

氏名	武田豊彦 たけだ とよひこ
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第236号
学位授与の日付	昭和55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	糖衣層の透湿性、透気性に関する研究

論文調査委員 (主査) 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

糖衣錠の剤形を選択する主目的の一つは、糖衣層により水分子、酸素分子を遮断して内部の薬剤の加水分解、酸化分解を抑制することである。したがって糖衣層のこれら遮断機能、換言すれば透湿性、透気性を正確に認識し、これら遮断機能と薬剤の安定性との関係を正確に把握することは、糖衣層の品質設計に際し極めて重要なことである。

しかるにこの糖衣層の透気に関しては、経験的知見以外に全く研究報告がなく、また透湿に関しては、糖衣錠の乾燥減量速度から、その透湿性を評価した報告がみられるにすぎず、糖衣層の透湿性を正確に評価するに至っていない。したがってまた、糖衣層の透湿性、透気性と薬剤の安定性との関係を定量的に検討した報告もみられない。

以上から著者は、まず糖衣層を構成する各層の透湿性、透気性、さらに各層の透湿性、透気性に影響する製造上の要因を検討し、ついで透湿、透気の機構を考察した。つぎに糖衣層の透湿性、透気性と薬剤の安定性との関係を検討し、これらから糖衣層形成による薬剤安定化の効果を考察し、以下の結論を得た。

なお一般に、糖衣層は subcoating 層 (SU 層)、smoothing 層 (SM 層)、coloring 層 (C 層)、finishing 層 (F 層)、polishing 層 (P 層) からなるが、F 層、P 層は通常極めて薄く、かつ糖衣層表面を一樣に被覆しておらず、層としての取り扱いが不可能なため、研究対象から除外し、以下前3者からなる層を糖衣層とした。

1. 糖衣層の透湿性、透気性

- (1) 円形平板状の糖衣層をつくり、重量法により透湿量を、熱伝導度法により透気量を測定した。
- (2) 糖衣各層の透湿係数 (K_{H_2O})、透気係数 (K_{O_2}) は、いずれも SU 層 > SM 層 > C 層の順になり、とくに C 層の両係数の他の 2 層からの差が大きく、 K_{O_2} でこの差がいちじるしい。
- (3) 糖衣各層の透湿性、透気性は、添加剤の種類、添加率、 Σ 糖結晶粒子径などによって変化するが、両透過性の各層内での差に比較し、各層間の差の方が明らかに大きい。
- (4) C 層の透湿性、透気性は、結合剤添加率が小さくなるほど、ともに低下する。

- (5) C層のシ₃糖結晶粒子径が大きくなるほど、透湿性は低下し、透気性は増大する。
- (6) SU層、SM層およびC層からなる糖衣層全体の K_{H_2O} 、 K_{O_2} はともに、市販の水溶性フィルムコーティング剤のそれらよりかなり小さい。しかも通常フィルムコーティング剤の被覆厚さは糖衣層に比較しかなり薄いので、透湿性、透気性の糖衣層との差はいちぢるしくなる。
- (7) 糖衣層の透湿過程ならびに透湿と同一機構による糖衣層の吸・脱湿過程につき、Fickの拡散方程式の解を適用して解析した結果、いずれの過程でもFickの拡散機構が成立する条件が満たされた。
- (8) しかしながら、一般の高分子物質の場合と異なり糖衣層では、非常定状態での透湿過程の水分子の拡散係数と、吸・脱湿過程のその大きさが異なる。これは糖衣層での水分子の移行が、シ₃糖および親水性高分子物質の飽和溶液が形成されている不均一な大きさの結晶粒子間隙で行なわれ、両過程での水分子の移行速度が相違することに起因する。
- (9) C層で、シ₃糖結晶粒子径が一定で、結合剤添加率が減少するほど、水分子の溶解度係数(S)と透湿過程の定常状態の拡散係数(D_p)がともに小さくなる。また結合剤添加率が一定で、シ₃糖結晶粒子径が増大するほど、 D_p は変化せずSが小さくなる。したがっていずれの場合も、Sと D_p の積である透湿係数が小さくなる。
- (10) 糖衣層の透気性を律するC層の最大および平均細孔直径は、透過気体の酸素分子の直径の143倍、26倍であるが、この分子の37℃、1気圧での平均自由行程の1/5、1/29である。したがってC層での酸素分子の透過は、分子流(またはクヌッセン流)の機構に従うといえる。
- (11) C層で、シ₃糖結晶粒子径が一定で、結合剤添加率が減少するほどおよび結合剤添加率が一定で、シ₃糖結晶粒子径が減少するほど、透気性が低下するのは、いずれの場合もシ₃糖結晶粒子の単位表面積当りの結合剤量が減少して、結晶粒子間隙が小さくなることによる。

2. 糖衣層の透湿性、透気性と薬剤の安定性

- (1) 硫酸銅の微量を添加した裸錠中のアスコルビン酸の安定性は、雰囲気湿度と酸素含有率が增大するほど低下し、このとき湿度が増大するほど酸素含有率の影響がいちぢるしい。
- (2) 上述の裸錠を糖衣錠として、37℃、R.H. 75%の空气中に保存するとき、
- (イ) 21日後のアスコルビン酸含有率(94%)は、裸錠のそれ(46%)にくらべかなり大きい。また前者の値は、裸錠を同一温度の比較的低湿度(R.H. 52~59%)および低酸素含有率(0~4%)の雰囲気に保存した場合の値に近似する。
- (ロ) 糖衣層の透湿に由来する中心錠の水分の増分は、21日後0.7%で、このとき糖衣錠内部の相対湿度は当初の30%から65%に上昇するが、外部にくらべ内部は比較的低湿度に保たれる。また実測透湿量は、上述の K_{H_2O} を用いた計算値とよく一致する。
- (ハ) 糖衣錠内部の酸素ガスは、糖衣工程中アスコルビン酸により消費され、内部の酸素含有率は当初から1.7%で、空気のもの(21.2%)より小さく、21日後1.3%になる。一方糖衣層の透気性は吸湿するといちぢるしく低下する。また上述の裸錠に窒素ガス中で糖衣を施し、この無酸素糖衣錠を同一温度・湿度の空気および窒素ガス中に保存するとき、アスコルビン酸含有率の低下率に差がなく、アスコルビン酸の安定性に外部の酸素ガスは関与しない。すなわち加温、加湿下に保存された糖衣錠内部へ

の酸素ガスの透過は阻止され、内部は低酸素状態に保持される。

(二) 21日後のアスコルビン酸含有率が、裸錠のそれにくらべかなり大きいのは、以上の(ロ), (イ), 特に(ハ)の低酸素状態にあることの寄与による。

以上の成果は、製剤学の領域において、特に糖衣層の品質設計および製造上の諸問題に対し、いささかの寄与をなし得たものとする。

論文審査の結果の要旨

本論文は、錠剤における糖衣の役割りと効果を明らかにして、糖衣層設計の根拠を考究したものである。糖衣層を内側よりSU層、SM層、C層(着色層)に分けて考え、通常用いられる厚さの比で作成した糖衣層について、各層毎の透湿性・透気性を測定した結果、

(1) 透湿(水蒸気の浸入)に対する抵抗は、3層ともほぼ等しく、3層を合わせると、フィルムコーティングの約50倍の遮断効果があること、

(2) 透気(酸素の浸入)に対する抵抗は、専らC層に存し、フィルムコーティングの約100倍の遮断効果があること、

が明らかとなった。そこで最も重要なC層について、その構成要因の影響を調べた結果、結合剤ゼラチン添加率(0.2~1.6%)の小さい方が、透湿・透気抵抗ともに大きく、使用したショ糖結晶粒子径(1.6~2.9 μ)の小さい方が、透気抵抗は大きく、透湿抵抗は小さい、

ことが判明した。このような結果を与える機構について研究し、Fickの拡散機構・分子流機構であることを確かめた。

次に、酸化され易い主薬アスコルビン酸を含む錠剤について、裸錠と糖衣錠とを37℃、R.H. 75%中に保存して比較すると、21日後のアスコルビン酸含量が、裸錠では46%に減少しているのに比し、糖衣錠では94%が残存した。保存条件を種々変えて検討した結果、このような差違は糖衣錠において、内部が低酸素状態に保持されることが、決定的な原因と考えられることを明らかにした。

以上の成果は、製剤学領域において、特に糖衣層作成上の問題に対して貢献するところがあり、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものとする。