

氏 名	池 上 佳 彦
	いけ がみ よし ひこ
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 19 号
学位授与の日付	昭 和 40 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	造粒工程における粒度と結合剤の研究

論文調査委員 (主 査) 教授 掛見喜一郎 教授 中垣正幸 教授 岡田寿太郎

論 文 内 容 の 要 旨

錠剤や顆粒剤のような製剤では、これらを用いる場合、その硬度や崩壊性が投与効果におよぼす主要な因子となる。しかるに錠剤の硬度や崩壊性は用いた顆粒によって定まり、顆粒は主として粒子相互の接触状態、言い換えれば粒子間の接触点の数および接触面積と接触点における結合の強度とによって決定される。顆粒の母体となる粉体粒子自体のもつ性質の影響は前者において強くあらわれ、製粒に用いる結合剤は後者の結合強度を支配する。

そこで著者は錠剤や顆粒剤の硬度、崩壊などに影響する第一の因子として原料粉体の粒度をとりあげ、同時にこれに関連して結合剤の効果を検討し、造粒工程、すなわち製粒、製錠工程における新知見を得ることができた。

I 粉体・結合剤系の流動学的性質

先づ粉体・結合剤系練合物の製粒機からの流動性を解析するにあたり、抵抗線歪計を用い、円筒顆粒機による流出量と流出圧力の関係から流動性におよぼす粉体粒度の影響を求めた。

その結果、結合剤の種類および量を一定とした場合、粒度は流動性に著しい影響をあたえ、粒度の大きいほど流動性のよいことを認めた。つぎに結合剤を含む溶液と粒子界面との間の濡れを考慮し、結合剤の流動性におよぼす効果をしらべた。その結果、練合物の流動性は結合剤溶液と粉体間の親和性、すなわち結合剤溶液による粉体の濡れの速度によって変化し、この速度の遅い方が練合物の流動性は大となることが明らかとなった。

II 顆粒の密度および強度に影響をおよぼす諸要因

顆粒中における粉体粒子の接触状態は練合物の一定流出量を得るのに必要な製粒機からの流出圧力の大小によって影響される。すなわち、粉体粒度が小さいほど一定流出量を得るには大なる流出圧力を必要とした。従って顆粒中での粒子接触状態は密となり、この結果顆粒自体の密度は大となった。また結合剤溶液の界面化学的性質との関連性については、溶液の表面張力が大きいほど粒子接触状態は密となり、顆粒

の密度と用いた結合剤溶液の表面張力の間には比例的相関関係を認めた。

顆粒の密度と強度の間には、用いた各結合剤系についてそれぞれ比例関係が成立することを認め、したがって結合剤の粒子間結合強度におよぼす影響は定量的に表示できることが明らかとなった。

乾燥温度の影響についても検討を加えた結果、乾燥温度が低いほど、顆粒中の粒子接触状態は密で、強度は大きくなる事実を明らかにした。

これらのことから粉体の粒度、あるいは結合剤の表面張力、乾燥温度を考慮することにより、顆粒の任意の密度、強度を得ることの出来ることが明らかとなった。

Ⅲ 顆粒の崩壊におよぼす諸要因

ついで著者は顆粒剤の崩壊性と粒子接触状態の関係を検討するため、粒度あるいは結合剤溶液の表面張力をそれぞれ変化して粒子接触状態のことなる顆粒を作り、顆粒の密度と崩壊時間の関係をしらべた。その結果、粒子接触状態が密になるほど、すなわち顆粒の密度が大になるほど崩壊は遅く、崩壊時間と顆粒の密度の間に比例関係が存在することを認めた。しかし粒子接触状態の相違が粒度に起因する場合と、結合剤溶液の表面張力による場合ではその影響に著しい差が認められた。密度の変化量に対する崩壊の時間的变化は、顆粒の密度の変化が粒度に起因するときには著しく変化するが、表面張力に起因するときにはその変化の小さいことが明らかとなった。

Ⅳ 錠剤の性質と顆粒の性質との関連性

著者は錠剤の密度、硬度、崩壊性におよぼす顆粒の性質の影響を検討し、これより顆粒の性質と錠剤の性質との関連性を求めた。錠剤の密度は成形時の打錠圧力以外に、製錠に使用する顆粒の密度、強度によって大きく影響されることを見出し、これらの定量的関係を明らかにした。

次に錠剤の硬度については、これを粉体の粒度、結合剤の接着力、錠剤の空隙率の関数として表わすことができた。またこの結果から、粉体粒度を小さくして顆粒中の粒子接触状態を密にし、強度を大きくすれば、同一空隙率のものでは錠剤の硬度は著しく大きくなる。結合剤溶液の硬度におよぼす影響は顆粒の場合とことなり、表面張力の変化によって顆粒の強度を大としても製錠した場合にはその硬度への影響は全く消失し、さきの粒度の影響が支配的因子となる。

次に錠剤の崩壊性については製粒に用いた粉体の粒度が著しく影響し、粒度に依存する強度の大きい顆粒ほど、これを用いて製した錠剤の崩壊性は遅くなることを認めた。なお、この影響は顆粒剤の崩壊性についても同じ傾向を示した。

Ⅴ 製錠への応用

まず単味錠7例、複合錠3例について原料粉体の粒度の効果を硬度および崩壊性に応用した。その結果、いずれの例においても粒度を小さくすることにより、錠剤の硬度は大となり、崩壊時間を延長させた。さらにそのうちの数例について粒度と結合剤を種々の組合せを変えてその影響をしらべた結果、相反する性質が調和され、硬度が大きく崩壊の速い錠剤を得ることができた。したがって粉体粒度と結合剤の組合せにより任意の硬度、崩壊性をもつ錠剤の得られることが明らかとなった。

以上著者は造粒工程における粉体粒度の影響を接着剤との関連性において明らかにし、顆粒剤、錠剤などの製剤化に対し基礎的に寄与ををなし得たものとする。

論文審査の結果の要旨

錠剤顆粒剤は、現在最も繁用されている剤型であるが、その硬度と崩壊性は投与効果に著るしく影響を与える因子である。これらの関連を明らかにする目的で本研究を行った。

まず原料粉体の粒度を第1の因子として採り上げ、結合剤の影響を溶液の界面化学的性質と粉体粒子間の結合強度に分けて検討を加えた。即ち製粒工程における粉体—結合剤溶液系の流動性におよぼす粉体粒度の影響、顆粒の密度強度に及ぼす粉体粒度の影響を定量的に求め、同時に結合剤についても同様の検討を加えた。その結果密度強度は原料粉体の相互接触状態即ち接触点の数、接触面積、粒子間の接触点の結合強度により定まり、崩壊性は結合剤の性質に大きく支配されることを見出した。

更に顆粒の性質と錠剤の性質の関連性を求め、この両者の関係を定量的に示し、錠剤に及ぼす粉体粒度の影響およびその効果を明らかにした。以上の知見に基いて種々の医薬品に応用した結果、粉体粒度あるいは粒度と結合剤の組合せを考慮することにより任意の硬度、崩壊性を示す顆粒剤、錠剤が容易に製造出来ることを立証した。これは製剤学の進歩に貢献するところ大なるものがある。

本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。