錠剤における吸液速度の測定

須那 滋

四国鉄道病院保健管理部衛生試験室*

Measurement of Liquid Absorbing Speed of Tablets

SHIGERU SUNA

Hygienic Laboratory, Health Service Division,
Shikoku Hospital of Japanese National Railways*

(Received November 14, 1985)

A simple method for measuring the volume of liquid absorbed by tablets was devised and applied to the liquid penetration test with commercialized tablets. In case of the penetration of ethyl acetoacetate, the swelling of tablets was not observed, and the V^2 vs. t plots showed good linearity where V is the volume of liquid taken up, expressed in μl , and t is the time in second. In case of the water penetration, tablets swelled remarkably and the V^2 vs. t plots showed the concave lines, but the $\log V$ vs. $\log t$ plots showed a good linearity. The slopes of the regression lines obtained from the $\log V$ vs. $\log t$ plots were in the range of 0.5 to 1.0.

Keywords—liquid absorption of tablets; penetration test; swelling of tablets; commercialized tablets; disintegrating agent

はじめに

錠剤の崩壊過程において、第一段階として空隙毛細管を通じて錠剤内部への液体の浸入が起こる。この浸透速度（濡れ速度）が錠剤の崩壊の速さを決定する大きな要因であり、理論的には Washburn 式と呼ばれる(1)式で示される。¹⁾

$$L^2 = R\gamma \cos \theta t / 2\eta \dots\dots\dots(1)$$

L : 浸透距離, R : 錠剤の毛管径

γ : 液体の表面張力, η : 液体の粘度

θ : 錠剤内壁と液体の接触角, t : 時間

Fukuoka ら²⁾ は、油圧プレスで実験的に作製した錠剤の一端を水に浸漬し、浸透上昇する距離と時間の関係を探る。水と接触することにより膨潤を起こす結晶セルローズ錠以外は(1)式に従った浸透が行われることを示した。しかしながら、この方法においては、錠剤がある程度大きくないと測定が不正確になりやすい。また、錠剤

の円形に沿って浸透させるため、浸透断面積が時間と共に変化する点も問題となる。したがって、小形の円形錠が多い市販錠への適用は困難と思われる。

著者は、錠剤内部へ浸透する液体の体積を経時的に測定することができる簡便な装置を考案し、市販錠における吸液速度の測定を試みたので報告する。

実験の部

1. 装置

図1に測定装置を示したが、本装置は液だめビンと吸液量測定用メスピペットを接続しただけの簡単な構造で、作製は容易である。また、さまざまな大きさの錠剤に適用でき、とくに小形錠で吸液量の少ない場合は2～3錠を用いることにより、測定が十分可能となる。

2. 測定方法

まず、液だめビンに液体を満たし、恒温槽中で目的の液温とした後、メスピペットをつなぎ液体を導く。さらに液だめビンの口まで液体を追加し、ビンの口にろ紙をのせる（気泡が入り込まぬよう注意する）。次いで、吸い取り紙等をろ紙に接着させ、過剰の液を吸い取り、メスピペットの目盛りに合わせる。しばらく放置し、液量

* 高松市西内町 2-30; 2-30, Nishiuchi-machi, Takamatsu-shi, 760 Japan

図1. 錠剤吸液速度測定装置

に変化がなく一定であることを確かめた後、錠剤をろ紙上にそっとのせ、同時にストップウォッチを押し、吸液量 $V(\mu\text{l})$ と時間 $t(\text{sec})$ を記録する。

3. 資料

実験に供した錠剤は次のとおりである。ストロカイン錠® (エーザイ)、ネルボン錠®・5mg (三共)、ワーファリン錠®・1mg (エーザイ)、パナス®錠 (グレラン製薬)、ユリノーム錠® (鳥居薬品)、ダイアジッド錠®・100mg (日本新薬)。

浸透させた液体は、アセト酢酸エチル (和光純薬、試薬1級, bp: 181°C, d: 1.021 at 25°C) および蒸留水であった。

結 果

1. アセト酢酸エチルの浸透

アセト酢酸エチルを浸透させた場合は、実験したいずれの錠剤も、膨潤などの外観変化はみられなかった。ネルボン錠、ワーファリン錠の液温 20°C における測定結果を V^2 vs. t プロットしたものを図2、図3に示したが、いずれもきれいな直線となった。次にストロカイン錠を同一シールより4錠取り、くり返し測定した結果を表1に、その V^2 vs. t プロットを図4に示した。各錠の吸液速度は、C.V. 20% 程度のばらつきが見られるが、 V^2 vs. t プロットによりそれぞれきれいな直線となった。これらの実験結果より、アセト酢酸エチルを錠剤に浸透させた場合は、 $V^2=kt$ (k : 定数) なる関係式で示し得ることがわかった。また、本測定装置は、吸液速度の測定と同時に浸透終了後の総吸液量を知ることができるが、ネルボン錠 38 μl 、ワーファリン錠 22 μl 、ストロカイン錠 100 μl (表1) であった。

2. 水の浸透

市販錠に水を浸透させた場合、ほとんどの錠剤で明らかな膨潤が認められた。図5は、ストロカイン錠に20°C 及び37°C の水を浸透させた結果 (3錠の平均値) である。 V^2 vs. t プロットは直線とはならず、二次曲線に

図2. ネルボン錠におけるアセト酢酸エチルの浸透 (at 20°C)

図3. ワーファリン錠におけるアセト酢酸エチルの浸透 (at 20°C)

近いカーブを示したが、両対数プロットできれいな直線となった。ストロカイン錠における水の総吸液量は、20°C も 37°C も約 400 μl で、アセト酢酸エチルを浸透させた場合の4倍であった。ワーファリン錠、パナス錠、ユリノーム錠などにおいても、両対数プロットは良好な直線性を示し、したがって、 $\log V=a \log t+b$ (a, b : 回帰係数) なる式にあてはめることが可能であった。

表2に各錠における浸透実験より得られた回帰係数を示した。図6はダイアジッド錠を用い、20°C において10回くり返し測定した結果を両対数プロットしたもので、いずれも良好な直線となるが、勾配 a は 0.811 ± 0.027 (平均 $\pm$ 標準偏差) とほぼ一定値が得られた。ま

表 1. ストロカイン錠におけるアセト酢酸エチルの浸透 (at 20°C)

V (μ l)	t (sec)					S.D.
	1	2	3	4	av.	
20	15.3	21.8	25.7	17.6	20.1	4.6
30	34.0	47.8	55.8	39.0	44.2	9.6
40	61.5	86.0	93.4	62.3	75.8	16.3
50	96.3	133.7	139.6	94.5	115.8	23.7
60	138.9	187.7	192.2	134.0	163.2	31.0
70	189.6	254.8	254.7	180.8	220.0	40.3
80	248.2	332.9	326.3	233.8	285.3	51.6
90	317.8	422.9	406.1	290.4	359.3	65.1
総吸液量 (μ l)	104	95	97	103		

av. : 平均値, S.D. : 標準偏差

図 4. ストロカイン錠におけるアセト酢酸エチルの浸透 (at 20°C)

た、切片 b と錠剤重量の間に有意な負の相関が得られた (図 7)。なお、ノギス (読取限度: 1/20 mm) による計測では、錠剤の厚さは一定とみなすことができた。

考 察

アセト酢酸エチルの浸透においては、 $V^2=kt$ (k : 定数) なる関係を得た。これは膨潤等の構造変化が起こら

ず、Washburn 式に従った浸透が行われたためと考えられる。しかし、 V は浸透に関与するすべての毛細管を代表する値であるのに対して、 L は径の大きい毛細管における浸透をあらわす²⁾したがって V より L を推定することはできないが、 V^2 vs. t プロットにより得られる k 値は、浸透しやすさを示す指標として利用できる。また、総吸液量は、浸透に関与する空隙毛細管の体積を意味し、錠剤の空隙構造を推定する上で役立つと思われる。次に、水を浸透させた場合、膨潤などの構造変化を生じるため、 V^2 vs. t プロットは二次曲線に近いカーブとなった。これは、Fukuoka ら²⁾の検討における結晶セルロース錠の場合と同様な結果である。さらに V と t を両対数軸にプロットしたところ、試験したいずれの錠剤においても、良好な直線関係が得られ、回帰直線式の勾配 a は 0.5 から 1.0 の間の値を示した (表 2)。

ところで、回帰直線式 $\log V = a \log t + b$ を真数の式にもどせば、 $V = 10^b \cdot t^a$ となり、原点を通る曲線で示される (ただし、 $a=1$ の時は直線となる)。ここで $a=0.5$ は、Washburn 式に従った浸透が行われる時に成立する。一方、膨潤などが生じる場合は $a > 0.5$ となり、数値が大きいくほど構造変化が吸液速度へ及ぼす影響が大であると考えられる。

なお、ダイアジッド錠をくり返し測定した結果、ほぼ一定の a 値が得られることより、同一組成の錠剤においては、膨潤等の構造変化が再現性良く行われることが推察される。次に b は t が非常に小さい時 ($t=1$ sec) の $\log V$ である (この時 $V=10^b \mu$ l となる) が、Washburn

図 5. ストロカイン錠における水の浸透 (at 20°C, 37°C)

表 2. 両対数プロットにより得られた回帰係数

錠 剤 名	20°C		37°C	
	a	b	a	b
ストロカイン錠※	0.74	1.21	0.84	1.11
ワーファリン錠※※	0.55	0.17	0.71	0.02
パナス錠※※	0.62	-0.22	0.69	-0.02
ユリノーム錠※※	0.93	-0.78	0.91	-0.26

※: 3錠の平均値, ※※: 2錠の平均値

a, b: 回帰係数, $\log V = a \log t + b$

図 6. ダイアジッド錠における水の浸透 (at 20°C)

図 7. ダイアジッド錠における切片bと錠剤重量の関係

式の定数項と同様に、錠剤の毛管径や液体の粘度、接触角、表面張力などと密接な関係があるものと考え（ただし、浸透する液体の粘度、接触角、表面張力が変わらないと仮定した場合）。さらに、真数にもどした吸液速度式をみれば、aが一定の場合、吸液速度はbに依存することがわかる（なお、b値が正のとき $10^b > 1$ となり、負の値を示す時は $0 < 10^b < 1$ となる）。ダイアジッド錠において、bと錠剤重量の間に有意な負相関を得たが、厚さが一定の錠剤において、重量の大きいものは空隙率が減少し、平均毛管径が小さくなり、液体が浸透しにくくなるためと考える。

以上、今回著者が試みた方法は、簡便であるため広く現場において利用でき、しかも錠剤の崩壊現象に関する多くの情報が得られる。とくに、錠剤の品質のばらつきや、経時的な劣化を解析する上で、有用な手段であると考えてる。

謝辞 本研究に対し、数多くの示唆を与えてくださいました徳島大学薬学部、松浦 博教授に深謝いたします。

す。

文 献

- 1) 仲井由宜編：“新しい薬剤学,” 広川書店, 1972, p.345.
- 2) E. Fukuoka, et al.: Chem. Pharm. Bull., 29, 205 (1981).

健保適用

アレルギー性疾患 慢性肝疾患に……

■グリチルリチン製剤

強力ネオミノファーゲンシー

●作用
抗アレルギー作用、抗炎症作用、解毒作用、インターフェロン誘起作用、および肝細胞障害抑制・修復促進作用を有します。

●用法・用量 1日1回、1管（2ml, 5ml, または20ml）を皮下または静脈内に注射。
症状により適宜増減。
慢性肝疾患には、1日1回、40mlを静脈内に注射。年齢、症状により適宜増減。

●適応症
アレルギー性疾患（喘息、蕁麻疹、湿疹、ストロフルス、アレルギー性鼻炎など）。食中毒。薬物中毒、薬物過敏症、口内炎。
慢性肝疾患における肝機能異常の改善。

健保略称 強ミノC

包装 20ml 5管・30管, 5ml 5管・50管, 2ml 10管・100管
※使用上の注意は、製品の添付文書をご参照下さい。

●内服療法には **グリチロン** 錠二号

包装 1000錠, 5000錠

財 会社 ミノファーゲン製薬本舗 営業本部 〒107 東京都港区赤坂8-10-22 TEL(402)6201