

Title	炭酸カルシウム懸濁製剤の製剤学的研究
Author(s)	福地, 坦
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/29982
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名・(本籍)	ふく 福	ち 地	ひろし 坦
学位の種類	薬	学	博 士
学位記番号	第	2019	号
学位授与の日付	昭和45年3月30日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
学位論文題目	炭酸カルシウム懸濁製剤の製剤学的研究		
論文審査委員	(主査) 教授 滝浦 潔	(副査) 教授 三浦 喜温	教授 柘井雅一郎 教授 上原喜八郎

論 文 内 容 の 要 旨

序 論

懸濁製剤は固体医薬品を液体分散媒中に分散させた懸濁系からなる流動性製剤である。実用面では皮膚、粘膜面に適用される外用製剤として古くから使用され、また主薬の持効性を期待する意味で注射剤としたり、あるいは粉末状態では服用困難な薬物を服用しやすいものとする目的で内用液剤として繁用されている。しかしながら、懸濁系の物理化学的性質を支配する因子は複雑である。従って懸濁製剤は製剤学上未解決な問題が多い剤型といえる。

懸濁製剤の製剤学的特性には、分散相および分散媒の物理化学的性質、分散相の凝集等の因子が独立して関与するものでなく、各因子の総合されたものが懸濁製剤の流動性に関与し、更にその製剤学的特性を支配する。医薬品製剤の分野のみならず、窯業、製菓、塗料、染料、印刷等の領域においても、より完全な懸濁製剤開発への努力がはらわれている。しかし、それらの研究は主として分散相の沈降、caking 再分散性等の個々の性質を界面化学的立場から解明しようとする試みが多く、懸濁製剤の製剤学的特性に直接関与する流動性についての研究は未開拓の分野とされてきた。懸濁製剤の流動性はこの他に、懸濁製剤の実用面における、例えば服用したり分注を行なう場合の取扱いやすさ、注射針のような細管中での流動が容易であるような流動特性外用製剤として用いたときの患部での“のび”等の性質を直接支配する。したがって懸濁製剤の製剤学的特性を解明し、これを実際面に応用するには、レオロジー的立場から検討される懸濁製剤の流動性の解明が重要な課題となる。また製剤学的には、製剤に際して取扱いやすい原料および方法によって製剤しうる、いわゆる easy handling の問題および患者に不快感を与えるような色、匂い、感触等をできるだけさける、製品の pharmaceutical elegance の問題の解決も要求される。これら pharmaceutical elegance, easy handling の問題に関しては多分に感覚的要素が組

みこまれるために、製品の官能検査とレオロジー的測定値との関連性の追求も必要である。本研究は懸濁剤の基礎的研究として炭酸カルシウムを油性分散媒中に懸濁した系について、懸濁剤が製剤学的にレオロジー的な条件をどのように満足すべきものであるか、また製剤に際してまたは製品として感覚的に“よい”と判定されたものとレオロジー的測定値との関連性はどのようなものであるかという問題を解明し実製剤に応用する目的で行なったものである。本研究では官能検査を行なう必要があるので官能検査が容易に行える外用懸濁剤を対象とした。また懸濁系内における化学変化が懸濁剤の流動性に影響を与えることをおそれて、分散媒に外用製剤として繁用される数種の油性分散媒を、また分散相には粒度分布が比較的一定したものが入手しうる炭酸カルシウムを用いた。

第1章 炭酸カルシウム懸濁剤の構造粘性

懸濁剤の分散媒には重質流動パラフィン (MO-350)、軽質流動パラフィン (MO-70)、isopropyl myristate (IPM)、acetylated lanolin alcohol (AC)、olive oil の計5種を用いた。これ等分散媒の流動曲線を $31^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ で 29.3sec^{-1} から 265sec^{-1} の間の剪断速度で測定するといずれもニュートン性流動を示すことがわかった。分散相には粒度分布の異なる3種の炭酸カルシウムを用いた。粒度分布巾および粒度は $\text{CaCO}_3\text{-NZ}$ 、 $\text{CaCO}_3\text{-S}$ 、 $\text{CaCO}_3\text{-400}$ の順に細かく、比表面積は大きくなる。これ等炭酸カルシウム分散相の濃度が 20, 30, 40, 50% w/w になるように各分散媒に懸濁させて懸濁剤を調製し流動曲線を測定した。炭酸カルシウム懸濁剤の流動曲線は、分散媒、分散相および分散相濃度のちがいで、ニュートン性流動、偽塑性流動、降伏値をもった偽塑性流動および逆チキソトロピー流動の4種に区分し得ることがわかった。逆チキソトロピー流動はまた Rheopexy, Rheoxotropy ともいわれ、医薬品の分野において他に報告されている例としては Magnesia magma U, S, P, にその例をみるのみである。A. W. Porter 等は非ニュートン流動を示す物質の流動曲線に対する式を提出している。懸濁剤の流動性の変動は、与えた剪断力による懸濁剤の内部構造の変化に起因するものと考え、この式を用いて炭酸カルシウム懸濁剤の構造粘性指数を求めると懸濁剤の流動性の変動が構造粘性指数の大きさに従ってレオロジー的に体系化し得ることが明らかとなった。また分散相に使用した粉体の粒度分布が懸濁剤の構造粘性指数に与える影響は、粒度分布巾が狭く、比表面積の大きいものほど、分散相濃度の増加に伴う構造粘性指数の増大が顕著であることがわかった。

第2章 炭酸カルシウム粒子の濡れと構造粘性

粘性懸濁剤の構造粘性は懸濁剤の内部構造の形成、すなわち分散相・分散媒間の相互作用にもとづく flocculation の形成に起因する。

分散相・分散媒間の相互作用にもとづく、flocculation の形成は主として分散相・分散媒間の親和性によって支配される。分散相・分散媒間の親和力は分散媒の分散相粒子に対する付着張力で示されるが、付着張力は粉体の濡れに直接関係するので、分散相・分散媒間の親和性を分散媒による炭酸カルシウム粉末の濡れの観点から検討した。粉体の濡れの測定は浸透速度法によった。分散相・分散媒間の親和性は浸透速度法による濡れの測定から得られる affinity value によ

って示すことができる。Affinity value は炭酸カルシウム懸濁製剤の構造粘性指数と平行関係にあることがあきらかとなった。また濡れの測定の補助的手段として、炭酸カルシウム粉末の分散媒に対する吸油量の測定も行なったが、これらの結果から炭酸カルシウム粉末に対して濡れの程度の低い分散媒では、その懸濁製剤の構造粘性指数は大きくなり、炭酸カルシウム粉末をよく濡らす分散媒では、その懸濁製剤はニュートン性流動を示すことがわかった。従って分散相・分散媒の違いによる炭酸カルシウム懸濁製剤の流動性の変化は、主として分散媒による分散相粒子の濡れの差にもとづくものと結論づけられた。

第3章 分散相としての炭酸カルシウムの凝集と構造粘性

懸濁製剤の流動性は、与えられた剪断力の方向に対する懸濁製剤の内部構造の抵抗によって定まる。従ってその流動性を検討するためには分散媒による分散相の flocculation の度合を知る必要がある。また分散粒子に固定化され分散相粒子と同一行動をとると考えられる分散媒容積分による影響をも考慮に入れる必要がある。この意味で炭酸カルシウム懸濁製剤における分散相の flocculation の度合および分散相粒子への分散媒の固定化液量を求めて、それらと懸濁製剤の構造粘性との関連性を検討した。分散相の flocculation の度合は懸濁製剤の最終沈降容積、再分散性の点から検討してニュートン性流動を示す懸濁製剤ではその度合が低く、非ニュートン性流動を示す懸濁製剤ではその度合が高いことが認められた。また懸濁製剤の粘度式として与えられた Robinson 式の K を用いて flocculation の度合を定量的に示しうることがあきらかとなった。すなわちニュートン流動を示す懸濁製剤では分散相の容積分率に関係なく K が 4 を示し、非ニュートン性流動を示す懸濁製剤では K が 4 より大きく構造粘性の増大とともに大きくなる。この方法によって懸濁製剤の flocculation の度合を定量的に知ることが可能であり、製剤学上懸濁製剤の性状、安定性等を知るための有用な一つの方法である。

Robinson 式の他の一つのパラメーター S は分散相粒子への分散媒の固定化液量に関係すると考えられる。分散相粒子への固定化液量を求める理論式を導き、実験的に求めた S の値を導入して分散相粒子への固定化液量を求めると、ニュートン性流動懸濁製剤では、分散相粒子の比表面積平均粒子径に対する固定化液層の厚さが 10% 以下であり、非ニュートン性流動を示す懸濁製剤ではこの値が大きくなり、しかも構造粘性指数の増大と平行関係にあることが明らかとなった。このことから懸濁製剤の構造粘性は分散相粒子への分散媒固定化液に起因する分散相の有効固体分容積の増加によっても影響をうけることがわかった。

第4章 懸濁製剤の構造粘性と製剤学的評価

医薬品の pharmaceutical elegance, easy handling の主因となる医薬品製剤の物理的性質をし、得られた値と、製剤および使用に際して経験的に“よい”と感じたものとの関連性を定量的測定に求めることは製剤学上の一つの課題である。

この意味で、懸濁製剤の pharmaceutical elegance, easy handling に関する評価を官能検査によって求めた。その結果とレオロジー的手法による懸濁製剤の物理的測定値との関連性を検討した。pharmaceutical elegance と物理的測定値との関連性は、外用製剤としては好ましくない

といわれる懸濁製剤の“ざらつき”をとりあげ、これに関する官能検査と構造粘性との関連性を検討した。Easy handling と物理的測定値との関連性は、可塑性懸濁製剤の製剤時における取扱いやすさに関する官能検査と物理的測定値との関連性を検討した。半固型の可塑性懸濁製剤をえらんだのは、この製剤を調製および使用する場合、その取扱いやすさがレオロジカルな性質に著明に支配され、液状懸濁製剤よりも製剤学的に解明すべき問題が多いためである。懸濁製剤の“ざらつき”と物理的測定値との関連性については、懸濁製剤の構造粘性指数が大きくなると“ざらつき”は感知されやすくなり、逆に、ニュートン性流動を示す懸濁製剤では“ざらつき”が感知されにくいことがあきらかとなった。このことは分散相・分散媒間の親和性の高い懸濁製剤では“ざらつき”が感知しにくく、親和性の低い懸濁製剤では“ざらつき”を感知しやすいことを示す。また懸濁製剤の見かけ粘度が高いと、ある程度“ざらつき”が感知されにくくなることがわかった。

Easy handling に関する官能検査と物理的測定値との関連性は、製品の塑性粘度がある程度高くても“ずりチキソトロピー”が大であれば感覚的に取扱いやすく、降伏値は 2000 dyne/cm^2 (25°) 以下であることが望ましいと結論づけられた。

このような、感覚的に“よい”と判定したものの要素と物理的測定値との関連性を普遍化することは、より理想的な剤型の設計を行なう上に大きく寄与するものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

油性懸濁製剤の流動性を表わす指標として構造粘性係数 (N) をえらび、濡れ、吸油量、凝集性、沈降容積、再分散性等懸濁製剤の重要な性質と N との関係を追究し、さらに半固体状懸濁製剤について“ざらつき度”の官能テストを実施し、N 値の小さい製剤がざらつき小さく、降伏値小さく、thixotropy 大なる軟膏が取扱い易い感触をもつことを明かにして、人が主観的に良しと判定する要素と客観的な物理的性質との関連性を確かめ、剤型設計上の判定基準の設定を提唱している。

本論文は製剤学の未開拓の分野に研究をすすめ、重要な知見を得たものであって、薬学博士の学位論文としての価値があることを認める。