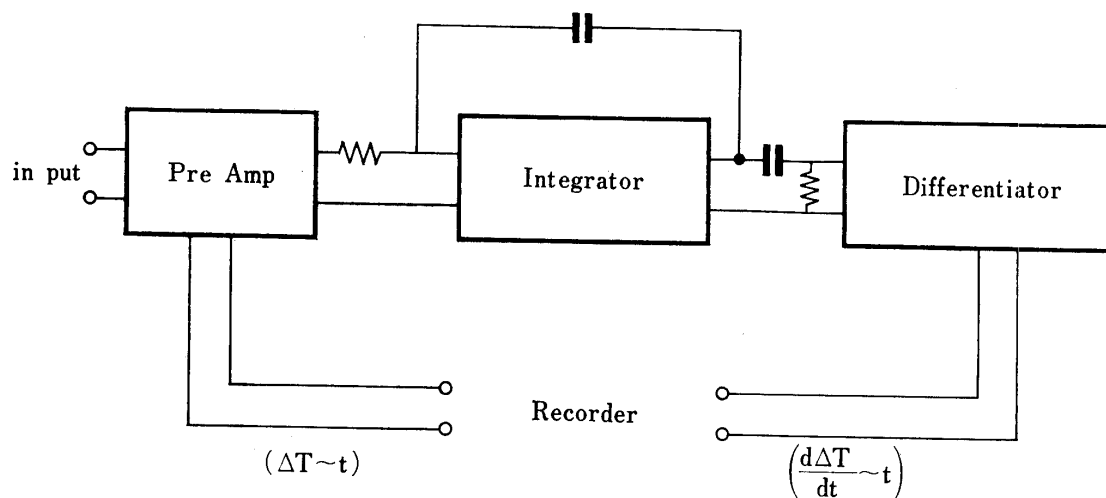


図2 恒温壁形双子熱量計ブロックダイアグラム

結果および考察

得られた熱曲線は製剤により種々の形状を現わし, 崩壊様式の多様性を示している(図3). 熱曲線では製剤に使用されている添加剤, 賦形薬, 主薬等の熱的性質によって吸・発熱が決まり, 崩壊溶出の時間経過によって変化持続の長さが決まる. 従って曲線の形状のちがいがから添加剤等のちがいが推測され, また崩壊溶出の難易を知ることができる. あらわれる熱変化の主なものは最外層の白糖の溶解, dusting powder の崩壊あるいは第一液中の塩酸との反応, 素錠の崩壊とそれと同時に起こる溶出などで, 微分曲線のピークはそれぞれ対応する反応の

2. 熱測定装置のセルを用いた溶出定量試験

熱測定装置のセルの1つに試料採取管を取りつけ, 熱測定と同様に操作し, 試料落下後一定時間毎に試験液を綿栓つきピペットで1ml宛採取してサンプルとし, 吸光度測定により溶出曲線を求めた.

3. JPⅧ 崩壊試験器による崩壊および溶出試験

富山産業製崩壊試験器T2H型を用いた. 5錠および1錠を用い, 試験液 1000ml で JPⅧ に従って崩壊試験を行ない, 併行して一定時間毎に綿栓つきピペットで試験液を採取し, 吸光度を測定して溶出曲線を求めた.

4. 定量法

定量はすべて紫外外部吸収法により行なった. 日立ダブルビーム分光光度計 124 型に日立レコーダー 056 型を連動し記録させた. 測定に用いた各製剤の主薬の吸収極大波長を表1に示す.

5. 試験液

すべて JPⅧ 崩壊試験法第一液を用いた.

6. 試料

市販糖衣錠のうちから表1に示すものを用いた.

速度の最大となる点を示し, 基線への戻りが溶出の完了点を示すと考えられている¹⁾. 表2に各製剤の dusting powder の崩壊ないし第一液中の塩酸との反応速度の最大点 (T_a), 素錠の崩壊時間 (T_b), 溶出完了時間 (T_c) の 4~10 例測定による平均値を示す.

Optalidon, Vastarel F, Incidal, PZC, Contomin, Hustazol では崩壊溶出が迅速スムーズに進行しているのに対し, Asthphyllin, Enbol では PZC 等と同様の熱変化を示すが, 全体によりゆっくり進行していることが認められた. Pyrethia, Amisalin, Myobutazolidin では外層の崩壊から素錠の崩壊までにやや時間を要して

表 1 試験に用いた糖衣錠

Product	Lot No.	Weight (mg)	Active Ingredient	Amount (mg)	$\lambda_{\max}$ (nm)
Amisalin	5118SKW	467	Procainamide Hydrochloride	125	224
	5112SAX	464			
Incidal	YPY4	322	Mebhydrolin Napadisylate	50	224
	YWY12	320			
Enbol	RR405	331	Pyrithioxine Dihydrochloride	100	294
Contomin	YQY01AY	299	Chlorpromazine Hydrochloride	50	254
Neuroxin	DHD8	290	Pyrithioxine Dihydrochloride	100	294
PZC	YPN01A	301	Perphenazine Maleate	8	254
	YWN02AY	293			
Pyrethia	E410R	262	Promethazine Hydrochloride	25	249
	E210V	264			
Vastarel F	ANW-648	290	Trimetazidine Dihydrochloride	3	230
Hustazol	YOY04	304	Clopastine Hydrochloride	10	226
	YNR030	299			
Brufen	L3394	312	Ibuprofen	100	219
Euclidan	84329N9	273	Nicametate	50	261
Asthphyllin	D30DGB	396	Diprophylline, Noscapine, etc.		
	D06LHA	385			
Irgapyrin soft	1730YYOSF	679	Phenylbutazone, Magnesium Silicate, etc.		
Optalidon	S66486	372	Aminopyrine-Butalbital Complex, etc.		
Serpasil-Apresoline	30311A	212	Reserpine, Hydralazine Hydrochloride		
Myobutazolidin	9250YRONF	472	Phenylbutazone, Carisoprodol		

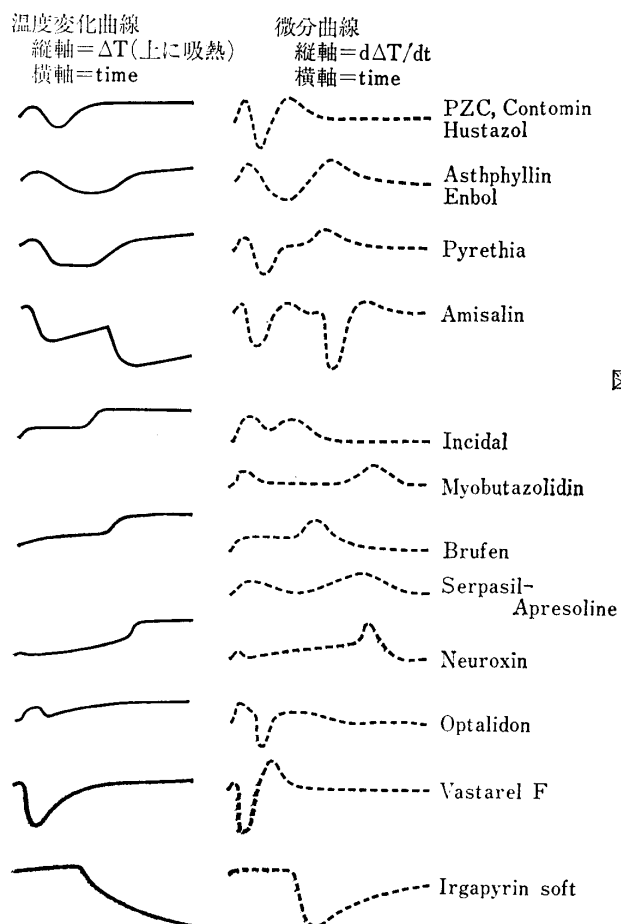


図 3 糖衣錠の熱曲線の schema

表2 熱測定による崩壊・溶出時間, 定量法による溶出時間および局方崩壊時間 (単位: min.)

Product	Lot No.	T _a	T _b	T _c	t50%	t100%	JPDI
Amisalin	5118SKW	4	24	70	21	35	23
	5122SAX	4			26	70	24
Incidal	YPY4	2	8	15	10	80	9
	YWY12	2	8	17			12
Enbol	RR405	7	13	31	8	18	11
Contomin	YQY01AY	4	9	24	8	18	9
Neuroxin	DHD8		18	22	9	20	10
PZC	YPN01A	4	9	18	8	25	9
	YWN02AY	4	8	14	6	16	7
Pyrethia	E410R	4	18	37	16	35	14
	E210V	5	18	30	14	27	14
Vastarel F	ANW-648	2	6	18	4	9	
Hustazol	YOY04	4	7	19	6	19	8
	YNR030	3, 6	10	20	10	20	9
Brufen	L3394		14	23	15	40	21
Asthphyllin	D30DGB	10	14	25			15
	D06LHA	8	13	28			13
Irgapyrin soft	1730YYOSF		12				10
Optalidon	S66486	1	4	17			5
Serpasil-Apresoline	30311A		19	23			11
Myobutazolidin	9250YRONF		32	50			36

Ta: 熱測定による dusting powder の崩壊, 反応の最大時間

Td: " 素錠崩壊時間

Tc: " 溶出完了時間

t50%, t100%: 熱測定装置のセルを用いた溶出定量試験による50%, 100%溶出時間

JPDI: JPVIII 崩壊試験器による5錠崩壊時間

いる。Neuroxin, Serpasil-Apresoline では徐々に崩壊が進み, ある程度進行した時点で一挙に崩壊したものである。また PZC, Pyrethia 等では, dusting powder と第一液中の塩酸との反応による発熱がみられるのに対し, Incidal, Brufen 等ではみられない。Irgapyrin soft では錠剤中の配合成分が第一液中の塩酸と反応して大きな発熱を示したものと考えられ, 熱変化が大きかつ持続するので, 微分曲線の基線への戻り点は明確に求めることが困難であった。Euclidan では試験したロットでは熱曲線上に崩壊がはっきりとはあらわれなかった。熱測定装置のセルを用いての溶出定量でも溶出はきわめて遅く, これは外層崩壊後皮膜をかぶった素錠が残り, 穏やかな攪拌条件と皮膜の強固さのため皮膜が破れることなく, 徐々に内部が湿潤したためと考えられた。

熱測定の再現性はきわめて良好であり, 同一ロット内での錠剤間のバラツキは一般に小さいことが認められ, Optalidon, PZC 等では殊に小さかった。PZC では熱測定装置のセルを使用した溶出定量試験でも5例の溶出

曲線がほぼ重なった。図4に PZC [Lot No. YWN02AY] の熱曲線の10例くり返し測定中の3例および溶出曲線5例中の3例を示す。しかし Myobutazolidin では素錠崩壊時間に多少のバラツキが認められ, Hustazol [Lot No. YNR030] では発熱ピークの形の間に差異が認められた。Myobutazolidin の測定熱曲線4例を図5に示す。Myobutazolidin の局方崩壊試験法による崩壊時間は12例の測定で18.5~35.5分(平均25分)であった。[Hustazol [Lot No. YNR030] について熱測定装置のセルを用い, 5例について溶出定量試験を行なった結果, 溶出曲線の間にも差が認められた。図6に Hustazol [Lot No. YNR030] の熱曲線10例測定中の3例および溶出曲線5例を示す。以上にあらわれたような *in vitro* における差が必ずしも *in vivo* 適用の際にも同様にあらわれるとは考えられないが, 錠剤品質管理上の目安になるものと思われる。

ロット間の差については6製剤について試験した結果, PZC, Pyrethia, Incidal, Asthphyllin では熱曲線の形状は2種のロットで同じであり, 崩壊時間, 溶出完了時間

にも大きな差は認められなかった。しかし Hustazol ではロット間で熱曲線の発熱ピークの形が異なり崩壊様式のちがいがうかがわれた。図7に Hustazol [Lot No.

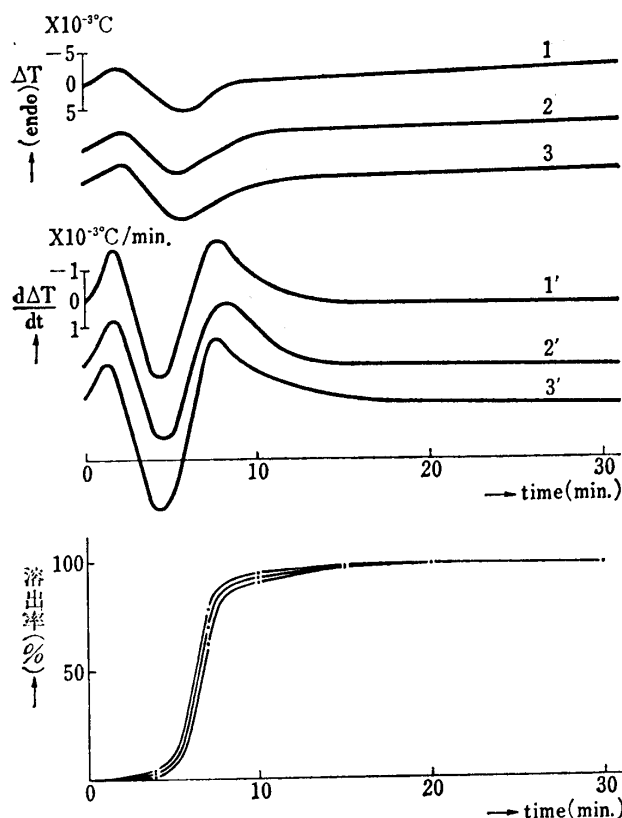


図4 PZC [Lot No. YWN02AY] の熱曲線のくり返し測定による比較と熱測定装置のセルを用いた溶出曲線微分曲線 1', 2', 3' はそれぞれ温度変化曲線 1, 2, 3 に対応する。熱曲線は 10 例測定中の 3 例、溶出曲線は 5 例測定中の 3 例を示す。

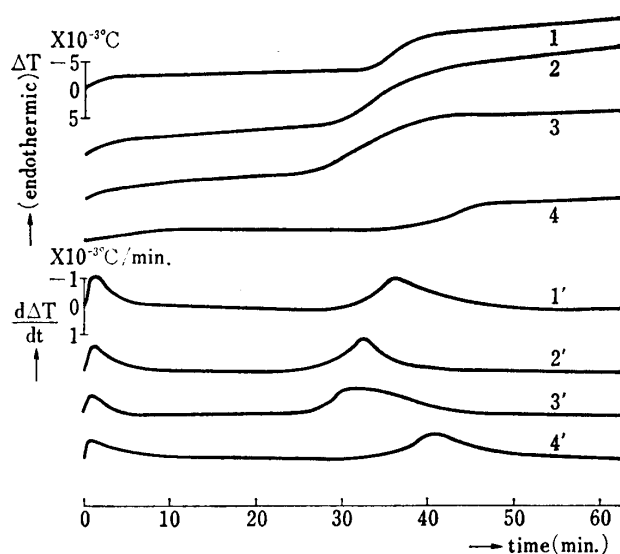


図5 Myobutazolidin の熱曲線のくり返し測定による比較

微分曲線 1', 2', 3', 4' はそれぞれ温度変化曲線 1, 2, 3, 4 に対応する。

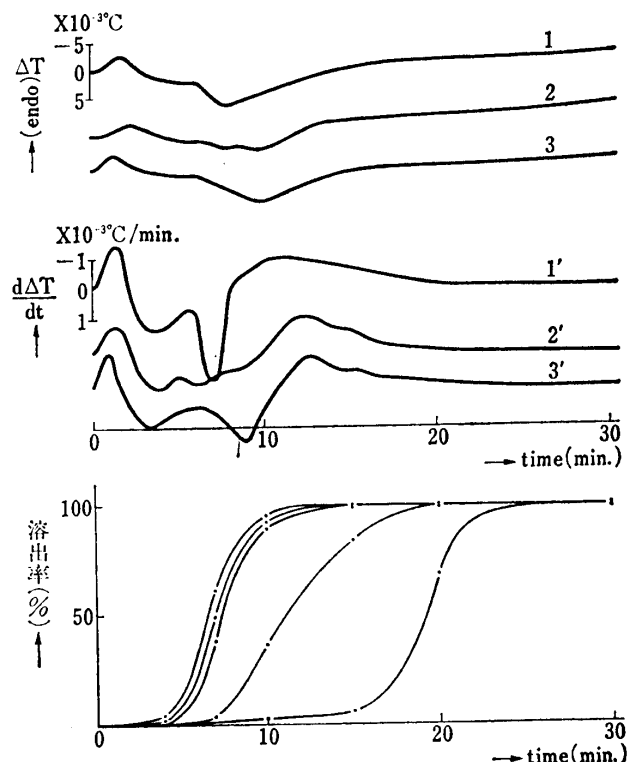


図6 Hustazol [Lot No. YNR030] の熱曲線のくり返し測定による比較と熱測定装置のセルを用いた溶出曲線微分曲線 1', 2', 3' はそれぞれ温度変化曲線 1, 2, 3 に対応する。熱曲線は 10 例測定中の 3 例を示す。

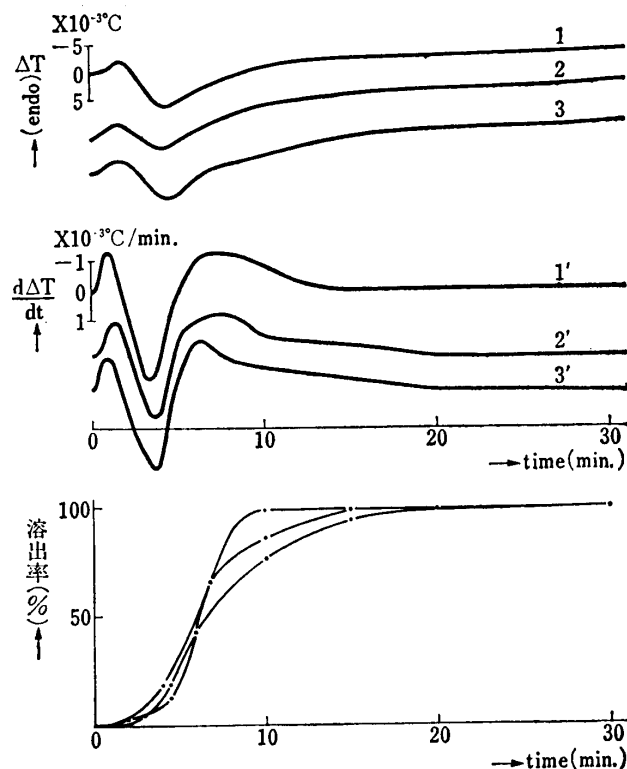


図7 Hustazol [Lot No. YOYO4] の熱曲線のくり返し測定による比較と熱測定装置のセルを用いた溶出曲線微分曲線 1', 2', 3' はそれぞれ温度変化曲線 1, 2, 3 に対応する。熱曲線は 6 例測定中の 3 例を示す。

YOYO 4] の熱曲線 6 例中 3 例, 溶出曲線 3 例を示す。両ロット間で素錠崩壊時間にはちがいが認められたが溶出完了時間には差はなかった。Amisalin においてはロット間の差が更にはっきりとみられた。Lot No. 5118 SKW では約 24 分で大きな素錠崩壊ピークがあらわれるのに対し, Lot No. 5122 SAX では素錠崩壊までの時間が長びき, しかも明確な崩壊ピークを示さない。両ロットの間にはあきらかに崩壊に差があり, Lot No. 5122 SAX で崩壊, 溶出が緩徐になっていることがわかる。溶出定量試験によっても溶出の遅延が裏づけられたが, 局方崩壊試験では両ロットの間に差は認められなかった。この崩壊の遅延は素錠がかぶっている皮膜によるものと思われ, 局方の崩壊試験器によれば皮膜の崩壊が容易におこるのに対し, 熱測定装置のセルの攪拌条件では困難であったものと考えられる。

糖衣錠の崩壊溶出に対する aging の影響が報告されている^{1b)}が, 市販錠についても経時的な崩壊の変化の存在を知る目的で, PZC [Lot No. YWN02AY], Pyrethia [Lot No. E210V], Hustazol [Lot No. YNR030] についてシール包装のまま, 25°, 81% R.H. に保存したものについて熱測定を行なった。PZC, Hustazol には 60 日間の保存後も変化は認められな

ったが, Pyrethia の 80 日間保存では熱曲線に変化が生じ, 崩壊, 溶出の遅延が認められた。熱測定装置のセルを用いた溶出定量試験でも同様に遅延が認められた。図 8 に経時変化前後の熱曲線の代表例と溶出曲線 4 例ずつを示す。

熱測定値と熱測定装置のセルを用いた溶出定量試験による溶出時間値とを比較すると, 崩壊, 溶出がスムーズな PZC, Contomin, Hustazol, Incidal 等については, 素錠崩壊時間 (Tb) と 50% 溶出時間 ($t_{50\%}$) および局方崩壊試験法による崩壊時間とがほぼ一致した。一般には Tb は $t_{50\%}$ より遅い傾向にある。熱曲線による溶出完了時間 (Tc) と定量法による 100% 溶出時間 ($t_{100\%}$) とでは, 一致するものもあったが, 一般に Tc の方が遅かった。これは熱曲線は主薬の溶出のみでなく他の熱変化要因をもとらえていること, 基線のわずかなずれが Tc 決定に影響を及ぼすことなどによっていられる。Incidal, Brufen では $t_{100\%}$ の方が Tc より遅かったが, これらは主薬が難溶性であるため, 素錠崩壊後の熱変化が微小で緩徐となり, 発生した熱変化が冷却恒数により相殺されてみかけ上早く溶出が終わったかのような様相を呈したものと思われる。

局方崩壊試験法との比較では, 局方崩壊時間は熱測定の素錠崩壊時間とほぼ等しいか, あるいは早い値を示している。熱曲線では崩壊ピークのみられなかった Euclicidan も 28 分で 5 錠全部が崩壊している。局方崩壊試験器を用いた溶出試験での $t_{50\%}$, $t_{100\%}$ も, 熱測定装置のセルを使用した溶出定量試験で得られた $t_{50\%}$, $t_{100\%}$ 値よりも早い。これは攪拌方式, 攪拌強度の差によるものと考えられる。局方崩壊試験法は攪拌が激しすぎるともいわれていることから, 熱測定装置による溶出がより緩徐であることは, 本熱測定法が単に崩壊溶出の全体像を示すのみならず, その細部についても局方崩壊試験器を用いた溶出試験では差のあらわれない部分をも解析可能とするものと思われる。

熱測定装置のセルを用いた溶出定量試験による $t_{50\%}$, $t_{100\%}$, および局方崩壊試験器による 5 錠の崩壊終了時間をあわせて表 2 に示す。

結 論

熱測定法による糖衣錠の崩壊, 溶出の過程, その製剤特性を知ることができ, そのロット内, ロット間変動, あるいは経時変化等についても局方崩壊試験法ではとらえられない差異をも判別することができた。また単一成分のみならず, 配合錠剤の崩壊溶出過程をも測定する。熱測定法は製剤中に含まれる個々の成分についての知見を得るものではないので, 主薬の溶出については最

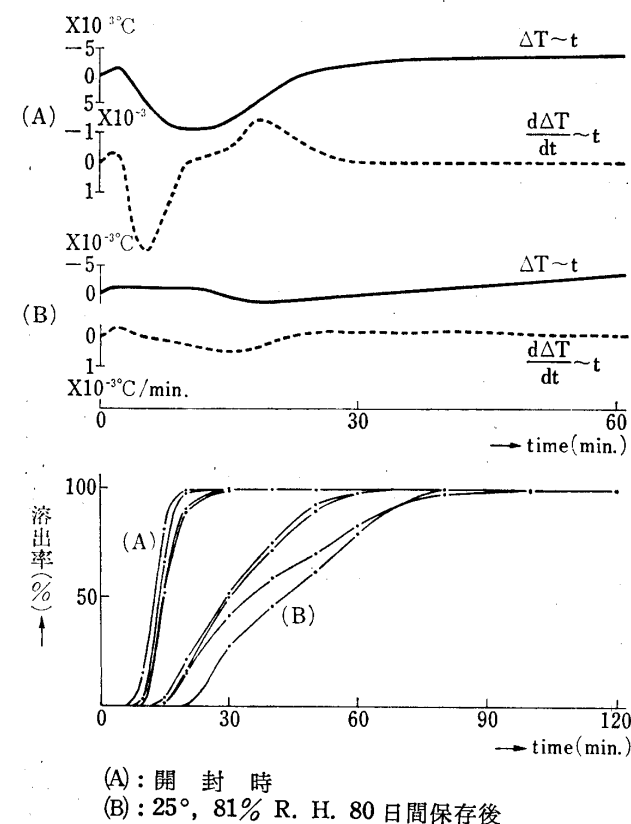


図 8 Pyrethia [Lot No. E210V] の経時変化:
熱曲線と熱測定装置のセルを用いた溶出曲線による比較

終的には定量が必要となるが、1回の測定で崩壊と溶出とを同時に知ることができるため、錠剤の品質管理に有用な手段と考えられる。

謝辞 終わりに、種々の御教示を賜りました千葉大学薬学部仲井由宜教授に深謝いたします。

文 献

- 1) a Nogami et al. : Chem. Pharm. Bull, 7, 331, 337(1959).
- b Nakai, Kubo : Chem. Pharm. Bull., 8, 634 (1960).
- c Nakai : Chem. Pharm. Bull., 8, 641 (1960).
- d Nakai : Chem. Pharm. Bull., 9, 796 (1961).
- e 仲井 他 : 日本薬学会第 88 年会講演 要旨集, 9 (1968).
- f 仲井 他 : 日本薬学会第 90 年会講演要旨集 IV-14 (1970).
- g 福沢他 : 薬剤学, 30, 21 (1970).
- h Nakai et al. : Chem. Pharm. Bull., 22, 2910 (1974).
- 2) 仲井他 : 日本薬学会第 91 年会講演 要旨集 320 (1971).

抗生物質投与時にしばしば 下痢を見ることがありませんか？

腸の中には、各種の細菌が一定のバランスで腸内細菌叢（フローラ）を構成しています。抗生物質やサルファ剤の投与により、腸内細菌叢のバランスが乱れて、ある種の菌が異常増殖すると腸内異常発酵、軟便、下痢などの症状が現れます。抗生物質投与時に耐性のあるレベエンを併用することにより、レベエンの乳酸菌が抗生物質に耐えて生き残り、腸管内有用菌の働きを代行して菌交代症の防止、整腸に役立つ症状の回復を促進します。

成分 (1g中)
 ラクトバチルス・アシドフィルス菌散……………300mg
 ラクトバチルス・ビフィス菌散……………300mg
 ストレプトコッカス・フェカリス菌散……………300mg
 適応症 各種抗生物質、サルファ剤の使用に伴う菌交代症の治療
 包装 1kg・5kg（缶入・1g 分割ビードシール入）



抗生物質耐性乳酸菌製剤



真の健康を追求する



わかもと製薬

東京都中央区日本橋室町1-8

資料のご要望は学術部宛お申し込みください