

## フィルムコーティング錠のセルロース誘導体が粉砕調剤におよぼす影響

山添 絵理子, 田原 耕平\*

### Effect of Cellulose Derivatives Used as Pharmaceutical Excipients on Grinding Film-coated Tablets Involving Pharmacy Compounding

Eriko Yamazoe and Kohei Tahara\*

Received 26 January 2024; Accepted 26 February 2024

The grinding of medical tablets is generally discouraged due to stability issues and various other issues. However, in specific scenarios directed by doctors, pharmacists may engage in grinding medical tablets, particularly to cater to pediatric or dysphagia patient populations as extra-label use. In the case of ground film-coated tablets, many film fragments arise in ground powder. Hence, the determination of the grinding endpoint for film-coated tablets is more challenging compared to uncoated tablets. The reports about grinding efficiency are limited because of the assumption that film-coated tablets are taken as tablets. The purpose of this report is to clarify how pharmaceutical excipients, particularly cellulose derivatives, utilized in film coating influence the grinding efficiency of film-coated tablets. Preliminary findings from the grinding of ten medical commercial tablets suggest that a higher concentration of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) correlated with increased difficulty in grinding film-coated tablets. Four film coating solutions with different HPMC-based components were used to coat model tablets prepared by the authors and their grindability was evaluated. The grinding of these film-coated tablets investigated those higher concentrations of HPMC resulted in increased tablet strength and larger residual film fragments. Moreover, the introduction of small quantities of additional plasticizer to the HPMC solution was found to decrease film strength, making the tablets more amenable to grind. It was shown that the components in the film coating solution affected the mechanical properties of the film and also the grinding characteristics of FC tablets.

**Keywords:** Film-coating tablet, Grinding, Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), Cellulose derivatives.

#### 1. 緒 言

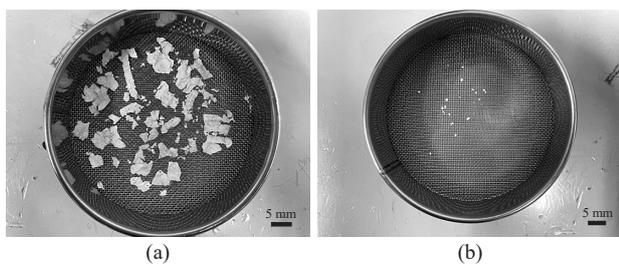
病院や薬局の臨床現場では、錠剤が内服困難な患者に対して、医師の指示のもと適応外使用として錠剤を粉砕して調剤をすることがある[1]。粉砕指示があった場合でも、まずは散剤などほかの剤形への変更を検討するが、剤形の選択肢がない場合は、硬カプセル内の粉末を取り出す脱カプセルや錠剤粉砕などで対応している[2,3]。粉砕はすべての錠剤で可能というわけではなく、粉砕するとその特性が失われる腸溶性製剤や徐放性製剤は粉砕できない[4]。また錠剤の安定性の向上、苦味マスキング、放出制御などの目的でフィルムコーティング (FC) された FC 錠も粉砕を避けるのが好ましいが、薬効に大きな影響がないと判断された場合にかぎり、粉砕調剤が行われているのが現状である[5–7]。また、錠剤の粉砕作業は薬剤師の手作業により行われることが多く、調剤業務を

圧迫することも問題となっている[8]。

FC 用の素材としてはヒプロメロース (HPMC) などのセルロース誘導体が用いられることが多い[9]。一般に FC のプロセスでは、素材となるポリマーを溶解したコーティング液が錠剤に均一に噴霧され、錠剤表面に薄いフィルムが形成される。形成されたフィルムに柔軟性を与え、加工性を改善することを目的に可塑剤がコーティング液中に添加されることもあり、可塑剤としてはマクロゴール (ポリエチレングリコール) などが汎用される。

錠剤のほとんどが粉末を圧縮成形 (打錠) したものであるため、素錠を乳鉢により粉砕すると粉として回収できる傾向にある。一方、FC 錠を粉砕調剤するとフィルム断片が生じるため、粉砕後にふるいなどで錠剤粉末とフィルム断片を分離する必要があり回収率が低下する。製剤中のコーティング素材や FC 技術は医薬品メーカーによって異なっているため、粉砕しやすい FC 錠もあれば、粉砕が困難なものもある。著者らも実際に検討を試み、主薬が同成分で異なる医薬品メーカーの FC 錠を乳鉢乳鉢で粉砕したところ、Fig. 1 に示すような結果となった。Fig. 1 は粉砕後に撮影した残存フィルム断片の写真であるが、明らかにフィルム断片の大きさが異なっている。

岐阜薬科大学 薬物送達学大講座 製剤学研究室  
(〒 501-1196 岐阜市大学西 1-25-4)  
Pharmaceutical Engineering, Gifu Pharmaceutical University  
(1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan)  
\* Corresponding Author tahara@gifu-pu.ac.jp



**Fig. 1** Photographs of residual film fragments on a sieve after grinding film-coated tablets in a mortar. (a) Medical FC tablet No. 1 and (b) Medical FC tablet No. 2, which have identical active pharmaceutical ingredients. Scale bar; 5 mm

このように FC 錠の粉碎調剤でフィルム断片が発生する場合、素錠と比較して粉碎終点を決定することが難しく、各医療機関の経験に基づく粉碎手法が採用されているのが現状である。また FC 錠はそのまま服用することが前提とされているため、粉碎効率に関して評価した報告は少ない。

そこで本報告では、FC 用の添加剤の中でも特にセルロース誘導体に着目し、調剤における粉碎特性におよぼす影響を明らかにすることを目的とした。処方薬として流通している 10 種類の FC 錠を乳棒乳鉢で粉碎し、ふるいで篩過した後の残存破片の大きさを比較した。この結果に基づき、粉碎効率に影響する製剤中の添加剤について調査を行った。調査結果より、影響が大きいと予想した添加剤を用いて、モデル錠剤に対して FC を施し、コーティング剤が粉碎後のフィルム断片に与える影響についても評価した。

**Table 1** Shapes and sizes of medical FC tablets used in this study

Medical FC tablet	Tablet shape	Diameter [mm]
1	Oval	6.9×15.1
2	Oval	7.4×15.7
3	Circle	10.1
4	Circle	10.0
5	Circle	7.1
6	Oval	6.2×11.2
7	Oval	7.7×16.4
8	Oval	7.7×16.4
9	Oval	7.9×16.2
10	Circle	8.1

## 2. 実験方法

### 2.1 実験に使用した医薬品

処方薬として日本国内に流通している以下 10 種類の FC 錠剤（以下、医療用 FC 錠）を使用した。1) カルボシステイン錠 500 mg 「サワイ」（沢井製薬）、2) カルボシステイン錠 500 mg 「トワ」（東和薬品）、3) クエン酸第一鉄 Na 錠 50 mg 「サワイ」（沢井製薬）、4) クエン酸第一鉄 Na 錠 50 mg 「JG」（日本ジェネリック）、5) ロゼレム錠 8 mg （武田薬品工業）、6) タケキャブ錠 20 mg （武田薬品工業）、7) イーケプラ錠 500 mg （ユーシービージャパン）、8) レベチラセタム錠 500 mg 「サワイ」（沢井製薬）、9) レボフロキサシン錠 500 mg 「DSEP」（第一三共エスファ）、10) クリアナル錠 200 mg （田辺三菱製薬）。以下の項目からはこれらの製剤について No. 1～10 と表記する。**Table 1** には、これら医療用 FC 錠の形や大きさと、添付文書から抜粋した製剤中に含まれる医薬品添加剤の情報を **Table 2** に示した。

**Table 2** Pharmaceutical excipients in medical FC tablets No. 1 to 10. This table outlines the additives present in each of the ten medical FC tablets, with the information sourced from the package inserts of the respective pharmaceuticals

Medical FC tablet	Pharmaceutical additives
1	Partially hydrolyzed polyvinyl alcohol; Croscarmellose Sodium; Magnesium stearate; Hydroxypropyl methylcellulose; Sucrose esters of fatty acids; Talc; Carnauba wax
2	Partially hydrolyzed polyvinyl alcohol; Croscarmellose Sodium; Magnesium stearate; Hydroxypropyl methylcellulose; Hydroxypropyl cellulose; Talc; Magnesium aluminometasilicate; Titanium oxide
3	Sodium starch glycolate; Microcrystalline cellulose; Magnesium stearate; Hydroxypropyl methylcellulose; Hydroxypropyl cellulose; Titanium oxide; Carnauba wax
4	Sodium starch glycolate; Carmellose; Magnesium stearate; Hydroxypropyl methylcellulose; Hydroxypropyl cellulose; Titanium oxide; Carnauba wax; Polyethylene glycol 6000; Talc
5	Lactose hydrate; Corn starch; Magnesium stearate; Hydroxypropyl methylcellulose; Hydroxypropyl cellulose; Titanium oxide; Copovidone; Polyethylene glycol 6000; Yellow ferric oxide
6	D-Mannitol; Croscarmellose Sodium; Magnesium stearate; Hydroxypropyl methylcellulose; Hydroxypropyl cellulose; Titanium oxide; Microcrystalline cellulose; Polyethylene glycol 6000; Fumaric acid; Red ferric oxide
7	Partially hydrolyzed polyvinyl alcohol; Croscarmellose Sodium; Magnesium stearate; Polyethylene glycol 4000; Polyethylene glycol 6000EP; Titanium oxide; Light anhydrous silicic acid; Yellow ferric oxide; Talc
8	Partially hydrolyzed polyvinyl alcohol; Croscarmellose Sodium; Magnesium stearate; Polyethylene glycol 4000; Hydroxypropyl cellulose; Titanium oxide; Light anhydrous silicic acid; Carnauba wax; Talc; Red ferric oxide
9	Microcrystalline cellulose; Carmellose; Sodium stearyl fumarate; Hydroxypropyl methylcellulose; Hydroxypropyl cellulose; Titanium oxide; Carnauba wax; Polyethylene glycol 6000; Talc; Red ferric oxide; Yellow ferric oxide
10	Corn starch; Talc; Magnesium stearate; Hydroxypropyl methylcellulose; Titanium oxide; Polyethylene glycol 6000

**Table 3** Formulation of FC solutions

Sample	HPMC [%]	HPC [%]	PEG6000 [%]	Distilled water [%]
A	8	-	1	91
B	8	1	-	91
C	1	8	-	91
D	9	-	-	91

HPMC: Hydroxypropyl methylcellulose, HPC: hydroxypropyl cellulose, PEG: polyethylene glycol

**Table 4** The operating conditions of FC using PRC-GTXmini

Sample	Supply air temperature [°C]	Outlet air temperature [°C]	Air flow rate [m <sup>3</sup> /min]	Spray speed [g/min]	Atomizer air flow [L/min]
A	62–65	36.8–44.0	0.5	0.9–2.0	10
B	62–67	40.0–45.0	0.5	1.0–2.0	10
C	70–80	39.1–55.4	0.5	0.9–2.0	10
D	70–75	42.5–49.7	0.5	0.9–2.0	10

## 2.2 錠剤の粉碎方法と評価

医療用 FC 錠の 1 から 10 について、おのおの 5 個の錠剤をムライト質乳鉢（外径約 13 cm、深さ約 5 cm、ニッカトー）にいった後、乳棒（長さ約 13 cm、直径約 3 cm）を用いて 60 秒間粉碎した。その後、粉碎物を篩過（500 μm メッシュ）して、粉末と残存フィルム断片を分離した。回収率の向上を目的として、残存フィルムを再度乳鉢に入れ、さらに追加で 30 秒間粉碎し、このときの粉碎物は 90 秒間の粉碎物と表記した。また FC 錠の粉碎物について、粉末としての回収率を評価した。500 μm のふるいを通過した粉末重量から粉末回収率（Powder recovery）を以下の Eq. (1) のように定義した。

$$\text{Powder recovery (\%)} = (W/W_0) \times 100 \quad (1)$$

W<sub>0</sub>: 粉碎前の錠剤重量 (g)

W: 粉碎後の粉末の重さ (g)

粉碎後にふるい上に残存した断片をデジタルカメラで撮影し、NIH ImageJ (Ver. 1.54h, アメリカ国立衛生研究所) による画像解析により、残存フィルム断片のサイズ (Size of residual film fragments) を算出した。フィルム断片が 5 mm より大きい場合には「大 (Large)」, 5 mm より小さい場合には「小 (Small)」として評価した。なお、フィルム断片のフェレー径が 5 mm 以上と確認された断片が一つでもあれば大と判定した。

## 2.3 モデル錠剤へのフィルムコーティング

モデル錠剤は円形状普通 R の形状（錠径 8 mm, 錠厚 3.4 mm, 曲率半径は 12 mm）で、素錠の錠剤硬度が 68±6 N のものを用いた。錠剤中に含まれる成分は乳糖 (Pharmatose® 200M, DFE ファーマ), コーンスターチ（松谷化学工業）（乳糖：コーンスターチ = 7：3）, 7% ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L, 日本曹達), ステアリン酸マグネシウム（太平洋化学産業）で、ステアリン酸マグネシウムは 1.0% 添加（外割）した。

コーティング基剤としては、HPMC (TC-5R, 信越化学工業), ヒドロキシプロピルセルロース (HPC, HPC-

SL, 日本曹達) を用いて、可塑剤として分子量が 6000 のポリエチレングリコール (PEG6000, メルク) を用いた。これらの材料を組み合わせて **Table 3** に示すように A から D までの FC 溶液を 4 種類調製した。A から D までの処方を見別できるように 4 種類の色（赤・青・黄・緑）でコーティング液を着色した。赤・青・黄は、それぞれ食用赤色 102 号, 食用青色 1 号, 食用黄色 5 号（保土谷化学工業）を使用し、緑に関しては、食用青色 1 号と食用黄色 5 号を半量ずつ入れて調製した。またおのおの色素は、コーティング溶液 50 g に対して、0.5% の割合で添加（外割）した。

FC 機として PRC-GTXmini（パウレック）を使用した。FC 機への素錠の仕込み量は約 250 g とした。コーティング液は 50 g 使用し、ペリスタポンプで FC 機内に送液し、全量を使用した。運転条件は **Table 4** に示す通りである。FC 錠を無作為に 5 錠取り、2.1 と同じ方法で粉碎し、フィルム断片および粉末回収率を評価した。錠剤硬度はポータブルチェッカー (PC-30, 岡田精工) を用いて測定した。

## 2.4 溶液流延法によるコーティング基剤の薄膜成形とフィルム特性評価

溶液流延法（キャスト法）[10] により各種コーティング溶液からフィルム薄膜を成形し、そのフィルム特性を評価した。フィルム薄膜の原料として用いた溶液の組成を **Table 5** に示す。ポリプロピレンのベースフィルム（パイレン®-OT P2161, 東洋紡）を敷いた耐熱ガラス板を自動塗工装置 (G-7 型, 折原製作所) に設置した。原料液をベースフィルム上に流し、自動塗工装置にセットされたベーカーアプリーケーター (YBA-6 型, ヨシミツ精機, Gap 900 μm) により、展延速度 100 mm/sec で均一な厚さに展延した。ベースフィルム上に展延したフィルムは通風乾燥機 (KCV-4D, ADVANTEC) において、40°C で 2~3 時間程度乾燥させた。乾燥したフィルムを 5 mm × 30 mm に切断したものを試験片とし、引張試験により評価した。引張試験はクリープメーター (RE-3305S, 山電) を用いて行い、グリッパ間距離を 17 mm, 引張速度を 0.5 mm/sec を試験条件として評価を行った。

**Table 5** Formulations of the prepared casting film solutions

Sample	HPMC [%]	HPC [%]	PEG6000 [%]	Distilled water [%]	Ethanol [%]
A	8	-	1	68.3	22.7
B	8	1	-	68.3	22.7
C	1	8	-	68.3	22.7
D	9	-	-	68.3	22.7

HPMC: Hydroxypropyl methylcellulose, HPC: hydroxypropyl cellulose, PEG: polyethylene glycol

**Table 6** Powder recovery after grounding medical FC tablets No. 1 to 10 with a mortar and pestle for 60 or 90 seconds, and the size of residual film fragments on Sieve after 90 seconds of grinding

Medical FC tablet	Powder recovery of 60 sec [%]	Powder recovery of 90 sec [%]	Size of residual film fragments
1	90.4	91.9	Large
2	95.4	96.6	Small
3	88.6	91.7	Large
4	86.4	90.9	Large
5	78.1	81.3	Large
6	90.7	92.5	Large
7	94.2	96.0	Small
8	87.6	90.9	Large
9	94.2	97.6	Small
10	82.9	87.9	Large

### 3. 実験結果および考察

#### 3.1 医療用 FC 錠の粉碎特性

本報告では FC 錠の成分が錠剤粉碎へ与える影響について調べるため、No. 1～10 までの医療用 FC 錠を準備し、乳鉢を用いて粉碎した。各錠剤の粉末回収率とフィルム断片の大きさを **Table 6** に示す。おのおの FC 剤を粉碎した結果、No. 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10 の残存フィルム断片が「大」と判定され、乳鉢では粉碎性が悪いことがわかった。実際に粉碎後の残存断片が大きいものは粉末回収率が 95%未満、または 90%に届かないものもあり、粉碎後の残存断片を「小」と判定した No. 2, 7, 9 の FC 錠と比較して粉末回収率は低くなった。また、錠剤の形や直径は残存破片のサイズには大きく影響しなかった。

次に FC 錠の粉碎特性と添加剤の関連を明らかにするために、No. 1～10 の添付文書中の組成欄に記載されている添加剤情報について **Table 2** にまとめた。一般に添付文書には製剤中に含まれている添加剤名は記載されているが、該当する添加剤の使用目的については明記されておらず、医薬品メーカーの機密情報であることが多い。よって、FC プロセス中のコーティング液に含まれる添加剤を特定することは不可能である。本研究ではおもにセルロース誘導体に着目し、一般的な情報も含めて粉碎特性との関連を考察する。

**Table 2** において、製剤中に HPMC と HPC の両方を含む処方をもっとも多かった。HPMC は FC 基剤として汎用されているポリマーである。一方、HPC は崩壊剤や結合剤などの用途で錠剤に添加されている可能性が高いが、HPC のグレードによっては可塑効果もあるため、コーティング液中に HPC が含まれていた場合、HPC 含量は

フィルム特性に大きな影響をおよぼすと考えられる。添付文書からの情報だけではこれらがコーティング液中に含まれているとは断定できないが、HPMC と HPC の両方が記載されている FC 錠の破片は小さいものと大きいものがあったため、これらの配合割合は FC 錠の破碎性に影響をおよぼす可能性がある。

また No. 1 と No. 10 の FC 錠については、HPMC は使用されているが HPC は含まれていない。特に No. 1 の FC 錠は、粉碎後のフィルム断片の大きさが 1 cm 以上のものが全体の 10%程度存在していたため、コーティング液中の HPMC 割合が大きいほど、FC 錠の粉碎性が低い可能性がある。

No. 1, 2, 7, 8 に含まれる部分けん化ポリビニルアルコール (PVA) は、一般に錠剤の結合剤やコーティング剤として用いられることが多く、これらの錠剤のコーティング成分として PVA が含まれている可能性は十分にある [11]。そのほかの成分もコーティング液中に添加されフィルム物性に影響をおよぼす可能性は高い。上述の考察ではセルロース誘導体だけに着目したが、各医薬品の公表されている添加剤リスト (**Table 2**) から FC 錠の粉碎特性を評価するのは困難であるため、次節では実際にモデル錠剤に FC を施し、粉碎性の評価を試みた。

#### 3.2 モデル錠剤に対する FC 検討と粉碎性評価

コーティング液中の HPMC が粉碎性におよぼす影響を検討することを目的に、**Table 3** に示す処方で 4 種類の異なる成分のコーティング液を調製し、モデル錠剤に FC を行い調製した FC 錠の評価を行った。本検討において、HPMC は信越化学工業の TC-5R を、HPC は日本曹達の HPC-SL のグレードを使用した。同じポリマーでも分子量などグレードが異なると物性が大きく変わるため、グレードの選択は FC 錠の粉碎性に影響すると考えられる。

しかし、添付文書においては各ポリマーのグレードまで開示されていないため、本研究ではコーティング剤として一般的に利用されており、水溶液として同程度の粘度を有するグレードを選択した。PEG については、Table 2 において複数の医療用 FC 錠で採用されていた PEG6000 を使用した。

HPMC/PEG6000 = 8/1 のコーティング液 (A), HPMC 割合が大きい HPMC/HPC = 8/1 のコーティング液 (B), HPC 割合が大きい HPMC/HPC = 1/8 のコーティング液 (C), HPMC 単独のコーティング液 (D) の 4 種類を作成し、研究開発用の小型錠剤コーティング機である PRC-GTXmini を使用して、錠剤への FC を実施した。各 FC 錠の外観を Fig. 2 に示す。A, B, D 液を噴霧した場合は、均一な FC を施すことができたが、C の錠剤に関してはコーティングの過程で錠剤同士が接着してしまい、錠剤表面にフィルムの剥がれが観察された。HPC-SL は結合剤としても使用されているため、コーティング液中の HPC 割合が大きい C の処方では、FC プロセスの間に錠剤同士が接着した可能性がある。

次に、調製した FC 錠を無作為に 5 錠取り、乳鉢により粉碎を行った。Fig. 3 には、おのおのの錠剤を 60 秒または合計 90 秒間粉碎したサンプルについて、ふるい上の写真を示す。その結果、 $C < A < B < D$  の順にふるい上に残存するフィルム断片が大きくなる傾向にあった。残存断片がもっとも少ない C の錠剤に関しては、90 秒間粉碎すると 500  $\mu\text{m}$  のふるいをほぼ 100% 通過した。コーティング液中の HPMC の割合が多いほど、粉碎後のフィルム断片が大きくなるという結果となった。Table 7 には錠剤硬度、粉碎後の粉末回収率とフィルム断片の大きさの結果を示す。錠剤硬度は  $C < A < B < D$  の順に高くなった。粉碎後の粉末の回収率は  $D < B < A < C$  という結果となり、フィルム断片の大きさが大きいほど、粉碎後の回収率は悪くなるという結果であった。

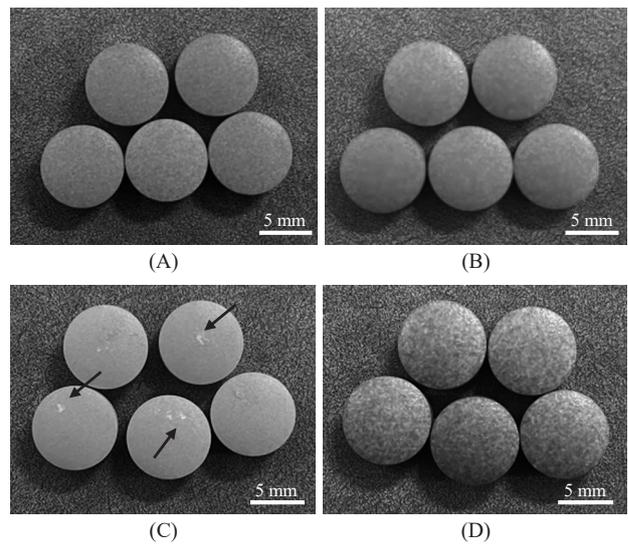


Fig. 2 Photographs of FC tablets using the different coating solutions containing dye, corresponding to A to D in Table 3, respectively. (A) HPMC/PEG6000 = 8/1, (B) HPMC/HPC = 8/1, (C) HPC/HPMC = 8/1 (D) HPMC solution was used for film coating. In the photo (C), the arrow indicates the part where the film coating was peeling off. Scale bar; 5 mm. Hydroxypropyl methylcellulose, HPC: hydroxypropyl cellulose, PEG: polyethylene glycol

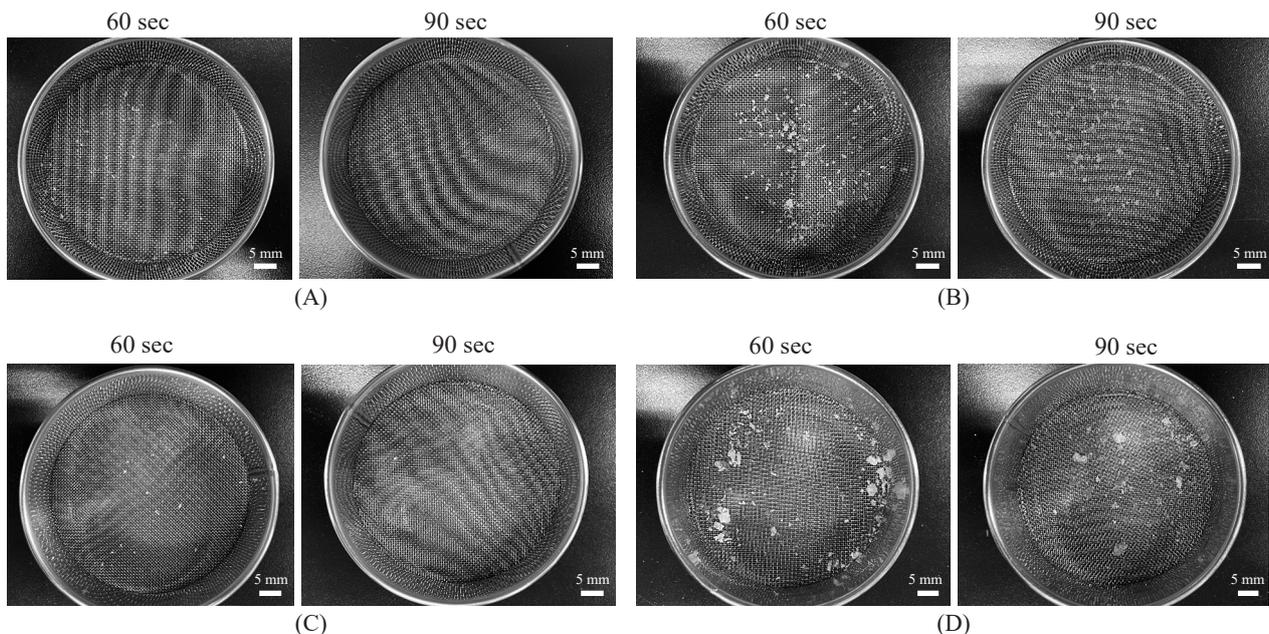
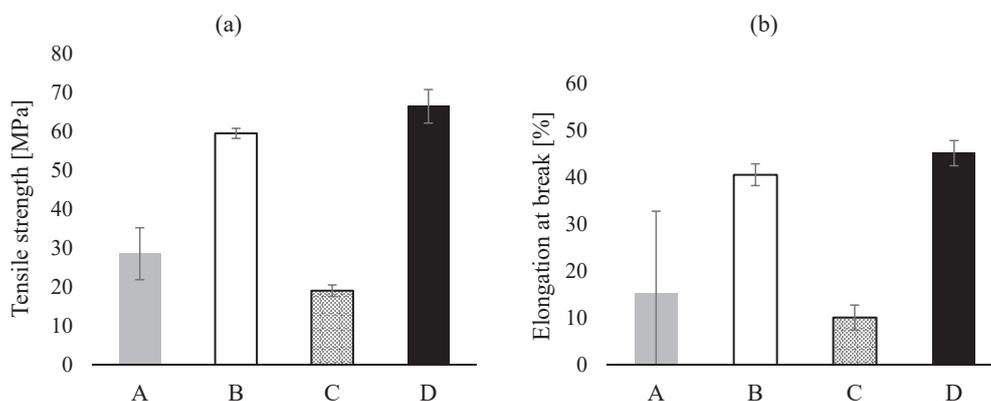


Fig. 3 Photographs of the residual film fragments on a sieve after tablets A to D in Fig. 2 were crushed in a pestle and mortar. (A) HPMC/PEG6000 = 8/1, (B) HPMC/HPC = 8/1, (C) HPC/HPMC = 8/1 (D) HPMC. The left and right pictures in each image indicated the film fragments after 60 and 90 seconds of grinding, respectively. Scale bar; 5 mm. HPMC: Hydroxypropyl methylcellulose, HPC: hydroxypropyl cellulose, PEG: polyethylene glycol

**Table 7** Tablet strength (mean±standard deviation) (n = 5) and grinding characteristics of FC tablets prepared using the coating solutions described in Table 3. The FC tablets labeled A to D correspond to the coating solutions A to D in Table 3

Sample	Hardness [N]	Powder recovery of 60 sec [%]	Powder recovery of 90 sec [%]	Size of residual film fragments
A	83.0±8.0	94.5	94.8	Small
B	88.8±13.3	93.5	94.5	Small
C	74.0±4.5	95.9	96.1	-
D	101.0±14.0	91.9	93.1	Large



**Fig. 4** Tensile strength (a) and elongation at break (b) of casting films prepared using coating solutions A to D as presented in Table 5. Data are expressed as mean±standard deviation (n = 3)

### 3.3 コーティング基剤によるフィルム薄膜の調製と特性評価

FC錠におけるフィルム膜の機械的特性を評価するために、Table 5に示す4種類のコーティング液を用いてキャストフィルムの調製を行った。Fig. 4には各キャストフィルムの引張強度と破断歪み率を示す。フィルム膜の強度の指標となる引張強度が、 $C < A < B < D$ の順に大きくなった (Fig. 4a)。またフィルム膜の柔軟性の指標である破断歪み率も、 $C < A < B < D$ の順に大きくなった (Fig. 4b)。

HPMC単独から構成されるDのキャストフィルムがもっとも引張強度が大きくなったことから、HPMC単独で構成されるフィルム膜の粉砕は困難であり、粉砕後のフィルム断片がもっとも大きくなったと考えられる (Fig. 3D)。一方、PEG6000を含むAのコーティング液で作成したキャストフィルムでは、Dのフィルムの半分程度まで引張強度は低下した (Fig. 4a)。本研究で採用したHPMC/PEG6000 = 8:1 (w/w)のフィルムの場合、PEG6000が可塑剤として機能することが報告されている[9]。可塑剤により、ポリマー鎖間の自由体積が増加しフィルムの柔軟性が向上するが、弾力性が低下するため引張強度は低下傾向にあると考えられた [9,12]。一方、HPMCとPEG6000の相溶性は低いことが報告されており、フィルム中におけるHPMCとPEG6000の不均一性がフィルム強度を低下させ粉砕特性に影響をおよぼす可能性もある [13]。実際にHPMC/PEG6000溶液 (Table 5のSample A)からキャストフィルムを作成した際、乾燥後のフィルム中に析出物が確認された。このことからPEG6000を含む

Aの錠剤では、比較的効率的な粉砕が可能であることが示唆された。

可塑効果のあるHPCを含むBのコーティング液 (HPMC/HPC = 8/1)の処方では、HPMC単独のD液と比較して引張強度や破断歪み率が若干低下した。Fig. 3Bに示すようにBのFC錠では、粉砕後の残存断片は小さく粉末回収率も高くなったことから、適度な可塑性の調整がFC錠の粉砕には有効である可能性がある。HPCをもっとも多く含むC (HPMC/HPC = 1/8)のキャストフィルムでは、ほかの処方と比較して引張強度が低下した。処方CのFC錠の粉砕後のフィルム破片はもっとも少なく、また粉末回収率も高かったことから、フィルムの脆弱性が粉砕効率に影響したと考えられる。一方、CのFC錠では、錠剤表面に一部コーティング膜の剥がれがみられたため (Fig. 2C)、均一なコーティングを達成できなかったことも粉砕性に影響したと考えられる。

## 4. 結 言

医療用FC錠の粉砕調剤における錠剤粉砕性について評価を行った。コーティング基剤として使用されていることが推察されたセルロース誘導体に着目し、FC錠の粉砕性への影響を考察した。コーティング基剤の種類や含量、可塑剤はフィルムの機械的特性に影響し、FC錠の粉砕特性も左右することを明らかにした。FCにはセルロース誘導体のHPMCやHPC以外にもさまざまな医薬品添加剤が使用されることから、今後はほかの添加剤の影響も考慮して検討を行う必要がある。錠剤は粉砕をすることなくそのまま服用することが前提とされているため、

基本的にFC錠の設計において粉碎性が考慮されることは少ない。一方、臨床現場では、やむを得ずFC錠の粉碎調剤が行われているのが実状であるため、本研究の情報を共有することは意義のあることだと考える。

〔謝辞〕本研究の遂行にあたり、FC錠の調製にご協力を賜りました、株式会社パウレック 研究開発本部 児玉智史様、田辺和也様に深甚なる謝意を表します。

## References

- [1] S. Akiyama, K. Arai, T. Koshiishi, S. Ishida, N. Kurata, Survey on accumulated drug information by pharmaceutical companies about crushed or simply suspended internal medicines, *Jpn. J. Drug Inform.* (2019) 220–226.
- [2] N. Kurata, C. Komatsu, A. Heito, Y. Mori, Examination and list of solid preparations being able to administer through feeding tubes, *J. Pharm. Health Care Sci.* 27 (2001) 461–472.
- [3] J. Saito, T. Utano, M. Kuratomi, D. Hirokawa, M. Komura, M. Akabane, M. Makiyama, Y. Ishikawa, A comparison of preparation methods for dantrolene sodium diluted powder from capsule formulation-capsule opening or capsule crushing, *J. Pharm. Health Care Sci.* (2018) 1–7.
- [4] M. Yoshida, M. Hirakawa, C. Tsutsumi, M. Tateishi, K. Nakajima, M. Okabe, M. Sueyasu, M. Yoshikawa, Y. Nakao, Y. Itoh, R. Oishi, Examination on the procedures for dispensing tablets and capsules that are not approved for crushing, *J. Pharm. Health Care Sci.* (2003) 189–195.
- [5] N. Wakui, T. Ookubo, Y. Iwasaki, R. Ito, T. Kobayashi, K. Hayakawa, M. Mitsui, Y. Yano, K. Saito, H. Nakazawa, Estimation of infant medicine content and drug loss after grinding small amount of tablets, *J. Pharm. Health Care Sci.* (2011) 425–430.
- [6] R. Kitada, M. Kawakami, H. Yamamoto, H. Yamamoto, T. Kurita, T. Tokumura, Developing an optimized method for grinding sildenafil tablets for children to use in the neonatal intensive care unit, *J. Pharm. Sci. Technol.* (2020) 307–314.
- [7] H. Sawada, N. Terakawa, N. Nishimura, A. Kogure, H. Tachiki, A. Oita, Study on the nasogastric tube passage and the stability of active ingredients in a simple suspension method of oral drugs in combination with multiple drugs, *J. Pharm. Health Care Sci.* (2021) 70–80.
- [8] T. Shito, M. Yamaura, The introduction of simple suspension method to increase pharmacy practice efficiency, *J. Pharm. Health Care Sci.* (2006) 517–522.
- [9] Y. Sakata, S. Shiraishi, M. Otsuka, A novel white film for pharmaceutical coating formed by interaction of calcium lactate pentahydrate with hydroxypropyl methylcellulose, *Int. J. Pharm.* 317 (2006) 120–126.
- [10] Y. Takeuchi, N. Ikeda, K. Tahara, H. Takeuchi, Mechanical characteristics of orally disintegrating films: Comparison of folding endurance and tensile properties, *Int. J. Pharm.* 589 (2020) 119876.
- [11] P. Sakellariou, H. Hassan, R. C. Rowe, Plasticization and interactions of polyethylene glycol 6000 with hydroxypropyl methylcellulose/polyvinyl alcohol blends, *Int. J. Pharm.* 102 (1994) 207–211.
- [12] H. Lim, S. W. Hoag, Plasticizer effects on physical-mechanical properties of solvent cast Soluplus® films, *AAPS Pharm. Sci. Tech.* (2013) 903–910.
- [13] P. Sakellariou, A. Hassan, R. C. Rowe, Plasticization of aqueous poly(vinyl alcohol) and hydroxypropyl methylcellulose with polyethylene glycols and glycerol, *Eur. Polym. J.* 29 (1993) 937–943.