

Title	顆粒剤の崩壊に関する研究
Author(s)	福田, 友昭
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28143
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 2 】

氏名・(本籍)	福 田 友 昭 ふく だ とも あき
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 437 号
学位授与の日付	昭和 38 年 6 月 25 日
学位授与の要件	薬学研究科 応用薬学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	顆粒剤の崩壊に関する研究 (主 査) (副 査)
論文審査委員	教授 青木 大 教授 川崎近太郎 教授 滝浦 潔

論 文 内 容 の 要 旨

顆粒剤は薬品粉末を粒状に製した固形製剤で、粒子の大きさおよび製剤の過程からみて、錠剤と散剤の中間に位置するものである。

顆粒剤はその剤型の特長および実用の上で多数の利点を有するので、最近一つの独立した剤型として重要視され、市販品も増加してきた。その結果1956年国民医薬品集にもパラアミノサリチル酸カルシウム顆粒が追補 2 で収載されるに至り、これに伴って公定書の基準を決定することが急がれるにいたった。

しかしながら、この剤型に近いものは錠剤製造の際の工程中間物としての顆粒しか知られていず、当時顆粒剤なる剤型に関する研究、文献は殆んど見るべきものがなかった。特に製剤学的にどのような条件を満足すべきものであるかということについての基本的な研究は全く発見し得ない状態であった。

著者はこのため、顆粒剤の基本的な性格や顆粒剤が独立した製剤として具備すべき条件に関して実験を行ない、顆粒剤と粉末との限界、粒度分布および粉末の混入率の影響、もろさ、崩壊性等について検討し、日本薬局方の製剤総則の原案作製に対する基礎資料を提起し、また製剤総則の一試案をも発表した。

本論文においては、著者は顆粒剤の諸性格の中で最も重要である崩壊に関して詳細なる実験と考察を行ない、新剤型としての顆粒剤の製造法に対する基本的な見解を求めようとした。

顆粒剤は機構的に見て粉末の集合した固型製剤であるから、このものが服用されてその主薬が所定の効果を発現するためには、二、三の例外を除いて速やかに崩壊することが必要である。

前述の如く顆粒剤はその剤型の大きさからいえば丁度錠剤と散剤の中間にあるため、錠剤を一般に作る場合の中間体である「顆粒」に近いものと判断されやすい。

ところで、錠剤は日本薬局方あるいは米国、英国薬局方に採用されている崩壊試験法の性格と試験装置の構造上から、大体その構成「顆粒」の大きさ以下になるまで分解すれば崩壊したとみなすことが多い。そのため、独立した製剤である顆粒剤も常に錠剤よりも当然短時間で崩壊するように考えられがちとな

る。

しかしながら、錠剤と顆粒剤ではつぎの点で崩壊の条件が異なる。すなわち、錠剤は圧縮の過程を経るのでその中の「顆粒」は一応扁平にひずんで、その構造が破壊された状態にあるため一旦錠剤が「顆粒」の大きさまで分解すればその後は比較的容易に崩壊するが多い。事実、崩壊ということを全く考慮しないで作られた顆粒剤、たとえばフェナセチンの粉末に何らの崩壊剤を加えないでデンプンノリとかアラビアゴム等を結合剤として作った顆粒剤は全く崩壊しない場合がある。

これらの諸点を考慮して著者は顆粒剤の崩壊に関する製剤学的研究を進めるために先ず、錠剤の崩壊試験法とは別個に顆粒剤の崩壊を規制し得る試験法を確立した。

ついでこの試験法により判定し得る崩壊度を指標として、顆粒剤の崩壊性に影響する種々の主薬と結合剤の組合せについて実験を行ない、顆粒剤の崩壊機構に考察を加えた。そしてさらにこれに基いて崩壊促進法について研究し、原料薬品の性質に応じてその製法上抛るべき手段に二、三の新しい知見を得ることができた。

〔Ⅰ〕崩壊試験法

第七改正日本薬局方の制定に当り内服用固型製剤全般についての崩壊試験法が採択され、京都大学の掛見喜一郎教授がその原案の作成に当られた。また、青木教授は第七改正版から新しく収載されることになった顆粒剤の製剤総則の原案を担当されたので著者はその原案作成に対する資料を提出した。その中の顆粒剤の崩壊試験法は掛見教授によって崩壊試験法原案中に加えられ、日本薬局方調査会製剤部会で種々検討ののち、試験法として設定されるに至ったものである。

著者は、顆粒剤の規格案において、その崩壊試験に J. P. VI に採用されている腸溶性製剤の試験器をそのまま準用し、これに適当な補助筒を附する方法を提案したが、第七局方の崩壊試験法にはこれに若干の改良を試み採用されることになった。

ここで用いる補助筒とは内径12mm、長さ20mmのプラスチック製の小円筒の上下に35 mesh のステンレス鋼の網を取りつけたもので、この中に試料となる顆粒剤を入れ、試験器バスケットのガラス管中に装填するものである。

この方法は顆粒剤の崩壊の終末点を明確に把握し得るものであって、種々の顆粒剤について検討した結果、本崩壊試験法は製剤上の管理特性の測定および公定書の規格としての試験法としてきわめて満足な再現性を示し一応目的を達したものと結論し得た。

〔Ⅱ〕崩壊に関する考察と崩壊促進法

(1) 水に不溶性^{*}の疎水性薬品の顆粒剤

水に不溶性でしかも疎水性の薬品のみで作られた顆粒剤はそのままでは崩壊時間は非常に長い。このものの製粒過程中に少量の MYS 40 (Polyoxyethylene monostearate), TL 10 (Polyoxyethylene sorbitan monolaurate), BC 10 mol (Polyoxyethylene cetyl ether) 等の非イオン性界面活性剤（以下活性剤と略す）を添加することにより崩壊時間を短縮することができた。

活性剤の添加方法はつぎに一例を示すように結合剤水溶液中に1%添加する方法が最も簡単で有効である。

e. g. Acacia 20g

Dist. water to make 100ml

この方法によると顆粒剤に対して約0.2~0.5%の活性剤を添加したことになる。

※ 本稿において表現の都合上用いた「不溶性」、「可溶性」等の字句は結論の部に示した範囲の溶解性を表わすこととする。

(2) 顆粒剤の water penetration speed

(1)において水に不溶性の疎水性薬品の顆粒剤について実験を行ない活性剤を添加すると崩壊時間が短縮されることを知ったが、この機構を解明する目的で顆粒剤の大型モデルを作りこのものについて水の penetration speed を測定することを試みた。

penetration speed の測定は、通常の大さの顆粒では一粒の大きさが小さくて不適當であるので直径 17 mm、厚さ 10 mm の円柱形のモデルを作り、この表面に試験液を入れた目盛付の毛細管を密着させる装置を作り、毛細管中から顆粒モデル中へ penetrate する試験液の量を時間軸に対して観測することにより行なった。

本実験によって活性剤の添加による崩壊時間の促進は顆粒剤中への水の penetration speed が著しく大きくなることによるものであることが実証できた。

(3) 水に不溶性の親水性薬品の顆粒剤

水に不溶性であるが親水性の表面を有する薬品のみで作られた顆粒剤は、その表面の性質上水の penetration はよいが、水をはさんで対向する粒子の間に界面張力に起因する引力が働くために崩壊が起り難い。しかし、著者はこのものの製粒過程に適當な疎水性物質を添加することによって崩壊を促進させることを可能にした。これは顆粒剤を構成している系の内部に親水面と疎水面の対向する部分を作り、水が penetrate した際に粒子の分離を起り易くするためである。この際、疎水性物質の添加量が過剰になると顆粒剤粒子の間に水が penetrate できなくなるので、崩壊時間はかえって長くなる。

(4) 水溶性薬品の顆粒剤

水に易溶性の薬品で作られた顆粒剤は、顆粒剤粒子の表面からの溶解速度が非常に速いので、通常の顆粒剤では崩壊促進の手段を必要としない。

つぎに、水溶性であるがとくに水に溶けにくい薬品で作られた顆粒剤については、医薬品として作用される一般の有機薬品では、水に対する溶解性が低くなるに従って、その表面が疎水性になるため、このものの崩壊時間は水に不溶性の疎水性薬品と挙動が似てくる。すなわち、そのままでは崩壊時間が長い、活性剤の添加により崩壊時間を短縮し得た。

〔Ⅲ〕 溶解顆粒剤

つぎに著者は、元來顆粒剤はそのままの形で内服されることを前提としたものであったが、最近本剤を水、白湯等に溶解させてから服用せしめるようにしたもので市販されるに至ったことに鑑み、このように溶解させてから使用する顆粒剤をとくに「溶解顆粒剤」として分別することを提案した。この理由は、溶解顆粒剤は水を入れたコップなどに投入して顆粒剤粒子が溶解するまで攪拌してから服用するものである、非常に速やかに溶解することが必要であり、当然その製剤方法および評価方法について、一般顆粒剤とは同一に論じ得ないことを確認したからである。

(1) 溶解時間の評価

溶解顆粒剤の「溶解に要する時間」の評価方法として前述の崩壊試験法を流用することはつぎの理由で不適當である。これは、崩壊試験法は溶解顆粒剤をコップ中で攪拌して溶解させる場合に比して、①攪拌条件がよいこと、②顆粒剤の量に比して試験液の量が多いこと、③ 35 mesh の網目を通過すれば崩壊したものと見做していること、および④試験液の温度が高いこと等のためである。

このため著者は崩壊試験法とは別に溶解顆粒剤の溶解に要する時間（溶解時間と略す）の評価方法を考案した。

方法の概略をつぎに示す。「100 ml のビーカーに試験液50 ml を入れたものに試料1.0 g を入れ、特定の形状の攪拌板で攪拌し顆粒剤が完全に溶解するまでの時間を測定する。試験液は原則として25° の精製水を用い攪拌板の回転数は180 r.p.m. とする。

(2) 溶解の機構と溶解促進法

溶解顆粒剤の溶解過程は試験液中で顆粒剤粒子がそれを構成しているものとの粉末にまでバラバラに分解してから個々の粉末が溶消する場合と、顆粒剤粒子の分解は起らずに表面から徐々に分解する場合とがあり、前者は後者に比して急速にその表面積が増大するので溶解時間は非常に速いことを認めた。

したがって、溶解の促進法としては第一に試験液中で速やかに構成粉末にまで分解させるようにすること、また第二には見掛けの溶解速度の大きい原料粉末を使用することが必要である。第一の目的のためには結合剤の選択が必要であり、また適当な疎水性薬品の添加が有効であることを明らかにした。第二の目的に対しては原料粉末の粒子の大きさの小さいことが望ましいことを確認し得た。

一般にデンプンノリ、ゼラチン等の冷水に不溶性の結合剤は溶解時間が長く、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルローズ・ナトリウム、メチルセルローズ等の冷水に可溶性のものが適當である。

〔Ⅳ〕 結 論

顆粒剤および溶解顆粒剤を総括して、原料薬品を水に対する性質から四つの型に分類した場合、その崩壊性および崩壊促進法の影響を次表のごとく示すことができる。

原料薬品の性質		顆粒剤の崩壊性			
水に対する溶解性	水に対する表面性質	未処置	促進処置		
			活性剤の添加	一部疎水化	
不溶性	疎水性	遅	有効	無効	
	親水性	遅	無効	有効	
可溶性	易溶性	速	無効	有効	
	難溶性	遅	有効	無効	

ただし、上表における溶解性の表現方法はつぎの通りである。

表現方法		薬品 1g を溶解させるに 要する水の量 (ml), 25°
不溶性		大 約 1000 以上
可溶性	易溶性	大 約 50 以下
	難溶性	大 約 100~1000

論文の審査結果の要旨

著者はその参考論文において顆粒剤の基本的性格及び独立した製剤として具備すべき条件 に関して実験を行ない、顆粒剤の粉末との限界、粒度分布および粉末混合率の影響、もろさ、崩壊性について薬剤学的検討を加え、日本薬局方の製剤総則原案作成に対する基礎資料を与えている。

本論文に於いては著者の考案に基く崩壊試験装置を製剤上の管理特性の測定に利用するため、先づ顆粒剤の崩壊時間を本装置の35メッシュ網を通過するまでの時間として測定するときこれを計量値として取り扱ひ得ることを明らかにした。

本論文の主体たる顆粒剤の崩壊機構の解明と崩壊促進法の研究に於いては、著者は顆粒剤を構成する粉末薬品を、その溶解性並びにその粉末表面の疎水性及び親水性に従って分類して研究を進め以下の成績を得ることに成功した。即ち水に可溶性の薬品で作られた顆粒剤は概して崩壊時間が短い、水に不溶性ないしは難溶性の薬品で作られた顆粒剤は非常に崩壊時間が長くなることを知った。しかし、顆粒剤を構成する粉末と結合剤の系の水に対する性質を変化させるためにこれに数種の界面活性剤を添加し崩壊性との関係を研究し、疎水性の粉末表面を有する薬品で構成された顆粒剤では活性剤の添加がその崩壊時間の短縮に役立つことを明らかにした。

この機構の説明には著者は顆粒モデルの water penetration speed 測定法を考案し、その機構の理論的説明に対する裏付けの資料を得た。またこの解釈に基いて、水に不溶性ないしは難溶性の薬品でその粉末表面が親水性の薬品からなる顆粒剤の崩壊性促進のためには、原料薬品粉末の表面を或程度加工して疎水性化すると良好となることを実証した。

また著者は顆粒剤の特種形として溶解顆粒剤を区別して考察すべきことを提案し、この種の顆粒剤の溶解性促進のためには結合剤の選択及び原料粉末粒子の大きさに特に留意すべきことを実験的に明らかにし同種製剤の製法中とすべき手段に大きな根拠を与えた。

以上を要するに本論文は参考論文も考慮に入れて顆粒剤の崩壊機構及び崩壊促進について、はじめて基本的な解明を行ない、今後の顆粒剤の研究に有力な手がかりを与えるとともに、未だ経験的範囲を出なかつた顆粒剤の製法に理論的根拠を与えたものであって薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。