

乾式コーティング製剤の成膜におよぼすクエン酸トリエチル蒸気の影響

近藤 啓太*, 市川 達也, 丹羽 敏幸

Effect of Triethyl Citrate Vapor on Annealing of Dry Coated Formulations

Keita Kondo*, Tatsuya Ichikawa and Toshiyuki Niwa

Received 9 September 2024; Accepted 17 October 2024

Our study described a new annealing approach for dry-coated formulations, which includes heating of the dosage forms in plasticizer vapor. First, coated tablets were produced by V-shaped blending of tablets and polymer particles without any solvents. Second, these tablets were placed in a desiccator, in which triethyl citrate in liquid state was pre-charged, followed by heating at various temperatures. The resulting tablets were characterized. The polymer particles layered on the surface of tablets coalesced by heating at 80°C or more in plasticizer vapor, indicating that using plasticizer vapor could lower heating temperature required for film formation of coated polymer. The weight of polymer compacts increased by heating in plasticizer vapor as heating temperature increased. These data were correlated with vaporization rate of the plasticizer, indicating that plasticizer in gas state was absorbed in polymer particles, promoting film formation due to a decrease in glass transition temperature of the polymer.

Keywords: Annealing, Plasticizer vapor, Dry coating, V-shaped blender, Triethyl citrate.

1. 緒 言

医薬品製造におけるコーティング工程は、遮光性や防湿性の付与による医薬品有効成分（薬物）の安定性の向上、徐放性や腸溶性などの放出制御能の付与による製剤の機能化などを目的として行われている。コーティング操作は流動層装置やパン装置などを用いて高分子コーティング剤の溶液あるいは分散液を錠剤や顆粒剤などの固形製剤にスプレーコーティングすることで行われる湿式法が汎用されている[1]。一方、水や有機溶媒を使用しない乾式コーティング法はいまだ汎用性が劣るものの、無溶媒プロセスという点で湿式コーティング法よりも利点がある。溶媒を使用しないことで乾燥工程を省略できるため、処理時間を短縮して製造工程を簡略化できるほか、溶媒蒸発に要するエネルギー消費を削減できる[2,3]。さらに、有機溶媒の使用をなくすことで、製品中の残留溶媒による毒性発現のリスクを回避できる[4]ほか、製造工程で生じる溶媒廃棄物を減らすことができる[5]。そのため、乾式コーティング法は医薬品の製造コストおよび製造にかかる環境負荷を大幅に削減できるため、経済的かつ持続可能性の高い手法として有望である。

乾式コーティング手法として、ホットメルト法、超臨界流体法、圧縮コーティング法（有核錠製造法）、粉末被覆法が報告されている[2]。特に、高分子コーティング剤の粉末粒子を固形製剤に被覆する粉末被覆法について、多くの検討が行われている[3,6]。この手法では、液体を介さずに高分子粉末を固体表面に付着・積層させる必要があり[6]、液体可塑剤の使用、高分子の熱熔融、機械的作用などにより、高分子の付着凝集性を高めることが検討されている[3,6,7]。粘着性の強い液体可塑剤を噴霧しながら高分子粉末を被覆させる可塑剤支援被覆法[8–16]、静電気を印加させた高分子粉末を液体可塑剤で被覆させる静電粉末被覆法[17–23]は、湿式コーティング法と比べて水や有機溶媒の使用量を大幅に削減できるため、乾式コーティング法に分類されることが多いが、液体可塑剤を用いるために完全な乾式手法ではない。一方、熱熔融させた高分子粉末を被覆させる熱接着被覆法[24–28]は、液体可塑剤を必要としない代替法である。機械的被覆法では、機械的作用による規則混合物形成を利用して高分子粉末をコーティングできる[29]。そのため、この手法は、溶媒を必要としないだけでなく熱熔融が不要であるため、ほかの粉末被覆法よりも経済的かつ持続可能な手法といえる。しかし、いずれの粉末被覆法においても、固体表面に形成されるコーティング層は高分子粒子の積層した不連続な構造体であるため、コーティング製剤としての機能を発揮させるには、高分子粒子を融着させてフィルム化させる成膜工程が不可欠である[6]。

湿式コーティング法においても、コーティング剤高分

名城大学薬学部製剤学研究室
(〒468-8503 愛知県名古屋市中天白区八事山150)
Department of Industrial Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Meijo University
(150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya, Aichi 468-8503, Japan)
* Corresponding Author kondok@meijo-u.ac.jp

子の分散液を用いてコーティング処理を行った場合、形成されるコーティング層は高分子粒子が積層した不連続体となるため、成膜工程が必要になる。コーティング層を乾燥させると、水分の蒸発に伴う毛管力により高分子粒子が充填され、さらに、乾燥による熱によって高分子のガラス転移が起こることで、高分子粒子が融合してフィルム化される[30–32]。一方、乾式コーティング法では、コーティング層が水を含まないために毛管力による高分子粒子の充填が起こらないため、熱による高分子粒子の融合を促進させる必要がある。そのため、湿式法の場合と比べて乾式法で製したコーティング層のフィルム化には、高温かつ長時間の加熱処理が必要になる[6]。低温かつ短時間で成膜を完了させるため、液体可塑剤を含有させた高分子粉末を用いて乾式コーティングを行うことが検討されている[15,25,33]。この方法では、高分子中に可塑剤分子が取り込まれることで高分子のガラス転移温度が低下するため、コーティング層内の高分子粒子の融合が促進されることで効率的に成膜が可能になる。さらに、高分子粉末の粘着性が増大することで、コーティング効率を向上させる効果がある。一方で、凝集体の発生や試料の装置への付着が起こりやすくなることで、コーティング操作が困難になる。そのため、コーティング工程には影響させることなく、コーティング操作後の成膜工程を効率化する手法を開発することが望ましい。

成膜工程を効率化する手法として、コーティング製剤を加熱する際に加湿する方法が報告されている[34–36]。この手法では、加熱空気中の水分子がコーティング層の高分子に取り込まれることで、可塑剤として機能してガラス転移温度を低下させ、効率的にフィルム化できることを報告している。しかし、この手法が有効なのは、吸湿性の高い高分子に限られている。加えて、吸湿による(錠剤の膨潤に起因する)コーティング層の破断や薬物の加水分解を引き起こされるリスクがある。本研究では、この手法の代替法として、可塑剤蒸気の下で加熱処理することでコーティング製剤の成膜を効率化する手法を検討した。クエン酸トリエチルは、医薬品製剤に利用可能なさまざまなコーティング剤高分子に対して高い可塑化効果を示すことから[37]、本研究で使用した。以前に報告したように[38]、胃溶性コーティング剤であるメタクリル酸メチル・メタクリル酸ジエチルアミノエチルコポリマー水分散液を凍結乾燥した高分子粉末と錠剤をV型混合機で混合処理する機械的被覆法により、モデルとなるコーティング錠を製した。液体状態のクエン酸トリエチルを入れたデシケータ内にコーティング錠を静置し、一定温度下で加熱処理することで、気化したクエン酸トリエチル蒸気が存在する雰囲気下での成膜を検討した。対照として、クエン酸トリエチル蒸気の存在しない雰囲気下での加熱処理による成膜を行った。加熱処理した錠剤の物性評価や溶出試験を行い、コーティング層の成膜状態を評価した。さらに、高分子粉末の成形体を作製し、クエン酸トリエチル蒸気下での加熱処理による物性変化を調べ、クエン酸トリエチル蒸気による成膜メカ

ニズムを明らかにした。

2. 実験方法

2.1 試料

モデル薬物には、アセトアミノフェン(AAP)(東京化成工業)を用いた。錠剤用賦形剤として、造粒乳糖(LAC)(SuperTab 30GR, DFE Pharma)、直打用結晶セルロース(MCC)(UF-702, 旭化成)を用いた。滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウム(Mg-St)(富士フィルム和光純薬工業)を用いた。コーティング剤として、メタクリル酸メチル・メタクリル酸ジエチルアミノエチルコポリマー(Kol-SS)水分散液(Kollocoat Smartseal 30D, BASF Japan)を用いた。可塑剤として、クエン酸トリエチル(TEC)(富士フィルム和光純薬工業)を用いた。TECの沸点は294°C、蒸気圧は25°Cのとき0.25 Paであり[39]、室温で油状の液体として存在する。

2.2 錠剤の調製

AAP(100 g)、LAC(600 g)、MCC(300 g)をV型混合機(S-5、容量3 L、筒井理化学器械)に仕込み、回転数28 rpmで10分間混合した後、Mg-St(10 g)を追加投入してさらに1分間混合して滑沢した。得られた混合末について、ロータリー打錠機(Cleanpress correct 12HUKAW, 菊水製作所)を用いて2段R杵(直径8 mm、曲率3.2 mm; 9.5 mm)で打錠圧10 kN(予圧4 kN)、回転数20 rpmの条件で圧縮成形し、質量200 mgの錠剤(硬度 88 ± 3 N、摩損度 $<0.1\%$ 、崩壊時間 60 ± 4 秒)を製した。

2.3 コーティング剤粉末の調製

Kol-SS水分散液に精製水を加えて固形分濃度10%に調整し、液高さ5 mmになるようにステンレストレイに注いだ。このトレイを凍結乾燥機(FD-550, 東京理化機械)に入れ、 -30°C で2時間凍結させた。減圧後、棚温度を徐々に 20°C まで上げていき、24時間かけて氷晶を昇華させた。得られた凍結乾燥ケーキを目開き $150\ \mu\text{m}$ のスクリーンで篩過し、Kol-SS末を製した。

2.4 コーティング錠の調製

錠剤1000錠(200 g)とKol-SS末(20 g)を2.2項で使用したものと同一V型混合機に仕込み、回転数56 rpm(周速0.88 m/sec)で室温下12時間混合した。得られたコーティング錠に固着していない高分子粉末をハンドブローで除去した後、次の工程で使用した。

2.5 コーティング錠の成膜処理

PTFEシートを敷いたステンレスシャーレにコーティング錠を置いた。これを液体状態のTECを入れたデシケータ内に静置して密閉した(Fig. 1)。デシケータを送風恒温器(DKM400, ヤマト科学)に入れ、 40°C 、 60°C 、 80°C 、 100°C の一定温度下で3、6、12時間静置することで、TEC蒸気の存在する雰囲気下での加熱処理を行った。対照として、コーティング錠を置いたPTFEシート/ステンレスシャーレを送風恒温器に入れ、上記と同様の条件でTEC蒸気の存在しない雰囲気下での加熱処理を行った。

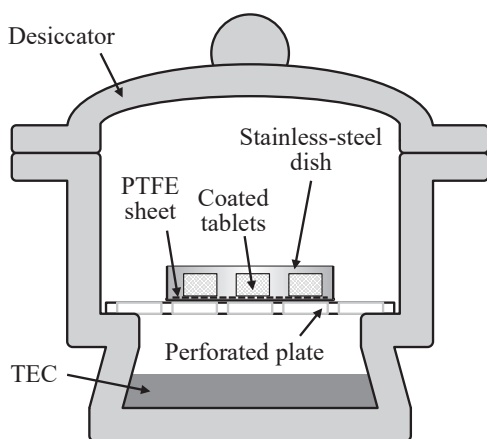


Fig. 1 Schematic diagram of a setup for heating in TEC vapor

2.6 コーティング錠の評価

2.6.1 CCDカメラによる外観観察

加熱処理前後のコーティング錠の外観を CCD カメラ (SE-40Z, セルミック) で倍率 24 倍, 焦点距離 150 mm の条件で撮影し, 画像を PerfectViewer Software (セルミック) で取り込んだ。

2.6.2 錠剤形状の評価

素錠および加熱処理前後のコーティング錠について, デジタルリニアゲージ (DG-933, 小野測器) を用いて厚みと直径を測定した。

2.6.3 溶出試験

加熱処理前後のコーティング錠について, 溶出試験機 (NTR-3000, 富山産業) を用いて第 17 改正日本薬局方溶出試験法に準じて溶出試験を行った。試験液には液温 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ の溶出試験第 2 液 (pH 6.8) 900 mL を用い, パドル回転数を 50 rpm に設定した。錠剤 1 錠を試験液に投入し, 一定時間 (0, 1, 3, 5, 7, 10, 20, 30, 40, 50, 60 分) ごとに試験液を採取し, 新しい試験液を補充した。採取した試験液はただちにメンブランフィルタ (DISMIC 13HP, 細孔径 $0.45 \mu\text{m}$, アドバンテック) でろ過し, HPLC システム (LC-20, 島津製作所) でろ液中の AAP 濃度を定量した。逆相カラム (Inertsil ODS-3, $5 \mu\text{m}$, $4.6 \times 150 \text{ mm}$, ジーエルサイエンス) を用い, 移動相には pH 4.7 リン酸二水素カリウム試液 (0.05 mol/L) とメタノールの混合液 (体積比 4:1) を用いた。測定波長を 244 nm とし, 保持時間が約 5 分になるように流速を調整した。

2.6.4 走査型電子顕微鏡による表面観察

加熱処理後のコーティング錠をカーボン両面テープで真鍮製の試料台に固定し, 白金蒸着装置 (JFE-3000, 日本電子) でスバツタ電流 30 A の条件で 180 秒間コーティングを行った。試料を走査型電子顕微鏡 (JSM-IT100LA, 日本電子) で加速電圧 4 kV, 作動距離 10 mm の条件で観察した。コーティング錠の断面観察を行う際には, 錠剤をカミソリで半分に切断し, 上記と同様の操作で観察した。

2.7 高分子成形体の評価

凍結乾燥して得られた Kol-SS 末の成形体を調製した。Kol-SS 末 10 mg を直径 4.5 mm の平型金型に充填し, 万能引張圧縮試験機 (AG-X, 島津製作所) を用いて圧縮圧 200 MPa, 圧縮速度 1 mm/min の条件で圧縮成形し, 約 0.60 mm の厚みを有するディスク状の成形体を製した。成形体の質量は 2.7.2 項および 2.7.3 項での測定精度を担保するため 10 mg に設定した。成形体をシリカゲルの入ったデシケータ内で 24 時間以上静置した後, 2.5 項に記載した手順に従い, TEC 蒸気下での加熱処理および TEC 蒸気のない加熱処理を行った。

2.7.1 CCDカメラによる外観観察

加熱処理前後の高分子成形体を黒画用紙に置き, 2.6.1 項の手順に従い, 倍率 12 倍, 焦点距離 150 mm の条件で撮影した。

2.7.2 重量変化の評価

加熱処理前の高分子成形体の重量 W_1 [mg] を測定し, 加熱処理後に重量 W_2 [mg] を再度測定した。このときの重量増加率 W_{IN} [%] を Eq. (1) で表す。

$$W_{IN} = 100 \times (W_2 - W_1) / W_1 \quad (1)$$

2.7.3 ガラス転移温度の測定

加熱処理前後の高分子成形体のガラス転移温度 (T_g) を示差走査熱量計 (DSC) (DSC-60 plus, 島津製作所) で測定した。高分子成形体 1 枚をアルミセルに入れてクリンプし, 流量 50 mL/min の窒素ガスでパージしながら, 昇温速度 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ で 120°C まで加熱した。その後, -30°C まで冷却して 5 分間保持した後, 再度 120°C まで加熱した。2 回目の加熱時に収録された DSC 曲線のベースラインシフトの中間点を T_g として記録した。

2.8 TEC の蒸発速度の測定

TEC の蒸発速度を熱重量分析計 (TGA) (DTG-60, 島津製作所) で測定した。TEC をアルミパン (内径 5.2 mm) に約 10 mg 充填し, 40°C , 60°C , 80°C , 100°C の一定温度下で 120 分間加熱した。収録した TGA 曲線の傾きより単位時間 t [min] あたりの重量変化 ΔW [mg] を算出した。TEC の分子量 M [g/mol], 標準状態 (STP) における気体のモル体積 V [L/mol], アルミパンの底面積 A [m^2] より, TEC の蒸発速度 VR [$\text{mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$] を Eq. (2) から算出した。

$$VR = -\frac{\Delta W \cdot V}{M \cdot A \cdot t} \quad (2)$$

3. 実験結果および考察

3.1 TEC 蒸気のない加熱処理による成膜の検討

コーティング錠を 60°C , 80°C , 100°C の一定温度条件下で 3~12 時間加熱処理した錠剤の外観画像を Fig. 2 に示す。加熱処理前のコーティング錠は高分子粉末で覆われており, 凹凸のある表面を呈していた。加熱処理の温度を上げるにつれて, 錠剤表面が平滑化されており, 100°C では, 光沢のある領域が形成された。素錠と加熱処理前後のコーティング錠の重量, 厚さ, 直径を Table 1

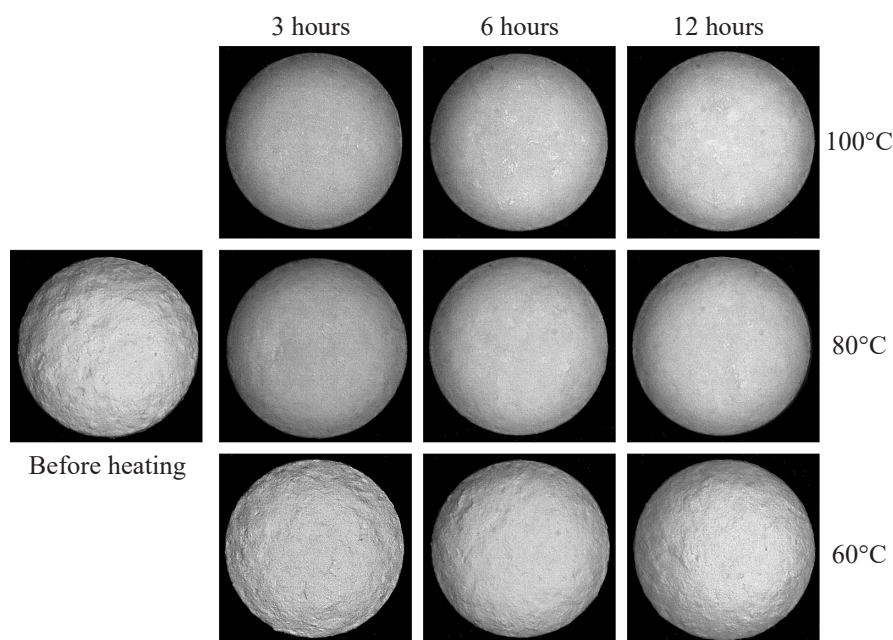


Fig. 2 Appearance of coated tablets before and after heating at various temperatures and various times without TEC vapor

Table 1 Weight, thickness, and diameter of uncoated and coated tablets before and after heating at various temperatures and various times without TEC vapor

		Weight [mg]	Thickness [mm]	Diameter [mm]
Uncoated tablets		200.6 ± 1.5	4.112 ± 0.016	8.066 ± 0.005
Coated tablets (before heating)		203.2 ± 0.0	4.281 ± 0.031	8.130 ± 0.001
Heating				
60°C	3 hours	201.5 ± 0.1	4.231 ± 0.037	8.120 ± 0.004
	6 hours	201.5 ± 0.1	4.236 ± 0.027	8.114 ± 0.011
	12 hours	202.0 ± 1.2	4.233 ± 0.024	8.123 ± 0.007
80°C	3 hours	202.4 ± 1.5	4.228 ± 0.029	8.114 ± 0.002
	6 hours	201.3 ± 1.2	4.210 ± 0.023	8.112 ± 0.008
	12 hours	201.7 ± 1.8	4.221 ± 0.036	8.117 ± 0.006
100°C	3 hours	202.6 ± 0.8	4.212 ± 0.030	8.107 ± 0.006
	6 hours	200.1 ± 1.7	4.190 ± 0.024	8.109 ± 0.012
	12 hours	199.1 ± 1.6	4.198 ± 0.027	8.104 ± 0.009

Each value indicates the mean ± S.D. (n = 10)

に示す。素錠と加熱処理前のコーティング錠の厚みと直径の差より、圧縮軸方向に約 85 μm 、直径方向に約 35 μm の厚みのコーティング層が形成されており、コーティング層の重量は約 2.6 mg であった。加熱温度を上げるにつれて錠剤の重量が小さくなり、100°C で 12 時間加熱すると素錠よりも重量が小さくなった。これは素錠の成分である結晶セルロースの水分が加熱処理により脱離したためであると推察される。一方、錠剤の直径と厚みは加熱温度の上昇および加熱時間の延長により小さくなった。この結果は加熱処理によりコーティング層が圧密化されたことを示しており、外観画像に見られる錠剤表面の平滑化と一致している。

各条件で加熱処理したコーティング錠の溶出試験の結果を Fig. 3 に示す。60°C で加熱処理したコーティング錠

の薬物放出挙動は、加熱処理前から変化しなかった。コーティング層の表面と断面の電顕画像を Fig. 4 に示す。60°C で加熱したコーティング層は高分子 (Kol-SS) の粒子が積層した構造を呈しており、成膜していないことが確認された。Kol-SS の T_g は 60.6°C であり、加熱温度 60°C では、高分子の流動化が不十分であった。そのため、コーティング層の圧密化は起こったものの、高分子粒子間の接着が起らず、フィルム化されなかった。加熱温度 80°C では、高分子粒子の部分的な融合が確認されたが、空隙の多い構造を呈していた。そのため、加熱処理前と比べて薬物放出速度がわずかに低下したが、溶出時間 60 分までにほとんどの薬物が放出された。加熱温度 100°C では、高分子粒子の融合が進行しており、フィルム化していることが確認された。コーティング層の成膜により、

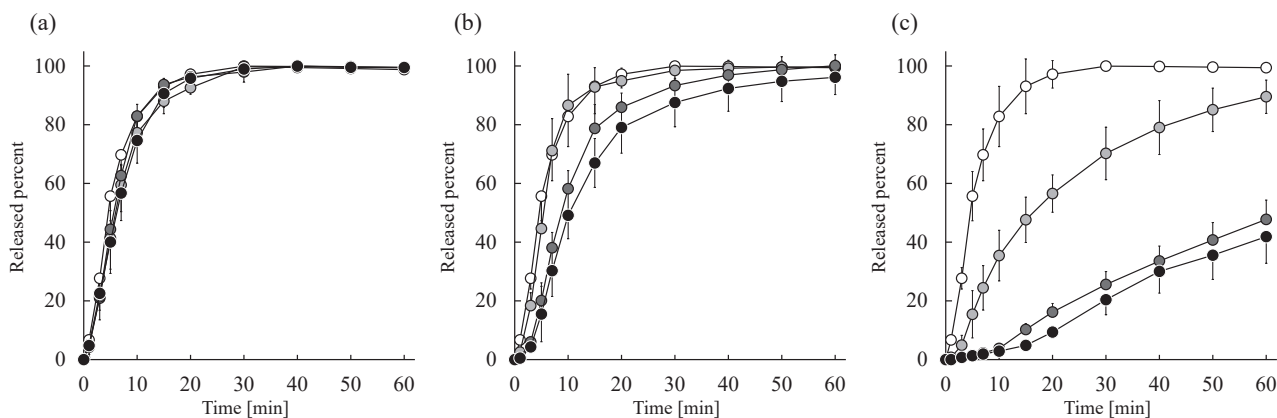


Fig. 3 Drug release profiles of coated tablets before and after heating at (a) 60°C, (b) 80°C and (c) 100°C, at various times without TEC vapor. Each point indicates the mean \pm S.D. ($n = 3$). Heating time: \circ , 0 hours (before heating); \bullet , 3 hours; \bullet , 6 hours; \bullet , 12 hours

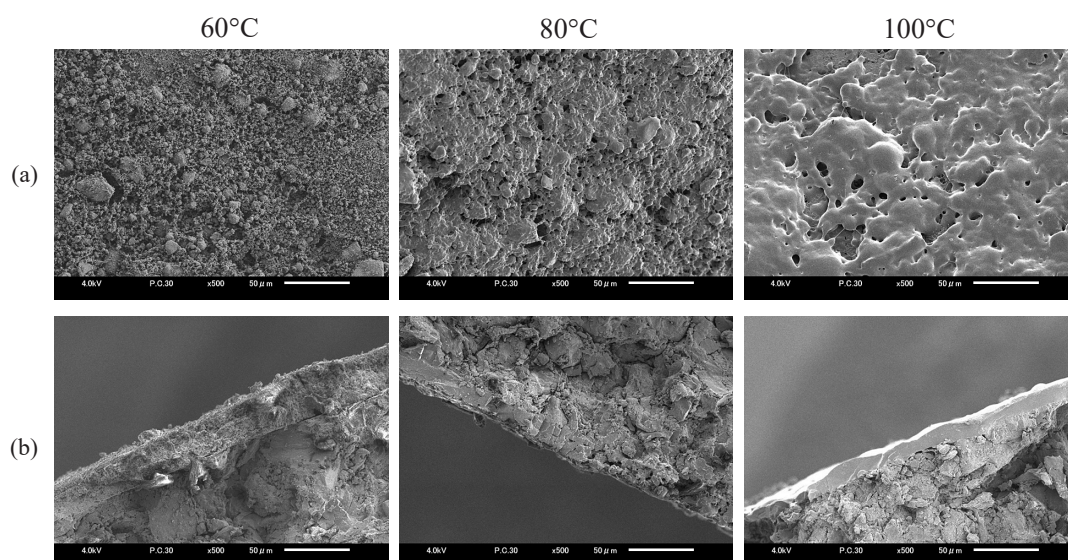


Fig. 4 Scanning electron micrographs of (a) surface and (b) cross section of coated tablets heated at various temperatures for 6 hours without TEC vapor

ラグタイムを有する薬物放出の顕著な抑制を達成した。また、加熱時間 6 時間と 12 時間で薬物放出挙動に大きな差が見られないことから、加熱処理による成膜は 6 時間で完了した。以上より、Kol-SS の T_g よりも高い温度条件で加熱処理することでコーティング層の成膜が進行し、100°C/6 時間での加熱処理によりコーティング錠を成膜できた。

3.2 TEC 蒸気下での加熱処理による成膜の検討

前項での検討において、乾式手法で錠剤表面に形成された Kol-SS のコーティング層は 100°C/6 時間の加熱処理で成膜できることを示した。しかし、医薬品薬物や添加剤の多くが有機化合物であるため、100°C に近い温度での加熱処理は、熱分解などを引き起こすリスクがある。そのため、より低い温度条件でコーティング層を成膜する手法の開発が望まれる。前項の結果より、コーティング層の成膜には、高分子の T_g よりも高い温度での加熱処理が必要であった。そのため、高分子の T_g を下げる可塑

化効果のある TEC を Kol-SS 水分散液に添加した高分子粉末を用いることが想起される。しかし、凍結乾燥前に TEC を添加して製した Kol-SS 末は凝集性が強く、錠剤にコーティングできないことを予備検討で確認している。そこで、コーティング錠を TEC 蒸気の存在する雰囲気下で加熱処理し、コーティング層の成膜を効率化することを検討した。

TEC 蒸気下で 40°C, 60°C, 80°C, 100°C の一定温度下で 6 時間加熱処理したコーティング錠の外観画像を **Fig. 5** に示す。加熱温度 60°C までは、コーティング層の凹凸が確認され、TEC 蒸気の有無による違いは見られなかった。TEC 蒸気下 80°C で加熱処理した錠剤では、TEC 蒸気のない 100°C の加熱で得られた錠剤と似た、光沢のある領域が錠剤表面に形成された。TEC 蒸気下 100°C で加熱処理した錠剤では、表面全体が液体状にフィルム化している様子が確認された。各錠剤の重量、厚み、直径を **Table 2** に示す。TEC 蒸気のない条件での加熱では、前項

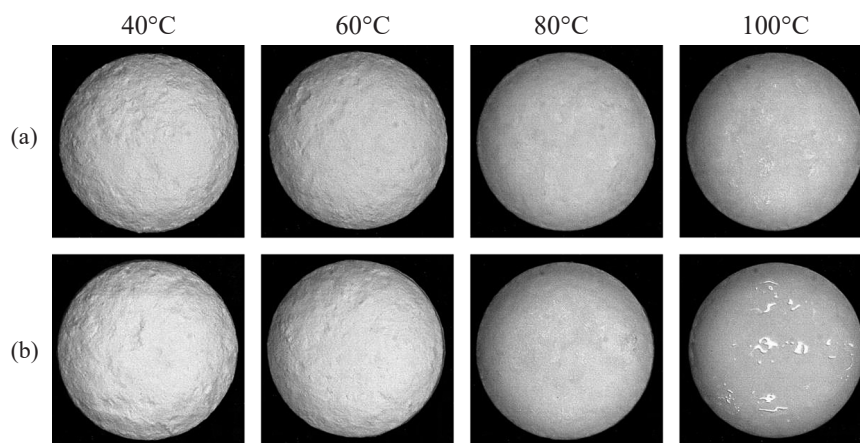


Fig. 5 Appearance of coated tablets heated at various temperatures for 6 hours (a) without TEC vapor and (b) in TEC vapor

Table 2 Weight, thickness, and diameter of uncoated and coated tablets before and after heating at various temperatures for 6 hours without TEC vapor and in TEC vapor

		Weight [mg]	Thickness [mm]	Diameter [mm]
Uncoated tablets		200.6 ± 1.5	4.112 ± 0.016	8.066 ± 0.005
Coated tablets (before heating)		203.2 ± 0.0	4.281 ± 0.031	8.130 ± 0.001
Heating				
40°C	Without TEC vapor	201.7 ± 0.0	4.276 ± 0.028	8.120 ± 0.006
	In TEC vapor	202.2 ± 0.1	4.258 ± 0.039	8.126 ± 0.010
60°C	Without TEC vapor	201.5 ± 0.1	4.236 ± 0.027	8.114 ± 0.011
	In TEC vapor	202.4 ± 0.0	4.252 ± 0.045	8.120 ± 0.009
80°C	Without TEC vapor	201.3 ± 1.2	4.210 ± 0.023	8.112 ± 0.008
	In TEC vapor	202.3 ± 0.0	4.219 ± 0.021	8.119 ± 0.010
100°C	Without TEC vapor	200.1 ± 1.7	4.190 ± 0.024	8.109 ± 0.012
	In TEC vapor	203.5 ± 0.0	4.212 ± 0.017	8.101 ± 0.006

Each value indicates the mean ± S.D. (n = 10)

で考察したように、錠剤の水分が蒸発することで重量が低下した。一方、TEC 蒸気下での加熱では、TEC 蒸気のない場合と比べて錠剤の重量低下が小さく、100°C で加熱した錠剤の重量は、加熱処理前の錠剤よりもわずかに大きくなった。錠剤の厚みと直径は、TEC 蒸気の有無にかかわらず加熱温度が高くなるにつれて小さくなっており、コーティング層が圧密されたことを示している。

各温度条件で加熱処理したコーティング錠の溶出試験の結果を Fig. 6 に示す。Fig. 6a は Fig. 3 に示したデータの一部より再構築している。前項で考察したように、TEC 蒸気のない加熱処理では、100°C の加熱温度でコーティング層が成膜し、薬物放出の抑制が可能であった。一方、TEC 蒸気下での加熱処理では、加熱温度 80°C 以上においてラグタイムを有する著しい薬物放出抑制が可能であった。TEC 蒸気下で加熱処理したコーティング層の表面と断面の電顕画像を Fig. 7 に示す。加熱温度 60°C では、TEC 蒸気のない条件で加熱した場合と同様に、高分子粒子の融着は見られなかった。しかし、加熱温度 80°C では、高分子粒子が完全に融合したフィルムが形成された。TEC 蒸気のない 100°C で加熱した場合 (Fig. 4) と

比べてコーティング層が平滑化されており、緻密なフィルムが形成されたと考えられる。そのため、TEC 蒸気のない 100°C で加熱したコーティング錠よりも薬物放出速度が低下した。加熱温度 100°C では、コーティング層が凹凸のない均一なフィルム状になった。しかし、加熱温度 80°C と 100°C で薬物放出挙動に大きな差は見られなかったため、コーティング層が機能を発揮するための成膜では、加熱温度 80°C で十分であることが示された。また、Fig. 5 で見られるように、加熱温度 100°C で得られた錠剤の表面上には、液体状のフィルムが形成されたことで強い粘着性を示したため、過剰なフィルム化が起きたと考えられる。以上より、TEC 蒸気下での加熱処理によって、コーティング層を成膜させる温度を 80°C に下げることが可能であり、TEC 蒸気のない場合と比べてコーティング層のより緻密なフィルム化を達成した。

3.3 TEC 蒸気下での加熱処理による成膜メカニズムの解明

前項での検討において、TEC 蒸気下での加熱処理では、より低い温度でのコーティング層の成膜が可能であることを示した。このメカニズムを解明するため、高分

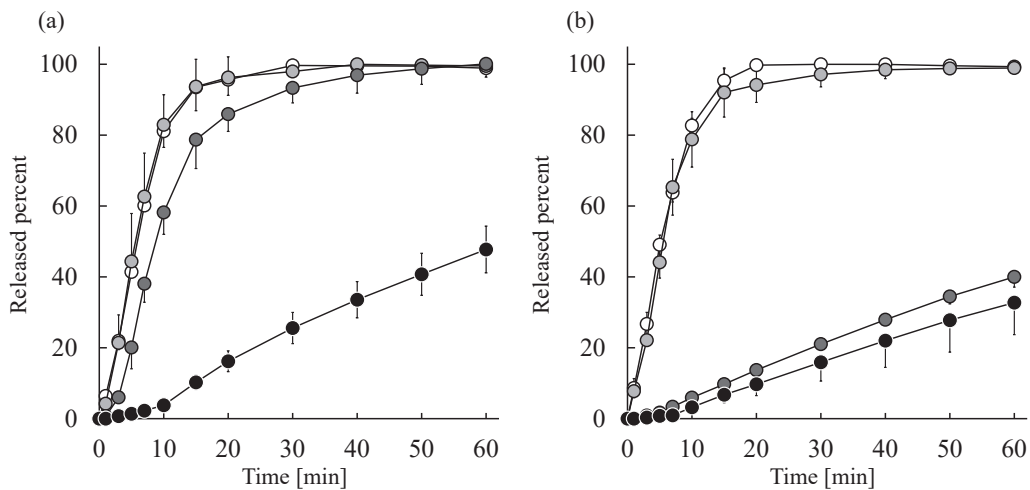


Fig. 6 Drug release profiles of coated tablets heated at various temperatures for 6 hours (a) without TEC vapor and (b) in TEC vapor. Each point indicates the mean \pm S.D. ($n = 3$). Heating temperature: \circ , 40°C; \bullet , 60°C; \bullet , 80°C; \bullet , 100°C

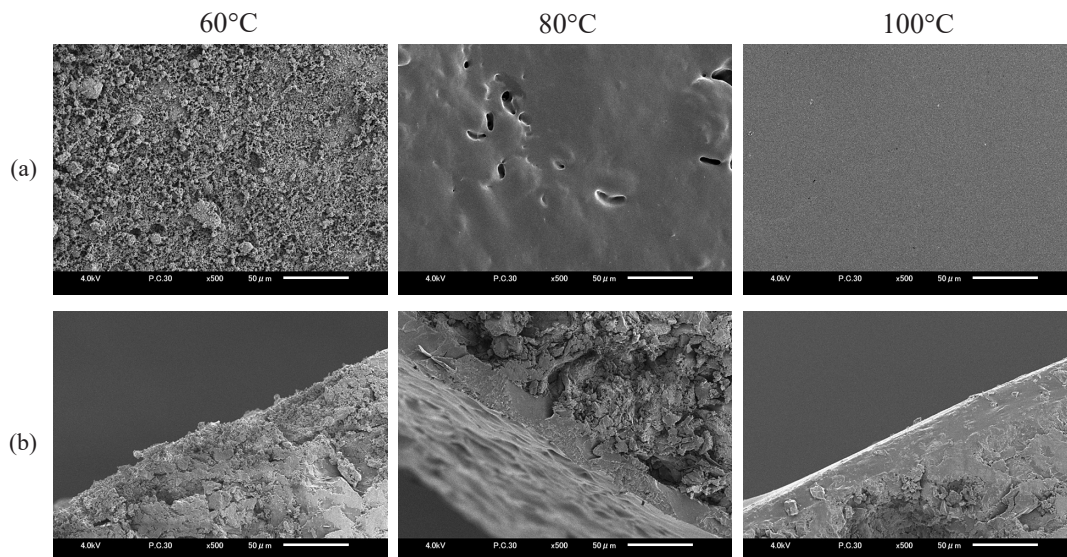


Fig. 7 Scanning electron micrographs of (a) surface and (b) cross section of coated tablets heated at various temperatures for 6 hours in TEC vapor

子 (Kol-SS) のみから成るディスク状の成形体を作製し、TEC 蒸気下での加熱処理による物性変化を評価した。

TEC 蒸気が存在するあるいは存在しない雰囲気下で加熱処理したときの高分子成形体の外観画像を Fig. 8 に示す。TEC 蒸気のない条件では、加熱温度 100°C で成形体が透明化してフィルム化することが確認された。TEC 蒸気のある条件では、加熱温度 80°C 以上で成形体が透明化して光沢のあるフィルムが形成された。これらは前項までの結果と一致しており、TEC 蒸気下での加熱処理では、高分子粒子の融合によるフィルム化を起こす温度が低くなることが示された。TEC 蒸気下で加熱処理したときの高分子成形体の W_{IN} と T_g を Fig. 9 に示す。加熱温度 40°C では、成形体の重量変化はほとんど起こらなかったが、加熱温度 60°C 以上では、加熱時間が長くなるにつれて成形体の重量が増加した。加熱時間 12 時間で比較す

ると、重量増加率は 60°C で 0.8%、80°C で 3.1%、100°C で 10.7% であり、成形体の重量が加熱温度を上げるにつれて指数関数的に増大した。加熱処理後の Kol-SS の T_g は、加熱温度 40~60°C の範囲においてほとんど変化しなかった。加熱温度 80°C では、加熱時間 6~12 時間とき T_g の低下が確認された。これらの結果は、TEC 蒸気下で加熱処理を行うと気体状態の TEC 分子が Kol-SS に取り込まれることで重量が増加し、 T_g を低下させたことを示唆している。加熱温度 100°C では、DSC 測定により 18.0°C と 62.0°C に 2 つの T_g が確認された。これは TEC 蒸気により可塑化された領域と可塑化されなかった領域の二相が成形体に含まれていることを示している。対照として、Kol-SS 水分散液に TEC を添加して凍結乾燥させ、TEC 蒸気下 100°C で 12 時間保管したときと同濃度 (10%) の TEC を含有する Kol-SS 末を作製したと

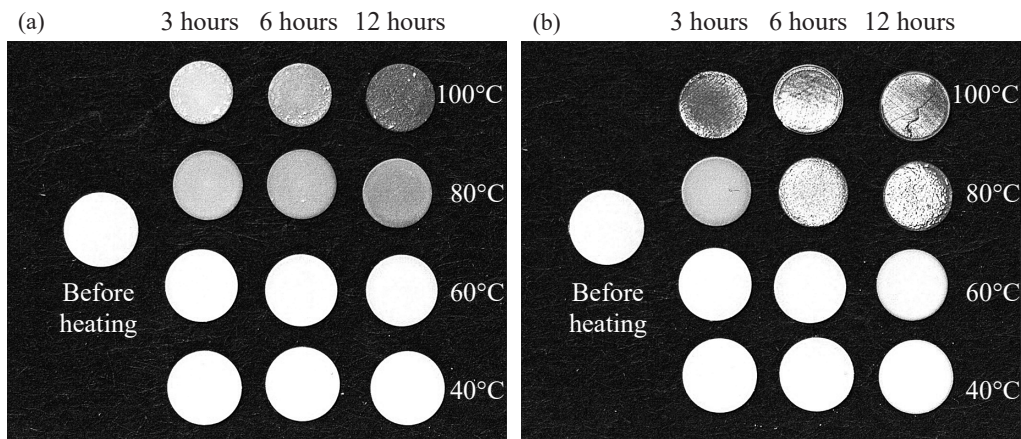


Fig. 8 Appearance of polymer compacts before and after heating at various temperatures and various times (a) without TEC vapor and (b) in TEC vapor

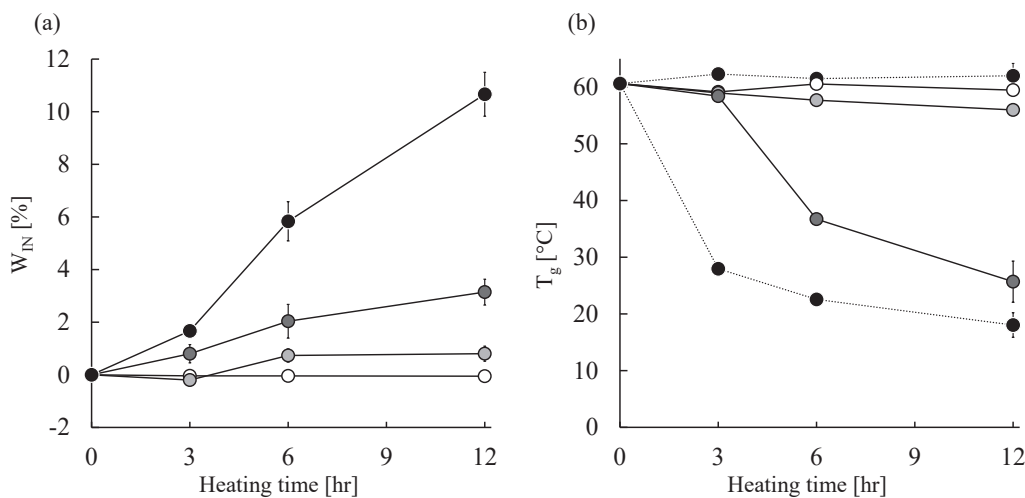


Fig. 9 (a) W_{IN} and (b) T_g of polymer compacts during heating at various temperatures in TEC vapor. The solid line and dotted line of (b) indicate that polymer compacts exhibited a single T_g and two T_g 's, respectively. Each point indicates the mean \pm S.D. ($n = 3$). Heating temperature: \circ , 40°C; \bullet , 60°C; \bullet , 80°C; \bullet , 100°C

ころ、この Kol-SS 末の T_g は 35.4°C であった。これらの T_g 値の違いは、凍結乾燥前に TEC を添加した場合、Kol-SS 全体に TEC が吸収されて均一に可塑化されるが、TEC 蒸気を用いた場合、TEC 蒸気が接触しやすい成形体表面から可塑化が進行することを示唆している。本検討で用いた高分子成形体の厚みは約 0.60 mm で、コーティング操作により錠剤表面に形成されたコーティング層よりもかなりの厚さを有していた。そのため、100°C で加熱処理したとき、成形体表面が過剰にフィルム化されたことで内部への TEC 蒸気の取り込みが妨害されたことで、 T_g の高い（可塑化されていない）領域が残存したと推察される。一方で、Fig. 7 の断面画像に見られるように、コーティング層全体が均一にフィルム化されたことから、コーティング操作によって形成される厚さのコーティング層では、TEC 蒸気による不均一な成膜化は起こらなかったと考えられる。また、100°C での加熱処理では、Kol-SS の T_g が室温付近まで低下することから、前項で

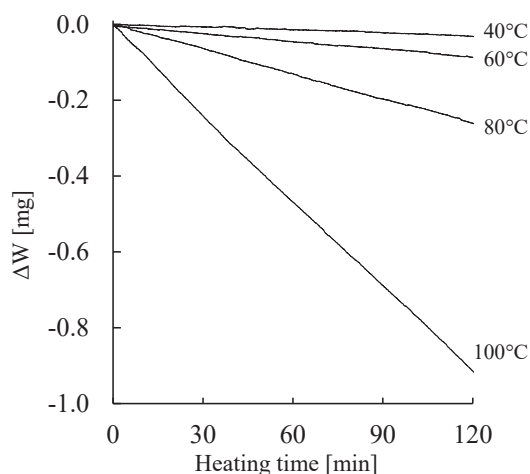
考察したように、粘着性を有する液体状のフィルムが形成された。

次に、各温度での TEC の蒸発速度を測定するため、TEC について等温加熱による TGA 測定を行った。得られた TGA 曲線を Fig. 10 に示す。TEC の重量は一定速度で低下したことから、TGA 曲線の傾きから蒸発速度、すなわち加熱により単位時間あたりに生じる気体状態の TEC の体積を算出した (Table 3)。TEC の 25°C での蒸気圧は 0.25 Pa であるため [39]、TEC は室温においてまったく蒸発せず、気体状態の TEC はほとんど存在しない。しかし、TEC の蒸発速度は加熱温度の上昇とともに指数関数的に増大し、加熱温度 80°C 以上で顕著に大きくなった。このときの TEC の蒸発速度と TEC 蒸気下で加熱処理したときの高分子成形体の重量増加率（加熱時間 12 時間）の関係を Fig. 11 に示す。これらは高い相関関係を示したことから、加熱温度を上げると雰囲気中に存在する TEC 蒸気量が増大することで、Kol-SS に取り込まれる

Table 3 Vaporization rate of TEC liquid at various heating temperatures

	40°C	60°C	80°C	100°C
Vaporization rate of TEC liquid [mL/(m ² ·min)]	0.24 ± 0.08	0.57 ± 0.10	1.84 ± 0.19	7.21 ± 0.68

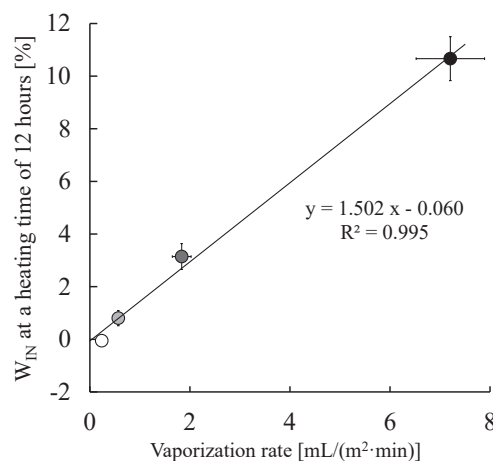
Each value indicates the mean ± S.D. (n = 3)

**Fig. 10** TGA curves of TEC liquid at various heating temperatures

TEC 量が増加すると考えられる。以上をまとめると、加熱温度 60°C 以下では、TEC の蒸発速度がきわめて小さいことで、コーティング層内の高分子に取り込まれる TEC 量が少なく、 T_g が変化しなかったため、コーティング層を成膜できなかった。一方、加熱温度 80°C 以上では、TEC の蒸発速度の上昇とともに TEC 蒸気量が増加し、Kol-SS への TEC の取り込み量が増えて T_g が低下したことで、加熱処理によりコーティング層が成膜された。

4. 結 言

本研究では、乾式手法で製したコーティング製剤の成膜工程を効率化するため、可塑剤である TEC 蒸気存在する雰囲気下での加熱処理を検討するとともに、TEC 蒸気による成膜メカニズムの解明を行った。TEC 蒸気存在しない雰囲気下では、高分子の T_g 以上の加熱温度で高分子粒子の融着、融合が進行し、加熱温度 100°C でコーティング層を成膜でき、薬物放出の抑制を達成した。一方、TEC 蒸気存在する雰囲気下では、加熱温度 80°C 以上でコーティング層内の高分子粒子が完全に融合して

**Fig. 11** Relationship between vaporization rate of TEC liquid and W_{IN} of polymer compacts at a heating time of 12 hours, under various heating temperatures. The solid line indicates the regression line derived from all plots. Each point indicates the mean ± S.D. (n = 3). Heating temperature: ○, 40°C; ●, 60°C; ●, 80°C; ●, 100°C

フィルム化したことで、薬物放出を抑制可能なコーティング層の形成が可能であった。高分子成形体を TEC 蒸気下で加熱処理すると、加熱温度の上昇とともに重量増加率が大きくなる一方で、 T_g の低下が確認された。TEC の蒸発速度は加熱温度を上げるにつれて指数関数的に上昇し、高分子成形体の重量増加率と相関関係があることが確認された。そのため、加熱温度を上げると TEC 蒸気量が増大し、コーティング層内の高分子に取り込まれる量が増えて T_g が低下した。よって、TEC 蒸気下での加熱処理により、コーティング層の成膜に必要な温度を下げる事が可能であることを示した。

今後の研究では、沸点や蒸気圧などの物理化学的性質が TEC と異なる液体可塑剤の本手法への適用可能性やコーティング剤高分子との最適な組み合わせを明らかにする検討を行う。

Nomenclature

A : base area inside aluminum pan	[m ²]	W_{IN} : rate of weight increase	[%]
M : molecular weight	[g/mol]	W_1 : weight of polymer compacts before heating	[mg]
t : heating time	[min]	W_2 : weight of polymer compacts after heating	[mg]
V : molar volume of gas in standard conditions	[L/mol]	ΔW : change in sample weight	[mg]
VR : vaporization rate of TEC liquid	[mL/(m ² ·min)]		

References

- [1] D. M. Jones, Coating processes and equipment, in: L. L. Augsburger, A. W. Hoag (Eds.) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties*, Informa Healthcare USA Inc., New York (2008) pp. 373–397.
- [2] S. Bose, R. H. Bogner, Solventless pharmaceutical coating processes: A review, *Pharm. Dev. Technol.* 12 (2007) 115–131.
- [3] Y. Luo, J. Zhu, Y. Ma, H. Zhang, Dry coating, a novel coating technology for solid pharmaceutical dosage forms, *Int. J. Pharm.* 358 (2008) 16–22.
- [4] C. Witschi, E. Doelker, Residual solvents in pharmaceutical products: Acceptable limits, influences on physicochemical properties, analytical methods and documented values, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 43 (1997) 215–242.
- [5] C. S. Slater, M. J. Savelski, W. A. Carole, D. J. C. Constable, Solvent use and waste issues, in: P. J. Dunn, A. S. Wells, M. T. Williams (Eds.) *Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry*, John Wiley & Sons, Inc. (2010) pp. 49–82.
- [6] D. Sauer, M. Cerea, J. DiNunzio, J. McGinity, Dry powder coating of pharmaceuticals: A review, *Int. J. Pharm.* 457 (2013) 488–502.
- [7] R. Pfeffer, R. N. Dave, D. Wei, M. Ramlakhan, Synthesis of engineered particulates with tailored properties using dry particle coating, *Powder Technol.* 117 (2001) 40–67.
- [8] S. Obara, N. Maruyama, Y. Nishiyama, H. Kokubo, Dry coating: An innovative enteric coating method using a cellulose derivative, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 47 (1999) 51–59.
- [9] N. Pearnchob, R. Bodmeier, Dry polymer powder coating and comparison with conventional liquid-based coatings for Eudragit® RS, ethylcellulose and shellac, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 56 (2003) 363–369.
- [10] N. Pearnchob, R. Bodmeier, Coating of pellets with micronized ethylcellulose particles by a dry powder coating technique, *Int. J. Pharm.* 268 (2003) 1–11.
- [11] N. Pearnchob, R. Bodmeier, Dry powder coating of pellets with micronized Eudragit® RS for extended drug release, *Pharm. Res.* 20 (2003) 1970–1976.
- [12] C. D. Kablitz, K. Harder, N. A. Urbanetz, Dry coating in a rotary fluid bed, *Eur. J. Pharm. Sci.* 27 (2006) 212–219.
- [13] C. D. Kablitz, N. A. Urbanetz, Characterization of the film formation of the dry coating process, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 67 (2007) 449–457.
- [14] C. D. Kablitz, M. Kappl, N. A. Urbanetz, Parameters influencing polymer particle layering of the dry coating process, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 69 (2008) 760–768.
- [15] I. Terebesi, R. Bodmeier, Optimised process and formulation conditions for extended release dry polymer powder-coated pellets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 75 (2010) 63–70.
- [16] M. Smikalla, A. Mescher, P. Walzel, N. A. Urbanetz, Impact of excipients on coating efficiency in dry powder coating, *Int. J. Pharm.* 405 (2011) 122–131.
- [17] M. Qiao, Y. Luo, L. Zhang, Y. Ma, T. S. Stephenson, J. Zhu, Sustained release coating of tablets with Eudragit® RS/RL using a novel electrostatic dry powder coating process, *Int. J. Pharm.* 399 (2010) 37–43.
- [18] M. Qiao, L. Zhang, Y. Ma, J. Zhu, K. Chow, A novel electrostatic dry powder coating process for pharmaceutical dosage forms: Immediate release coatings for tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 76 (2010) 304–310.
- [19] M. Qiao, L. Zhang, Y. Ma, J. Zhu, W. Xiao, A novel electrostatic dry coating process for enteric coating of tablets with Eudragit(R) L 100-55, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 83 (2013) 293–300.
- [20] Q. Yang, Y. Ma, J. Zhu, Applying a novel electrostatic dry powder coating technology to pellets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 97 (2015) 118–124.
- [21] Q. Yang, Y. Ma, J. Zhu, Sustained drug release from electrostatic powder coated tablets with ultrafine ethylcellulose powders, *Adv. Powder Technol.* 27 (2016) 2145–2152.
- [22] Q. Yang, Y. Ma, J. Zhu, Dry powder coated osmotic drug delivery system, *Eur. J. Pharm. Sci.* 111 (2018) 383–392.
- [23] Y. Yang, L. Shen, F. Yuan, H. Fu, W. Shan, Preparation of sustained release capsules by electrostatic dry powder coating, using traditional dip coating as reference, *Int. J. Pharm.* 543 (2018) 345–351.
- [24] M. Cerea, W. Zheng, C. R. Young, J. W. McGinity, A novel powder coating process for attaining taste masking and moisture protective films applied to tablets, *Int. J. Pharm.* 279 (2004) 127–139.
- [25] W. Zheng, M. Cerea, D. Sauer, J. W. McGinity, Properties of theophylline tablets powder-coated with methacrylate ester copolymers, *J. Drug Del. Sci. Technol.* 14 (2004) 319–325.
- [26] D. Sauer, W. Zheng, L. B. Coots, J. W. McGinity, Influence of processing parameters and formulation factors on the drug release from tablets powder-coated with Eudragit® L 100-55, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 67 (2007) 464–475.
- [27] D. Sauer, J. McGinity, Properties of theophylline tablets dry powder coated with Eudragit® E PO and Eudragit® L 100-55, *Pharm. Dev. Technol.* 14 (2009) 632–641.
- [28] D. Sauer, J. W. McGinity, Influence of additives on melt viscosity, surface tension, and film formation of dry powder coatings, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 35 (2009) 646–654.
- [29] T. Ishizaka, H. Honda, K. Ikawa, N. Kizu, K. Yano, M. Koishi, Complexation of aspirin with potato starch and improvement of dissolution rate by dry mixing, *Chem. Pharm. Bull.* 36 (1988) 2562–2569.
- [30] J. Siepmann, F. Siepmann, Stability of aqueous polymeric controlled release film coatings, *Int. J. Pharm.* 457 (2013) 437–445.
- [31] K. Nollenberger, J. Albers, Poly(meth)acrylate-based coatings, *Int. J. Pharm.* 457 (2013) 461–469.
- [32] S. A. Kucera, L. A. Felton, J. W. McGinity, Physical aging in pharmaceutical polymers and the effect on solid oral dosage form stability, *Int. J. Pharm.* 457 (2013) 428–436.
- [33] I. Saeki, K. Kondo, Y. Furukoshi, Y. Watanabe, T. Niwa, Design of taste-masked swellable drug particles using dry-coating technology with mechanical curing, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 160 (2021) 9–22.
- [34] R. O. Williams Iii, J. Liu, Influence of processing and curing conditions on beads coated with an aqueous dispersion of cellulose acetate phthalate, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 49 (2000) 243–252.
- [35] S. Rujivipat, R. Bodmeier, Moisture plasticization for enteric Eudragit® L30D-55-coated pellets prior to compression into tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 81 (2012) 223–229.
- [36] M. Irfan, A. R. Ahmed, K. Kolter, R. Bodmeier, A. Dashevskiy, Curing mechanism of flexible aqueous polymeric coatings, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 115 (2017) 186–196.
- [37] D. A. Miller, McGinity, J. W. , Aqueous polymeric film coating, in: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets: Volume 1:*

Unit Operations and Mechanical Properties, Informa Healthcare USA Inc., New York (2008) pp. 399–437.

- [38] K. Kondo, K. Ono, A. Ueda, T. Niwa, Solventless-mixing tablet coating technique using a V-shaped blender; investigation using methyl methacrylate and diethylaminoethyl methacrylate copolymer powder, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 146 (2020) 41–54.
- [39] Physicochemical Information of Triethyl Citrate in, Sigma-Aldrich.