

氏 名（本籍）	伊 東 明 彦（東京都）
学 位 の 種 類	博士（薬学）
学 位 記 番 号	乙 第65号
学位授与年月日	平成6年3月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当者
学位論文の題名	割線入り錠剤の分割性に及ぼす製剤学的要因の研究

論文審査委員	主 査	教 授	永 井 恒 司
	副 査	教 授	大 沢 敬 子
	副 査	教 授	高 橋 浩

論 文 内 容 の 要 旨

錠剤は、（1）1錠中に薬剤を一定量含有し、1個の計量単位となり取り扱い易い。（2）保存、携帯および服用が簡便である。（3）服用量が正確に調節できる。（4）配合変化が少ない。（5）特殊な剤皮を施すことにより治療の目的に合わせた薬効の発現が期待できる。などの利点から現在最も利用されている剤形である。錠剤の中には服用量を調節する目的で分割線を施した、いわゆる、割線入り錠剤があり、錠剤の約30%，裸錠では約60%の割合を占めている。そして、薬剤師あるいは患者自身によってかなりの頻度で分割されるが、通常の実作では必ずしも均一に分割できるとはいえず、投与量の変動を生じて、錠剤の持つ投与量を正確に調節できるという利点を失うことになる。また、分割投与される錠剤には強心薬、糖尿病薬など薬理活性の高い成分を含有する場合も多く、錠剤の均一な分割性を保証することは重要な課題であるといえる。一方、現在まで錠剤の硬度および摩損度などの機械的強度、崩壊性、溶出性などに関する研究は多数報告されているが、錠剤の分割性に関する製剤学的な報告はほとんど例を見ない。

以上の見地から本研究は、割線入り錠剤の分割性（分割重量の変動および分割強度）と錠剤の製造における種々の製剤学的要因との関係について検討したものである。

本論文は4章からなり、各章の目的および結果を以下に要約する。

第1章では割線入り錠剤の分割性に及ぼす打錠用粉体の物理的性質の影響を明らかにするために単一成分系および混合成分系粉体を用いて検討を行った。

分割性は単一成分系粉体では粉体の種類、そして混合成分系粉体では添加物の種類および混合量によって異なることがわかった。また、結晶セルロースの添加は分割強度が大きくなるものの分割重量の変動の改善には有効であった。

単一成分系粉体の場合、分割性の違いは粉体の圧密過程の相違として現れ、ほぼ一様に圧密が進行する粉体が分割重量の変動は小さく、分割強度は大きくなる傾向を示した。しかし、混合成分系粉体の場合、圧密過程の相違として現れなかった。また、粉体の力学的特性値と分割性の関係を検討した結果、単一成分系粉体の場合、分割性と付着応力 C と川北のタッピング圧縮式の定数 a の比 C/a との間に直線関係が得られ、 C/a が小さくなるほど分割重量の変動は小さく、分割強度は大きくなることが明らかとなった。このとき C/a は単位初期空隙率あたりの粒子の移動抵抗を表わし、錠剤の内部構造と深く関わり、 C/a が小さくなるほど密で均一な内部構造に近づくものと推測された。

混合成分系粉体では単一成分系における関係は適用できず、添加物の物理的性質の違いによって混合系毎に直線関係の得られた力学的特性値は異なった。しかし、いずれの場合も密で均一な充填構造を形成し易いほど分割重量の変動は小さく、分割強度は大きくなることが示唆された。

以上の結果より分割性と粉体の物理的性質の関係において分割重量の変動の小さな錠剤ほど分割強度が大きくなるため割線入り錠剤の製造においては両特性値間に適度のバランスをとることが必要であると思われた。

第2章では数種の単一成分系粉体を用いて錠剤の製造における圧縮過程での圧縮停滞時間が分割性に及ぼす影響について検討した。

錠剤の分割重量の変動に及ぼす影響は粉体の圧縮充填性および圧密過程によって異なるが、分割重量の変動が最小となる圧縮停滞時間が存在した。しかし、比較的成形性がよく、均一な圧力伝達性を有する粉体では圧縮停滞時間の影響

はみられないものと思われた。そして、分割重量の変動が最小となる圧縮停滞時間は圧縮圧によって変化し、低い圧縮圧では長く、圧縮圧が高くなると短くなる傾向を示した。以上のことから圧縮停滞時間の影響は動圧縮過程で造られる圧縮充填構造が重要な要因で、粉体の物理的性質および圧縮圧によって圧縮停滞時間を選択する必要があると考えられた。また、錠剤の分割強度については圧縮停滞時間の影響はほとんど認められなかった。

第 3 章では圧縮による密度偏差が生じ易い片面圧縮法により割線入り錠剤を製する時、非平面の杵位置が分割性に及ぼす影響を湿式顆粒打錠法および直接打錠法について検討した。

各打錠法とも非平面を上杵にした時、分割重量の変動は小さくなる傾向を示した。これは杵位置の相違による圧縮圧の伝達傾向の違いによるもので非平面を上杵にした時、割線のある中央部に圧縮圧がより良く伝達され、より均一な内部構造に近づくためであると考えられた。分割強度については直接打錠法の場合、杵位置の影響は認められなかった。しかし、湿式顆粒打錠法の場合、非平面を上杵とした時、分割強度は大きくなる傾向を示した。

第 4 章では割線入り錠剤の割線の形態として割線の幅に着目し、また、その分割方法も含め、物理的性質の異なる混合粉体を用いて分割性に及ぼす影響について検討を行った。割線の幅は直径に対して 7.6 (I 型)、45.5 (II 型) および 100% (III 型)、分割方法は割線を閉じる方向に分割 (A 法)、割線を開く方向に分割 (B 法) および錠剤を平面において割線を開く方向に分割 (C 法) とし、I および II 型の錠剤は A 法と B 法間、III 型の錠剤は A、B および C 法間の比較を行った。

I 型の錠剤ではその内部構造に関係なく B 法が分割重量の変動を小さくした。しかし、II および III 型の錠剤では内部構造が、密で均一であれば分割方向の影響を受けないが、不均一な錠剤では A 法が分割重量の変動を小さくした。

III 型の錠剤において B 法と C 法を比較すると内部構造に関係なく C 法が分割重量の変動を小さくした。また、A 法と C 法の比較では密で均一な内部構造を

有する錠剤はC法で、不均一な錠剤はA法で分割重量の変動は小さくなった。錠剤の分割強度は割線の幅および分割方法にそれほど影響されないものと思われた。

以上のことから錠剤の割線の幅および内部構造によって分割方法を選択する必要のあることが示唆された。そして、C法は簡便で分割し易い方法であると考えられる。したがってより密で均一な内部構造を形成し易い粉体を用いてⅢ型の錠剤を製すればC法が適用でき、分割し易く、分割重量の変動の小さな割線入り錠剤となることがわかった。

以上の研究結果より割線入り錠剤の分割性は製錠用の粉体の物理的性質、製造条件および割線の形態によって影響されることが明らかとなった。そのため割線入り錠剤を製造する場合、これらの点を考慮して製剤設計する必要があると考えられる。製錠用の粉体および製造条件の面からは均一な分割性と分割のし易さは相反する、すなわち、均一な分割性を示す錠剤ほど分割強度が大きくなるという傾向にあり、適度なバランスをとる必要がある。しかし、この問題は割線の形態を考慮し、それに合った分割方法を選択することによって解決できるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究では錠剤中の主薬の服用量を調節する目的で繁用されている割線入り錠剤の分割性につき、主に均一な分割性の改善を目的として錠剤の製造における種々の製剤学的要因に関する検討を行い、以下の結論を得ている。

- (1) 分割性と粉体の物理的性質の関係において分割重量の変動の小さな錠剤ほど分割強度が大きくなるため割線入り錠剤の製造において両特性値間に適度のバランスをとることが必要である。
- (2) 錠剤の製造における圧縮過程での圧縮停滞時間が分割性に及ぼす影響について検討した結果、分割重量の変動が最小となる圧縮停滞時間が存在した、圧縮停滞時間の影響は動圧縮過程で造られる圧縮充填構造が重要な要因であると考えられ、また、錠剤の分割強度については圧縮停滞時間の影響はほとんど認められなかった。
- (3) 片面圧縮法により割線入り錠剤を製する時、非平面の杵位置が分割性に及ぼす影響を検討した結果、非平面を上杵にした時、分割重量の変動は小さく、強度は大きくなる傾向を示した。これは杵位置の相違による圧縮圧の伝達傾向の違いによると考えられた。
- (4) 割線の幅は直径に対して 7.6% (Ⅰ型)、45.5% (Ⅱ型) および 100% (Ⅲ型)、分割方法は割線を閉じる方向に分割 (A法)、割線を開く方向に分割 (B法) および錠剤を平面において割線を開く方向に分割 (C法) とし、割線の幅および分割方法が分割性に及ぼす影響を検討した。その結果、割線の幅および内部構造によって分割方法を選択する必要がある、分割強度は割線の幅および分割方法にそれほど影響されないものと思われた。そして、C法は簡便で分割し易い方法であると考えられる。したがって、より密で均一な内部構造を形成し易い粉体を用いてⅢ型の錠剤を製すればC法が適用でき、分割し易く、分割重量の変動の小さな割線入り錠剤となることがわかった。

以上より割線入り錠剤の分割性は製錠用の粉体の物理的性質、製造条件および割線の形態によって影響されることが明らかとなった。そのため割線入り錠剤を製造する場合、これらの点を考慮して製剤設計する必要があると考えられた。製錠用の粉体および製造

条件の面からは、均一な分割性を示す錠剤ほど分割強度が大きくなるという傾向にあり、適度なバランスをとる必要があると考えられた。しかし、この問題は割線の形態を考慮し、それに合った分割方法を選択することによって解決できる、という結論に達した。

上述のように本論の内容は、従来、研究者によって取り上げられたことのない問題を解明し、多くの有用な知見を示している。この点で独創性が高い。表現方法にも問題はない。よって博士の学位論文に値すると判定した。