Jpn. J. Hosp. Pharm.,
— 般 論 文 —
20(1) 41 — 49 (1994)

高齢者向け吸水膨潤型圧縮コーティング錠の検討

伊東明彦*, 土橋結花, 小幡かおり, 杉原正泰

東京女子医科大学病院薬剤部†

Investigation of Compressed Coating Tablet Swelling with Water as a New Dosage Form for Elderly Patients

AKIHIKO ITO*, YUKA DOBASHI, KAORI

OBATA, and MASAYASU SUGIHARA

Hospital Pharmacy, Tokyo Women's Medical College†

(Received December 16, 1993)
(Accepted December 22, 1993)

The compressed coating tablet swelling with water was investigated for the purpose of development of a new dosage form for elderly patients. The dry gels of agar, gelatin, and Inaagar-L® were reduced to powders and used as the coating material.

It was found that the surface of any tablet formed a state of jelly through the addition of water, thus masking the taste of the drug. All tablets satisfied the rules of the disintegration test outlined in JP XII. These tablets demonstrated high moisture absorption due to the stored condition. The water absorption pattern of the tablets varied with the kind of coating material used. The agar coating tablet absorbed water rapidly, with its coating layer then being disintegrated. The differences in water absorption and swelling behavior of these tablets were considered to be caused by the difference in the size of the gap between the gel particles of the coating layer and the swelling ability of the gel particles. The Inaagar-L® coating tablet was deemed to be the most desirable one in the volunteer test. Therefore, it seems likely that the texture of the swelled coating layer is an important factor in facilitating swallowing.

Keywords—compressed coating tablet, swelling, dry gel powder, new dosage form, elderly, moisture absorption, agar, gelatin, Inaagar-L®.

近年、わが国は急速に高齢化が進み21世紀には4人に1人が65歳以上の老人になる超高齢化社会となることが予測されている。高齢者の有病率は高く、ことに65歳以上になるとその数は急増してくる。さらに高齢者の疾患の特徴としては、複数の疾患を同時にもち、慢性の経過をたどる傾向にある。

高齢化に伴い生理機能および身体機能が低下し

た高齢者にとって長期間薬を服用することは困難となっている。とくに、従来の剤形では服用できない高齢者においても服用可能な剤形の開発が望まれている。現在、内服用の固形製剤としては錠剤、散剤および顆粒剤などがあるが、シルバーサイエンス研究における高齢者に対する調査¹⁾では散剤は口中での広がり、喉への付着、苦味などによる残留感があげられ、顆粒剤は義歯の間に入り込むなどの不快感があるなどの理由から錠剤を好む傾向にあると報告されている。また苦味も服用

† 東京都新宿区河田町8-1; 8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 Japan

し難い原因であることから、散剤、顆粒剤に比べ味も感じにくいと考えられる錠剤は高齢者にとって服用しやすい剤形であると思われる。しかし、嚥下機能が低下した高齢者にとって錠剤は嚥下し難い場合もあり、服用し易いゼリー状の剤形を希望する報告¹⁾もある。ゼリー状の剤形は多量の水分を含有するため微生物学的、物理化学的安定性および味の点で問題が多い。

そこで高分子から調製したキセロゲルが水を吸水し膨潤してヒドロゲルにもどることに着目し、キセロゲルでコーティング層を形成させた吸水膨潤型圧縮コーティング錠の基礎的検討を行った。本錠はコーティングするため味のマスキングも可能と思われ、保存中は固形であるが、服用時、水を添加することによって錠剤表面がゼリー状となり服用し易くなると考えられる。

実験の部

1. 試料

モデル薬物として漢方製剤エキシ顆粒の呉茱萸湯（ツムラ）を用いた。コーティング用試料としてはゼラチン（日局）、食品用ゼリーの素イナアガー-L（伊那食品工業）および伊那寒天 T-1（伊那食品工業）を用いた。イナアガー-Lの組成²⁾を Table 1 に示した。

Table 1. Composition of Inaagar-L®

Components	Content(%)
Carrageenan	9.6
Locust bean gum	8.4
Potassium chloride	2.3
Monobasic potassium phosphate	2.3
Calcium lactate	0.6
Trisodium citrate	0.4
Dibasic sodium phosphate	0.2
Food materials	76.2

Fig.1. Procedure in Preparation of Coating Powder

2. コーティング用粉粒体の調製

調製方法を Fig.1 に示した。

寒天 4%(w/v)、ゼラチン 30%(w/v)、そしてイナアガー-L 3%(w/v)になるように水を加え、湯浴で 80~90°C に加温してゲル化し、室温に放置してゼリーを得る。このゼリーをできるだけ小さくカットし、真空乾燥機にて十分に乾燥する。得られたキセロゲルを錠剤粉碎機あるいはフードプロセッサーを用いて粉碎後 42（ゼラチンおよび寒天）あるいは 32メッシュ（イナアガー-L）を通過したものをコーティング用粉粒体として使用した。

3. コーティング錠の調製

KBr 錠剤成形器を用いて、Fig. 2 に模式的に示した調製方法に従って調製した。

臼中にコーティング用粉粒体を 0.15g 充填し、その中心に呉茱萸湯顆粒 0.3g を入れ、その上にコーティング用粉粒体 0.15g をかぶせるように充填し圧縮圧 1400kg/cm² で 1 分間加圧し成形した。

Fig. 2. Procedure in Preparation of Coating Tablet

Fig. 3. Water Absorption Apparatus

ゼラチンコーティング錠 (GL), 寒天コーティング錠 (AG) およびイナアガー L コーティング錠 (AL) の 3 種のコーティング錠, また, 対照として錠剤の厚さがほぼ同様になるように呉茱萸湯顆粒のみ 0.6g を同様の条件で加圧成形した呉茱萸湯錠 (CT) を調製した。

4. コーティング錠剤の水添加時における膨潤状態の観察

ガラスシャーレ中にコーティング錠剤を置き, 精製水 0.5ml を注いだ後, 経時的にコーティング層の膨潤状態を写真撮影し比較検討した。なお, 操作は室温で行った。また, 膨潤後の錠剤を分割し断面の写真も撮影し比較検討した。

5. 吸水試験

野上ら³⁾ による崩壊剤の吸水膨潤性の評価方法を参考に Fig. 3 に示すような装置を用いて室温

で行った。

コーティング層の吸液によりビーカー中の液量が減少し電子天秤の示す重量が変化する。経時的にその値を読み取り吸液量とした。測定は, それぞれ 3 回行い平均値を求めた。

6. 崩壊試験

日局の崩壊試験法⁴⁾ に準じて行った。試験液は精製水および日局の崩壊試験液第 1 液を用いた。測定はそれぞれ 3 回行い, 平均値と標準偏差を求めた。

7. 実用試験

被験者は 60~71 歳の女性 4 名, 男性 1 名の計 5 名の健康人で, 対照の CT および 3 種のコーティング錠について行った。大匙に錠剤をのせ, 錠剤が完全に浸る水を入れ, 1 分間放置後服用し, 苦味の有無および味覚も含めた服用のし易い順位を

つけてもらった。

8. 吸湿試験

塩化ナトリウムおよび硝酸カリウムの飽和溶液を用いて調湿したデシケーター中（各々相対湿度75%および92%）にCTおよび3種のコーティング錠を置き30℃に保存した。それぞれ経時的に重量を測定した。増加した重量を調製直後の重量で除して重量増加率とした。測定は、各々の3錠について行い、その平均値を求めた。

結果および考察

1. コーティング錠の膨潤状態

Fig. 4～6 に各コーティング錠の水添加前の外観および水添加後の経時的な膨潤状態を示した。

いずれのコーティング錠についても水の添加により錠剤表面が膨潤し、ゼリー状を呈していることが観察された。しかし、コーティング用粉粒体の違いにより経時的な膨潤状態に相違を生じていることわかる。AGはGLおよびALに比べて吸水膨潤が速く水添加1分後からコーティング層が崩れていく状態が観察された。GLは水添加後

5～10分で大きな外観変化が観察された。そしてALはコーティング層の崩壊もなく、水添加後5～10分でも大きな外観変化は観察されなかった。

Fig. 7 に水添加10分後の錠剤の断面写真を示した。

各コーティング錠とも明らかにコーティング層のみがゼリー状を呈していることがわかる。コーティング層が速く崩壊したAGでも錠剤表面に膨潤したコーティング層がまだ残っていることが観察された。また、経時の外観変化の小さかったALでもコーティング層が十分にゼリー状を呈していることが観察された。

2. 吸水挙動

Fig. 8 に各コーティング錠の吸水試験の結果を示す。

AGはGLおよびALに比べ、はるかに多量でしかも速い吸水挙動を示した。GLおよびALは、それほど変わらない少ない吸水量と吸水挙動であるが5～10分でGLは急激な吸水量の増加傾向が認められた。ALは10分まで吸水量の少ない一定

Fig. 4. Photographs of Swelling Appearance of Compressed Coating Tablet (AG)

Fig. 5. Photographs of Swelling Appearance of Compressed Coating Tablet (GL)

Fig. 6. Photographs of Swelling Appearance of Compressed Coating Tablet (AL)

Fig. 7. Photographs of Cut Section of Swelled Tablet

Fig. 8. Water Absorption Pattern of Compressed Coating Tablets
Each point represents the mean (n=3)
●; AG, ▲; GL, ■: AL

の吸水挙動を示した。以上のように各コーティング錠の吸水挙動は Fig. 4~6 に示した水添加後の経時的外観変化をよく裏付けている。

吸水挙動はコーティング用粒子の個々の吸水膨潤性のみを表すものではなく、コーティング層の粒子間の空隙の大きさも関係しているものと考えられる。AG はコーティング層の速い崩壊から推測されるようにコーティング層の粒子間空隙に水が速やかに浸透し、その後に粒子の膨潤が起こっているものと思われる。GL では粒子間空隙に水が浸透するのが遅く、表面から粒子の吸水膨潤が徐々に起こり、5分後位から粒子間空隙に水の浸透が進み、吸水挙動が大きく変化するものと考えられる。そして、AL は他のものより粒子が大きいこと、水添加前の外観からコーティング層の形成が塑性変形によると思われることから粒子間空隙に水が浸透し難く、表面粒子から吸水膨潤が進むものと考えられる。以上のことからコーティング層の吸水膨潤能の評価はコーティング用粒子の吸水膨潤能だけでなく、コーティング層の粒子間

空隙の大きさも含めて行う必要があることが示唆された。

3. 崩壊試験

Fig. 9 に CT および 3 種のコーティング錠の崩壊試験の結果を示す。

各錠剤とも錠剤表面から崩壊していく過程を示した。精製水および第1液による場合も AG は CT よりも短い時間で崩壊したが、GL および AL は、CT よりも崩壊時間が長くなった。AG は前述したように速やかに吸水してコーティング層の崩壊が起こるため崩壊時間が短くなるものと思われる。GL および AL はコーティング層が溶解して消失するのに時間がかかるため崩壊時間が長くなるものと考えられる。また、局方においてコーティング錠の崩壊は第1液を用いて60分以内とされている。この結果は各コーティング錠ともこの基準を満足していることを示している。

4. 実用試験

水の添加により膨潤した各コーティング錠の苦味の有無および服用のし易さを評価するために行

Fig. 9. Disintegration Time of Coating Tablets

Each value is the mean $\pm$ S.D. (n=3)

□; Purified water

▨; JP disintegration fluid No.1 (pH 1.2)

Table 2. Results of Test in Volunteers for Coating Tablets

Volunteer	Sex	Age	Bitter taste				Favorite ranking			
			CT	AG	GL	AL	CT	AG	GL	AL
A	F	67	+	-	-	-	4	1	2	3
B	F	62	+	-	-	-	4	3	2	1
C	F	69	+	-	-	-	2	3	4	1
D	F	60	+	-	-	-	4	3	2	1
E	M	71	+	-	-	-	3	4	2	1

CT ; Gosuyutou tablet

AG ; Agar coating tablet

GL ; Gelatin coating tablet

AL ; Inaagar-L[®] coating tablet

Fig. 10. Moisture Absorption Pattern of Tablets

Each point represents the mean (n=3)

▼; CT (R.H.92%), ●; AG (R.H.92%), ▲; GL (R.H.92%),

■; AL (R.H.92%) ▽; CT (R.H.75%), ○; AG (R.H.75%),

△; GL (R.H.75%), □; AL (R.H.75%)

った試験の結果を Table 2 に示す。

苦味の有無については対照とした CT は全員苦味を感じるが、各コーティング錠は苦味を感じないという結果を得た。このことから、本錠は吸水膨潤後でも味のマスキングがなされていることがわかった。また、いずれのコーティング錠も喉へ付着するという指摘もなく、服用のし易さの順位では AL が最も好まれ、次いで GL, AG の順であり、各コーティング錠とも CT よりは好ましいと感じていることがわかる。AG はコーティング層の崩壊が認められたことから服用時にコーティング粒子が口の中に残るため好まれなかったと思われる。AL と GL は水添加 1 分後ではほぼ同様の吸水挙動であることから膨潤状態に大きく差があるとは考え難い。AL は食品用のゼリーの素であり、Table 1 に示したように多量の添加物が含まれ、食感の面で工夫されていると推測される。そのため吸水膨潤してゼリー状になった時の食感が良いため最も好まれたものと考えられる。以上のことから服用のし易さには吸水膨潤後の食感も考慮する必要があることが示唆された。

5. 吸湿挙動

温度 30°C、相対湿度 75% および 92% 下での CT および各コーティング錠の保存時の経時的な吸湿挙動を Fig. 10 に示す。CT はいずれの保存条件下でも 3 日目までで、かびの発生が観察されたためそこまでの挙動を示した。

相対湿度 75% の条件下では各コーティング錠は 1 日で 5～6% の重量増加を示した。その後 AG および GL はほぼ平衡状態となり、CT の吸湿を抑える傾向がみられた。しかし、AL は重量増加率が大きくなり、10 日後には約 16% の重量増加を示した。また、相対湿度 92% の条件下ではいずれも CT よりも吸湿し、AG および GL は 1 日で約 8% の重量増加を示し、その後も徐々に重量増加が認められ平衡時には約 18% の重量増加を示した。AL は 1 日で約 13% の重量増加を示し、10 日後でも重量の増加傾向が認められた。このように、最も好まれた AL は他に比べて吸湿性の高いことがわかった。以上のことから本錠は包装な

どで防湿する必要があると思われた。

結 論

従来の剤形では服用できない高齢者にも服用し易い剤形の開発を目的として寒天、ゼラチンおよび食品用ゼリーの素イナアガー L を用いて調製した各キセロゲルをコーティング層とする吸水膨潤型圧縮コーティング錠の基礎的検討を行い、以下のような結果を得た。

1) 各錠とも味のマスキングが可能で水の添加により錠剤表面がゼリー状となることが確認された。また、局方におけるコーティング錠の崩壊試験の基準を満足した。しかし、保存条件によっては吸湿性が高く、包装などで防湿する必要があると思われた。

2) 吸水膨潤挙動はコーティング用試料の相違により異なり、寒天では吸水速度は速いがコーティング層の崩壊が観察された。吸水膨潤挙動の違いはコーティング層の粒子間空隙および粒子の膨潤性の相違によるものと推測された。また、実用試験の結果、イナアガー L が最も好まれたことから膨潤後の食感も重要な要因であると考えられた。以上のことからコーティング層の性質として速やかな膨潤と膨潤後のコーティング層の保持および適当な食感を有することが望まれ、これらの面でさらに検討が必要であると思われた。

3) 本錠は最適なコーティング層の調製ができれば、薬物の制約もなく、味のマスキングも可能で従来の剤形では服用できない高齢者に対して有用な剤形となることが示唆された。

引 用 文 献

- 1) 杉原正泰, 栗津荘司, 上田慶二, 武田 寧, 福室憲治, 厚生省厚生科学研究補助金シルバーサイエンス研究, 昭和 62 年度研究報告, (追補), 1988.
- 2) 伊那食品工業株式会社資料
- 3) H. Nogami, T. Nagai, E. Fukuoka, T. Sonobe, *Chem. Pharm. Bull.*, 17, 1450-1455 (1969).
- 4) 日本公定書協会編, “第十二改正日本薬局方解説書” 一般試験法 (崩壊試験法), 広川書店, 東京, 1991.