

氏名	諏訪 要 す わ かなめ
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第208号
学位授与の日付	昭和54年3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	錠剤の衝撃強度に関する研究

(主査)  
論文調査委員 教授 岡田壽太郎 教授 中垣正幸 教授 宇野豊三

### 論文内容の要旨

錠剤は単位化された成型投与剤型であるため、製造されたのち服用されるまでその形状は保持されねばならず、錠剤の強度は品質保証のうえで重要な製剤特性の一つである。しかし、錠剤の強度は大きいほど良いというものでなく、期待される薬効を最大限に発揮させるため、崩壊性や溶出性との関連で決められるべきものであり、そのため、より適切な錠剤の強度の評価法が望まれている。

錠剤の強度は、一般的には、静的破壊強度である硬度や摩耗強度である摩損度で評価されているが、錠剤が実際に受ける支配的な機械的負荷としては、静的なものより衝撃的なものが多く、錠剤の強度も動的な評価を行う必要がある。錠剤の強度に関する理論的な研究は、過去多くの研究者によりさまざまな角度から取り上げられているが、それらのほとんどは静的条件で取り扱ったものであり、衝撃的条件で取り扱った研究はきわめて少ない。

著者は、より実際に近い適切な錠剤の強度評価を行うことを目的として、錠剤の強度を、1) 衝撃圧裂強度および衝撃曲げ強度、2) 衝撃衝突強度、および3) 衝撃荷重強度の各面から検討を行った。また、実用面への応用として、錠剤の衝撃強度を糖衣錠製造工程における錠剤の強度評価およびガラス瓶内における錠剤集合体としての強度評価へ適用した。

#### (1) 衝撃圧裂強度および衝撃曲げ強度

振り子衝撃試験機を使用して、平型錠の衝撃圧裂強度および衝撃曲げ強度を検討した。まず、衝撃試験により平型錠直径方向に圧裂破錠および曲げ破錠を起こさせ、錠剤の50%が破錠する50%破錠衝撃力を求めた。つぎに、弾性論から導いた Fell らの圧裂抗張力の式および David らの曲げ抗張力の式の静的負荷に代えて衝撃負荷(50%破錠衝撃力)を入れ、衝撃圧裂抗張力および衝撃曲げ抗張力を求め、錠剤の衝撃強度を考察した。

衝撃法で求めた抗張力と静的法で求めた抗張力とを比較した結果、圧裂試験においては、衝撃法は静的法とほぼ同じ傾向の値を示したが、曲げ試験においては、衝撃法と静的法の評価は様相を異にし、静的法は衝撃法に比べて錠剤厚みの影響を受けることがわかった。

## (2) 衝撃衝突強度

直径軸を含む垂直平面で切断した半截錠による錠剤の衝撃試験、および、実用試験として錠剤の落下試験を行い、錠剤の衝撃衝突強度の検討を行った。半截錠での衝撃試験の結果から、50%破錠衝突衝撃推定値  $\hat{G}_{50}$  が得られ、 $\hat{G}_{50}$  により錠剤の衝撃衝突強度の評価が可能であることがわかった。また、錠剤の落下試験における反復落下回数と累積破錠率との関係はワイブル確率紙でのプロットで良い直線性を示すことを知った。ワイブル確率紙上の直線から得られる平均破錠落下回数 MTBF の対数と  $\hat{G}_{50}$  との間には直線関係がみられ、MTBF および  $\hat{G}_{50}$  はともに錠剤の衝撃強度の適切な尺度となるものであることがわかった。糖衣錠の衝撃衝突強度は糖層の脆性強度に支配されるもので、静的破壊強度である硬度とは異質のものであることが  $\hat{G}_{50}$  による評価により確認できた。 $\hat{G}_{50}$  は硬度とは逆に、糖衣錠よりプロテクティブコーティング錠で大きい値を示し、実際の衝突のケースでみられる傾向と一致するものであった。

## (3) 衝撃荷重強度

Konsistometer を使用して、平型錠の衝撃荷重強度の検討を行った。衝撃荷重強度を50%破錠衝撃力  $F_{50}$  で求め、50%破錠静荷重  $L_{50}$  と比較するとともに、錠剤の衝撃時の変形を力学的に考察した。 $L_{50}$  は  $F_{50}$  の5~6倍の値を示したが、 $F_{50}$  および  $L_{50}$  の値と硬度との間には比例関係がみられ、 $F_{50}$  および  $L_{50}$  は硬度と同種の圧縮破壊強度を示すものであることがわかった。

一方、錠剤の変形特性から求めた限界蓄積エネルギー  $W_{E0}$  は錠剤の種類により異なる比例定数で硬度と比例関係を示した。破錠変形量および破錠変形仕事量の大きい結晶セルロース錠は乳糖一でんぷん錠より大きい  $W_{E0}$  の値を示し、荷重衝撃に対して強度が大きいことがわかった。

## (4) 衝撃試験の実用面への応用

はじめに、衝撃衝突強度を糖衣錠製造工程における錠剤の強度評価へ適用した。糖衣錠製造工程の各段階における強度評価を50%破錠衝突衝撃推定値  $\hat{G}_{50}$  で行い、糖衣錠強度の改良検討を行った。すなわち、糖衣錠強度に対する素錠プロテクティブコーティング基剤、下掛けコーティングの増量、糖衣後の高分子による補強コーティングなどの影響をしらべた。その結果、下掛けコーティング増量には  $\hat{G}_{50}$  の最大値がみられること、高分子による補強コーティングによる  $\hat{G}_{50}$  が著しく大きくなることなどがわかり、糖衣錠製造改良の新しい着眼点を見出すことができた。

つぎに、錠剤を充填したガラス瓶に衝撃が加わった場合のガラス瓶内の衝撃値分布をしらべた。ガラス瓶内では、与えられた衝撃以上の衝撃値が共振あるいは錠剤のはね上がり現象により生じることを知った。また、ガラス瓶内の錠剤の集合体としての衝撃強度を破錠率から求めた結果、集合体としての衝撃強度は錠剤個々の試験から求めた衝撃抗張力と比例するものであった。これらの結果から、ガラス瓶などの緩衝包装設計に衝撃試験を利用し得るものであることが示唆された。

以上の研究の結果、錠剤の強度を衝撃強度として評価することにより、より適切な錠剤の品質確保が可能となり、製剤学および包装技術の分野にいささかの貢献ができたと考える。

## 論文審査の結果の要旨

医薬品の最頻投与型は錠剤であるが、本剤は製造工程、流通工程、調剤作業を通じて、患者の服用時に

到るまで、その形状を保持せねばならない。すなわち十分な強度が要望されるのであるが、同時に崩壊性・溶出性が適当であることを要する。

本論文は、打錠から服用に到る間に、錠剤に加えられる荷重を分類して、衝撃圧裂力、衝撃曲げ力、衝突衝撃力、などとし、各衝撃荷重の測定方法を考案し、それらを用いて錠剤の衝突強度を測定した。その結果を静的荷重時の強度と比較して、

(Ⅰ)静的硬度と衝撃抗張力とは直線相関を有する、

(Ⅱ)錠剤厚は静的抗張力に関係するが、衝撃抗張力には無関係である、  
ことなどを明らかにした。

また錠剤落下による亀裂発生に抗する強度は、静的硬度とは無関係であり、むしろ表面加工、たとえばプロテクティブコーティングが有効と判明した。

なお錠剤がその容器ごと落下する場合に相当する衝撃荷重は、容器の底部より、容器の中央部で最大値をとることを見出した。

これらの結果から、糖衣錠製造工程の技術改良ならびに緩衝包装設計への指針を与えた。

以上の成果は製剤学分野において、知見を加えたものというべく、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。