

## 水系基剤を用いた腸溶性フィルムコーティング条件の検討

Research of Suitable Operating Conditions for Enteric-Film-Coating

富山県薬事研究会製剤部会

Division of Drug Formulation Toyama Pharmaceutical Research Association

堀内 始 Hajime HORIUCHI	東亜薬品株式会社 TOA Pharmaceutical Co., Ltd.	水上 一也 Kazuya MIZUKAMI	救急薬品工業株式会社 Kyukyu Pharmaceutical Co., Ltd.
寄木 優作 Yusaku YORIKI	株式会社広貫堂 KOKANDO Co., Ltd.	杉窪 克哉 Katsuya SUGIKUBO	小太郎漢方製薬株式会社 Kotaro Pharmaceutical Co., Ltd.
無江 邦充 Kunimitsu MUE	小林化工株式会社 Kobayashi Kako Co., Ltd.	布目 基倫 Motomichi NUNOME	新新薬品工業株式会社 Shinshin Pharmaceutical Co., Ltd.
川岸 貴博 Takahiro KAWAGISHI	テイカ製薬株式会社 Teika pharmaceutical co., Ltd.	野口 博和 Hirokazu NOGUCHI	富山小林製薬株式会社 Toyama Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd.
藤村 友明 Tomoaki FUJIMURA	富山小林製薬株式会社 Toyama Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd.	霜鳥 武司 Takeshi SHIMOTORI	日本曹達株式会社 Nippon Soda Co., Ltd.
斉藤 充広 Mitsuhiro SAITO	株式会社パナケイア製薬 PANAKEIA SEIYAKU Co., Ltd.	成島 遼太 Ryota NARISHIMA	富士製薬工業株式会社 Fuji Pharma Co., Ltd.
藤岡 準平 Junpei FUJIOKA	株式会社富士薬品 Fujiyakuhin Co., Ltd.	南 敬照 Noriteru MINAMI	前田薬品工業株式会社 Maeda Pharmaceutical Industry Co., Ltd.
中齋 浩文 Hirofumi NAKASAI	明治製薬株式会社 Meiji Pharmaceutical Co., Ltd.	池田 久尚 Hisanao IKEDA	株式会社陽進堂 Yoshindo Inc.
明官 勇雄 Isao MYOKAN	富山県薬事研究所 Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research.	永井 秀昌 Hidemasa NAGAI	富山県薬事研究所 Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research.

### 緒 言

腸溶錠は、胃では溶けず、腸で溶けるように設計した錠剤であり、胃内で分解する薬物や、胃障害を起こす薬物を錠剤にする場合に適している。腸溶性にする方法としては、低 pH では溶けず、中性付近で溶解する合成高分子を用いてコーティングする方法が一般的である<sup>1)</sup>。

腸溶性コーティングを行う場合、従来は有機溶媒を用いる方法が一般的であったが、近年は環境問題に配慮した水系のコーティングが普及してきている<sup>2)</sup>。しかしながら、水系基剤を用いたコーティング操作ではスプレーガンが目詰まり等のコーティングトラブルが多く発生し、<sup>3)</sup> 流体ノズル等の特殊な装置が必要となるため、小スケールでの試作製造は容易ではない。そこで、水系の腸溶性基剤を用いて、小スケール製造に対応した腸溶錠の最適なコーティング条件を検討したので、その結果を報告する。

## 実験方法

実験では、①コーティング液濃度と②コーティング量、及び③錠剤径の違いによる腸溶性フィルムコーティング効果を検討するため、テスト錠を製錠し、腸溶性コーティング実験を行った。

### 1. 打錠

コーティング実験用の錠剤として、Table 1に示した処方を秤量し、Table 2の条件で製錠した。錠剤硬度は50N程度になるように製錠した。打錠用の金型には、直径8 mm及び9 mmの標準R杵を用いた。また、打錠後の錠剤について、硬度(錠剤硬度計、三力製作所)及び摩損度(摩損度試験器、Pharma Test)を測定した。

Table 1. 錠剤処方

アセチルサリチル酸 (結晶)	200 mg (77.5%)
結晶セルロース (CEOLUS <sup>®</sup> : UF)	40 mg (15.5%)
コーンスターチ	18 mg (7.0%)
	258 mg / Tab

Table 2. 打錠条件

打錠機	ロータリー式打錠機 (VELA5, 研菊水製作所)
錠剤粉取機	ルミナーV
金型	直径8 mm, 9mm (標準R)
仕込量	3.0 kg
回転数	20 rpm
打錠圧	13-14 kN
重量	258 mg

### 2. フィルムコーティング

実験装置として、錠剤フィルムコーティング装置(HC-LABO 型、フロイント産業㈱)を用いた。

1で製錠した錠剤1.3 kgを投入し、パンの回転を間欠運転にした状態で暖機運転を行い、排気温度が40℃に達した時点でコーティング溶液のスプレーを開始した。フィルムコーティング装置の操作条件をTable 5に示した。コーティング溶液には水系の腸溶性基剤ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル(HPMCAS)を用い、①コーティング液濃度の違いを比較する実験では、HPMCAS溶液濃度を7%及び10%とした処方(Table 3, 4)を用いた。②コーティング量の違いを比較する実験では、錠剤重量に対して5, 10及び13%のコーティング量(HPMCASとして)で溶液を噴霧した。また、③錠剤径の違いを比較する実験では、直径8 mm及び9 mmの錠剤を用い、コーティング実験を行った。

Table 3. HPMCAS 7%溶液処方

HPMCAS (AQOAT <sup>®</sup> : AS-MF)	7.0 %
クエン酸トリエチル	1.96%
タルク	2.1%
ラウリル硫酸ナトリウム	0.21%
水	88.7%
	100 %

Table 4. HPMCAS 10%溶液処方

HPMCAS (AQOAT <sup>®</sup> : AS-MF)	10.0 %
クエン酸トリエチル	2.8%
タルク	3.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	0.3%
水	83.9%
	100 %

なお、今回使用した HPMCAS の懸濁液は高温で凝集する性質があり、コーティング中にノズル及びポンプの目詰まりが発生しやすいことから、溶液を入れたビーカーをスターラーで攪拌し、氷冷しながらスプレーを行った。また、スプレーの送液にはチューブポンプを使用した。

Table 5. フィルムコーティング操作条件

仕込量	1.3 kg
パンサイズ	30 型パン (直径 30 cm)
パン回転数	15 rpm
スプレー速度	10 g/min
スプレー圧	0.1 MPa
スプレーガン	STA-5 ガン
ノズル口径	直径 2.0 mm
エアキャップ径	直径 2.0 mm
給気温度	50-55°C (一定)
排気温度	34~35°C
風量	1.0 m <sup>3</sup> /min

### 3. 物性評価

フィルムコーティング錠について、マイクロスコープ (DS-400C、マイクロ・スクエア株) による表面形態の観察と錠剤欠損率の測定を行った。錠剤欠損率はアシッドレッド 0.02%を含む崩壊試験第 1 液で崩壊試験を 2 時間行った後、目視で欠損 (色素の沈着) が認められた錠剤数から算出した。また、フィルムコーティング前後での錠剤 10 錠あたりの重量を測定し、次式よりコーティング効率を算出した。

$$\text{コーティング効率 (\%)} = \frac{\text{実際のコーティング量}}{\text{理論上のコーティング量}} \times 100$$

$$\left( \begin{array}{l} \cdot \text{実際のコーティング量} = \text{コーティング後の錠剤 10 錠の重量} - \text{コーティング前の錠剤 10 錠の重量} \\ \cdot \text{理論上のコーティング量} = \text{コーティング溶液の使用量} \times \text{コーティング溶液中の HPMCAS} \sim \text{ラウリル} \\ \quad \quad \quad \text{硫酸トリウムを併せた重量\% (t/100)} \times \text{素錠 10 錠の重量} \div \text{仕込量} \end{array} \right)$$

## 実験結果

### 1. コーティング液濃度及びコーティング量の違いによるコーティングへの影響

フィルムコーティング実験を行うにあたり、錠剤径が 8 mm と 9 mm の 2 種類の錠剤を製錠した。打錠後に錠剤の物性測定を行った結果、摩損度は共に 0.3% 以下であり、摩損性は小さいことを確認した。

これらの錠剤を用い、フィルムコーティングを行った結果、HPMCAS の濃度が 7% の溶液を用いてコーティングを行った結果、錠剤径が 8 mm 及び 9 mm 錠の両方において、いずれのコーティング量 (5, 10, 13%) においても、錠剤の欠損は認められなかった (Table 6)。一方、HPMCAS の濃度が 10% の溶液を用いてコーティングを行った結果では、錠剤径が 8 mm 及び 9 mm 錠の両方において、5% のコーティング量で錠剤被膜に欠損が認められた (Table 7)。なお、結果には示していないが、崩壊試験第 2 液による崩壊時間は、いずれの錠剤も 20 分以内であることを確認した。

### 2. 錠剤径の違いによるフィルムコーティングへの影響

錠剤径の違いによる比較では、溶液濃度が7%を用いた場合、いずれの径（8 mm, 9 mm）でも錠剤の欠損は認められず、高いコーティング効率でコーティングが可能であった。一方、10%溶液を用いた場合では、コーティング量が5%の場合のみ、両方の径の錠剤被膜に欠損が認められ、欠損率は8 mm径の方が99.4%と極めて高かった（Table 7）。

Table 6. コーティング量及び錠剤径の違いによるコーティング効果の比較（7%溶液）

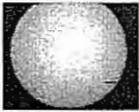
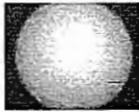
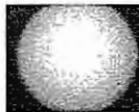
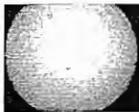
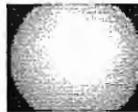
コーティング液濃度	HPMCAS 7%溶液					
	8 mm (標準 R)			9 mm (標準 R)		
錠剤直径						
コーティング量	5%	10%	13%	5%	10%	13%
コーティング効率	94.0%	95.3%	96.3%	81.7%	81.7%	86.8%
錠剤欠損率	0%	0%	0%	0%	0%	0%
マイクロ スコープ写真						

Table 7. コーティング量及び錠剤径の違いによるコーティング効果の比較（10%溶液）

コーティング液濃度	HPMCAS 10%溶液					
	8 mm (標準 R)			9 mm (標準 R)		
錠剤直径						
コーティング量	5%	10%	13%	5%	10%	13%
コーティング効率	76.0%	85.2%	86.3%	99.9%	89.9%	93.3%
錠剤欠損率	99.4% (17/18錠)	0%	0%	77.8% (14/18錠)	0%	0%
マイクロ スコープ写真						

考察

今回、我々は水系の基剤を用いた腸溶性フィルムコーティング方法を確立することを目的として、水系の腸溶性コーティング基剤であるヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル(HPMCAS)を使用し、試作用フィルムコーティング装置で実験を行った。

錠剤処方には、非ステロイド性抗炎症薬であるアセチルサリチル酸を配合した処方を用い、直接打錠法により、錠剤径の異なる2種類(8 mm及び9 mm)の試験錠剤を製造した。またコーティング液処方として、HPMCAS濃度の異なる2種類(7%, 10%)の溶液を調整し、溶液濃度及びコーティング量(5, 10, 13%)の違いによるコーティング効果への影響を評価した。

その結果、HPMCAS 7%の溶液濃度では5%以上のコーティング量で、10%の溶液濃度では10%以上のコーティング量で局方の腸溶錠の崩壊試験に適合する錠剤が得られた。

HPMCASの溶液濃度が高い場合(10%)は、高濃度の基剤をスプレーすることから、錠剤に基剤が附着する際にムラができ、5%の低コーティング量では錠剤表面に均質な被膜が形成されなかったと推測される。一方、HPMCAS溶液濃度が低い場合(7%)では、低濃度でスプレーするために、錠剤には基剤が緻密にコーティングされたと考えられる。特に、今回、腸溶性基剤として用いたHPMCASの懸濁液は熱に不安定であり、高温で凝集することから、高濃度溶液では凝集性が強く、送液チューブやスプレーガン内部で溶液の一部が凝集していたと考えられる。

また、錠剤径の違いによる比較では、8 mmと9 mm径において、錠剤欠損率に顕著な差は認められなかった。10%溶液でコーティング量を5%にした場合、8 mm径の方が欠損率は高かったが、コーティング効率が76%と低かったことから、スプレー時に基剤の凝集が発生し、均一にスプレーされなかったことが原因として考えられる。なお、錠剤径を8 mmから9 mmに変更した場合、錠剤の表面積が約7%大きくなることから、一定量の基剤をスプレーする場合、コーティングされる被膜の厚みは薄くなると考えられる。しかしながら、今回の実験では、錠剤径の違いによる差は認められず、その影響は小さいと考えられる。

今回の実験により、アセチルサリチル酸錠に対する腸溶性フィルムコーティングでは、①HPMCAS溶液濃度を7%とし、②錠剤に対してHPMCASを5%以上コーティングする条件で、③錠剤径の違いに影響されない最も効率の良いコーティングが行えることを確認した。

特に、HPMCASのコーティングにおいては、その懸濁液が熱に不安定なことから、溶液濃度を低くし、排気温度を低く保ちながらコーティングすることが重要であると考えられる。

#### 参考文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書, A-31(腸溶性製剤), 廣川書店 (2011)
- 2) 上釜 兼人ら: 最新製剤学 第3版, 351, 廣川書店 (2011)