高分子と医薬品との相互作用 (第5報¹⁾) 橋かけ高分子電解質による錠剤の崩壊機構²⁾

平田五一

田辺製薬株式会社製剤研究所³⁾

Interaction of Drugs with Polymers. V.¹⁾ On the Mechanism of Tablet Disintegration by Crosslinked Polyelectrolytes²⁾

GOICHI HIRATA

Pharmaceutical Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.³⁾

(Received June 7, 1969)

In order to examine the application of tablets of polyelectrolytes, crosslinked with divinylbenzene to a low degree, to disintegration agent, two kinds of materials with different degree of swelling, crosslinked polyacrylic acid and crosslinked polymethacrylic acid, were selected and their disintegration behavior was examined from the point of swelling and fluidity, in the disintegration of valnoctamide tablet, which is extremely difficult to disintegrate, in water, and in the presence of inorganic salts or *dl*-methylephedrine hydrochloride.

Valnoctamide tablet added with crosslinked polyelectrolyte underwent more rapid disintegration than the control tablet, and the logarithm of disintegration time approximately decreased with increasing velocity of swelling in water. In the system with small degree of swelling, such as in the presence of a neutral salt, disintegration was found to be dependent on the product of swelling velocity and degree of equilibrium swelling was also found that such tablets underwent disintegration by the liberation of the constituent component particles from the surface of swollen tablets by a relatively small shearing force.

近年、錠剤の崩壊剤としてでんぷん、ヒドロキシでんぷん、カルボキシメチルセルロースなどが汎用されているが、これらの高分子による錠剤の崩壊機構として、従来膨潤⁴⁾、湿潤熱⁵⁾、濡れの難易⁶⁾、表面張力⁷⁾、毛管現象⁸⁾などいろいろの説があり、いまだにはっきりした結論は得られていない。

著者は橋かけ高分子電解質の mechanochemical な性質による錠剤の崩壊機構を明らかにするため、崩壊性の極めて悪い valnoctamide 錠を選び、崩壊剤としてジビニルベンゼンで低度に橋かけしたポリアクリル酸ナトリウムとポリメタクリル酸ナトリウムを用いて、純水中および中性塩水溶液中における崩壊挙動を錠剤の膨潤過程より検討した。また未成形の錠剤成分が水を吸収した場合における流動性と崩壊との関係についても合わせ検討を行なったので、これらの実験結果について報告する。

実験の部

実験試料 Valnoctamide (VA): mp 114°, 真比重 0.968⁹⁾, 粒径 53 μ 以下の微粉末を使用。

橋かけポリアクリル酸ナトリウム (Cross. PAA): 第4報¹⁾ で用いた試料を 53 μ 以下に粉碎して使用。純水

1) 第4報: 田中信夫, 平田五一, 内海 勇, 薬誌, **89**, 1576 (1969).

2) 日本薬学会近畿支部総会, 1967年11月.

3) Location: *Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.*

4) E.W. Martin, E.F. Cook (eds), "Remington's Practice of Pharmacy," 12th ed., Mack Publishing Co., Easton, 1961, p. 447; J.B. Ward, A. Trachtenberg, *Drug Cosmetic Ind.*, **91**, 35 (1962); N.R. Patel, R.E. Hopponen, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 1065 (1966).

5) 松丸秀夫, 薬誌, **79**, 63 (1959); *idem, ibid.*, **79**, 64 (1959).

6) 松丸秀夫, 薬誌, **79**, 66 (1959).

7) 松丸秀夫, 薬誌, **79**, 854 (1959).

8) L.C. Curlin, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **44**, 16 (1955).

9) Beckman 空気比較式比重計で測定.

中における容積増加は約 2600 倍, 真比重 1.571.¹⁰⁾

橋かけポリメタクリル酸ナトリウム (Cross. PMA): メタクリル酸 20 g, MeOH 10 g, 55% ジビニルベンゼン 0.05 ml, 過酸化ベンゾイル 0.2 g を N_2 下 45° で 24 hr 重合. 生成したポリマーを MeOH で膨潤させ, 大量の MeOH 中に 1 カ月間浸漬し, その間を MeOH 数回取り替えた. これをアセトンで脱膨潤して, 60° にて減圧乾燥. 得られたポリマー 0.5N NaOH をに浸漬して, ナトリウム塩に変えた後, MeOH で洗浄し, 60° で減圧乾燥. つぎに塊状の乾燥ポリマーを 53 μ 以下に粉碎して試料とした. 純水中での容積増加は約 260 倍, 真比重 1.436.¹⁰⁾

錠剤の圧縮成形 橋かけ高分子電解質 $a\%$, VA (98- a)%, ステアリン酸マグネシウム 2% を混合して, 100 mg を精秤. 6 mm 径 flat surface を用い, Autograph IS-5000 (島津製作所製) により 25 mm/min の速度で圧縮成形を行なった.

崩壊時間の測定 J.P. VII の崩壊試験法によって行なった.

膨潤度の測定 第 4 報¹⁾ に準じ 37° で測定.

粘度と引張りせん断力の測定 試料調製——純水または NaCl 水溶液に Cross. PAA, VA, ステアリン酸マグネシウムを分散して, 30 日間熟成を行なったペースト状の膨潤物を試料とした. 測定にあたって分散のしかた, 熟成などについて詳しい吟味を行っていないが, 試料の調製は同じ条件で行なった.

粘度の測定——MacMichael 粘度計 (離合社製) を用いて, 25° にて測定.

引張りせん断力の測定——円柱状一面せん断法で行なった. このせん断法は上下せん断箱の上部せん断箱をずらし, 下部せん断箱に加わるせん断力を Autograph IS-5000 で測定するものである (測定条件: せん断面の直径 10.0 cm, 上部せん断箱内のペースト層の高さ 2.0 cm, せん断速度 0.5 mm/min, 測定温度 25°). なお, 測定は上部せん断箱内のペースト層に垂直荷重を加えて, 5 min 後に行なった.

結果および考察

水中における錠剤の膨潤と崩壊

崩壊剤として Cross. PAA と Cross. PMA を用い, 354 kg/cm² の打錠圧で圧縮成形した錠剤の崩壊時間とポリマー含量との関係は, Fig. 1 に示すような極小値を有する上方に凹の曲線となり, 最適ポリマー含量が存在する. 最適ポリマー含量は Cross. PAA 添加錠では約 1.0% であり, Cross. PMA 錠では約 5.0% である.

つぎに打錠圧を 707 と 3540 kg/cm² に変えた場合の崩壊時間と Cross. PMA 含量との関係を求めると, Fig. 2 のように, Cross. PMA の増加にともない, 崩壊時間が短くなる. しかし, Cross. PMA のみを圧縮した錠剤ではかえって崩壊が延長することより, 最適ポリマー含量が少なくとも 10% 以上の高含量側に移行していることが推定される.

Fig. 1. Relationship between the Concentration of Cross. PAA (or Cross. PMA) and Disintegration Times D_t of Tablets Compressed at 354 kg/cm² in Water at 37°

○: cross. PAA ●: cross. PMA

Fig. 2. The Effect of the Compressional Force on the Relationship between the Concentration of Cross. PMA and Disintegration Times D_t of Tablets in Water at 37°

○: compressional force 707 kg/cm²
●: compressional force 3540 kg/cm²

10) 浮沈法により, ベンゼンと四塩化炭素を用いて, 30° にて測定.

Fig. 3. Relationship between the Concentration of Cross. PAA (or Cross. PMA) and the Degree of Equilibrium Weight Swelling of Tablets in Water at 37°

●: cross. PAA ●: cross. PMA

$$kt = \ln \frac{\theta_m}{\theta_m - \theta}$$

ここで、 k は速度定数で、 θ は任意の浸漬時間 t における錠剤の容積膨潤度の変化量である。

$$\theta = \frac{\Delta V}{V_0} = \frac{\rho_1(Q_{w,t} - 1)}{\rho_2}$$

Eq. 1

Eq. 2

V_0 : 膨潤前の錠剤の体積

ΔV : 時間 t における錠剤の体積変化量

ρ_1 : 乾燥状態における錠剤の比重

ρ_2 : 水の比重

θ_m : $t = \infty$ における容積膨潤度の変化量

しかしながら本実験に用いた錠剤の膨潤の場合は、体積変化が大きいので、Eq. 1 を適用するのは無理であると考えられる。そこで錠剤の側面からの膨潤は表面にくらべて無視できる程小さく、かつ表面積の変化も無視でき

Fig. 4. Relationship between the Concentration of Cross. PAA and the Rate of Swelling of Tablets compressed at 354 kg/cm² in Water at 37°

content of cross. PAA (%)

●: 0.5 ○: 1.0 □: 2.5 ●: 5.0 △: 10

Fig. 5. Relationship between the Concentration of Cross. PMA and the Rate of Swelling of Tablets compressed at 354 kg/cm² in Water at 37°

content of cross. PMA (%)

○: 1.0 ●: 2.5 △: 5.0 □: 10 ▲: 15

11) $Q_w = W_b/W_a$ (W_a, W_b : 膨潤前後の錠剤の重量).

12) I. Vavrch, *Kolloid-Z.u.Z. Polymere*, **205**, 32 (1965); D.H. Andrews, J. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.*, **46**, 640 (1924).

13) $Q_{w,t} = W_{b,t}/W_a$ ($W_{b,t}$: 時間 t における錠剤の重量).

Fig. 6. Relationship between the Compressional Force and the Rate of Swelling of Tablets containing 5% Cross. PMA in Water at 37°

compressional force (kg/cm²)

■: 531 ○: 620 ●: 708 △: 3540

Fig. 7. Relationship between Disintegration Times D_t and k of Tablets in Water at 37°

○: cross. PAA ●: cross. PMA

るものと仮定して, Eq. 1 の適合性について検討を行なった. その結果, Fig. 4, 5, 6 に示すように, θ の広い範囲にまたがって Eq. 1 が成立することが判明した.

354 kg/cm² で圧縮成形した錠剤の膨潤速度は, Cross. PAA 0.5% を添加した錠剤および Cross. PMA 1% 添加した錠剤を除き, ポリマーの添加量の増加とともに低下する (Fig. 4, 5). しかしこの場合実験範囲内程度のポリマーの添加量の変化によって, 錠剤と水との接触角, 親和性および錠剤の空隙率, 毛管径などに大差があるとは考えられない. したがって同一の比膨潤度 (θ/θ_m) に到達するのに必要な時間は, θ_m の小さい錠剤程少量の水の吸収で良いので, 短くなる. その結果ポリマーの添加量の大きい錠剤すなわち膨潤度の大きい錠剤程, 膨潤速度が増大するものと考えられる. Fig. 6 に打錠圧の膨潤速度におよぼす影響を示す. 膨潤速度は打錠圧の上昇とともに急激に低下する. これは, 打錠圧の増大にともなって, 空隙率と毛管径の減少および固結強度の増大などの現象が生じ, この結果水の浸透が抑制されるためと考えられる.

つぎに崩壊時間 D_t と膨潤速度定数 k の関係を求めると, $\log D_t$ と k との間に比較的良好な直線関係が得られた (Fig. 7). したがってこのことからポリマー添加錠の崩壊は主として膨潤機構によるものであり, かつその崩壊は k の増大とともに指数的に加速されることが明らかになった.

中性塩水溶液中における崩壊挙動

錠剤の崩壊は崩壊液の組成によって著しい影響を受けることが報告されているので,¹⁴⁾ 無機塩および有機塩が共存する場合の崩壊挙動も實際上重要である. そこで打錠圧 354 kg/cm² で成形した Cross. PAA (1%) 添加錠の崩壊について, 崩壊液として 0.1N の中性塩水溶液を用いて, 対イオンおよび副イオンの効果を測定した結果, 各イオン間かなりの差異が見受けられる (Fig. 8). たとえば MgCl₂ 溶液では Cross. PAA の -COO⁻ と Mg²⁺ とのイオン結合によって膨潤が顕著に抑制されるため, 崩壊が著しく延長する. これに反して dl-塩酸メチルエフェドリン溶液では崩壊は水中にくらべてわずかに早い. 無機塩溶液では概して拡散係数の小さいイオン程すなわち Na₂SO₄ ≒ NaCl ≒ (NH₄)₂SO₄ < NaSCN ≒ LiCl < KCl の順に崩壊が遅くなる傾向が見受けられる.

イオン濃度の D_t におよぼす影響を Fig. 8 に示す. D_t は NaCl 溶液ではイオン濃度の増加とともに指数的に上昇するが,

Fig. 8. Relationship between the Added Salt Concentration of Distintegration Solution and Disintegration Times D_t of Tablets compressed at 354 kg/cm² in Water at 37°

●: LiCl ▲: Na₂SO₄
○: KCl ○: MgCl₂
□: (NH₄)₂SO₄ ●: NaCl
△: NaSCN
●: dl-methylphenhydrene hydrochloride

14) 仲井由宜, 薬剤学, 6, 63 (1964).

Fig. 9. Relationship between Disintegration Times D_t and $k\theta_m$ of Tablets compressed at 354 kg/cm² in Various Salts Solution at 37° (Cross. PAA Content 1.0%)

- : 0.1N *dl*-methylephedrine hydrochloride
- : 0.5N *dl*-methylephedrine hydrochloride
- △: 0.1N NaCl
- ▲: 0.5N NaCl
- : 0.1N MgCl₂
- : 0.1N KCl

dl-塩酸メチルエフェドリン溶液ではイオン濃度に関係なくほぼ一定である。

中性塩水溶液中における Cross. PAA 添加錠の膨潤速

度は水中における場合と同様に Eq. 1 で表わされるが、 D_t と直接関係はなく、Fig. 9 に示すように、 $\log D_t$ は $k\theta_m$ に依存する。この相違は、中性塩水溶液中では θ_m が水中における場合の $1/10$ 以下に減少するため、錠剤の固結強度が水中における場合よりも著しく上昇すること起因しているものと考えられる。したがって最適ポリマー含量も添加塩の種類および添加濃度によって移行することが推定されるので、この点について検討を行なった。

Fig. 11. Relationship between the Shear Strength to Compressive Load and the Specified Degree of Equilibrium Swelling ($\theta_t = \theta/\theta_m$) of VA containing 1 and 2.5% Cross. PAA in Water at 25°

- : $\theta_t = 0.1$ (1% Cross. PAA)
- ▲: $\theta_t = 0.5$ (2.5% Cross. PAA)
- : $\theta_t = 0.25$ (1% Cross. PAA)
- : $\theta_t = 1.0$ (1 or 2.5% Cross. PAA)
- △: $\theta_t = 0.5$ (1% Cross. PAA)

Fig. 10. Relationship between the Concentration of Cross. PAA and Disintegration Times D_t of Tablets compressed at 354 kg/cm² in Various Salts Solution at 37°

- : H₂O
- : 0.1N MgCl₂
- : 0.1N NaCl
- : 0.5N NaCl
- △: 0.1N HCl

その結果、最適ポリマー含量は、Fig. 10 に示すように、水中および 0.1N NaCl では約 1%，0.1N MgCl₂ および HCl では約 5%，0.5N NaCl では 5—7.5% である。

VA-ステアリン酸マグネシウム-Cross. PAA 系の膨潤度と粘着力および摩擦力との関係

前述のようにポリマー添加錠の崩壊は、水の浸透もしく

Fig. 12. Consistency Curves for Swelling VA ($\theta_t = 1.0$) containing 1 and 2.5% Cross. PAA at 25°

- : 2.5
- : 1.0

は水分子の拡散によって錠剤中のポリマーが膨潤し、その結果錠剤の固結強度が低下して、錠剤表面に受ける流体力学的抵抗力によって構成成分粒子に分散する現象であると考えられる。したがって錠剤系の摩擦力および粘着力が崩壊過程の究明に重要である。この点を明らかにするため、VA (87 または 85.5 %)—ステアリン酸マグネシウム (2%)—Cross. PAA (1 または 2.5%) 系に水を加えて、比膨潤度 θ_t を変えた系について検討を行なった。

Fig. 11 に上部せん断箱内の試料層に加わる垂直圧力 P と引張りせん断力 F の関係を示す。この場合 F - P 関係は直線となり、実験式 (Eq. 3) が成立する。

$$F = F_0 + P \tan \varphi \quad \text{Eq. 11}$$

F_0 : 粘着力

φ : 内部摩擦角

$\theta_t = 0.1$ または 0.25 のとき、成分粒子が互にすれ合う力と粘着力が現われているが、 $\theta_t = 0.5$ または 1.0 の場合には、 $\tan \varphi = 0$ となり、 F は P に関係なく一定の値を示す。このことは粘性のみをもつ液体もしくは粘着性をもつ水練りベントナイト¹⁵⁾ と同じ性質を示していると考えられる。なお、 θ_t および Cross. PAA の添加量が増大すると、 F_0 が低下し、 $\theta_t = 1.0$ のとき、Cross. PAA 添加量 1% では約 80 dyne/cm²、2.5% では約 40 dyne/cm² である。Fig. 12 に $\theta_t = 1.0$ の場合の流動曲線を示す。この場合、低せん断速度域における流動は Bingham 塑性を示し、その降伏値はポリマー添加量 1% では約 10 dyne/cm²、2.5% では約 2.4 dyne/cm² である。

以上の実験結果より、Cross. PAA 添加錠の膨潤による崩壊には錠剤表面に 2—80 dyne/cm² のせん断力が作用すれば、錠剤の膨潤面から成分粒子が離脱して、崩壊が生起するものと結論できる。

0.1N NaCl 添加系 (Cross. PAA 1.0%) においても F - P 挙動 (Fig. 13) は水添加系と同様に θ_t の増大とともに $\tan \varphi$ が低下するが、 $\theta_t = 0.5$ — 1.0 において水添加系のように $\tan \varphi$ が 0 とならず、摩擦力と粘着力が現われている。しかし $\theta_t = 2.0$ で $\tan \varphi$ は 0 となり、摩擦力が消失する。この流動特性と崩壊挙動を考え合わせると、水中における崩壊には $\theta_t = 1.0$ で十分であるが、中性塩水溶液中では少なくとも $\theta_t = 2.0$ 以上の水のとり込みが必要であると考えられるので、当然中性塩水溶液中では崩壊が延長するものと推定される。

謝辞 本研究に対し終始御指導、御鞭撻賜った大阪大学薬学部 青木 大教授、鎌田 皎助教授ならびに当研究所長 内海 勇博士に深謝いたします。

Fig. 13. Relationship between the Shear Strength to Compressive Load and the Specified Degree of Equilibrium Swelling at θ of VA containing 1% Cross. PAA in 0.1N NaCl at 25°

●: $\theta_t = 1.0$ △: $\theta_t = 1.5$ ○: $\theta_t = 0.5$ ▲: $\theta_t = 2.0$

15) 後藤廉平, 平井西夫, 花井哲也, “レオロジーとその応用,” 第1版, 共立出版, 東京, 1962, p. 255.