[薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (9) 796 ~ 799 (1965)]

UDC 615.412.4

118. 長谷川賢一, 伊田忠夫, 雑賀弘祐, 内海 勇: 糖衣の研究 (第2報^{*1})糖衣錠用裸錠の剤形について^{*2}

Kenichi Hasegawa, Tadao Ida, Kosuke Saika, and Isamu Utsumi: Studies on Sugar Coating. II. Shape of Core Tablet for Sugar Coating.

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

Ease or difficulty of sugar coating procedure cannot be measured easily by a physical method. Factors affecting this procedure would be the shape of the tablets to be sugar-coated, and nature of liquids, powders, and tablets to be sugar-coated. It would be of advantage to know the shape or form of tablets which would make the sugar-coating process easier. For these reasons, considerations were made on the form or shape of tablets to be coated, making other factors constant, and an empirical formula was derived from status analysis for tablet form that would express the ease or difficulty of the procedure. Examinations were also made on the compatibility of this empirical formula. It was thereby learned that if the tablets to be sugar-coated had a shape that would make the coefficient for the ease or difficulty of sugar-coating procedure constant, sugar-coating can be carried out with the same degree of ease or difficulty, irrespective of the size of the tablets.

(Received February 8, 1965)

最近医薬品の投与において糖衣錠形態を用いているものが非常に多くなってきたが, 糖衣錠用裸錠を観察した場合, その剤形に統一性がみあらず, 任意の剤形が用いられており, 糖衣操作を施すにあたり, 相当困難をともしない熟練を要すると推定される場合がある。

したがって, 糖衣に関する研究を行なうにあたり, まず裸錠の剤形を統一された方式によって決定し, 糖衣操作の難易さを一定にすることが必要であると考えられる。

もちろん, 糖衣操作の難易さは裸錠の剤形にのみ影響されるものではなく, 他の条件として, コーティングパンとその機構, 裸錠の性質とその仕込量, 品質を維持するためのコーティング物質とその使用条件など多数の要因が考えられるが, 著者等は, 以上のような条件を一定にし得るものとして, 糖衣錠用裸錠の剤形について経験的な知見から考察を進め, 糖衣操作の難易さを一定にし得る剤形に関する経験式を現状分析より誘導し, その経験式の妥当性についても検討した。

実 験 の 部

糖衣方法 なつめ形銅製コーティングパン (最大径 85 cm., 26 回転/min.), 糖衣錠用裸錠の仕込量 40 kg., プロテクトコーティング用として, 白ラック-アルコール=60:80 およびタルクを, サブコーティング用として, セラチン-アラビアゴム-グラニュー糖-純水=7:18:100:100 および沈降炭酸カルシウム-タルク=70:30 のものを用い常法どおり糖衣を行なった。

糖衣操作の難易さの評価方法 糖衣操作を行なうにあたり, 裸錠の剤形および用いるコーティング物質の種類などによって, サブコーティング錠の周辺に溝や, 小穴ができることは, しばしば経験するところであって, 一定処方のコーティング物質を用い, 他の条件を一定にしたとき, 糖衣操作の難易さは, サブコーティング錠の周辺に溝や小穴の有無およびその強弱によって知ることができる。したがって, 糖衣操作の難易さの評価は, サブコーティング錠の周辺に溝や小穴の生じないものを糖衣操作容易なものとし, 周辺に溝や小穴がはなはだしく生ずるものを操作困難とした。さらに, 溝や小穴の有無, 強弱の程度によって糖衣操作の容易, 比較的容易, 普通, 比較的困難および困難の5種目に分類した。

考 察

糖衣錠用裸錠の現状分析 [直径 D と厚さ T の関係] 同一のコーティングシロップおよびパウダーを用い

*1 第1報: 薬学研究, 33, 51 (1961).

*2 日本薬学会第84年年会で発表 (1964年4月).

*3 Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

ている糖衣錠で、かつ、形状が偏平球体となる 26 種の製品をえらび、 D と T の関係をグラフ上にプロットすると Fig. 1 のようになる。

この中から、経験的に糖衣操作の難易さがほぼそろっていると判断されているもの (×印) を選び、その傾向線を目視法により求めると

$$T = 0.40D + 0.50 \quad (1)$$

となる。ただし、 $5.5 < D < 10.0$ である。

〔 D と曲率半径 R の関係〕 R は

$$R = D/2 \quad (2)$$

以下の値を取り得ないことは明らかであり、(1) 式の条件の下において

$$R = D \quad (3)$$

となると糖衣操作が困難なことはだれしも経験するところである。そのため

$$R = D - a \quad (4)$$

としたとき、 D が変化すると a も変化せねばならぬことが経験的に認められている、すなわち、 a は D が小さいときは小さく、 D が大きくなると大きくした方が糖衣操作が容易である。

これらのことより、糖衣操作の難易さを一定にするような $D-R$ の関係線を求めた場合、(2)、(3) 式により示される 2 直線の間にはいるものと推定される。

糖衣錠用裸錠の削形の経験式 一般に、糖衣錠用裸錠の削形における各要素の間には Fig. 2 より

$$x^2 = R^2 - (D/2)^2$$

ただし $x = R - (T - T_0)/2$ であるから

$$R - (T - T_0)/2 = \sqrt{R^2 - (D/2)^2}$$

となる。 T_0 について整理すると

$$T_0 = T - 2(R - \sqrt{R^2 - (D/2)^2}) \quad (5)$$

なる関係があることは明らかである。

削形の経験式を誘導するにあたり、 $D-T$ の関係は (1) 式を利用した。すなわち糖衣錠の形状は偏平球体となる。

周辺部の厚さ T_0 は、小さい方が好ましいが、難易さ一定という立場から考えると、 D が増加するとき T も大きくなるから、 D に応じて T_0 を大きくしてもよいはずである。具体的な決定はかなり困難であるため、ここでは

$$T_0 = 0.10D \quad (6)$$

と設定し、それぞれ D の函数として表現することにした。

以上の条件を考慮して、 R を D の函数として求めると

$$R = 0.91D - 1.26 + 2.31/(D + 1.67) \quad (7)$$

となり、この曲線は $5.5 < D < 10.0$ においては Fig. 3 に示すような線となる。

この方式にしたがい糖衣錠用裸錠を作ったとき、それぞれの大きさの削形に対して一定の難易さをもって糖衣操作ができるものと仮定する。すなわち、標準裸錠とする。Table I に標準裸錠としての各種削形の特性値を示す。

糖衣操作の難易度の定義 糖衣操作の難易に関する要因として、経験的に、 D , T , R , T_0 などが考えられ、これらの間には (8) 式の

Fig. 1. $D-T$ Relationship of Core Tablet for Sugar Coating

× Mark shows the core tablet that has almost the same difficulty experientially in coating operation.

Fig. 2. Core Tablet for Sugar Coating

Fig. 3. Relations of D and R

TABLE I. Characteristic Values of Standard Core Tablets

<i>D</i>	<i>T</i>	<i>T_e</i>	<i>R</i>	<i>D</i>	<i>T</i>	<i>T_e</i>	<i>R</i>
5.0	2.5	0.50	3.62	8.5	3.9	0.85	6.68
5.5	2.7	0.55	4.05	9.0	4.1	0.90	7.12
6.0	2.9	0.60	4.48	9.5	4.3	0.95	7.57
6.5	3.1	0.65	4.92	10.0	4.5	1.00	8.01
7.0	3.3	0.70	5.36	10.5	4.7	1.05	8.45
7.5	3.5	0.75	5.80	11.0	4.9	1.10	8.90
8.0	3.7	0.80	6.24	11.5	5.1	1.15	9.36

ような比例関係が成立するものと考えられる。

$$k \propto RT/D \quad (8)$$

ただし、*T_e* は *D*, *T*, *R* が定まれば自動的に定まるので除外した。

いま (1), (7) 式から求められる標準裸錠の *R*, *T*, *D* をそれぞれ *R_s*, *T_s*, *D_s* とすると, (8) 式から (9) 式が得られ, 各 *D* に対応する *k_s* 値は Table II のようになる。

$$k_s = R_s T_s / D_s \quad (9)$$

ここで任意の裸錠の糖衣操作の難易度係数 *K* は (10) 式によって表わされる。

$$K = 1/k_s \cdot RT/D \quad (10)$$

すなわち, 標準裸錠の糖衣操作の難易度は *K*=1 となる。

TABLE II. *k_s* Values for Each Diameter (*D*) of Core Tablet

<i>D</i>	<i>k_s</i>	<i>D</i>	<i>k_s</i>
5.0	1.81	8.5	3.06
5.5	1.99	9.0	3.25
6.0	2.16	9.5	3.42
6.5	2.35	10.0	3.60
7.0	2.52	10.5	3.78
7.5	2.71	11.0	3.96
8.0	2.89	11.5	4.15

剤形の経験式の妥当性の検討 得られた経験式の妥当性を検討するため, 前記の現状分析に用いた 26 品目について, 糖衣熟練者 10 名によって, その糖衣操作の難易感を調査し, 操作の容易, 普通, 困難など 5 項目に分類し, それぞれの糖衣操作の難易度係数 *K* を求めた結果 Table III のようになり, *K* 値は操作の容易なもの

TABLE III. Relations between *K* Values and Degree of Difficulty in Coating Operation

Degree of difficulty	Easy Mark of tablet	<i>K</i>	Slightly easy Mark of tablet	<i>K</i>	Middle Mark of tablet	<i>K</i>	Slightly difficult Mark of tablet	<i>K</i>	Difficult Mark of tablet	<i>K</i>
	B	1.06	C	1.06	D*	1.12	E*	1.14	A	1.31
	I	0.97	F*	1.06	G*	1.12	J	1.15	S	1.23
	M	1.07	H	1.09	N*	1.11	K	1.14		
	R	1.05	L	1.09	O*	1.14	U	1.12		
			P	1.07	Q*	1.11	X*	1.16		
			V	1.09	T*	1.09	Y	1.12		
			Z	1.08	W	1.11				
Average of <i>K</i> values		1.04		1.08		1.11		1.14		1.27

* Mark shows the core tablet that has almost the same difficulty experientially in coating operation.

ほど小さく, 困難なものほど大きくなった.

したがって, 糖衣操作の難易感と K 値の間には高度に相関性のあることがわかった. したがって, 糖衣錠用裸錠の剤形の経験式として求めた (7) 式の妥当性も確認することができた.

なお, Table III において * 印は頭初糖衣操作の難易さがほぼそろっているものと判断されたものであり, A~Z の符号は剤形の小さなものから大きなもの順に付けたものである.

さらに, 各種の K 値を有する裸錠を製錠し, これに糖衣を施して難易感と K 値との関連性をしらべた結果も同様に K 値との間に高度の関連性のあることが知られた. すなわち, さきに標準裸錠の糖衣操作の難易度 $K=1$ としたが, 任意の剤形において, $K>1$ となれば標準より糖衣操作が困難となり, 1 より小となれば容易となることが Table III より推論できる.

ただ, D が相当大きくなった場合にはある程度 K 値の修正が必要である. また, 以上は偏平球体状の剤形の場合であって, $T>D$ の場合には上記の関係は当然成立しないし, おなじく偏平球体でも $T_0=0$ の場合も同様である.

終わりに, 本研究に御協力下さった中上節夫氏に感謝します.

田辺製薬株式会社製剤研究所

[薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (9) 799 ~ 803 (1965)]

UDC 615.52

119. 田中 信夫, 平田 五一, 伊田 忠夫, 内海 勇: 高分子と医薬品との相互作用
(第1報^{*1}) アラビン酸塩-ゼラチン系の複合コアセルベーション

Nobuo Tanaka, Goichi Hirata, Tadao Ida, and Isamu Utsumi: Interaction
of Drugs with Polymers. I. The Complex Coacervation
of the System Arabic Acid Salt-Gelatin.

(Pharmacy Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.^{*2})

In order to clarify the counter-ionic effect of arabic acid salts (X-AA) in the complex coacervation of arabic acid salt-gelatin system, coacervation intensity (θ) was measured as the function of mixing ratio of X-AA, using various kinds of X-AA system in which the counter-ions were varied (Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Cu (I), Cu (II), Ag, Zn, Cd, Mn, Ni, and Co salts), at a definite polymer concentration (0.8%) and constant temperature (40°). The θ vs. mixing ratio curve exhibited the maximum ($\theta_{\max}$) when X-AA was mixed in equivalent amount. This maximum intensity increased with increasing radius of the counter-ion (Fig. 9). In the X-AA system having Ia ions (Li, Na, K, Rb, Cs) and/or IIa ions (Mg, Ca, Sr, Ba) as the counter-ions, relationship between ionic charge (Ze) and ionic radius (r) of an ion and intensity maximum was expressed by the formula $\theta_{\max}=a \cdot Ze/r^2+b$, where a and b are constants. This relation was not satisfied in other X-AA systems. Induction of coacervation was found to be on a much wider scale in X-AA system having b group ions than those with a group ions as the counter-ion.

(Received February 10, 1965)

複合コアセルベーションとは逆電荷の高分子電解質溶液を混合するとき, 脱混合を起こし, 高分子の濃厚な液相と希薄な液相の2液相に分離する現象である. このような相分離系は多年にわたって Bungenberg,¹⁾ Voorn²⁾

*1 日本薬学会第84年年会で発表 (1964年4月).

*2 Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

- 1) H.G. Bungenberg de Jong, W.A.L. Dekker: Kolloid-Beih., 43, 143 (1935); 43, 213 (1936); H.G. Bungenberg de Jong in "H.R. Krypt Colloid Sci" Voll II, Chap. VIII and X (1949), Elsevier, Amsterdam.
- 2) M.J. Voorn, J.Th.G. Overbeek: J. Cellular Comp. Physiol., 49, Suppl. 1, 7 (1957); M.J. Voorn: Rec. trav. chim., 75, 317, 405, 427, 925, 1021 (1956); I. Michaeli, J.Th.G. Overbeek, M.J. Voorn: J. Polymer Sci., 23, 443 (1957).