

氏名	西村憲治 にしむらけんじ
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第215号
学位授与の日付	昭和54年5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	湿式造粒品の成分均一性に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 岡田壽太郎 教授 瀬崎 仁 教授 宇野豊三

論文内容の要旨

医薬品製剤の有効性および安全性にとって不可欠の要件は、単位製剤中に主剤が正確に含有されていることである。これを管理する試験として、従来より平均含量試験ならびに重量偏差試験が規定されている。

しかし、固形製剤の如き不均一系製剤の含量変動は、単位製剤の重量変動に加えて、種々の他の要因による変動の和で表わされ、これら要因の中で、特に造粒品の含量変動が、これを用いて得られる錠剤等の含量均一性に大きな影響を及ぼすことが指摘されている。さらに、湿式造粒品の含量変動は、造粒品を構成する成分組成が、造粒品の粒子径に依存して変動することにあるとされているが、変動要因に関する明確な知見が得られているとは言い難い。

以上の状況から、著者は、湿式造粒過程に生起する造粒品粒子径別含量変動要因について、系統的、かつ機構的に解明し、造粒品の含量均一性向上のための基礎的知見、ならびに造粒条件を明らかにする目的で本研究を実施し、下記の結論を得た。

1. 湿式造粒品の粒子径別成分分布

(1) 液状水の移動の小さい凍結乾燥品においても成分組成は、造粒品粒子径とともに変動する。従って、含量変動を与える主な造粒素過程は、乾燥過程ではなく、狭義の湿式造粒過程にあることを確認した。

(2) 担体となる賦形剤、添加剤の諸物性が、成分分布に及ぼす影響について比較検討した結果、担体粒子径が一定の場合、造粒品粒子径が小さい程、着目成分とした色素含量が低く、担体粒子径に一致する造粒品粒子径で最低値が得られた。また、粒子径の異なる担体を用いて得られる各造粒品の粒子径と色素含量の関係は、各造粒品に特異的な挙動を示したが、粒子径の代わりに、造粒品と担体粒子の容積比で基準化した尺度を用いるとほぼ同一の分布を示すことを認めた。

(3) 未粉碎および粉碎ガラス玉を担体として、形状の影響について検討した結果、比表面積の大きい粉碎ガラス玉において色素含量変動が小さく、各種の空隙率を異にする白糖を担体とする時、空隙率の大きい担体における程、含量変動が小さく、さらに高吸水能性を示す結晶セルロース等を担体とする時、含量変動は、ほとんど認められなかった。以上の実験事実から、着目成分の担体粒子間への付着量と、担体粒

子内、または表面への付着量との量比が、造粒品の粒子径別成分分布を支配する要因であると考えた。

以上の結果より、造粒品の成分均一性向上の観点から、望ましい担体粒子として、1) 粒子径を小さくすること、2) 比表面の大きい粒子を用いること、3) 空隙を有する粒子を用いること等を挙げることができる。

(4) 乳糖またはガラス玉のいずれの担体系においても、結合剤の添加量の増加は、色素含量変動を増大させ、また結合剤粘度の上昇は、含量の均一化に有効であった。

以上の結果を基に、湿式造粒品の粒子径別成分分布に関するモデル式を提案し、実験値との対応をみた結果、両者は傾向的にほぼ一致することを確認した。

(5) 着目成分の物性の影響について検討した結果、以下の実験事実が得られた。結合剤に対する溶解性を比較すると、溶解し易い成分の含量変動は、溶解し難い成分の変動に比して大であった。また水系結合剤を用いる時、親水性成分の含量変動は、疎水性成分の変動に比して大きく、さらに疎水性成分のぬれを改善することにより、変動が増大した。また、着目成分の粒子径が担体粒子径に比して大きい場合、着目成分粒子に一致する造粒品粒子径で最大濃度が得られた。

2. 造粒効率の向上を目的とした造粒条件

(1) モデル的に得られた造粒品の粒子径変動と、造粒品系の含量変動に関する実験、および粗粒の破碎整粒時の整粒品の粒子径による含量変動に関する実験結果から、粒子径分布の巾を小さくする、すなわち造粒効率を高めることが、成分均一性の向上に有用であることが確認された。

(2) 破碎造粒における造粒効率向上のための一つの方策は、整粒時における過粉碎の防止であり、そのためには、1次造粒品強度と団塊強度の比を大きくすることが有用であった。この強度比に影響する因子として、結合剤添加量、添加剤の影響等につき検討した結果、造粒効率を最大とする結合剤の至適添加量領域のあることを認めた。この領域は、結合剤が造粒品内空隙をほぼ飽和し、造粒品表面に過剰の液層が存在しない状態に相当する。また結晶セルロースの添加が、造粒効率の向上に有用であった。

(3) 流動層造粒における造粒効率の支配要因は、結合剤噴霧液滴径と、造粒時の層内含水量であることを明らかにした。

(イ) 結合剤の添加速度が、乾燥能力に比して小さい「乾燥造粒」においては、いずれの液滴径においても、粒子成長速度は、結合剤添加量に対してほぼ1次式に従うことが認められ、また、大きな液滴径ほど速やかな成長速度を示した。また、各液滴径に対応する限界造粒品粒子径の存在を認めた。従って、「乾燥造粒」においては、液滴径の制御が造粒効率の向上に重要であると結論した。

(ロ) 造粒が湿潤状態で進行する「湿潤造粒」においては、結合剤の噴霧液滴径に加えて、層内湿潤度の制御が重要であることを明らかにした。

以上の研究結果は、造粒品の成分均一性、および造粒品を径で製剤化される各種固形製剤の成分均一性の向上に有用な基礎的知見を与えたものとする。

論文審査の結果の要旨

医薬品は、最近専ら単位製剤として投与され、その一つずつが主薬を正確に含有していることが重要で

ある。局方規定では、含量に若干の変動が許容されているにせよ、生産者として含量の正確を期すべきは申すまでもないことである。

含量変動は単位製剤（例えば錠剤）の重量変動に加えて、その素材である顆粒の含量変動の影響を受ける。

著者は、顆粒中の主薬含量に着目し、まずこの変動の原因が、乾燥工程にあるのではなく、造粒工程に存することを確かめた。

ついで造粒品について粒子径別に含量を調べた結果、大粒子径の方が小粒子径のものより、含量が高いことを見出した。そしてその原因は、賦形剤粒子表面への主薬の付着量と同粒子間隙への包含量との量比に基づくもので、多くの粒子が集合した大粒子にあっては、間隙包含量が多いため、粒子中含量が高いと推論し、これを理論的・実験的に証明した。

この結果に基づき、顆粒調製用結合剤の選択、さらには均一径粒子調製のための造粒工程の改善など、均一含量製剤生産の指針を与えた。

以上の成果は、製剤学領域において、新知見を加えたものといえる。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値があるものと認める。