ゼラチンカプセルの光安定性：水蒸気透過特性およびインドメタシンの
溶出速度に及ぼす紫外線照射の影響¹⁾

松田芳久, 上月貴美子, 田中まり子, 田中裕子, 谷垣順子

神戸女子薬科大学²⁾Photostability of Gelatin Capsules : Effect of Ultraviolet Irradiation on the Water
Vapor Transmission Properties and Dissolution Rates of Indomethacin¹⁾YOSHIHISA MATSUDA, KIMIKO KOUZUKI, MARIKO TANAKA,
YUKO TANAKA, and JUNKO TANIGAKIKobe Women's College of Pharmacy²⁾

(Received March 19, 1979)

Gelatin films, as a model of practical dosage form, and gelatin capsules were exposed to ultraviolet ray, and their photostability was examined from the point of water vapor permeability and dissolution properties. The rate of water vapor transmission decreased within the range of film thickness studied, and its reciprocal increased linearly with increasing exposure time. In indomethacin capsules, the water vapor transmission through the capsular wall was not apparently affected by the ultraviolet irradiation.

The dissolution time of gelatin films was also affected and delayed by increasing exposure time. It was saturated after 2 hr exposure but did not change by further exposure. These evidences were reflected on the dissolution rate of indomethacin capsules after 8 hr exposure. It was found that the capsules were stable to photoirradiation under the ordinary storage condition.

Keywords—photostability; gelatin films; gelatin capsules; water vapor permeability; dissolution rate; indomethacin; solid dosage forms

近年、固形製剤中に占めるカプセル剤の需要は益々増加する傾向にあり、1回の服用量が比較的多い抗生物質においては特にその有用性が認められている。この理由としては、錠剤のように製錠時に処方起因する打錠障害を心配する必要がなく、カプセルに充てんされる内容薬剤の流動性が確保されれば製剤化が容易であることなどが挙げられよう。しかし、その半面では薬品の容器となるべきカプセルの主成分がゼラチンであるために、これらは種々の環境因子の影響を受けやすく、カプセル剤の包装や保存に関しては留意すべき点が少なくない。とりわけ、湿度に対しては特に敏感であり、その影響についてはこれまでいくつかの報告³⁾がなされている。一方、光の影響については、ゼラチンは紫外線の照射によって不溶化することもある⁴⁾とされている。この記述に従えば、カプセル剤は保存条件のいかんによっては崩壊時間の遅延をきたすことになり、ひいては内容薬品の溶出特性にも少なからぬ影響が発現するかも知れない。しかしながら、上述の指摘⁴⁾に対する実験的検証を含めて光に対するカプセル剤の挙動を取扱った報告は著者の知る限り未だ見あたらない。

- 1) 本報を「固形製剤の安定性(第6報)」とする; 第5報: Y. Matsuda, M. Itoh, *Asian J. Pharm. Sci.*, 1, in press, (1979).
- 2) Location: Higashinada, Kobe 658, Japan.
- 3) a) W.A. Strickland, M. Moss, *J. Pharm. Sci.*, 51, 1002 (1962); b) K. Leupin, *Pharm. Ind.*, 26, 524 (1964); c) H. von Czetsch-Lindenwald, *ibid.*, 26, 454 (1964); d) K. Ito, S. Kaga, Y. Takeya, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 17, 1134 (1969); e) J.H. Bell, N.A. Stevenson, J.E. Taylor, *J. Pharm. Pharmacol.*, 25, Suppl., 96P (1973); f) P.H. List, G.D. Schenk, *Arch. Pharm.*, 307, 719 (1974); g) T. Kuhn, *Pharm. Zeitung*, 108, 130 (1963); h) 大倉輝明, 長谷部幸子, 竹内 明, 田島千恵子, 杉原正泰, 日本薬学会第98年会講演要旨集, 1978, p. 132.
- 4) a) 伊田忠夫, 中島欣吾, 月刊薬事, 9, 1735 (1967); b) 奥田恒雄, 技術資料(新田ゼラチン).

著者は、今回、光照射がカプセル剤の水蒸気透過特性および液中における溶解性に及ぼす影響を検討するために、広い膜厚範囲にわたる情報をできるだけ単純化した条件下で得るために、試製したゼラチン・フィルムによる基礎実験を予め行った。次いで、これらから得られた知見が実際の製剤に適用できるか否かをインドメタシンカプセルの吸湿および溶出実験によって検証した。

実験の部

I. ゼラチン・フィルムに関する基礎実験 a) フィルムの製造および光照射——アルカリ処理したゼラチン粉末（新田ゼラチン製）300 g に蒸留水（20°）1000 ml を加え、3 時間浸漬して膨潤させたものを 60° の恒温槽中で更に 15 時間加熱し、完全に溶解させた。この溶液に同じ温度の水を適量加えて粘度を調整し、脱泡後、一定量を水平に保った塩ビ板の上に置いた型枠の中へ注入し展開させた。これらを恒温恒湿室（25°, 50±3% R.H.）内に 15 時間放置して乾燥し、塩ビ板から剥離したゼラチン膜を 4×4 cm の試料膜に切断した。膜面の 5 ケ所における膜厚を電磁式膜厚計（ヘルムートフィッシャー社製、ES-8 型）によって測定し、これらの平均値を代表膜厚とした。なお、膜厚は型枠へのゼラチン溶液の注入量を調節することによって 47—200 μm まで変化させた。試料膜はすべてシリカゲル・デシケーター中に保存した。

膜への光照射は、著者がこれまでの光安定性研究で用いたのと同じ退色試験機⁵⁾ によった。400 watt 高圧水銀ランプから膜面までの距離は 30 cm、膜面における照度および照射エネルギーはそれぞれ 1.74×10^4 lx および 3.47×10^3 μW/cm² である。

b) 透湿性——JIS Z0208⁶⁾ に準拠した方法でゼラチン・フィルムの透湿性を測定した。すなわち、内径 3 cm、深さ 5 cm のアルミ製カップを作製し、内部に乾燥用塩化カルシウム（8—28 mesh）を入れた。ゼラチン・フィルムはカップの外径にあわせて切断し、エポキシ系樹脂を用いて上縁に接着した。塩化カルシウムの充てん量は、粉体層の上面とフィルムとの距離が 3 mm になるように調節した。これらのカップを硫酸アンモニウム飽和水溶液（25°, 80% R.H.）を入れたデシケーター中に 6 時間放置し、塩化カルシウムの吸湿量を求めた。なお、ゼラチン・フィルムだけの吸湿量については、塩化カルシウムを用いないブランク・テストによれば膜厚と吸湿量は良好な直線関係を示したので、これらの回帰直線から各照射時間毎に膜厚変化を含めた補正を行った。透湿度 R_{wvt} [g/m² hr] は (1) 式から求めた。

$$R_{wvt} = \frac{10 \times m}{t \cdot s} \quad (1)$$

ここで m : 6 時間後の塩化カルシウムの重量増加 [g]
 t : 透湿時間 [hr]
 s : 透湿面積 [cm²]

Fig. 1. Dissolution Apparatus for Gelatin Films (a) and Typical Dissolution Pattern (b)

c) 溶解性——Fig. 1 (a) に示すようなガラス管を試作し、液中でのフィルムの溶解時間を測定した。電池を經由したレコーダーからの回路の一方がガラス管内に充填された水銀に接続しており、もう一方は溶出液（後述）中へ連絡されている。このガラス管の下端にあるセルにシリコン・ゴムでフィルムを接着し、USP 溶出試験装置（富山産業製、TR-5S 型）の攪拌用チャックに取付けた。シングル・バスケット方式の溶出試験用平底ビーカー^{7b)} にインドメタシンカプセル用溶出液⁸⁾ (pH 7.2 リン酸緩衝液) 900 ml を入れて $37 \pm 0.5^\circ$ に保つ。ガラス管をすばやく溶出液に浸し、フィルム面を液面下 8.5 cm の位置に固定すると同時に 50 rpm の速度で回転させ、レコーダーを

走査させた。溶解によって生じたフィルム面の穿孔から溶出液がセル内に一気に浸入すると、溶出液面が針先に触れた瞬間に回路の電流が通じ、レコーダーは Fig. 1 (b) のようなパターンを描いて電流上昇を示す。したがっ

5) a) 松田芳久, 南田祐子, 薬学雑誌, **96**, 425 (1976); b) *Idem*, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **24**, 2229 (1976); c) Y. Matsuda, H. Inouye, R. Nakanishi, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 196 (1978); d) Y. Matsuda, M. Mihara, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **26**, 2649 (1978).

6) JIS Z0208¹⁹⁷⁶ 防湿包装材料の透湿度試験方法。

7) a) 弓岡栄三郎, 塚正泰弘, 徳岡清司, 阪口大二, 薬剤学, **38**, 151 (1978); b) 増川健二, 医薬品研究, **10**, 219 (1979).

8) "The National Formulary," 14th ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975, p. 354.

て、チャートの送り速度とチャート上における測定開始から立ち上りまでの距離によって、フィルムの溶解時間を正確に求めることができる。これらは一定の膜厚ごとに6回ずつ測定した。

II. インドメタシンカプセルによる安定性実験 a) インドメタシンカプセルの製造および光照射——乳鉢に局方インドメタシン 5 g および局方乳糖 25 g をとり、均一に混合、17 w/w% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 4.60 g を結合剤として加え十分練合したのち、32 mesh のフルイを通して押し出し造粒し、60°で一夜乾燥したものを用いた。この顆粒 150 mg を精秤し、局方カプセル（パーク・デービス社製、透明2号）に注意深く充てんした。このようにして得られたカプセル剤中のインドメタシンの理論含量は 24.75 mg である。

カプセル剤の光照射については、インドメタシンが光によって変化することが確認されている⁹⁾ので、カプセルの物性変化のみを追求するために、顆粒を充てんする前にカプセルを I (a) と同じ条件で露光させた。この際、カプセル面の露光ムラがないよう十分注意した。

b) 透湿性——乾燥用塩化カルシウムおよびインドメタシン顆粒の一定量を精秤してカプセルに充てんし、I (b) と同じ条件下で6時間後における内容物の吸湿量を求めた。カプセル自身の吸湿量はブランク・テストにより補正した。

c) 溶出性——NFXIV の溶出試験法 II を改良したシングル・バスケット法⁷⁾により行った。バスケットの上下運動のストローク数は 30 cpm である。また溶出液の組成、液温等は I (c) と同様であり、液量は 1000 ml とした。溶出開始後2分間隔で採取した溶出液は、もとの溶出液で適宜希釈し、318 nm における吸光度から溶出量を求めた。各照射時間毎に6カプセルを試験に用いた。

結 果 と 考 察

I. 透湿性

a) フィルムの場合 水蒸気透過特性はゼラチンカプセルや錠剤のフィルム・コーティングにおける重要な物理特性の一つであり、製剤中の主薬の安定性の総合的評価と密接な関係にある。これまで主として腸溶性の高分子フィルムに関して Fick の拡散法則を適用した理論が展開されてきた。¹⁰⁾ これらの研究の一部^{10a,c,e,g,h)}に共通した点は (1) 式によって得られる透湿度から拡散係数および水蒸気のフィルムに対する溶解度を含めた透湿係数 P を求め、フィルムの膜厚に無関係であるべき定数によって防湿性を評価していることである。水不溶性の膜に関しては R_{wvt} と P の間には (2) 式の関係^{10a)} が成立する。

$$R_{wvt} = \frac{P \cdot \Delta p}{l} \quad (2)$$

ここで P : 透湿係数 [$\text{g} \cdot \text{cm} / \text{cm}^2 \cdot \text{sec} \cdot \text{cmHg}$]

l : 膜厚 [cm]

Δp : フィルムの両側における水蒸気圧の差 [cmHg]

(2) 式は一定条件下では R_{wvt} と l は反比例の関係にある [または $1/R_{wvt}$ が l に比例する^{10c,f)}] ことを示しているが、実際には (3) 式の実験式に従うこともあり、しかもこの場合、 m は -1 にはならないことが報告されている。^{10e)} しかし、この場合も疎水性の膜については P ,

$$R_{wvt} = C_1 \cdot l^m \quad (3)$$

ここで C_1, m : 定数

は膜厚変化に対してほぼ無関係な値を示しており、近似的に (2) 式が成立していることになる。したがって P を定数として得るには (2) 式の成立が前提となるが、ゼラチン膜のように親水性かつ水溶性の試料に関しては (2) 式は未だ検討されていない。

Fig. 2. Relationship between the Rate of Water Vapor Transmission and Film Thickness

9) Y. Matsuda, Y. Takeda, T. Izumi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), in preparation.

10) a) T. Higuchi, A. Aguiar, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **48**, 574 (1959); b) I. Utsumi, T. Ida, S. Takahashi, N. Sugimoto, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 592 (1961); c) M. Patel, J.M. Patel, A.P. Lemberger, *ibid.*, **53**, 286 (1964); d) L. Lachman, A. Drubulis, *ibid.*, **53**, 639 (1964); e) G.S. Banker, A.Y. Gore, J. Swarbrick, *J. Pharm. Pharmacol.*, **18**, 457 (1966); f) J.F. Pickard, J.E. Rees, R.H. Elworthy, *ibid.*, **24**, Suppl., 139P (1972); g) J. W. Parker, G.E. Peck, G.S. Banker, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 119 (1974); h) A.H. Amann, *ibid.*, **65**, 521 (1976).

TABLE I. Statistical Constants for Relationship between R_{wvt} and l

Irradiation time [hr]	Slope of line m	Ordinate intercept R_0
0	-0.0711	17.0
2	-0.0627	14.0
4	-0.0285	8.85
8	-0.0202	6.36

そこで Fig. 2(a)–(d) に各照射時間毎に R_{wvt} と膜厚の関係を示した。両者はいずれの場合も (4) 式で示される直線関係にあることが認められた。これらの結果は Parker ら^{10g)} の関係と一致する。

$$R_{wvt} = R_0 - m \cdot l \quad (4)$$

ここで R_0 : 膜厚 $l=0$ に外挿した場合の透湿度

m : 定数

これらの回帰係数を Table I に示す。

Fig. 2(a) に膜厚範囲の平均点において (4) 式と (2) 式が一致すると仮定した場合の (2) 式の関係点を点線で示したが、膜厚の小さい領域での (2) 式からの偏りが顕著である。これらの事実は、ゼラチン膜の透湿機構には Fick の拡散法則がそのまま適用できないことを示唆しており、非吸湿性試料ほど水蒸気透過に対して均一な抵抗性をもち、かつ Fick の法則に従いやすい¹¹⁾ という結果と符合する。(2) 式に従わないことに対するもう一つの理由は、十分な時間を経過して透湿速度が定常となった状態において (2) 式が展開されているのに対して、本報における吸湿時間が短かったことである。ゼラチンカプセルが吸湿平衡に達するまでにはかなり長時間を要し、かつ高湿度下ではそれは特に著しいという実験結果^{3a)} は上記の説明を支持している。更に、ゼラチン膜は吸湿によって膨潤するが、これが膜の表面物性に影響する際に膜厚によって影響の度合いが異なり、結果的に透湿性にも関係してくるのかも知れない。

Fig. 3. Effect of Exposure Time on the Reciprocal of R_{wvt} of Gelatin Films

いずれにしてもゼラチン膜の場合には、 P はみかけ上膜厚の影響を受けることになり、これによって透湿性を議論するのは妥当でない。したがって本報では R_{wvt} の逆数によって透湿に対する抵抗性を表わすことにした。Fig. 2 と Table I から、測定した膜厚範囲内では R_{wvt} は照射時間の経過につれてほぼ順調に低下しており、かつ膜厚変化の R_{wvt} に及ぼす影響が減少している。そこで市販カプセル (次項) の膜厚 (平均 96 μm) に対応する $1/R_{wvt}$ を照射時間に対してプロットすると Fig. 3 のようになり、抵抗性は照射時間に比例して増大することが確認できた。

b) カプセル剤の場合 フィルムの場合と同一条件下に放置した塩化カルシウムカプセルとインドメタシンカプセルの吸湿実験の結果を Table II にまとめた。Table II よりカプセル内容物の吸湿性のいかにカプセル壁を通しての水分移動に関与して

TABLE II. Effect of Irradiation Time on the Moisture Sorption of Calcium Chloride and Indomethacin Capsules

Irradiation time [hr]	Amount of moisture sorption [%]	
	Calcium chloride	Indomethacin
0	3.2	0.0
2	3.2	0.0
4	3.0	0.0
8	3.1	0.0

Each value was obtained as a mean of ten determinations.

11) R.L. Taylor, D.B. Hermann, A.P. Kemp, *Ind. Eng. Chem.*, **28**, 1255 (1936).

いるのは明らかであるが、非吸湿性のインドメタシン顆粒の場合には実質的には有意な吸湿は確認できず、更に吸湿性の塩化カルシウムの場合でも照射によるカプセル壁の透湿性には有意な変化は認められなかった。以上の結果から、実用カプセル剤に関しては内容薬品の吸湿性に及ぼす光照射の影響は無視できるものと考えられる。製剤化した場合に光照射の影響がみかけ上発現しないのは、キャップとボディーの嵌合部からの水分の浸入や、これらの先端部および接合部における膜厚増加などに起因するものと思われる。

II. 溶解性

a) **フィルムの場合** 一般に硬カプセル剤のカプセルの崩壊性は比較的安定であり、崩壊時間は数分以内である¹²⁾とされているが、これは崩壊条件以外にカプセルの膜厚によっても影響を受けるであろう。そこでフィルムの膜厚による溶解時間の変化を検討し Fig. 4 の結果を得た。著者の実験条件下では膜厚と溶解時間は良好な直線関係を示しているが、両者は原点を通る正比例の関係にはなく、膜厚の小さい領域では大きい領域から予想されるよりも溶解速度が幾分促進されている。これは、測定原理上、膜が薄くなるほどフィルム強度に対する水圧の影響が大きくなり、結果的に溶解時間を短縮させるよう作用するためであろうと考えられる。このため、溶解時間に及ぼす光照射の影響を正確に把握できるように膜厚を一定に保って測定を行った。一例を Fig. 5 に示す。図内の各プロットをはさむ上下の線は標準誤差の区間幅を示している。溶解時間は照射1時間後にやや増加し、2時間後には更に延長するが、これ以上の照射に対しては溶解時間は平衡状態に入り、変化しない。これらの溶解時間についてt検定を行い統計的に比較したところ、照射前と照射1時間後については5%の有意水準でも平均値の間に有意差は認められなかったが、照射2時間後との比較においては1%の有意水準で差が認められた。したがって、溶解性に関しては光照射による減少効果は2時間後に現われるが、透湿性の場合とは異なり、これ以上の照射を受けても安定であるといえる。これは透湿性が静的な条件下で検討されたのに対して、溶解性については外力が関与する動的条件のもとで行われており、系がより複雑化しているために2時間以上の照射による物性変化がみかけ上隠蔽されたことによるものと推察される。

Fig. 4. Effect of Film Thickness on the Dissolution Time (mean values of six determinations $\pm$ S.E.) of Gelatin Films

Fig. 5. Effect of Exposure Time on the Dissolution Time (mean values of six determinations $\pm$ S.E.) of Gelatin Films

Film thickness: 131 μ m.

b) **カプセル剤の場合** II a) で述べたようにカプセルはその開口が比較的速く、内容薬剤のカプセルからの溶出速度は主として薬剤の溶解度、粒子径、添加物のほかに、顆粒の場合にはその造粒方法などの影響を受けて変化するが、本報では内容薬剤の製造法および充てん状態は一定に保たれているので、溶解速度はカプセルの開口状況によって支配され则认为られる。Fig. 6 に照射前と8時間照射後のカプセルを用いたインドメタシンの溶出実験の結果を示す。Fig. 6 から明らかなように8時間照射後においても溶出開始後15分には表示量に対して80%以上の溶出率を示し、NFの規格⁸⁾に適合する良好な溶出を示している。しかし溶出過程には両者の間

12) H.C. Lindenwald, *Pharm. Ind.*, **24**, 110 (1962).

Fig. 6. Effect of Exposure Time on the Dissolution Curves of Indomethacin Capsules (mean values of six determinations $\pm$ S.E.)

○: before exposure, ●: after 8-hr exposure.

Fig. 7. Semi-log Plots of Dissolution Profiles

○: before exposure, ●: after 8-hr exposure.

に差が認められたので、溶出性を定量化するために未溶出率の対数値を時間に対してプロットしたところ Fig. 7 のような直線関係が得られ、溶出現象はみかけの 1 次反応過程に従うことがわかった。

カプセル剤のように内容薬剤の溶出においてカプセルの開口に要する時間だけ lag time がある場合には、Fig. 7 の回帰直線は (5) 式に従うはずである。

$$\ln(100-C) = \ln 100 - k(t-t_D) \quad (5)$$

ここで C : 溶出率 [%]

k : 溶出速度定数 [min^{-1}]

t : 溶出時間 [min]

t_D : カプセルの開口時間 [min]

シングル・バスケット法による溶出条件下では t_D を実測することは困難であるが、(5) 式を用いれば計算によって求めることはできる。しかし、この場合でも溶出初期におけるデータのバラツキを考慮すれば、 t_D の信頼性はあまり期待できない。そこで本報ではカプセルの開口および崩壊速度を含めた総括溶出速度定数 $\bar{k}$ [min^{-1}] によって光照射の影響を検討することにした。この場合、Fig. 5 は (6) 式で回帰されるものとする。

$$\ln(100-C) = \ln 100 - \bar{k}t \quad (6)$$

溶出率 90% までのデータを用いて得られた $\bar{k}$ 、および (6) 式によって計算した 50% および 80% 溶出時間を

Fig. 8. Effect of Exposure Time on the Dissolution Rate Constants

Fig. 8 と Table III に示した。Fig. 8 から光照射の影響は照射 6 時間後までは認められないが、8 時間後に溶出速度を低下させるような形で発現していることが明らかである。フィルムにおいて 2 時間後に現われた溶解性の変化がカプセル剤の場合には 8 時間後まで遅延した原因については以下のような推測が可能であろう。すなわち、フィルムの場合には膜面に接する領域の溶出液は、定常状態では膜の回転と同方向の外側へ向かう渦流となって流動するため、膜面に対してはほぼ静止に近い状態にあるであろう。したがって、この時点における流体抵抗は回転開始時における場合よりもかなり低下するはずである。これに対して、シングル・バスケット法ではバスケットの上下運動に

TABLE III. Apparent Dissolution Rate Constants, t_{50} , and t_{80}

Irradiation time [hr]	0	1	2	4	6	8
k [min ⁻¹]	0.175	0.203	0.193	0.195	0.179	0.116
t_{50} [min] ^{a)}	3.96	3.42	3.60	3.56	3.87	5.37
t_{80} [min] ^{b)}	9.19	7.94	8.36	8.27	8.98	12.42

a) 50% dissolved, b) 80% dissolved.

伴う溶出液の乱流がカプセルにとってはフィルムの場合よりもはるかに苛酷な攪拌強度として与えられるために、Fig. 5 にみられた微妙な溶解性の変化が直接的に検出されないのである。攪拌強度は溶出液の水力学的条件に影響を与え、これが溶出特性を変動させる要因となる¹³⁾ ので、今回の溶出実験においてもバスケットの上下運動の振幅やストローク数をもっと減少させれば Fig. 5 により近い結果が得られるかも知れない。

以上の考察によってゼラチン膜への光照射は透湿性の低下をきたし、更に溶解性にも影響を及ぼしたが、これらの影響は系が複雑な実用カプセル剤では製剤物性には必ずしも敏感に反映しないことが判明した。紫外線照射量に関しては、着色の場合、^{5d)} 8時間の照射は蛍光灯照射下での保存¹⁴⁾ に換算すれば約48ヶ月分に相当する。したがって、通常の保存状態に保たれる限り、カプセル剤の吸湿と溶出性に及ぼす光の影響は無視できるといえる。

さて、光線によるゼラチンの変性についてはγ線の照射によってもゼラチンに硬化をきたし、崩壊時間の増加を引き起こすことが認められている。¹⁵⁾ この場合、その原因についてはゼラチンの2次構造が変化するためであろうとされており、更にゼラチン・フィルムのレオロジー的挙動については主としてゼラチンの分子鎖の結晶化度の変化と関連づけられている¹⁶⁾ が、現在のところ、フィルムおよびカプセルの微視的变化については機械的強度の変化も含めて未検討であり、詳細の解明については今後の研究に待たねばならない。

謝辞 インドメタシン原末をご分与いただいた山之内製薬株式会社、ならびにカプセルのご提供やゼラチン・フィルムの製造に際して種々ご便宜を計らっていただいたパーク・デービス株式会社に謝意を表します。更にカプセル剤の溶出試験に関して有益な助言をいただいた田辺製薬株式会社中央検査所の増川健二博士に感謝致します。

13) R.J. Withey, *J. Pharm. Pharmac.*, **23**, 573 (1971).14) 斉藤太郎, 薬剤学別冊, **36**, 3 (1976).15) R. Huttenrauch, *Pharmazie*, **26**, 506 (1971).16) R.A. Castello, J.E. Goyan, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 777 (1964).