

錠剤の硬度および崩壊度の吸湿による経日変化^{*1}川影逸郎, 林 弘祐, 高取吉太郎^{*2}名古屋大学医学部附属病院薬剤部^{*2}Effect of Humidity on Hardness and Disintegration Time of Tablets^{*1}ITSURO KAWAKAGE, HIROSUKE HAYASHI, KICHITARO TAKATORI^{*2}Pharmacy of Nagoya University Hospital^{*2}

Effect of humidity on hardness and disintegration time was examined on 25 kinds of uncoated tablets. Depending on the humidity in storage, hardness of the tablets changed in the following three patterns: (1) Larger in relative humidity (RH) of 30-50% than in drier state, but smaller in RH more than 75%. (2) No marked change in dry state and in RH up to 30-50%, but smaller in RH more than 75%. (3) Largest in dry state, and smaller as humidity increases.

Tablets were prevented from being moistened in low humidity, but not in high humidity. The effect of humidity on disintegration which occurred within one minute was not noted, since the disintegration time was too short. The disintegration time was reduced in 1 of 5 kinds of tablets which disintegrated in 1-2 min, 1 of 4 in 2-3 min, all of 4 in 3-5 min, and 1 of 2 in 9-11 min.

近年, 病院薬局の調剤において, 錠剤の占める割合は非常に多くなってきた。これにともない錠剤の品質管理の重要性も増し, 重量偏差¹⁾, あるいは外観の変化²⁾による管理など種々な方法による錠剤の品質管理について報告され, また実際各病院により実情にそくした管理方法が行われているのが現状である。

われわれは今回, 調剤され患者に交付された錠剤がその保管法によって, とくに保管中の湿度によってどのような変化を受けるかについて検討した。錠剤の硬度と崩壊度については結合剤, 滑沢剤などの添加剤による影響^{3,4)}あるいは調製時の圧力の影響^{5,6)}など多くの報告があり, また錠剤保存中の湿度による崩壊度の変化^{7,8)}の報告もあるが, 今回われわれは錠剤, とくに裸錠が保存中の吸湿水分により硬度, 崩壊度にどのような影響を受けるかについて検討したのでここに報告する。

実験の部

1. 試料

試料としては当院で使用している裸錠 25 種を選びその錠剤の同一ロット番号のものを試料とした。

2. 硬度試験

各相対湿度 (RH) にシールのままの状態およびバラ錠にして $23 \pm 1^\circ$ で 14 日間保存したのちの硬度の変化を測定した。測定値はシールのままの状態およびバラ錠にしたもの各々 20 錠について測定しその平均値を求めた。測定は萱垣製モンサント型硬度計を使用した。

3. 崩壊試験

各相対湿度にシールのままの状態およびバラ錠にして $23 \pm 1^\circ$ で 14 日間保存したのちの崩壊時間の変化を測定した。測定値は各々 6 錠ずつ 3 回測定しその崩壊時間の平均時間を示した。測定は 8 局規定の方法 (補助盤使用) により萱垣製崩壊試験器で測定した。

4. 相対湿度

無機塩の飽和溶液によって $23 \pm 1^\circ$ の RH 30%, 50%, 75%, 90% 各相対湿度を設定した⁹⁾。

5. 吸湿水分

上記同様各相対湿度に保存した錠剤の重量変化率より求めた。

^{*1} 日本薬学会第96年会(名古屋, 1976年4月)で発表。

^{*2} 名古屋市昭和区鶴舞町65; 65, Tsurumaicho, Showa-ku, Nagoya, 466 Japan

結果と考察

I 硬度試験

調剤指針には錠剤の硬度は3~7kgが適当と記載されており、われわれが用いた試料の約60%がこの範囲の硬度であった。

1) パラ錠で保存した場合の硬度変化

錠剤は吸湿によってその硬度は図1に示すように3つの硬度変化のパターンに分かれた。

まずトルブタミドの例で示すように、乾燥剤中では硬度が低くて、RH 30~50%の範囲で高い硬度を示し、

高湿度 RH 75% 以上で再び硬度が低下したものが25種類中10種類(40%)あった。つぎにジギトキシンの例で示すように RH 60% 近くまであまり硬度が変わらず RH 75% 以上で低下したものが25種類中6種類(24%)あった。最後に塩化リゾチーム(A社)のように乾燥状態で最も高い硬度を保ち、吸湿にしたがい硬度の低下が見られ、RH 75% 以上で乾燥状態の硬度に比較したとき約1/2以下の硬度になったものが25種類中9種類(36%)あった。

2) シールのままの状態で保存した場合の硬度変化

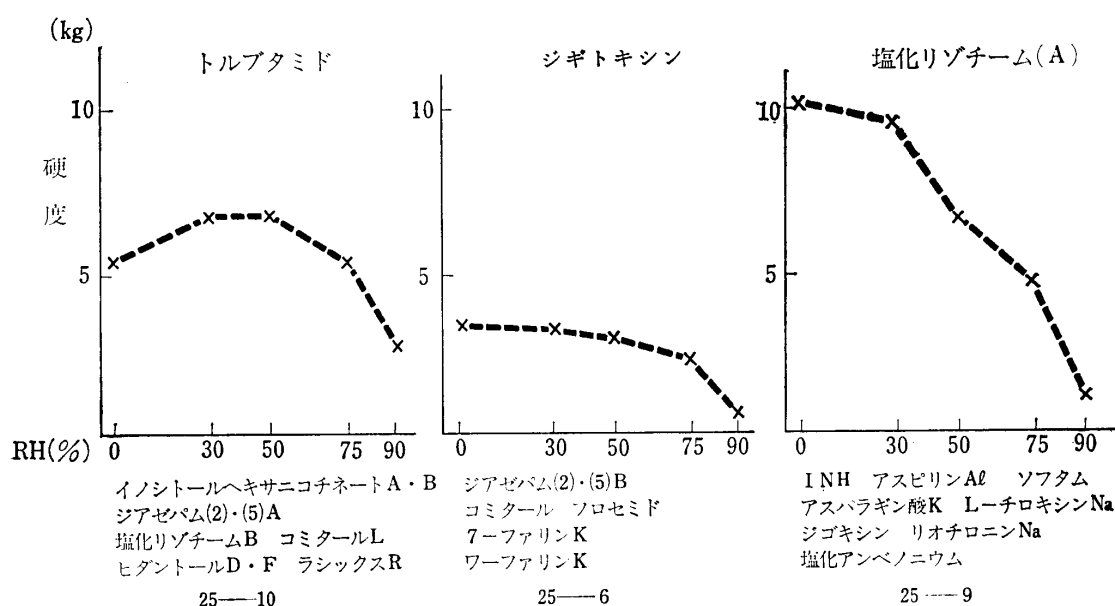


図1. パラ錠で保存したときの硬度変化のパターン
(各RHに14日間保存)

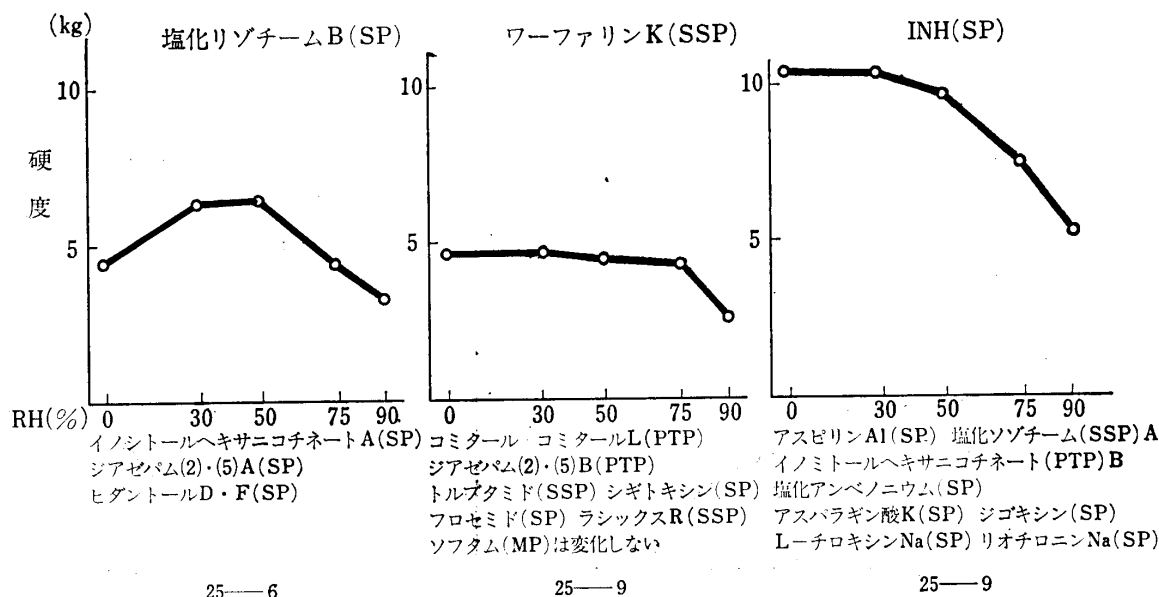


図2. シールのままの状態で保存したときの硬度変化のパターン (各RHに14日間保存)

図2に示すようにバラ錠にして保存した場合と同様、3つのパターンに分かれた。ただしメタルパックのものはほとんど変化を認めなかった。

まず塩化リゾチーム（B社）の例で示すように、乾燥剤中に保存すると硬度が低下し RH 30～50% の範囲で高い硬度を示し、RH 75% 以上から低下したものが25種類中6種類（24%）、つぎにワーファリンカリウムの例で示すように RH 75% 近くまではほとんど硬度の変化が認められず、それ以上になって低下したものが25種類中9種類（36%）、最後に INH のように乾燥状態で最も高い硬度を示し、RH 50% 以上から徐々に硬度が低下したものが25種類中9種類（36%）あった。図1, 2を比較すると分かるように、同一錠剤でもシールのままの状態で保存した場合とバラ錠で保存した場合とでは必ずしも同じ硬度変化のパターンを示さなかった。たと

えばコミタール、トルブタミド、ラシックスRのようにバラ錠で保存すると、乾燥剤中では硬度が低く、RH 30～50% の範囲で高い硬度を示し、それ以上のRHで再び硬度が低下したものが、シールのままの状態で保存すると RH 75% 近くまではほとんど変化を示さず、またイノシトールヘキサニコチネート（B社）のように、バラ錠で保存すると乾燥剤中で硬度が低下したが、シールのままで保存すると乾燥状態で高い硬度を示し、RH 50% 以上から徐々に低下したものもあった。このことはシールが湿度の影響を防いでいるためと思われる。

3) シールによる硬度変化と吸湿水分の差

シールのままの状態とバラ錠で保存したときの硬度変化の差と、吸湿水分による重量変化率の差を、3種類のものについて検討してみると、図3, 4, 5に示したような変化の差を認めた。

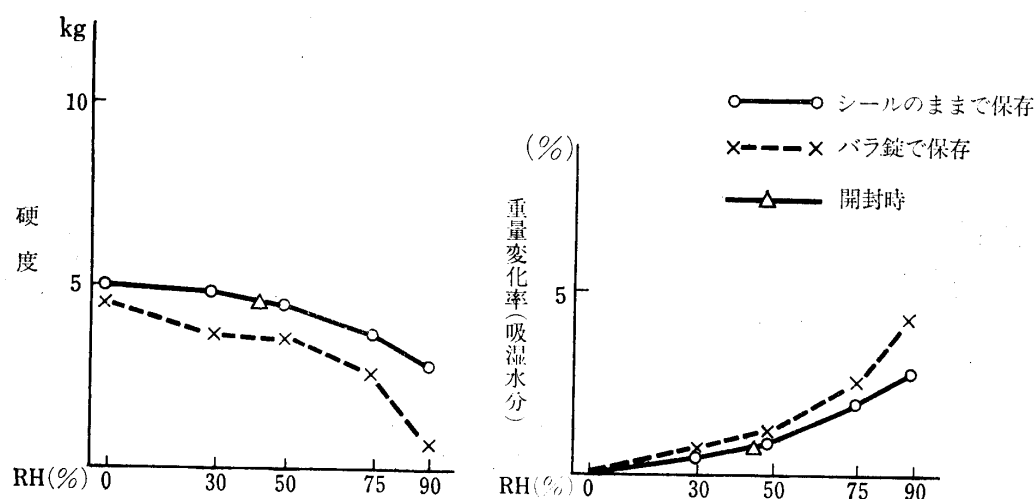


図3. リオチロンナトリウム

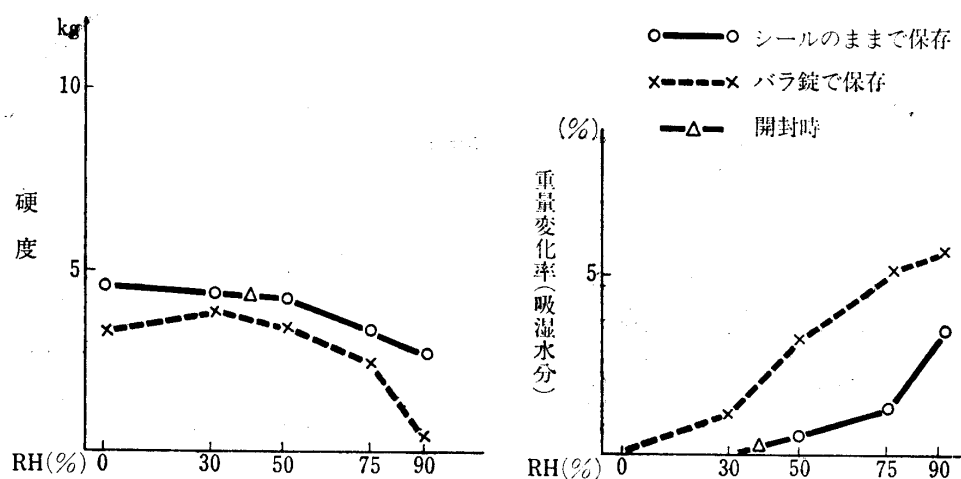


図4. ラシックスR (SSP)

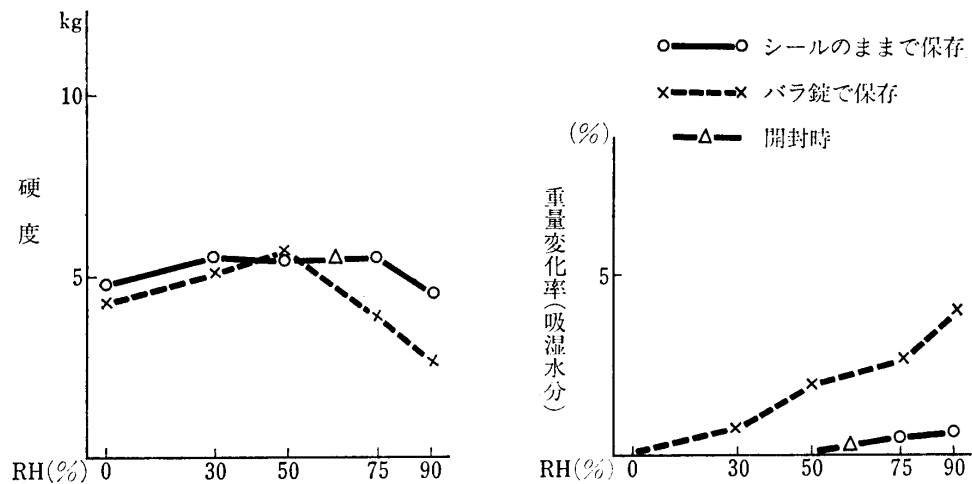


図5. コミタール L (PTP)

シールのままの状態では多くのものが RH 75%までは影響が小さかったが、バラ錠で保存すると湿度の影響を受けやすいことがわかった。

図の中で△印は開封時の硬度と重量変化率を示すものである。リオチロンナトリウム (SP), ラシックス R (SSP) について比較してみると、シールのままで RH 90%に保存した時の硬度がバラ錠にして RH 75%に保存したときの硬度とほぼ同じ値を、またシールのままで RH 75%保存とバラ錠の RH 50%保存とほぼ同

じ硬度であった。つぎに、当院で自家シール包装している市販裸錠3種類の硬度変化および吸湿水分による重量変化率について検討した。市販の錠剤のシールは材質、厚さ、透湿度等は不明のものが多く、当院では厚さ30 μ 、透湿度 (JIS-0208 試験法による) 14.5g/m²/24hrのポリセロ (ポリエチレン+セロファン) で両面シールを行い、そのものについての硬度変化と吸湿水分による重量変化率の曲線を図6, 7に示した。(シール包装は目黒薬品工業KK製自動シール機を使用した。)

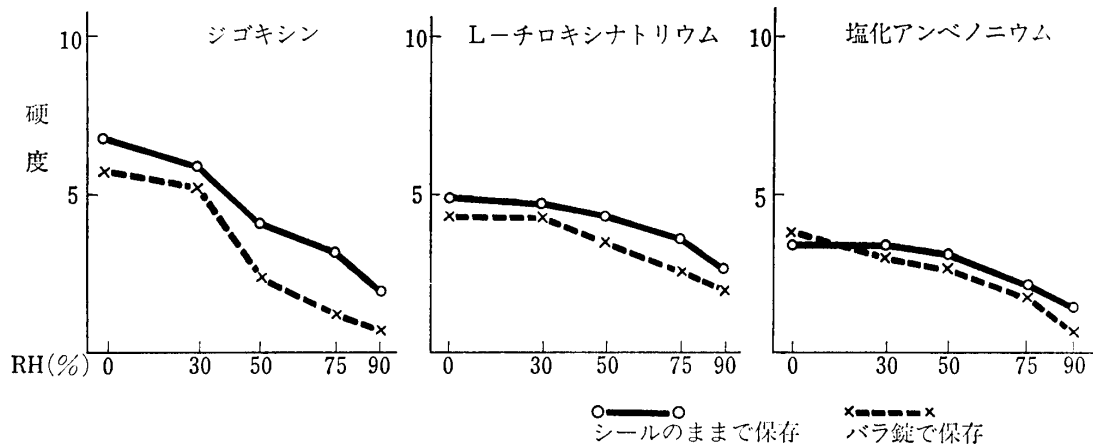


図6. 当院でシールしている錠剤の硬度変化

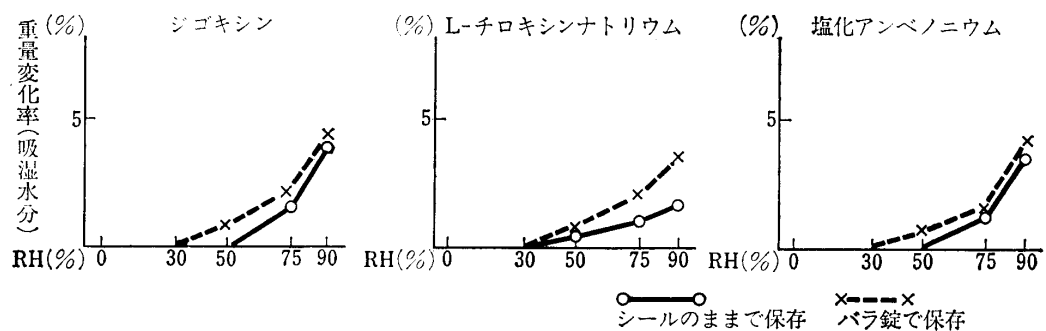


図7. 当院でシールしている錠剤の吸湿水分による重量変化率

ジゴキシンのように湿度の影響によって硬度の低下の著しいものについてみた場合、バラ錠で保存すると、RH 50%近くで乾燥状態保存のときの1/2以下の硬度になり、RH 75%では1/3の硬度になり、シールのまま保存に比較して大きく硬度が下がった。シールのままではRH 90%保存とバラ錠でRH 50%保存のときの硬度とがほぼ同じ硬度であった。L-チロキシナトリウムについてもシールのままRH 90%保存とバラ錠でRH 75%保存の場合とが、またシールのままRH 75%保存とバラ錠でRH 50%保存とが、ほぼ同じ硬度であった。塩化アンベノニウムについてはRH 75%までシールのままとバラ錠とではあまり硬度変化の差を認めなかったが、やはりRH 75%以上ではバラ錠の方が大きく硬度の低下を示した。吸湿水分による重量変化率についてみると、3種類ともバラ錠で保存すると、硬度の低下と反比例的に湿度による重量変化率が増大した。

4) 散剤自動分包機用薬包紙を用いてシールした場合の硬度変化と吸湿水分による重量変化率

バラ錠で保存したとき湿度の影響を大きく受けて硬度

が著しく低下したものの3種類を選んで(アスパラギン酸カリウムはフィルムコーティングであるが吸湿が大きいので選んだ)、当院で使用している散剤用自動分包紙・ポリグラシン紙(ポリエチレン+グラシン紙)を用いて、その防湿効果を各錠剤について比較するため、市販シールのままの状態とバラ錠、分包紙でシールしたものとの硬度変化およびその吸湿水分による重量変化率を図8、9に示した。

硬度はアスパラギン酸カリウムがバラ錠保存に比較して、RH 50~75%の範囲で少しく防湿効果があるが、RH 90%に保存したものではほとんど防湿効果がなかった。ソフタムはバラ錠でも分包紙でもほとんど同じように硬度が低下した。これはソフタム錠が非常に吸湿性が大であり、メタルパックによる完全防湿が最も安定であることを認めた。ジアゼパム(5)(B社)の場合は分包紙でシールしたものが、市販のシールのままの状態とバラ錠保存の場合とのほぼ中間の値を示した。吸湿水分による重量変化率について比較してみると、硬度変化に反比例してバラ錠、分包紙、市販のシールのままの順に変

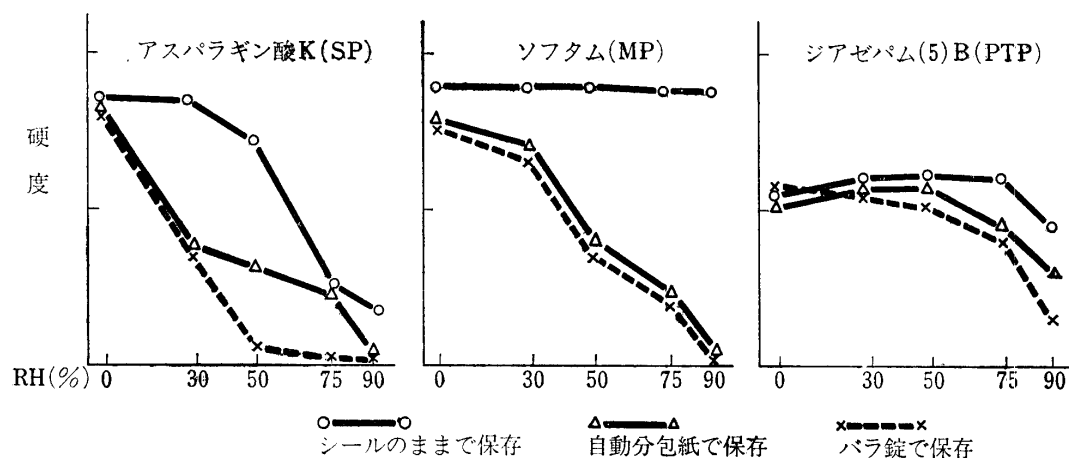


図8. 散剤用自動分包紙を用いた場合の硬度変化

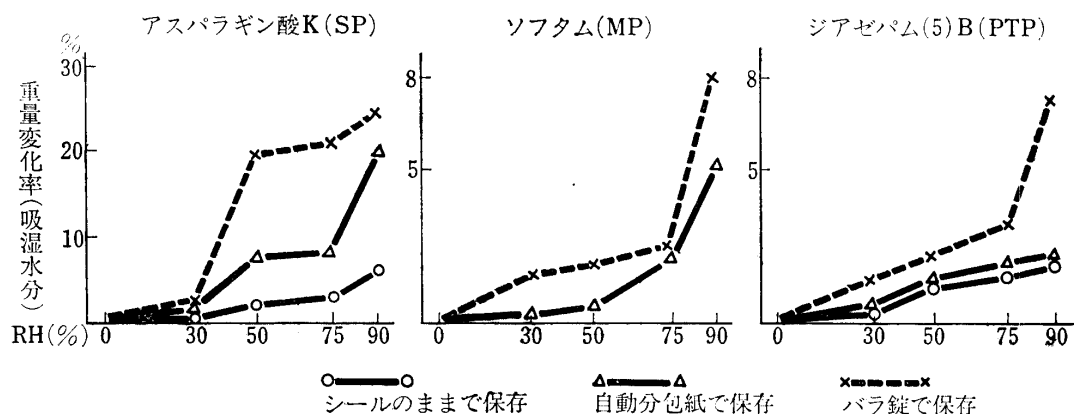


図9. 散剤用自動分包紙を用いた場合の吸湿水分による重量変化率

化が増大した。特にアスパラギン酸カリウムは湿度の影響を受けやすく、バラ錠で保存すると吸湿水分による重量変化率が RH 50 % 保存では 20.4%, RH 75 % では 22.9%, RH 90 % では 25.4 % までそれぞれ増加した。

同様に分包紙でシールしたものでは RH 50 % 保存で 7.3%, RH 75 % で 7.7%, RH 90 % では 22.8 % と、

それぞれ高湿度になるとともにやはり重量変化率は増大したが、RH 50~75 % の範囲の保存では多少防湿効果があることがわかった。

II 崩壊度試験

日局 8 では「錠剤(裸錠)は $37 \pm 2^\circ$ の水で 30 分以内に全部崩壊する」と規定している。今回の実験に使用した錠

表 1. 崩壊時間の分類

1 分 以 内	1~2 分	2~3 分	3~5 分	9~11 分
INH ソフトム ジアゼパム(2)(5)B ジゴキシン トルブタミド フロセミド ラシックス R コミタール L	アスピリンアルミ ニウム L-チロ キシンナトリウム 塩化アンペノニウ ム コミタール リオチロニンナト リウム	ヒダントール D ヒダントール F ワーファリンカリウム ジアゼパム(2)A	塩化リゾチーム A 塩化リゾチーム B ジアゼパム(5)A ジギトキシン	イノシトールヘキ サニコチネート A イノシトールヘキ サニコチネート B

表 2. バラ錠で保存したとき崩壊時間が変化したもの (各 RH に 14 日間保存)

品名 \ RH(%)	0	30	50	75	90	開封時	シール
イノシトールヘキサ ニコチネート B	11' 30" 8.4	10' 50" 9.2	10' 10" 8.6	9' 30" 5.7	8' 30" 1.8	10' 40" 9.1	PTP
塩化リゾチーム A	3' 30" 10.0	3' 40" 9.5	4' 10" 6.4	3' 10" 4.8	3' 10" 1.1	4' 40" 10.2	SSP
塩化リゾチーム B	4' 20" 3.8	4' 20" 5.5	4' 20" 5.7	4' 00" 3.3	40" 0.4	4' 10" 6.3	SP
コミタール	1' 50" 2.8	2' 10" 2.5	2' 20" 2.5	2' 10" 2.5	40" 1.5	1' 50" 2.5	PTP
ジアゼパム(2)A	1' 50" 5.5	2' 00" 6.0	1' 50" 5.0	1' 20" 2.9	10" 1.9	2' 00" 5.7	SP
ジアゼパム(5)A	3' 40" 7.5	4' 00" 9.9	3' 50" 8.7	3' 20" 6.3	1' 20" 2.0	3' 50" 9.9	SP
ジアゼパム(5)B	5' 55" 5.7	50" 5.7	55" 5.2	20" 4.1	10" 1.6	50" 6.2	PTP
ジギトキシン	4' 30" 3.2	4' 40" 3.1	4' 40" 2.9	4' 20" 2.3	30" 0.5	4' 40" 3.1	SP
ヒダントール D	2' 30" 3.8	2' 30" 5.1	2' 30" 4.5	2' 30" 2.7	1' 30" 0.2	2' 40" 4.3	SP
リオチロニン Na	1' 10" 4.4	1' 00" 3.7	1' 10" 3.5	40" 2.6	20" 0.5	1' 10" 4.6	SP

T: 崩壊時間 H: 硬度 (kg)

剤 24 種類のうち、イノシトールヘキサニコチネート (B 社)を除いた他の全種類が10分以内の崩壊時間であった。

1) 崩壊時間の分類

表 1 に 24 種類の錠剤の崩壊時間による分類を示した。

1 分以内に崩壊したものが24種類中 9 種類あり、1～2 分の範囲で崩壊したものが24種類中 5 種類、2～3 分の範囲で崩壊したものが24種類中 4 種類、3～5 分の範囲で崩壊したものが 24 種類中 4 種類、9～11 分の範囲で崩壊したものが24種類中 2 種類であり、まとめると約 90%が 5 分以内で崩壊した。

2) 崩壊時間の変化

表 2 にバラ錠で各相対湿度に14日間保存したとき、開封時に比較して崩壊時間の変化したものを示し、その各相対湿度における硬度も示した。

表 2 に示したように高湿度 RH 75% 以上になるとコミタールを除いた他のすべてのものが崩壊時間が短くなり、RH 90% 保存ではほとんどのものは崩壊時間が短縮された。また硬度は湿度による影響が顕著で、高湿度になると大きく低下することがわかった。また開封時における崩壊時間はすべてのものが RH 30～50% の範囲の保存品の崩壊時間と一致した。

表 3 にシールのままの状態で保存した場合に崩壊時間の変化したものを示した。

これを見るとバラ錠で保存した場合に比較して、シールのままの状態では変化したものが少なく、崩壊時間の変化の差も僅かであった。この場合も保存が高湿度 RH 75%以上になると、塩化リゾチーム (B 社) 以外は若干の崩壊時間の短縮を認め、リオチロニンナトリウムでは1/2の崩壊時間になった。RH 90% 保存ではすべてに短縮を認めたが、ジアゼパム (2) (5) (A 社) は約1/2の崩壊時間になった。このようにシールのままの状態で保存した場合も、硬度は崩壊時間に比較して顕著な経日変化を示すことがわかった。

表 1 に示した崩壊時間 (開封時) による分類のうち、1 分以内に崩壊したものについては崩壊時間が短いので、その吸湿による変化の差を認めることができなかった。1～2 分の範囲ではリオチロニンナトリウム、2～3 分の範囲ではジアゼパム (2) (A 社)、3～5 分の範囲では塩化リゾチーム (A・B 社)、ジアゼパム (5) (A 社)、ジギトキシンの 4 種類、9～11 分の範囲ではイノシトールヘキサニコチネート (B 社) が、いずれも湿度の影響を受けて崩壊時間に変化を生じた。

表 3. シールのままの状態で保存したとき崩壊時間が変化したもの

(各 RH に 14 日間保存)

品名	RH(%)							シール
		0	30	50	75	90	開封時	
イノシトールヘキサニコチネート B	T	10' 30"	10' 30"	10' 20"	9' 30"	9' 00"	10' 40"	PTP
	H	9.1	9.3	9.0	6.7	4.7	9.1	
塩化リゾチーム A	T	4' 20"	4' 20"	4' 20"	3' 20"	3' 30"	4' 40"	SSP
	H	10.5	9.8	8.6	8.0	4.1	10.2	
塩化リゾチーム B	T	4' 10"	4' 10"	4' 10"	4' 10"	3' 30"	4' 10"	SP
	H	4.3	5.6	6.4	4.3	3.2	6.3	
ジアゼパム(2)A	T	2' 10"	2' 10"	2' 10"	1' 40"	1' 20"	2' 00"	SP
	H	5.8	5.9	5.4	4.6	3.5	5.7	
ジアゼパム(5)A	T	4' 00"	4' 00"	4' 00"	3' 20"	2' 10"	3' 50"	SP
	H	8.2	9.9	9.3	8.3	6.5	9.9	
ジギトキシン	T	4' 30"	4' 40"	4' 20"	4' 10"	2' 50"	4' 40"	SP
	H	3.3	3.9	3.0	2.7	2.8	3.1	
リオチロニン Na	T	1' 20"	1' 10"	1' 05"	40"	35"	1' 10"	SP
	H	4.9	4.7	4.5	3.5	2.7	4.6	

T: 崩壊時間 H: 硬度 (kg)

結 論

裸錠の硬度は保存条件, すなわち湿度の影響を受けやすく, とくにバラ錠で保存した場合, 相対湿度75%以上になると一般に大きく低下した。しかし乾燥剤中に保存した場合に, かえって硬度の低下を示したものが若干あった。

崩壊度はほとんど10分以内であったが, 高湿度になると一部に崩壊時間の短縮を認めたものもあった。硬度と崩壊度との関連性についてみた場合, 硬度は湿度によって顕著な経日変化を認めたが, 崩壊度は相対湿度90%まではほとんど変化を認めなかった。なおこれら錠剤の吸湿による硬度・崩壊度の変化が, 溶出試験あるいは吸収にどのような影響をおよぼすかについてもさらに検討を加えたい。

参 考 文 献

- 1) 奥村一忠, 北沢正康, 笠野俊彦, 長谷川高明, 中埜末春, 高取吉太郎: 日本薬学会第95年会講演要旨集, 西宮, P. 198 (1975).
- 2) 客井宜之, 奥田阳雄, 大島考一, 高杉益充: 日本薬学会第95年会講演要旨集, 西宮, P. 198 (1975).
- 3) 弓岡栄三郎, 今里 雄, 相良弘隆: 薬剤学, 24, 106 (1964).
- 4) 弓岡栄三郎, 幸田市郎, 牧田浩和: 薬剤学, 26, 127 (1966).
- 5) 山田博司: 薬剤学, 20, 190 (1960).
- 6) 前川秀幸, 坂本照男, 佐藤文雄: 薬剤学, 21, 155 (1961).
- 7) 梅沢 修, 岩間考敏, 山本幸子: 薬剤学, 36, 別冊, P. 51 (1976).
- 8) 北沢式文: 日本薬剤師会雑誌, 28, 117 (1976).
- 9) Merck Index, Eight Edition, P. 1143.

ご使用の際は、製品添付の文書の用法・用量・
使用上の注意等をご覧ください。

Upjohn

3g

抗生物質製剤 **リンゴシ** 注射液

日本アップジョン株式会社