

通気パン式コーティング機に適した糖衣用素錠の形状の検討

日比野剛*, 三宅由子*

Study on the Shape of Core Tablets for Sugar Coating Using Perforated Coating Machine

Tsuyoshi HIBINO* and Yuko MIYAKE*

Keywords : Sugar coating, Perforated coating machine, Core tablet, Double radius face

1. はじめに

近年、コーティング錠はフィルムコーティング錠の占める割合が高くなってきているが、糖衣錠は光沢のある美しい外観、甘くて飲みやすいことから、ビタミン薬や風邪薬などの一般用医薬品において、今もなお高い需要がある。糖衣は、美しい外観の他に、錠剤に含まれる薬物のにおいや味をマスキングして飲みやすくする、湿気、空気、光に対して不安定な薬物を外部から保護し薬物含量を保持する目的などで行われる。

錠剤への糖衣コーティングは、糖衣パンを使用して行う方法（間欠注液法）が現在でも一般的に使用されている。糖衣錠は、核となる素錠に対し、中心部から高分子水溶液による防水コーティング層、糖衣錠の形状を形成するサブコーティング層、錠剤の表面を滑らかにするスムージング層・カラーリング層及び表面に光沢を与えるためにワックス等を掛けるポリッシング層の順にコーティングされている。糖衣工程のうち、サブコーティング層からカラーリング層までは、ショ糖を主成分とする濃厚な糖衣液を糖衣パン内の錠剤表面に手で掛けるもしくはスプレーした（スプレー）後、糖衣パンの回転と錠剤同士の摩擦により糖衣液を錠剤表面に薄く展延し（ポーズ）、乾燥用の温風を錠剤層の上から供給して糖衣液を乾燥させる（ドライ）作業を何十回も繰り返してコーティングされる。これらの工程は熟練作業者の手作業で行われ、糖衣工程だけに3~3.5日を要すると言われている。機械化が進んでいる錠剤の製造

*食と医薬品研究課

工程において、糖衣工程のみが手作業で行われ、製造を律速している。そのため、フィルムコーティング錠（錠剤表面に高分子水溶液をスプレーすると同時に錠剤層に温風を通して乾燥しフィルム層を形成する）のような連続スプレー法により、簡便で比較的短時間に糖衣ができる技術の開発が望まれている。

そこで、糖衣工程を簡便な方法で比較的短時間で行うことを目的として、フィルムコーティングに使用する通気パン式コーティング装置を使用した糖衣技術の開発を検討した。糖衣錠の製造において、コーティング層の均質化のための要因は糖衣液処方、コーティング条件及び素錠形状の他に数項目が挙げられる¹⁾が、今年度は糖衣錠の核となる素錠形状について検討を行ったので、その結果を報告する。

2. 実験方法

2. 1 素錠の調製

糖衣錠の核となる素錠には、標準処方を使用した。素錠は、流動層造粒法により造粒後、ロータリー打錠機で所定の重量、打錠圧で打錠した。使用した原料を表1、素錠の処方を表2及び素錠の調製方法の概略を図1に示す。

素錠は直径8 mmとし、糖衣錠用²⁾とされる形状（上下面の曲率半径6.5 mm、以下糖衣R錠と略す）と2段R錠²⁾（上下面中央の曲率半径9.5 mm、周辺部の曲率半径3.2 mm）の2種類を使用した。素錠形状の概略図を図2に示す。2種類の形状について、それぞれ錠剤重量180, 190, 200 mgの3水準、打錠圧8, 10 kNの2水準で600錠ずつ打錠した。

表 1 使用した原料

種類	製品名・タイプ	メカ
賦形剤 乳糖水和物	Pharmatose [®] 200M 日本薬局方	DMV Fonterra Excipients
崩壊剤 トウモロコシデンプン	コ ンスタ チW	日本食品化工
結合剤 ヒドロキシプロピルセルロース L	HPC-L 日本薬局方	日本曹達
滑沢剤 ステアリン酸マグネシウム	植物性 日本薬局方	太平化学産業
コーティング剤		
白糖	日本薬局方	鈴粉末薬品
沈降炭酸カルシウム	日本薬局方	備北粉化工業
タルク	クラウンタルク 日本薬局方	松村産業
酸化チタン	A-HR 日本薬局方	フロイント産業
ヒプロメロース	TC-5 [®] RW 日本薬局方	信越化学工業
	TC-5 [®] M 日本薬局方	信越化学工業
コポリビドン	Kollidone [®] VA64 日本薬局方	BASF

また、糖衣コーティング試験用には、両形状について錠剤重量 180, 200 mg の 2 水準、打錠圧 10 kN で 3~4 kg 程度のスケールで打錠して使用し、必要になった場合は追加して打錠した。

2. 2 素錠物性の評価

糖衣錠を含め、コーティング錠の核となる素錠に求められる特性は、まず硬度や摩損度などの強度で、次いで形状などのコーティングのしやすさに関連する項目である^{1,3)}。前項で 600 錠ずつ打錠した錠剤から、10 錠を無作為にサンプリングし、重量、直径及び厚みを測定した。また、別途 10 錠をサンプリングし錠剤硬度を測定した。さらに、16 改正日本薬局方の参考情報を基に錠剤摩損度を測定した。なお、錠剤摩損度は錠剤約 6.5 g を使用して 2 回測定した値の平均値を求めた。

2. 3 錠剤の防水コーティング

糖衣コーティング試験用の錠剤には、防水コーティングを行った。錠剤コーティング機（パウレック、ドリアコーターDRC-300）を使用し、1 回に素錠 800~1200 g を仕込み、ヒプロメロース(TC-5RW) 6% 水溶液をスプレーノズル径 0.8 mm、空気圧 0.2 MPa、送液速度 6 g/min、給気温度 60 °C、給気風量 60 m³/h 及びドラム回転数 15rpm の条件で、錠剤に対し固形分 2%分をスプレーしてフィルムコーティングした。防水コーティング層には、糖衣コーティング後の錠剤の破断面を観察した時にフィルム層が容易に確認できるように、食用色素を添加した。

2. 4 糖衣コーティング

糖衣コーティングとして、糖衣錠の形状を決定するサブコーティング層のコーティング (DRC-300 使

表 2 素錠の処方

乳糖水和物	67.2%
トウモロコシデンプン	28.8%
ヒドロキシプロピルセルロース L	3.5%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%
合計	100%

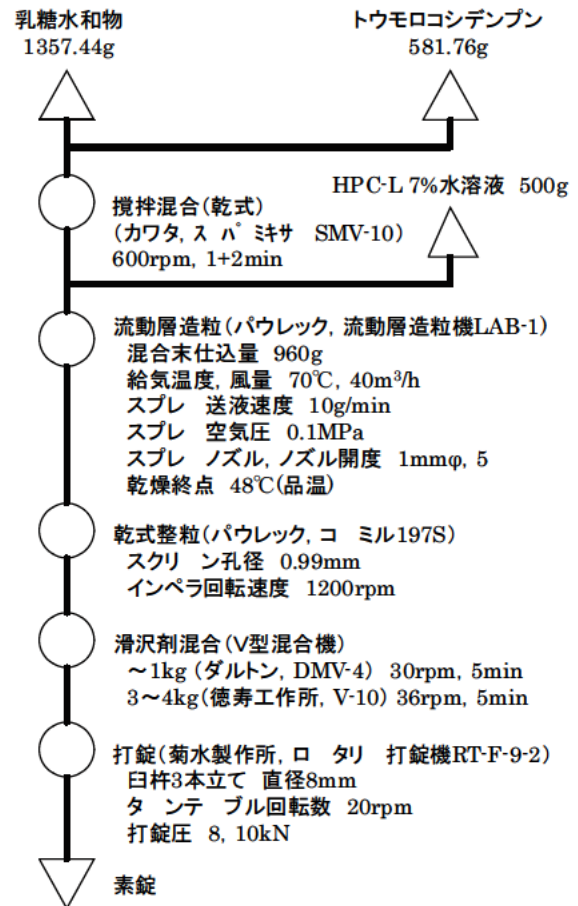
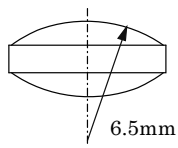
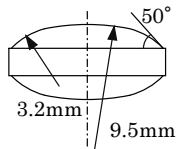


図 1 素錠の調製方法の概略

表3 糖衣液の処方及びコーティング条件



(a)糖衣 R錠



(b)2段 R錠

図2 錠剤形状の概略図

連続スプレ法		間欠注入法	
糖衣液処方 (重量部)		糖衣液処方 (重量部)	
白糖	54	白糖	52
沈降炭酸カルシウム	20	沈降炭酸カルシウム	20
タルク	20	タルク	20
酸化チタン	2	酸化チタン	2
ヒプロメロ ス TC-5M	4	コポリビドン VA64	6
精製水	100	精製水	50
コーティング条件		コーティング条件	
錠剤仕込量	700g	錠剤仕込量	700g
給気風量, 温度	60°C, 30m ³ /h	給気風量, 温度	40°C, 40m ³ /h
ドラム回転数	15rpm	ドラム回転数	15rpm
スプレ 空気圧	0.1MPa	スプレ 空気圧	0.1MPa
ノズル開度	2.5(1.2mmφ)	ノズル開度	2.5(1.2mmφ)
スプレ 送液速度	7.5g/min	スプレ 送液速度	15~20g/min
コーティング時間	150~180min	コーティング時間	約180min
(予熱, 冷却を含む)		(予熱, 冷却を含む)	
		スプレ	1~2min
		ポーズ	2~4min
		ドライ	4~6min

用)を行った。コーティング条件は現在も検討中で適切な条件が確定していないが、フィルムコーティングと同じ連続スプレー法を使用した。また、コーティング状況の参考用に間欠注液法でのコーティングも行った。それぞれのコーティング方法の糖衣液処方及びコーティング条件を表3に示す。サブコーティング層は、素錠1錠に対して80~100mgを目安にコーティングした。コーティングした錠剤は、外観と破面を肉眼と実体顕微鏡で観察した。また、糖衣層の評価として、40℃、75%RHに調整したデシケータ内に錠剤を保存し、保存中の変化を観察した。

3. 結果と考察

3.1 素錠物性の評価

糖衣R錠及び2段R錠について、各条件で600錠ずつ打錠した素錠の物性測定結果を表4に示す。2種類の形状ともに、錠剤の上下面の深さ1.30mmの杵(金型)を使用した。錠剤の厚みは1錠当たりの重量に比例し、錠剤側面の帯状部分の幅が重量増加分に比例する。どちらの形状の錠剤も、重量の増加に伴い厚みと硬度が増加した。また、打錠圧の増加により、厚みが減少し硬度が増加した。摩損度は、重量の増加の影響はほとんどなく、打錠圧の増加により若干低い値になった。錠剤の形状間について比較すると、糖衣R錠は少し厚めの形状で、高い硬度

(60N以上)を示した。2段R錠は少し薄い形状で、糖衣R錠より硬度が少し低い値であるが極めて低い摩損度(0.005%以下)を示した。なお、摩損度測定時に錠剤への吸湿が若干あり、錠剤を試験時間と同じ4分間静置したところ0.003~0.005g(重量に換算すると0.04~0.07%)増加し、測定値にはこれと同程度の吸湿分が含まれている。

糖衣パンを使用した間欠注入法による糖衣コーティングでは、サブコーティング層は素錠全体を滑らかに覆い糖衣錠特有の丸みのある外形に仕上げることにより、スムージング層以降を円滑で均一にコーティングできるようにする目的で行われる。素錠として良く使用される糖衣R錠について、錠剤側面の帯状部分の幅が広いと、丸みを帯びた形状に仕上げるために多量のコーティングが必要であったり、中央部がコーティングされず溝状に残ることがあるため、帯状部分の幅はあまり広くない方が良くとされている。2段R錠についても帯状部分の状況は同様と考えられる。通気パン式コーティングを使用した連続スプレー法では、素錠表面に均等な厚さのコーティング層が形成されるため、丸みを帯びた形状にならず、帯状部分の幅にはあまり制約がないと思われるが、スムージング層からポリッシング層の工程を考慮すると、間欠注入法と同様に、帯状部分の幅は広くなく丸みを帯びた外形に近い方が有利と考えられる。

表 4 素錠の物性測定結果 (600 錠打錠)

試料	測定値		測定値				
	重量(mg)	打錠圧(kN)	重量(mg)	直径(mm)	厚み(mm)	硬度(N)	摩損度(%)
糖衣R錠	180	8	180.8	8.05	4.18	58.3	0.071
		10	179.9	8.03	4.07	78.4	0.055
	200	8	200.1	8.05	4.48	66.7	0.104
		10	200.0	8.03	4.37	86.4	0.046
2段R錠	180	8	180.2	8.05	3.94	56.3	0.003
		10	179.9	8.03	3.82	71.9	0.004
	200	8	200.0	8.06	4.24	60.4	0.005
		10	199.8	8.04	4.12	86.7	0.005

表 5 素錠の物性測定結果 (糖衣コーティング試験用)

試料	測定値		測定値				
	重量(mg)	打錠圧(kN)	重量(mg)	直径(mm)	厚み(mm)	硬度(N)	摩損度(%)
糖衣R錠	180	10	179.9	8.03	4.07	78.4	0.055
	200	10	200.0	8.03	4.37	86.4	0.046
2段R錠	180	10	179.9	8.03	3.82	71.9	0.004
	200	10	199.8	8.04	4.12	86.7	0.005

それぞれの錠剤の外観を観察したところ、重量 190 mg, 200 mg の糖衣 R 錠 (打錠圧 8, 10 kN とともに)、重量 180 mg の糖衣 R 錠 (打錠圧 8 kN) 及び重量 200mg の 2 段 R 錠 (打錠圧 8kN) は、帯状部分の幅が広く厚みのある外観を示し、糖衣コーティングにはやや不向きな形状であると感じられた。そこで、素錠の成形条件として、錠剤硬度が高く、厚みが薄く、摩損度が低くなる打錠圧 10 kN に決定した。

糖衣コーティング試験には、錠剤コーティング機の適正仕込量 (仕上がり重量で約 1 kg) を考慮すると 1 回当たり 700 g 以上の多量の素錠が必要なため、打錠用顆粒への滑沢剤の混合を 1 回当たり 3~4 kg のスケール (徳寿工作所, V-10 使用) で行った。滑沢剤の混合条件の違いは錠剤物性に影響することから、コーティング試験用に打錠した素錠についても物性を測定した。コーティング試験用素錠の物性測定結果を表 5 に示す。なお、190 mg の錠剤の打錠は省略した。600 錠ずつ打錠した素錠の物性測定結果と比較すると、いずれの錠剤も、厚みが少し増し、硬度は少し低い値を示したが、ほぼ同等の形状及び物性を示す錠剤が得られた。摩損度については糖衣 R 錠では減少傾向、2 段 R 錠ではわずかな増加傾向を示した。なお、これらの錠剤については錠剤コーティング機内での摩損状況を把握する必要があるが、素錠 700 g を仕込み、ドラム回転数 15 rpm、送風なしの条件下で 10 分間回転させ、試験前後の重量を

表 6 防水コートした素錠のサイズ測定結果

試料	測定値			
	重量(mg)	重量(mg)	直径(mm)	厚み(mm)
糖衣R錠	180	184.5	8.10	4.23
	200	204.8	8.11	4.55
2段R錠	180	181.7	8.04	3.82
	200	201.8	8.03	4.10

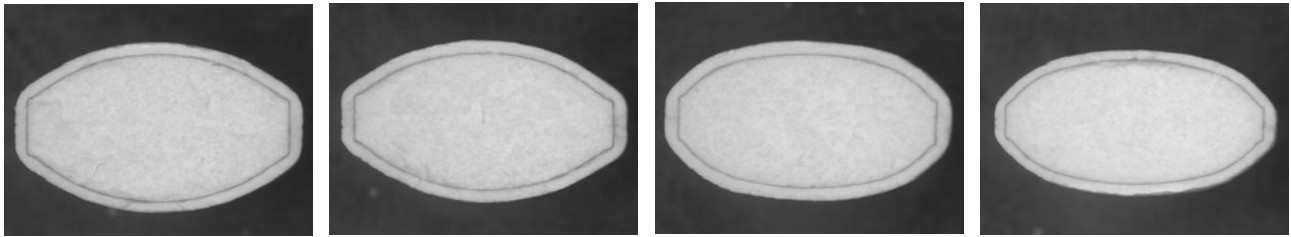
測定したところ、錠剤の吸湿によりほぼ同じ重量となり摩損度を測定することはできなかった。

200 mg の糖衣 R 錠は錠剤側面の帯状部分の幅がかなり広く、糖衣には不向きな形状と考えられたが、これら 4 種類の錠剤は、70 N 以上の高い硬度と十分に低い摩損度 (0.05%以下) を示したことから、サブコーティング層のコーティング試験に使用することとした。

3. 2 糖衣コーティング

サブコーティング層のコーティング試験に使用する素錠は、防水コーティング層としてヒプロメロースをフィルムコーティングした。防水コートした素錠の重量、直径及び厚みの測定結果を表 6 に示す。なお、糖衣 R 錠は打錠してから防水コートを行うまでに少し時間が経過したため、打錠時より少し膨張している。

連続スプレー法によるサブコーティング層のコーティング条件は防水コーティング層の条件を基に設定した。糖衣液の処方方は糖衣パンで使用される処方^{4,5)}を参考とし、連続スプレーできるように固形分濃



(a)糖衣 R 錠, 200mg (b)糖衣 R 錠, 180mg (c)2 段 R 錠, 200mg (d)2 段 R 錠, 180mg

図 3 コーティング錠の破断面の様子 (連続スプレー法)

度 50%とした。糖衣液の結合剤にはヒプロメロース TC-5M を使用したところ、少し粘性のある糖衣液となり緻密な層を形成することはできなかったが、素錠全体を覆い滑らかな表面の錠剤が得られた。コーティングした錠剤は外観の他、カッターで半分に切り破断面を観察した。前項で調製した 4 種類の素錠を使用してコーティングした錠剤の破断面の様子を図 3 に示す。また、10 錠ずつサンプリングし、重量、直径及び厚みを測定した結果を表 7 に示す。なお、これらの錠剤 4 種類は比較のため 180 g ずつを混合し同時にコーティングしたもので、1 錠あたり 100 mg 相当コーティングする量の糖衣液をスプレーした。いずれの錠剤も側面の帯状部分とエッジ部分が確認できる形状であるが、2 段 R 錠の方が比較的丸みを帯びた外形となった。糖衣は素錠の曲率半径が小さく丸いほど行いやすいが、頂点部分が十分に圧縮されないため錠剤成形が困難となる。2 段 R 錠は糖衣も行いやすく、錠剤成形も問題ないように改良された形状である⁶⁾。2 段 R 錠は錠剤のエッジ部の角度が糖衣 R 錠より大きく帯状部分の幅が狭いこと、素錠が極めて低い摩損度を示したことからコーティング機内で滑らかに攪拌され、比較的丸みを帯びた外形になったと考えられた。

コーティング後の錠剤サイズの測定結果から、いずれの形状も直径方向及び厚み方向の増加量には大きな差が認められなかった。直径方向の厚み増加量が厚み方向の増加量よりやや多いことは、錠剤の外形においてエッジ部分のコーティング層が少し厚くなっていることによるもので、直径方向と厚み方向の内面における糖衣層の厚みの差はほとんどないものと考えられた。なお、180 mg の 2 段 R 錠において厚み方向の増加量が少ないことは、4 種類のうち一番薄い形状のため、コーティング中に錠剤同士の摩擦により薄くなったものと考えられた。これらの結果を勘案すると、2 段 R 錠の方が通気パン式コー

表 7 錠剤サイズの測定結果 (連続スプレー法)

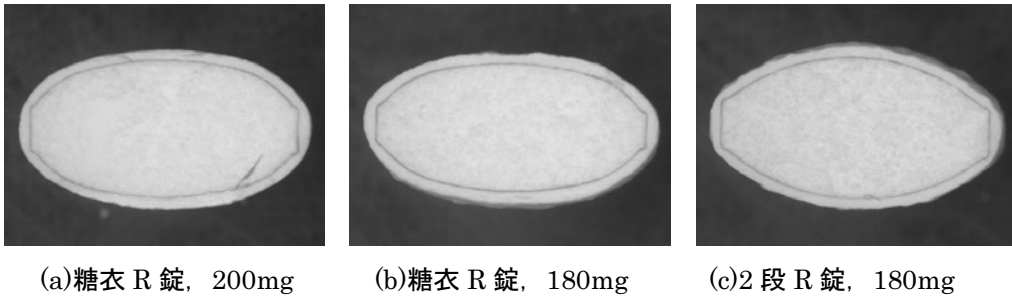
試料	測定値			
	重量(mg)	重量(mg)	直径(mm)	厚み(mm)
糖衣R錠	180	282.6	8.91	5.00
	増加量	98.1	0.81	0.77
	200	303.0	8.89	5.31
2段R錠	増加量	98.2	0.78	0.76
	180	273.3	8.83	4.57
	増加量	91.6	0.80	0.75
200	301.8	8.85	4.88	
	増加量	100.0	0.81	0.78

ティング機を使用した糖衣に適していると考えられた。

なお、連続スプレー法では、同じ処方糖衣液の粘度が低くなるコポリビドン VA64 も使用してみたが、このコーティング条件下では錠剤表面及びエッジ部がつぶつぶの状態になり、良好な錠剤は得られなかった。

糖衣後の形状を参考とするため、間欠注入法によりサブコーティング層をコーティングした錠剤の破断面の様子を図 4 に示す。この方法は従来方式の糖衣パンでのコーティングを模したもので、素錠への糖衣液のスプレー工程では乾燥用空気の供給を停止させ、糖衣液の展延工程 (ポーズ) では排気も停止させた。糖衣液の処方糖衣パンで使用される処方^{4,5)}を参考とし固形分濃度 66.7%とし、結合剤にはコポリビドン VA64 を使用した。なお、コーティング中に糖衣液の送液チューブが閉塞したため、一部糖衣液を手掛けしたため表面が荒れている (180 mg の 2 段 R 錠及び糖衣 R 錠)。

連続スプレー法に比較して、錠剤側面の帯状部分及びエッジ部分まで丸く滑らかにコーティングされている。2 段 R 錠は側面がより滑らかな形状になっており、連続スプレー法と同様に糖衣に適している形状と考えられた。200 mg の 2 段 R 錠のコーティング後の錠剤サイズの測定結果を表 8 に示す。帯状



(a)糖衣 R 錠, 200mg (b)糖衣 R 錠, 180mg (c)2 段 R 錠, 180mg

図 4 コーティング錠の破断面の様子 (間欠注入法)

部分が丸みのある形状に厚くコーティングされているため、厚み方向に比較して直径方向の増加量が大きくなっている。

糖衣 R 錠は 180 mg の素錠のみコーティングを行った。帯状部分は丸くコーティングされているがエッジ部分へのコーティング層は 2 段 R 錠より薄くなっていた。糖衣 R 錠は糖衣パンを使用した間欠注入法において、錠剤の側面が尖ったり、溝が残ったりせず、丸みを帯びた良好な形状にコーティングするためには、素錠に最適な厚さがあり、直径 8 mm の場合は厚さ 4.05 mm とされている⁷⁾。今回使用した素錠は最適とされる厚みより若干厚い(4.1~4.3 mm)が、条件を調節すればコーティング可能と考えられた。

以上の結果より、通気パン式コーティング機を使用した糖衣には、2 段 R 錠が素錠形状として適していることがわかった。

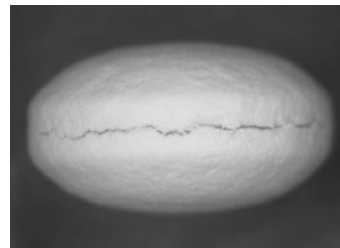
3. 3 コーティング層の評価

コーティングした糖衣層の評価は、肉眼及び実体顕微鏡による観察の他に、40 °C、75%RH に調整したデシケータ内に錠剤を保存し、保存中の変化を観察した。連続スプレー法によりコーティングした錠剤は、実体顕微鏡で観察したところ結晶の粒子がやや粗い、空隙の多い層となっていた。一方、間欠注入法でコーティングした錠剤は、結晶の粒子が細かく、比較的緻密な様子であった。

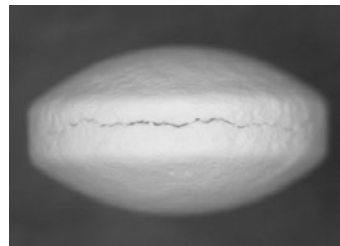
コーティングした錠剤をデシケータ内に保存したところ、連続スプレー法でコーティングした錠剤の糖衣層は短いものでは 3 時間程度、長くとも 3 日以内には錠剤側面に亀裂が発生した。このことは、糖衣層が緻密でないため、素錠が吸湿し膨張したために発生したと考えられた。亀裂が発生した錠剤の様子を図 5 に示す。一方、間欠注入法でコーティングした錠剤は、1 ヶ月間保存しても糖衣層に亀裂等の発生は認められなかった。このことは、糖衣パンを

表 8 錠剤サイズの測定結果 (間欠注入法)

試料	測定値			
	重量(mg)	重量(mg)	直径(mm)	厚み(mm)
2段R錠	200	281.7	8.77	4.71
	増加量	79.9	0.73	0.61



(a)2 段 R 錠, 200mg



(b)糖衣 R 錠, 180mg

図 5 亀裂の入った錠剤の様子 (連続スプレー法)

使用した従来法が現在でも使用されている理由であると考えられた。

連続スプレー法で糖衣錠を製造するためには、間欠注入法でコーティングした糖衣層のように緻密な層を形成できるように、糖衣液処方及びコーティング条件の検討を続ける必要がある。

4. まとめ

糖衣工程を比較的短時間で行うことを目的として、通気パン式コーティング装置を使用した連続スプレー法による糖衣技術を検討した。今年度は糖衣錠の核となる素錠形状についてサブコーティング層のコ

ーティングを行い検討した。

糖衣錠の核となる素錠には、標準処方を使用し、糖衣 R 錠と 2 段 R 錠の 2 種類の形状を使用した。素錠の形状及び物性、連続スプレー法によるサブコーティング層のコーティング結果より、2 段 R 錠が通気パン式コーティング機を使用した糖衣に適した形状であることがわかった。

糖衣層のコーティング条件については、緻密で良好な糖衣層を形成できる糖衣液処方、コーティング条件の確立が必要であり、現在も検討を継続しているところである。

参考文献

1)橋田充編：“経口投与製剤の処方設計”。じほう。

p176-192(1998)

2)菊水製作所：“クリーンプレスシリーズ高速回転式錠剤機カタログ”

3)粉体工学会編：“粒子設計工学”。産業図書。p226-231(1999)

4)塩路雄作：“固形製剤の製造技術”。シーエムシー出版。p56-61(2003)

5)製剤機械技術学会：“製剤機械技術ハンドブック第 2 版”。地人書館。p618-627(2010)

6)塩路雄作：“固形製剤の製造技術”。シーエムシー出版。p141-153(2003)

7)合志博之：“奈良県製薬技術教育研修会第 1 期第 10 回研修会資料”。(2007)