

氏名	金 山 明 夫
	かな やま あき お
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 89 号
学位授与の日付	昭 和 46 年 1 月 23 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	医 薬 品 容 器 の 透 湿 に 関 す る 研 究
論文調査委員	(主 査) 教 授 掛 見 喜 一 郎 教 授 岡 田 寿 太 郎 教 授 中 垣 正 幸

論 文 内 容 の 要 旨

固形製剤の安定性に影響する主要因の一つとして吸湿があり、製剤は何らかの容器内に保存されるから、容器の防湿性は製剤の安定性と密接な関係がある。しかし、容器の透湿度の定量的な評価例は少なく、透湿度と内容物の吸湿との関係、あるいは継続的な吸湿があるときの内容物の安定性などは明らかにされていない。そこで、著者は容器または包装の透湿性と内容物の吸湿との関係について検討を行ない、さらに容器内で吸湿する過程における製剤の経時的変化について検討を加え、容器と製剤の安定性との関係について新知見を得ることができた。

I 容器の透湿性と内容物の吸湿

まず、容器または包装を透湿性材料が主体のものと非透湿性材料が主体のものと大別して透湿要因と透湿機構を解析し、プラスチック材料の透湿の温度依存性、湿度依存性、および細孔の影響などを明らかにした。また、非透湿性材料が主体の容器についても、透湿は部品間の細孔または隙間よりもシール材料などの透湿性材料の層を通る透湿が主体となることを認めた。

ついで、容器内の製剤の吸湿と容器の透湿度との関係を調査した。水分変化により水蒸気圧がほとんど変化しない水溶性薬剤では、吸湿速度も一定で容器の透湿係数と容器内外の水蒸気圧勾配に比例する。ところが、水分吸着性の薬剤では吸湿にともなって水蒸気圧が上昇し、吸湿速度は吸湿と共に変化する。後者の場合の吸湿速度式を考察し、実験により式の妥当性を確認して種々の透湿度の容器内における吸湿量の予測方法を明らかにした。

II 各種容器の実用防湿度

容器または包装の防湿性は通常防湿度の絶対値で比較されているが、内容物の量によって透湿による影響が異なる。そこで、容器内容物の単位重量当たりの透湿度を基準に防湿性を比較評価することを目的として、容器内の湿分拡散と容器の収容重量について調査を行なった。

まず、容器内空間および錠剤層の湿分拡散抵抗を調査した結果、外部からの湿分侵入に対する容器の拡

散抵抗に比べ、容器内の拡散抵抗は無視できることがわかった。つぎに、多数の実用容器類について収容重量と容器内容積との関係を調査し、推計学的に内容積から収容重量が推定できることを確かめた。

これらの結果に基づき、収容重量あるいは容器内容積からの推定値を容器の透湿度で除した値の1/100を実用防湿度と定めた。これは最も吸湿性の強い内容物が容器内で40℃、RH90%において1%吸湿するまでの日数に相当する。多数の透湿度測定データから多種多様な容器の実用防湿度を比較評価した結果、材料または形態により防湿度の格付が可能であり、プラスチックフィルムを主構成材料とする単位包装の防湿度はガラスびん類に比しいちじるしく劣り、フィルムの防湿性をよくしてもその差は埋め難く、両面共にアルミニウム箔を使用するか、高防湿性の外包容器と二重の包装形態とする必要がある。また、プラスチック製のびんではポリスチロールの防湿性が劣り、高密度ポリエチレン製またはポリプロピレン製とすればガラスびんに近い実用防湿度となることがわかった。

Ⅲ 粉末製剤の吸湿と分解、変色

容器の防湿性は容器内の製剤が吸湿によって受ける影響を防止することで製剤学的な意義があり、製剤の安定性と水分または吸湿との関係を基盤として容器の選択を行なう必要がある。

そこで、トウモロコシデンプンで2倍散とした10種類の粉末製剤について分解、変色に対する保存時の温度と湿度条件の影響を調査した。5段階の温度および湿度条件に無包装で保存し、経時的な残存率変化と変色度を調査した結果、分解と変色では水分の影響のしかたが異なることがわかった。残存率の経時的低下は吸湿により固化または潮解を生じた場合のみに見られ、吸湿しただけでは長時間後も残存率が低下しない。いっぽう、変色では残存率低下に附随して発生する外、残存率変化とは無関係に吸湿とかかわりなく高温条件下で変色する薬剤と、温度と吸湿の双方に大きく影響される薬剤があり、後者の見掛けの変色速度と吸湿量との関係は連続的であり、限界的な水分は認められなかった。

以上のような吸湿の影響を容器による安定化の観点から考察した。その結果、分解の場合は固化または潮解を生じない最高水分を限界水分と考え、容器により吸湿量をこの限界値以下に保持すれば分解を防止できる。ところが、水分と変色速度との間に連続的な関係のある場合は吸湿途上のわずかな吸湿によっても影響され限界的な水分値は定められず、吸湿により水分が連続的に変化して行く過程における変色について反応速度論的な解析が必要である。10種の粉末製剤の実験結果から、この解析のためにアスコルビン酸の変色が代表的なモデルとして適切であることがわかった。

Ⅳ 容器の防湿度と内容物の安定性との関係

まず、吸湿過程における変色について考察を行ない、吸湿速度と変色速度の式から吸湿過程における変色速度式を得た。つぎに、アスコルビン酸2倍散について変色速度と水分との関係を調査し、30~50℃の範囲では温度にかかわりなく、見掛け上水分の4.1次反応で変色することを見出した。さらに、アスコルビン酸2倍散を4種の透湿係数既知の容器内で吸湿させて経時的な変色度を測定し、吸湿過程における変色の理論式の妥当性を調査した。その結果、計算値は実測値によく一致し、内容物の吸湿速度と反応速度から任意の容器内における吸湿過程の変色が予測できることを確認した。

これらの結果に基づき、一定の限界変色度を想定してその変色度に達するまでの保存可能日数と容器の実用防湿度との関係を調査した。その結果、実用防湿度の非常に小さいプラスチックフィルムによる単位

包装などではほとんど安定化効果はなく、中程度の実用防湿度では保存可能日数は容器の実用防湿度の対数に比例し、安定化のためには実用防湿度を大幅に高める必要がある。また、実用防湿度が約400を越えると容器の影響がなくなり、製剤の安定性は初期水分と保存時の温度のみに依存することが明らかになった。したがって、実用防湿度が約400以下の容器を使用する場合に透湿の影響を考慮する必要があり、その際は保存可能日数を吸湿過程の反応速度式から予測して適切な容器を選択する方法が最も適当である。

以上著者は、固形製剤の保存時の安定性と容器の防湿性との関係を明らかにし、製剤学上製剤の安定化の問題に寄与し得たと考える。

論文審査の結果の要旨

医薬品容器は固形製剤の安定性や品質保全に極めて重要な影響があるに拘らず容器の透湿に関する研究は極めて少ない。著者は容器の透湿要因と透湿機構を検討し、透湿の主要因は材質本体または部分的に使用される透湿性材料の層を通して起こることを認め、防湿容器の改良と容器の吸湿量を予測する方法を明らかにした。

その結果多数の実用容器について収容重量と内容積の関係から、実用防湿度を考案した。実用防湿度の数値は40度、RH80%において内容物が容器内で1%吸湿するに要する日数を意味し、従来防湿容器として用いられているガラスビンのような気密容器では400以上の高い数値を示すに対し、透湿性のプラスチックフィルムを主材料とする包装形態の場合は10以下で防湿効果はなく、これに防湿加工を施してもその向上はほとんど望み得ない。両面金属箔を使用するか、高防湿性の外包容器に防湿剤を加え二重包装形態をとる必要があり、透湿度の低い高密度ポリエチレン、ポリプロピレンを用いるに従い実用防湿度は向上し、巻締罐やガラスビンに近づくことを明らかにした。

この観点から吸湿し易い薬品の吸湿による分解や変色の関係を詳細に検討した結果、実用防湿度の小さい容器ではほとんど安定効果がなく、中程度の容器では保存可能日数の予測ができ、実用防湿度400以上の容器では透湿の影響を認めず、製剤の安定性は製剤の初期水分量と保存温度に依存することを明らかにした。

容器の透湿要因を明らかにし防湿性の合理的な評価方法を考案し容器の防湿度と容器内容物の安定性の関係を明確にし、製剤の安定化を目的とする包装方法を確立した。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。