薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
106(3) 228-232 (1986)

新しい錠崩壊試験装置の設計と評価

山口正俊*,^a 丹野慶紀^b

新潟県立六日町病院薬剤部,^a 新潟大学医学部附属病院薬剤部^b

Design and Evaluation of a New Disintegration Test Apparatus for Vaginal Tablets

MASATOSHI YAMAGUCHI*,^a and KEIKI TANNO^b

Department of Pharmacy, Niigata Prefecture Muikamachi

Hospital,^a Muika-machi, Niigata, 949-66, Japan and

Department of Pharmacy, Niigata University

Hospital,^b 1-754 Asahimachidori,

Niigata-shi, 959, Japan

(Received October 22, 1985)

A new methodology of a disintegration test for vaginal tablets was investigated. Samples from ten commercial vaginal tablets, five of which were effervescent and others non-effervescent types, were employed. A tablet was placed on the 9-mesh metallic net which was held horizontally at a designated position in distilled water at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, and the guided plate was placed on the tablet. The guided plate moved downward smoothly in a cylinder as the tablet disintegrated. The movement was recorded by using the kymograph. The completion of the disintegration was defined at the time when the stable recording had started. The influence of the weight of the guided plate used on the disintegration time was investigated, and its optimum weight was found to be 4.0 g. The desirable position of the metallic net was at a depth of 1.0 mm by considering closer *in vivo* situation. With this method, the pharmaceutical properties of vaginal tablets were also observed. In comparison with other methods of disintegration test for vaginal tablets, satisfactory results for the proposed method were obtained. Thus, it can be concluded that this method provides a useful tool for the quality control test of vaginal tablets.

Keywords—disintegration apparatus; vaginal tablet; disintegration test; guided plate

錠剤には大きくわけて崩壊にあたって発泡するものと発泡しないものがあるが、いずれも婦人科領域で繁用されている。崩壊試験法は製剤の品質確保及び評価を行うための重要な試験法の1つであり、英国薬局方には錠剤の崩壊試験法¹⁾が記載されている。日本薬局方にはこれに関する規定はなく、実際上発泡性錠剤については時計皿法²⁾が、非発泡性錠剤については日本薬局方崩壊試験法が用いられている。しかし、医薬品の製剤試験法として錠剤の崩壊試験法を検討した報告はきわめて少ない。

著者らは前回、発泡性錠剤と非発泡性錠剤の両方に適用できること及び崩壊時間の判定が明確であることを目的とした錠剤崩壊試験器を試作したが、時計皿法に比べて製剤間の差が現れにくいなどの欠点が認められた。³⁾今回新たに、上記の条件に加えて生理的条件をできる限り考慮しあわせて製剤特性もみることのできる錠剤の崩壊試験法を考え、現在臨床に供されている製剤を対象として試験法の検討を行った結果、若干の知見を得たので報告する。

実 験 の 部

1. 試験装置 装置の概略を Fig. 1 に示す。B は長さ 90 mm, 幅 28 mm, 厚さ 1 mm の断面が十字形をしたプラスチック板で、錠剤に接する先端部は鋭利にしてある。後部を糸でヘーベルにつなぐ。以下これを誘導板とよぶ。C は内径 29 mm, 長さ 130 mm のプラスチック製のシリンダーで、スタンドで垂直に固定する。D は網目の開き 2 mm (9 mesh) の金網で直径は 38 mm, 支持台をつけ所定の深さに水平に保持する。試験は、 $37 \pm$

0.5°C に保った恒温槽内に設置した容量 500 ml のビーカー内で行い、ビーカーの上部には水分の蒸散を防ぐためにプラスチック製の蓋を付ける。なお試験液には蒸留水を用いた。

2. 試験法 所定の深さ (1 又は 3 mm) に水平に保持した金網 D の上に 1 錠を静かにおき、錠剤の上に誘導板 B をのせる。錠剤の崩壊が始まると、凝固部分の減少に伴い誘導板は移動する。この誘導板の動きはヘーベルによりキモグラフ E に連続的に記録される。誘導板 B が金網 D に密着し、記録が安定な直線を示したとき崩壊終了と判定した。ただし溶解する製剤 (試料 A) についてのみ錠剤と誘導板との間に 9 mesh の金網 (0.3 g, 約 15 mm × 15 mm) をはさみ試験を行った。

3. 試料 試料として市販されている製剤のうちから 10 種を選んだ。この市販錠剤のロット番号、重量、直径又は長さ、及び厚さを Table I に示す。直径、長さ、厚さについてはほとんどばらつきがみられなかったため平均値のみを示した。A, B, C, D, E は非発泡性錠剤、F, G, H, I, J は発泡性錠剤である。この中には同一成分・同一含量のものは含まれない。これらの試料はすべてシールされた状態でデシケーター内で 7 日間保存した後に実験に使用した。

4. 時計皿法 避妊用ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル錠の崩壊試験に従い、 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ の恒温槽上に保持した大型時計皿 (直径約 110 mm) の中央に 1 錠をとり、これに錠剤 1 g あたり 4 ml の割合で加温した蒸留水を錠剤の真上から静かに加える。30 秒ごとに清潔な指頭にて軽くふれ凝固体の存在を触知できなくなったとき崩壊終了と判定した。

5. 日本薬局方崩壊試験法 萱垣製崩壊度試験器を用い、JP X 崩壊試験法に従って測定した。試験液には蒸留水を用い、補助盤は使用せず、試料の残留物がガラス管内に認められなくなったとき崩壊終了と判定した。

6. 英国薬局方坐剤崩壊試験法の錠剤崩壊試験装置による方法 錠剤崩壊試験装置を用い、試料の残留物がプレート上に認められなくなるかあるいはガラス棒で突けるようなやわらかい状態になったとき崩壊終了と判定した。

Fig. 1. Apparatus for the Disintegration Test of Vaginal Tablets

A, vaginal tablet; B, plastic guided plate; C, plastic cylinder; D, 9 mesh metallic net; E, kymograph.

結果と考察

誘導板は錠剤の崩壊に影響を及ぼさず、崩壊の進行につれて移動することが望ましい。したがって誘導板の重量をできるだけ軽くする必要があるが、それぞれ異なる試料すべてに確実に適用できる重量でなければならない。

TABLE I. Vaginal Tablets for Test

Tab.	Lot. No.	Weight (mg)	Diameter or length (mm)	Thickness (mm)
A	S 010	299.2 ± 1.6 ^{a)}	12.0 ^{b)}	4.7 ^{b)}
B	4N834	893.4 ± 2.5	21.1	4.1
C	G Q L 104	1151.4 ± 25.5	22.8	4.4
D	3 F W 02	1010.6 ± 1.9	15.4	4.9
E	4 B 701	1150.0 ± 26.9	25.5	3.9
F	6740	1101.8 ± 14.5	16.0	4.0
G	5422	303.4 ± 1.1	12.1	3.4
H	B 108	1696.2 ± 15.5	24.8	6.3
I	S S 03	950.2 ± 12.0	15.2	4.0
J	018 P 5	890.2 ± 6.1	15.1	4.3

A, B, C, D, E: Non-effervescent tablet. F, G, H, I, J: Effervescent tablet.

a) Mean ± S.D. b) Mean value, N=5.

Fig. 2. Disintegration Time of Non-effervescent Vaginal Tablets

Weight of the guided plate; ■ 2.0 g, □ 4.0 g, ▨ 6.0 g.
The metallic net is held at a depth of 1.0 mm in horizontal. Each value represents mean $\pm$ S.D., $N=5$.

Fig. 3. Kymographic Recordings of the Disintegration of Non-effervescent Vaginal Tablets

Weight of the guided plate: 4.0 g. The metallic net is held at a depth of 1.0 mm in horizontal.

TABLE II. Disintegration Test for Vaginal Tablets of British Pharmacopoeia

Tab.	N	Disintegration time (min)		
		<30	30—60	120<
A	5		5	
B	5		5	
C	5	5		
D	5	5		
E	5	5		
F	5			5
G	5	5		
H	5	5		
I	5	5		
J	5	5		

Values represent the number of tablets.

これらのことをふまえて 2.0, 4.0, 6.0 g についてそれぞれが各試料の崩壊時間に及ぼす影響を検討した。また、腔壁は腺を欠如する。剝脱細胞の融解あるいは頸管腺、子宮内膜腺に由来する腔内の分泌液は必ずしも多量でないことを考慮すると、腔錠に接する水の量はできるだけ少ないほうが適当と考えられる。そこで腔錠をおく金網の位置は装置を製作するうえで限界と考えられた深さ 1 mm を基準とした。

1. 誘導板の重量の検討

非発泡性腔錠 A, B, C, D, E について検討した結果を Fig. 2 に示す。各重量間の崩壊時間の比較では、A, B, C については差は認められなかった。しかし、D と E のそれぞれ 2.0 g と 4.0 g, 2.0 g と 6.0 g の崩壊時間について危険率 0.05 以下で有意差が認められた。Fig. 3 に誘導板の重量を 4.0 g としたときの各試料の代表的な例を示す。各試料についてそれぞれ特徴的な崩壊パターンが認められた。これは製剤特性の違いによるものと思われる。各重量間の崩壊パターンを比較した場合、A, B, C については 2.0 g, 4.0 g, 6.0 g とともに類似の崩壊パターンを示した。D では 4.0 g と 6.0 g が類似したパターンを示したのに対し、2.0 g ではこのようなパターンを示した例は 5 例中 1 例のみであった。他の 4 例の測定時間は一般に長く、肉眼的な観察では錠剤の原形がほとんど失われていたにもかかわらず記録は崩壊の終了を示さなかった。したがって、2.0 g では錠剤の水が侵入してやわらかくなった部分をすみやかに通過できなかったことが有意差を生じた原因と思われる。E についても D と類似の崩壊パターンを示していることから有意差を生じた原因として同じ理由が考えられる。

同様に発泡性腔錠 F, G, H, I, J について検討した結果を Fig. 4 に示す。各重量間の崩壊時間の比較では、いずれの試料においても有意差は認められなかった。Fig. 5 に誘導板の重量を 4.0 g としたときの各試料の代表的な例を示す。いずれも類似したパターンを示した。

以上の検討の結果、D と E については誘導板は 4.0 g 以上が必要であることが分かった。4.0 g と 6.0 g の崩壊時間の比較で有意差を生じた試料はなかったが、より軽いほうが崩壊に及ぼす影響は少ないと考えられ、本試験法に用いる誘導板は 4.0 g とすることとした。

2. 金網の位置の検討

金網を水面下 3 mm の位置に保持し、誘導板を

4.0 g としたときの各試料の崩壊時間を Fig. 6 に示す。1 mm の場合に比べて崩壊時間は全体に短くなり、製剤間の差が小さくなる傾向が認められた。この結果及び生理的条件を考慮すると、金網の位置は深さ 1 mm とすることが適当と思われる。

3. 他の試験法との比較

本試験法と錠剤の崩壊試験に用いられる他の試験法との比較を行った。結果を Fig. 7 に示す。非発泡性錠剤に対する日本薬局方の崩壊試験法との比較では、日本薬局方崩壊試験法とはほぼ一致する傾向を認めたが、本試験法のほうが製剤間の差を明瞭に示していると考えられる。発泡性錠剤に対する時計皿法との比較においても時計皿法とはほぼ一致する結果が得られた。英国薬局方坐剤崩壊試験法の錠剤崩壊試験装置により試験した結果を Table II に示す。崩壊時間については通常 30 分間以内と定められているが、崩壊終了の判定は 30 分後の他に 60 分後、120 分後にも行った。C, D, E, G, H, I, J は 30 分後までに、A と B は 30—60 分の間に崩壊を完了したが、F については 120 分後においても崩壊の終了は認められなかった。F の崩壊時間の判定はできなかったが、これらの結果は本試験法の結果とよく一致すると思われる。以上比較検討した結果、いずれの試験法においても本試験法を支持する結果が得られたことから、本試験法は錠剤の崩壊試験法として用いることができると考えられる。

総 括

本崩壊試験法は、(1) 発泡性錠剤及び非発泡性錠剤の両方に適用できる、(2) 崩壊時間の判定が明確である、(3) 錠剤の製剤特性もみることができるとなどの特徴を有する。検討の結果、誘導板の重量は 4.0 g、金網の位置は深さ 1 mm が適当であることが分かった。また、他の試験法との比較では本試験法の結果を支持する知見が得られた。以上の結果を考えあわせると、本試験法は錠剤の製剤試験法の 1 つとして十分利用できるものと思われる。

Fig. 4. Disintegration Time of Effervescent Vaginal Tablets

Weight of the guided plate; ■ 2.0 g, □ 4.0 g, ▨ 6.0 g. The metallic net is held at a depth of 1.0 mm in horizontal. Each value represents mean $\pm$ S.D., $N=5$.

Fig. 5. Kymographic Recordings of the Disintegration of Effervescent Vaginal Tablets

Weight of the guided plate: 4.0 g. The metallic net is held at a depth of 1.0 mm in horizontal.

Fig. 6. Disintegration Time of Vaginal Tablets

The metallic net is held at a depth of 3.0 mm in horizontal. Weight of the guided plate: 4.0 g. Each value represents mean $\pm$ S.D., $N=5$.

Fig. 7. Comparison of Various Disintegration Methods for Vaginal Tablets

□ metallic net method (4.0 g, 1.0 mm), ■ disintegration test of JP X, ▨ watch glass method.
Each value represents mean $\pm$ S.D., $N=5$.

引用文献

- 1) "British Pharmacopoeia 1980," Appendix X II F, A 118.
- 2) 厚生省薬務局監修, "薬事実務便覧," 新日本法規出版, 東京, 1983, p. 1972.
- 3) 山口正俊, 丹野慶紀, 薬剤学, **45**, 41 (1985).