腸溶性錠剤の崩壊試験法に関する研究

北澤式文, 上能伊公雄, 横山祥子, 蓑内徳蔵, 大野明洋, 岡田寿太郎
京都大学医学部附属病院薬剤部¹⁾

A Study on the Disintegration Test for Enteric-coated Tablets

SHIKIFUMI KITAZAWA, IKUO JOHN, SHOKO YOKOYAMA, TOKUZO MINOUCHI,
AKIHIRO OHNO, and JUTARO OKADA

Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital¹⁾

(Received January 12, 1978)

In the J.P.IX disintegration test for enteric-coated tablets, the tablets are tested for 120 min in the first fluid (pH 1.2) prior to the test in the second fluid (pH 7.5). In clinical medicine, tablets are often administered to patients under fasting conditions and to partial or total gastrectomy patients. It is well known that the gastric emptying rate in these conditions is faster than in normal condition.

Therefore, to clarify the effects of a shortened test period in the first fluid on enteric-coated tablets disintegration time and coefficient of variation (C.V.), three different test periods (120, 30 and 0 min) were used. These tests were conducted on 17 enteric-coated tablets on the market.

Two lots of these preparations failed to disintegrate completely under all of the test conditions. The disintegration time of these tablets in the second fluid obtained with the first fluid was generally faster compared to that obtained without the fluid. When the tablets were tested with the first fluid for 30 or 120 min, disintegration time was approximately constant. Moreover, in some preparations the disintegration time obtained without disks was markedly increased and they failed to disintegrate completely. The effect of test period in the first fluid on the C.V. in disintegration time was not negligible and the C.V. was changed irregularly by alterations of the test period. Usually, but not always, it was found that adherence of the test tablets to disks or test equipment tends to increase disintegration time and C.V.

Keywords—commercial enteric-coated tablets; disintegration; disintegration test; disintegration time; enteric-coated tablets; J.P.IX; tablets

崩壊試験法は内用固形製剤の試験液に対する崩壊性を試験する規格試験であり、試験製剤の崩壊時間がそれぞれ定められた規格内にあれば、内用固形製剤としての要件を満たすものである。崩壊試験法はまた、製剤工程の技術的な面を観察する目的で、バラツキの少ない製品を市場に提供するという品質管理が目的といわれている。²⁾ 崩壊時間のバラツキが極端に大なる製剤では、その効力が不定で医薬品としての信頼性が乏しくなり、生物学的利用性に問題を生ずるおそれもある。

J. P. IX における腸溶性錠剤の崩壊試験法においては、まず第 1 液を用いて 120 分間試験を行い錠剤が崩壊しないという、第 1 液に対する抵抗性が規定されている。しかし、臨床の場合においては絶食状態。空腹時の投与、あるいは一部の胃摘出手術を受けた患者に腸溶性錠剤が投与される機会も多い。このような状態においては、正常人への食後投与の場合に比較して、その製剤の胃内滞留時間はより短縮されるであろうことは容易に想像し

1) Location: Kawara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan.

2) 第九改正日本薬局方解説書, 日本公定書協会, 廣川書店, 東京, 1976, p.B-226.

得るところである。^{3,4)} また、胃の全摘手術を受けた患者においては、直接それが小腸に達するものと考えられる。

このような観点から、腸溶性錠剤の崩壊性、ならびにそのバラツキにおよぼす第1液での試験時間の短縮の影響について検討を加えると同時に、これらにおよぼす補助盤の有無の影響についても考察を加えた。

実 験 の 部

試料 本実験に用いた試料は本院薬剤部で常備されている腸溶性錠剤、およびそれに準じた錠剤 16 種類と現在治験中の薬剤である Dopaston SE 錠の計 17 種類中、実験に用いたいずれの条件によっても規定時間以内に崩壊しなかった 2 種類を除いた 15 種類である。Table I にそれらの商品名、主成分およびその含量、ロット番号、メーカー名を示した。

TABLE I. Enteric-coated Tablets Employed in the Present Study

No.	Brand name	Active ingredients	Lot No.	Manufacturer
1	Dasen	Serratopeptidase (5 mg)	FN964	a)
2	Adetphos	ATP (20 mg)	NF711K	b)
3	Kallikrein	o)	3458R z	c)
4	Kimotab	Bromelain (50 mg) and others	S70124478	d)
5	Flavitan	FAD (5 mg)	GF15	e)
6	Uronamin	Hexamine mandelate (250 mg)	CF222R	f)
7	Pectite	Mecystein HCl (50 mg)	45703	g)
8	Pyromijin	Pyridoxal phosphate (10 mg)	KCK1	h)
9	Glutide	Glutathione (100 mg)	FA770R	i)
10	Combizym	o)	70983	j)
11	Pydoxal	Pyridoxal phosphate (30 mg)	A6H010B	k)
12	Endoxan	Cyclophosphamide (50 mg)	A520Z	l)
13	KCl	Potassium chloride (250 mg)	S61024	m)
14	Ananase	Bromelain (20 mg)	HAF3	h)
15	Dopaston SE	L-Dopa (200 mg)	326015	n)

a) Takeda Chemical Industries, Ltd.

c) Bayer Yakuhin Ltd.

e) Toa Eiyo Kagaku Kogyo Co., Ltd.

g) Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.

i) Tanabe Seiyaku Co., Ltd.

k) Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

m) Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd.

o) Compounded Preparations.

b) Kowa Shinyaku Co., Ltd.

d) Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.

f) Sumitomo Chemical Co., Ltd.

h) Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

j) Maruho Co., Ltd.

l) Shionogi and Co., Ltd.

n) Sankyo Co., Ltd.

崩壊試験法 J. P. IX の崩壊試験法に準拠し、富山産業株式会社製 T-2S 型崩壊試験器を用い、 $37 \pm 2^\circ$ で 1 分間 32 往復、振幅 55 mm で上下運動を行った。試験液は pH 1.2 の第1液、および pH 7.5 の第2液を使用した。試験液量については諸説があり、⁵⁾ それぞれ異なった崩壊時間を示すことは前報で述べたが⁶⁾ 本報では統一して試験液量をそれぞれ 1000 ml で試験を行った。

第1液による試験時間 J. P. IX の規定に従って、まず第1液で 120 分間試験、第1液での試験時間を 30 分に短縮、および第1液を用いないで直接第2液で崩壊試験を行う、の3種類の条件を選んだ。いずれの条件においても、乾燥している試験器の所定のガラス管内に錠剤を入れた後、崩壊試験装置にセットし、試験器の最下面が試験液に接すると同時に上下運動を開始し、この時点をもって試験開始時間とした。

崩壊時間の測定 第1液での試験が終了後、各試料について内容医薬品の放出がないことを確認し、第2液中の崩壊時間を測定した。

崩壊時間の測定には Dopaston SE 錠、Flavitan 錠などのように崩壊時間が著しく短いもの、また Uronamin

3) 清水貞知, 村上克幸, 松本節子, 野口静夫, 新薬と治療, No. 145, 3 (1971).

4) H.W. Davenport, "Physiology of the Digestive Tract," 3rd ed., Year Book Medical Pub., Inc., Chicago, 1971, pp. 163—170.

5) 仲井由宣, "製剤学, 理論と応用," 第1版, 仲井由宣, 花野 学編, 南山堂, 東京, 1974, pp. 244—248; 第九改正日本薬局方解説書, 日本公定書協会, 廣川書店, 東京, 1976, p. B-228.

6) 北澤式文, 上能伊公雄, 養内徳蔵, 小畑英夫, 岡田寿太郎, 薬誌, 97, 654 (1977).

錠のように試験液が混濁して崩壊の確認が困難な試料では、1回の測定に1錠ずつ用いることとした。その他の試料では1回の試験に3錠ずつを用いて崩壊時間を測定し、1試料について6錠の平均値をもって崩壊時間とした。

補助盤に関する検討 各試料の崩壊時間およびそのバラツキにおよぼす補助盤の影響を検討するために、J. P. IX 規定の補助盤を用いる方法と用いない方法の両法について検討を加えた。すなわち、第1液で補助盤を用いなかった場合には、第2液でも補助盤を用いずに崩壊時間を測定した。また、第1液で補助盤を用いた場合には、そのまま第2液でも補助盤を用いることとした。

結果および考察

腸溶性錠剤の崩壊時間におよぼす第1液中の試験時間の影響

Table I の 15 種類の試料中、No. 12 を除いてすべて J. P. IX の崩壊試験法に適合するものであった。試料 No. 12 は補助盤を用いた条件において、第1液中で2時間以内(6錠すべてが崩壊、その平均1.43時間)に崩壊した。この試料は J. P. IX に規定の腸溶性錠剤とは異なり、内容薬物の胃壁に対する刺激を避ける目的で、腸溶性剤皮を薄く特殊コーティングしたものであり、このような結果になったものと考えられた。

また、ほとんどの試料は本研究に用いたいずれの崩壊試験条件においても、第2液中で規定時間である1時間以内に崩壊したが、下記のように補助盤を用いなかったある条件においてその時間以内に崩壊しなかった試料が存在した。すなわち、No. 13, 14 の試料は補助盤を用いなかったすべての条件において、試験した6錠中少なくとも2錠は第2液1時間以内に崩壊しなかった。さらに、No. 11 の試料は補助盤を用いずに直接第2液中で崩壊時間を測定した時、6錠中4錠が1時間以内に崩壊しなかった。これらのことは後述するように、補助盤を用いなかった場合には崩壊が著しく遅延する試料が存在することを示す結果である。

そこで、まずこのような例外的な結果を除いて、第1液中では崩壊しない第2液中で崩壊した試料について以下の検討を加えた。

Fig. 1. The Difference in Disintegration Time of Enteric-coated Tablets between Respective Methods

Horizontal axis—disintegration time which was obtained with the second fluid in the J. P. IX after the disintegration apparatus was operated for 30 min using the first fluid in the J. P. IX. Vertical axis—disintegration time which was obtained with the second fluid after the disintegration apparatus was operated for 120 min using the first fluid. The disintegration time was measured with and without disks. The regression line was obtained by the least squares method. All plots are the mean of six determinations.

●: with disks, ○: without disks.

Fig. 2. The Difference in Disintegration Time of Enteric-coated Tablets between Respective Methods

Horizontal axis—disintegration time which was obtained without the first fluid. Vertical axis—disintegration time which was obtained with the second fluid after the disintegration apparatus was operated for 120 min using the first fluid. The disintegration time was measured with and without disks. The regression line was obtained by the least squares method. All plots are the mean of six determinations.

●: with disks, ○: without disks.

各試料を用いて第 1 液中で 120 分間試験した場合と、第 1 液中の試験時間を 30 分に短縮した条件での崩壊時間の関係を Fig. 1 に示した。補助盤の有無にかかわらず両者間には良好な正の直線関係が得られ、これらのプロットから最小二乗法により求めた回帰式は $y=0.871x+1.224$ であり、その相関係数は 0.975 ($n=27$, $p<0.001$) であった。また、回帰直線の勾配から第 1 液中の試験時間が 120 分の方が、一般に 30 分に比較して多少速く崩壊することが明らかとなった。

同様に、第 1 液中の試験時間が 120 分の場合と、第 1 液を用いずに試験した時の崩壊時間との関係を Fig. 2 に示した。この場合にも両者間には良好な正の相関が得られ ($r=0.875$, $n=26$, $p<0.001$)、各プロットから最小二乗法により求めた回帰直線の勾配は 0.702 となり、一般に第 1 液を用いなかった方が崩壊時間の延長が認められた。

次に、第 1 液中の試験時間が 30 分の条件での崩壊時間と、第 1 液を用いなかった場合の崩壊時間との関係を示したのが Fig. 3 である。図からも明らかなように、補助盤の有無にかかわらず両者間には良好な相関が得られた ($r=0.898$, $n=27$, $p<0.001$)。

Figs. 1—3 から、第 1 液を用いた条件の方が第 2 液中での崩壊が一般に促進すること、および第 1 液中の試験時間が 30 分と 120 分とではほぼ同様の時間で崩壊することが明らかとなった。

これらの結果をさらに詳細に検討するために、第 1 液中の試験時間が崩壊時間におよぼす影響を試料別に示したのが Fig. 4 および Fig. 5 である。まず、Fig. 4 には補助盤を用いて得られた 14 試料の崩壊時間を示した。多くの試料では第 1 液を用いなかった場合に比較して、第 1 液を用いた方が崩壊時間は短縮されること、ならびに第 1 液を用いた条件において、試験時間に比例した崩壊時間の短縮は認められずほぼ同様に崩壊することが明らかとなった。また、第 1 液中の試験時間が 30 分の条件より 120 分の方が、崩壊時間が約 2 分あるいはそれ以上延長した試料が 5 種類存在した (Fig. 4 中 ○, ●, ●, ○, ▲ で示した試料)。これらの試料は第 1 液で 120 分間試験中、補助盤に一部あるいはすべて付着し、そのために崩壊が遅延したものと考えられた。もし、錠剤に補助盤が付着し崩壊時間の延長という結果を生ずるならば、補助盤を用いずに行えばそのような現象は認められなくなるはずである。

Fig. 3. The Difference in Disintegration Time of Enteric-coated Tablets between Respective Methods

Horizontal axis—disintegration time which was obtained without the first fluid. Vertical axis—disintegration time which was obtained with the second fluid after the disintegration apparatus was operated for 30 min using the first fluid. The disintegration time was measured with and without disks. The regression line was obtained by the least squares method. All plots are the mean of six determinations

●: with disks, ○: without disks.

Fig. 4. The Effects of Test Period in the First Fluid on the Disintegration Time of Enteric-coated Tablets

The disintegration time was obtained with disks. All plots are the mean of six determinations.

○: 1, ●: 2, ●: 3, ●: 4, ●: 5, ○: 6, ●: 7, ▲: 8, ■: 9, ○: 10, ■: 11, ■: 13, ▲: 14, △: 15.

Numbers following symbols correspond to No. of preparations in Table I.

そこで、Fig. 5 に補助盤を用いずに得られた 12 種類の試料の崩壊時間を示した。前述の 5 種類の試料を含めて一般に、第 1 液中で 120 分間試験した方が 30 分間試験した場合と比較して、崩壊時間は短縮する傾向を示した。このことから、錠剤が補助盤に付着すると崩壊時間は延長することが明らかとなった。また、1 試料のみ (Fig. 5 中□印で示した試料) が第 1 液中で 120 分間試験すると、30 分間の場合に比較して崩壊時間の延長が認められた。これは第 1 液で試験中に錠剤が試験器のガラス管壁に付着したためであろうと考えられた。

このように、補助盤や試験器のガラス管壁に付着した試料では崩壊時間の延長が認められたが、これらの現象が肉眼的に観察できたのは第 1 液中で試験開始後 40—60 分経過した時期であった。このことは、第 1 液中の試験時間が 30 分の条件では付着による影響はほとんど受けないことを示すものである。

腸溶性錠剤の崩壊時間におよぼす補助盤の影響

次に、各試料の崩壊時間におよぼす補助盤の影響について検討を加えた。縦軸に補助盤を用いた場合の崩壊時間を、横軸には補助盤を用いなかった条件での崩壊時間を目盛り、得られた結果をプロットしたのが Fig. 6 である。錠剤の種類あるいは第 1 液中での試験時間にかかわらず、補助盤を用いた方が一般に崩壊時間は短縮した。これらのプロットから最小二乗法により求めた回帰式は $y=0.642x+1.218$ で、その相関係数は 0.882 ($n=37$, $p<0.001$) と良好な正の直線関係が得られた。また、この回帰直線の勾配である 0.642 は、先に我々が報告⁶⁾ した腸溶性錠剤以外の錠剤で得た回帰直線 (Fig. 6 中に点線で示した) と全く一致したことは興味あることである。

しかしながら、前述のように補助盤を用いなかった条件において著しく崩壊時間の延長が認められた試料が存在した。これと同様な結果は Jacob と Plein⁷⁾ によっても報告されている。まず、No. 11 の試料は補助盤を用いずに直接第 2 液で試験した時にのみ、崩壊せずバラツキも著しく大きかった (2錠は 30 分以内に崩壊したが、その他は 1 時間以内に崩壊しなかった)。この試料は補助盤を用いて直接第 2 液で、あるいは第 1 液を用いて 30 分間試験することにより崩壊したことから、補助盤により錠剤に衝撃を加えたり第 1 液を用いることにより、より崩壊しやすくなるような皮膜が錠剤表面に使用されているものと考えられた。次に、No. 13, 14 の試料にお

Fig. 5. The Effects of Test Period in the First Fluid on the Disintegration Time of Enteric-coated Tablets

The disintegration time was obtained without disks. All plots are the mean of six determinations. □: 12. Number following symbol corresponds to No. of preparation in Table I. Symbols in the figure correspond to those in Fig. 4.

Fig. 6. The Difference in Disintegration Time of Enteric-coated Tablets between with and without Disks

Horizontal axis—disintegration time without disks. Vertical axis—disintegration time with disks. The solid regression line was calculated from plots following the least squares method. The dotted line indicates the regression line obtained with uncoated and coated tablets except enteric-coated tablets as has been reported previously (S. Kitazawa *et al.*, *Yakugaku Zasshi*, 97, 654 (1977)).

Test period in the first fluid. ●: 120 min, ◐: 30 min, ○: 0 min.

7) J.T. Jacob, E.M. Plein, *J. Pharm. Sci.*, 57, 798 (1968).

Fig. 7. The Effects of Test Period in the First Fluid on the Coefficient of Variation of the Disintegration Time of Enteric-coated Tablets

The disintegration time was obtained with disks. Symbols in the figure correspond to those in Fig. 4.

Fig. 8. The Effects of Test Period in the First Fluid on the Coefficient of Variation of the Disintegration Time of Enteric-coated Tablets

The disintegration time was obtained without disks. Symbols in the figure correspond to those in Fig. 5.

いては補助盤を用いた条件ではすべて崩壊したが、補助盤を用いなかった 3 条件では崩壊しなかった。この試料の崩壊状態をよく観察すると第 1 液、第 2 液の両液でその表面の一部が崩壊し、それは第 1 液の方が良好であった。これらのことから、補助盤を用いなかった条件においては第 1 液で崩壊すべき部分が完全には崩壊しないで、次により崩壊の悪い第 2 液中で試験するために崩壊が悪くなること、および腸溶性皮膜が溶解するためには補助盤が必要であることなどが示唆された。

先に、Campagna ら⁸⁾は prednisone 錠の崩壊性について検討を加え、補助盤を用いなかった時に崩壊時間が著しく遅延したロットがあり、これは溶出性も劣り臨床的に薬効が認められなかったということを報告している。このことから考えると、本研究で用いた製剤の中に補助盤を用いなかった場合に崩壊時間が大幅に延長する製剤が未だに市場に存在することが明らかとなり、これらのことは病院薬剤部などで充分考慮しておくべき点であろう。

腸溶性錠剤の崩壊時間のバラツキにおよぼす第 1 液中の試験時間の影響

崩壊時間のバラツキにおよぼす第 1 液中の試験時間の影響を検討するため、各試料の変動係数 (C.V.) を求め、Fig. 7 および Fig. 8 にその結果を示した。

Fig. 7 には補助盤を用いた条件での結果を示したが、第 1 液中の試験時間を変えることにより C.V. の変化には一定の傾向が認められなかった。これは第 1 液中で試験の際、試料がすべて補助盤に付着するもの、あるいは付着、離脱をくり返すもの、また一部が崩壊する試料があり、これらの諸現象は試験時間を変えることにより種々影響を受け、バラツキを増幅する原因の 1 つになったものと考えられる。先に、福田ら⁹⁾も錠剤の崩壊時間のバラツキにおよぼす補助盤の影響について考察を加え、補助盤を用いた方がバラツキが大きくなる製剤が存在することを報告している。

8) F.A. Campagna, G. Cureton, R.A. Mirigian, E. Nelson, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 605 (1963).

9) 福田友昭, 宮田一好, 割石健一, 水口和生, *病院薬学*, **1**, 36 (1975).

そこで、補助盤を使用しないで得られた結果を Fig. 8 に示したが、Fig. 7 と比較して崩壊時間の C.V. 値は第 1 液中の試験時間に大きな影響を受けることはなかった。しかし、Fig. 8 中□印で示した試料は第 1 液で 120 分間試験することにより C.V. 値は著しく増加したが、これは前述したようにこの試料は試験器底部の網や、ガラス管壁に付着したためであろうと考えられた。

内用固形製剤における製剤学的な均一性は、直接その製剤の生物学的利用性に影響をおよぼすことはすでに明らかにされている。¹⁰⁾ また、錠剤の崩壊時間により一種の製剤学的な良否について論述されている報告も見られる。¹¹⁾ 本研究において、同一試料であっても試験条件により崩壊時間、あるいはそのバラツキの変化が一定の傾向を示さないことが明らかとなった。したがって、腸溶性錠剤を用いて崩壊性の良否、あるいは *in vitro* の試験成績と *in vivo* での種々の実験成績との相関などについて検討しようとする試験者は、これらのことを充分考慮しなければならないものとする。

従来から、腸溶性錠剤の生物学的利用性には種々の論議がある。¹²⁾ 腸溶性錠剤に望まれる基本的な製剤特性は胃内で崩壊、溶出することなく、胃から小腸へ排出されると同時に崩壊、溶出が行われることである。このために、*in vitro* の試験では第 2 液に換えた時点で速やかに崩壊が行われ、そのバラツキが可及的低範囲に留まることである。本研究に用いた試料のなかにも、いくつかの望ましい製剤特性を有するものが存在した。Figs. 4—5 の△印で示した試料は組成々分として酒石酸と炭酸水素ナトリウムを含み、腸溶性剤皮の溶解と同時に飽和剤の原理に従って爆発的に崩壊することを意図して製剤化されたものである。この意図は *in vitro* の崩壊試験でみる限り達せられたといえる。さらに、*in vitro*, *in vivo* での検討を必要とするものの、これらの製剤段階での種々の考慮の積み重ねが腸溶性錠剤により望ましい製剤特性を賦与することになり、生物学的利用性の高い製剤の開発につながるものと考えられる。

10) C. J. Endicott, F. J. Kirchmeyer, *Drug Standards*, **24**, 193 (1956); D. G. Chapman, R. Crisafio, J. A. Campbell, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **43**, 297 (1954); *idem, ibid.*, **45**, 374 (1956); A. B. Morrison, J. A. Campbell, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1 (1965).

11) 吉本与一, 日薬師会誌, **26**, 41 (1974); 小山鷹二, 荒木泰典, 遠部有朋, 平松順子, 病院薬学, **2**, 27 (1976).

12) G. Levy, W. J. Jusko, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **8**, 887 (1967).