

竹中英雄, 伊藤 元, 浅野 弘, 服部英彦:  
フィルム形成剤の2, 3の物理的性質について

**Hideo Takenaka, Hajime Ito, Hiroshi Asano and Hidehiko Hattori**  
**On Some Physical Properties of Film Forming Materials**

Some physical properties of several film forming materials (methylcellulose, hydroxyethylcellulose, ethylcellulose, polyvinylalcohol, polyvinylpyrrolidone and zein) employed in film coating were experimented. The physical properties experimented were hygroscopicity, solubility, strength of tension, permeability of moisture and viscosity.

It is thought that polyvinylalcohol is the best film forming material in these experiments. Each property of coating materials employed must be considered sufficiently, because the mixture of two or more film forming materials is used rather than the former itself in the practical case of film coating.

薬品の製剤化にあたっては色々な剤型が採られるが, 粉末剤, カプセル剤, 丸剤などに比べて錠剤の占める割合は非常に大きい。

一方, 錠剤化した薬品については空気, 湿気, 光などの外的条件による力価の低下を防ぎ, 且つ, 矯味, 矯臭などの目的で糖衣が施される場合も少なくない。

しかし, 糖衣掛けした錠剤は裸錠に比べて崩壊性が不良となり, 薬効発現時間も遅延されるなどの欠点も有しており, 最近これに代るものとしてフィルムコーティングの技術が取り入れられフィルムコートをもった錠剤も市場に散見される。

フィルムコーティングは従来の糖衣の有する長所に加えて作業時間が短縮できること, コストがより節減できることなどの理由で注目されており, 実際的な適用例, 処方例などについての報告や綜説も見られ, 今後も一層の技術的進歩の望まれる分野である。

ところで, フィルム形成剤の選択にあたっては, フィルムの形成性, 被覆性あるいは溶解性などを考慮して単独で使用される場合と2種以上のものを適宜混合して使用される場合があるが, 製剤学的に必要な個々のフィルム形成剤の物理的諸性質については明らかでない。

そこで著者らはフィルム形成剤の撰択にあたっての一つの指標を得るために数種のものについて吸湿性, 溶解性, 透湿性, 引張り強度, 粘度などについて検討した。

この実験に使用したフィルム形成剤は下記のもので以下の Table, および文中ではそれぞれ ( ) 内の略名を用いる。

Methylcellulose	(MC)
Hydroxyethylcellulose	(HEC)
Polyvinylalcohol	(PVA)

- 1) E. P. Winter and D. L. Deardorff; J. Am. Pharm. Assoc. **45**, 125 (1956) *ibid* **47**, 608 (1958)
- 2) H. M. Gross and C. J. Endicott; Drug & Cos. Ind. **86**, 170 (1960).
- 3) D. E. Wurster; J. Am. Pharm. Assoc. **48**, 451 (1959)
- 4) J. L. Kanig and H. Goodman; J. Pharm. Sci. **51**, 77 (1962), B. J. Munden *et al*; *ibid* **53**, 395 (1964)
- 5) 福田; 薬局 **17**, 603 (1966), *ibid* **17**, 885 (1966)
- 6) 上嶋; 薬局 **15**, 635 (1964)

Polyvinylpyrrolidone (PVP)

Ethylcellulose (EC)

Zein

### 1. 吸湿性について

製剤に配合される薬品の中には吸湿によって変色,あるいは分解をきたすものも少なくない。したがってフィルム形成剤としても吸湿性の少ないものを使用した方が錠剤の保護効果から考えて有利である。

そこで, 37°C における吸湿性を比較検討し Fig.1 の吸湿平衡図を得た。

湿気に対するフィルムによる錠剤の保護効果から考えると,これらのフィルム形成剤の中では吸湿性のない Zein が最も適当である。一方,吸湿性の極めて大きい PVP および HEC などでコーティングした錠剤については防湿,包装などに特に十分な注意を払わなければならない。

### 2. 溶解性について

薬品の治療効果から考えると錠剤の崩壊性はなるべく短時間であることが望ましく,溶解性の悪いフィルムでコーティングした錠剤の場合は十分な薬理作用の発現を期待できない。したがってフィルムの溶解性を知ることが極めて重要なことであり,この目的のために溶解性を比較観察し, Table 1 に示すような結果を得た。

また,別にマグネチックスターラーによってビーカー中の 37°C の水をゆるやかに攪拌しながらこれに 1cm<sup>2</sup> のフィルムを入れその溶解性を観察したが Table 1 の結果と同じような関係が得られた。

PVP は特に溶解速度が大きく, MC, PVA, HEC についてもその溶解性は良好であるので,フィルム自体が錠剤の崩壊性に対して特に悪い影響を与えることはないと考えられる。一方, Zein はこの実験結果のみから考え

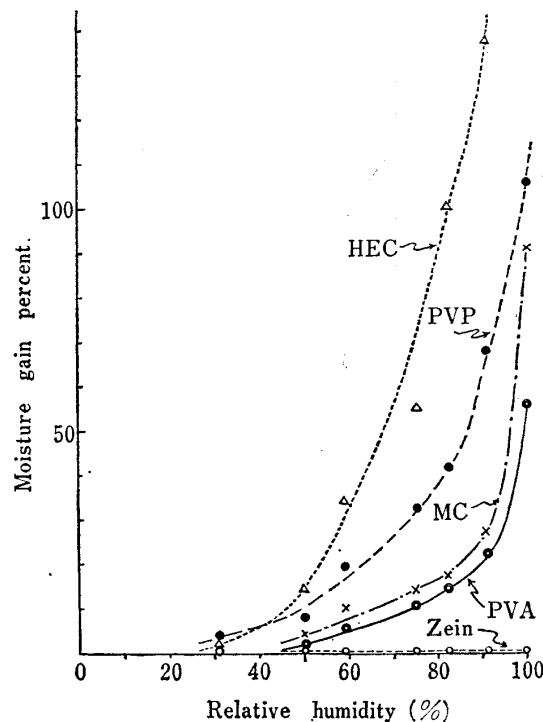


Fig.1 Moisture equilibrium of some film forming materials at 37°C.

Table 1 Dissolution Time of Several Films at 37°C

Film	Solvent for film forming	Concentration (%) of film forming material in solvent	Thickness (mm)	Dissolution Time (min)
PVA	60% Methanol	4.0	2/100~3/100	16.5
MC	"	"	"	11.5
PVP	"	"	"	0.7
HEC	40% Ethanol	"	"	25.5
Zein	Methanol	"	"	above 40

ると溶解性が極めて悪く、コーティング用のフィルム形成剤としては適当でないように考えられるが Zein 自体の性質から考えて蛋白消化酵素を添加すれば良好な溶解性が期待できるものと推定される。

### 3. 透湿性について

錠剤の着色、褪色あるいは配合薬品の化学変化は水分の共存によって著るしく促進される場合が多く、したがってコーティングにおけるフィルム形成剤もできるだけ透湿性の少ないものを使用するのが望ましい。そこで供試々料の透湿性を知る目的で湿度 75% におけるフィルムの透湿性を比較検討し Table 2 に示すような結果を得た、

Table 2 Moisture (mg/cm<sup>2</sup>) passed through the film at 37°C, RH 75%

Time (hours)	Film	MC	PVA	EC	HEC
	Thickness (mm)	6/100	9/100	11/100	6/100
5		37.2	5.9	38.9	45.2
10		74.2	27.4	—	—
25		196.2	69.7	170.5	205.9
30		223.6	80.1	199.6	238.1

同じ厚みをもった各試料のフィルムを作ることはかなり難かしく、この実験に使用した各フィルムの厚みも全く同一のもののみではない。フィルムの厚みも透湿度に影響を与える因子と考えられ、この意味においては完全な比較観察はできないが、実験結果から考えると MC, HEC などに比べて約 2 倍の厚みを有した EC が透湿度に関しては前二者とほとんど同程度の値を示し、湿気の透過性がよいのに対し、PVP が他の三者に比してその透湿度はかなり小さく、この四者の中では透湿度が一番小さいという意味でフィルム形成剤としては PVA が最も適当であると考えられる。

なお、Zein は透湿度測定用のフィルムを作ることができなかったため本実験に使用し得なかった。

### 4. 引張り強度について

フィルムコーティングを施した錠剤について考えるとき、フィルム強度が弱い程フィルムの摩耗性は大きくなると思われるのでフィルム強度の一指標として引張り強度を選び供試試料について検討した。フィルム自体の強

度を測定することが望ましいが大きさ, 厚みなどが一定した強度測定用フィルムを得ることは極めて困難であったので適当な溶媒を用い一定濃度に溶解した試料液に濾紙を浸して濾紙上にフィルム形成剤を乾燥し, これらについて引張り強度を測定し Table 3 に示すような結果を得た。

PVA, MC, HEC など特に前二者は濃度の増加にともない濾紙の引張り強度を著るしく増大させたが, EC, Zein は何れの濃度についても強度の大きな増加を認めなかった。したがってこの実験結果から考えると PVA, MC, HEC など強度の大きいものを使用すれば強固なフィルムを得ることができる。

Table 3 Strength (kg) of tension of some films.

Film formers	solvent	Concentration of film forming material in solvent		
		1%	3%	6%
PVA	60% Methanol	7.40 kg	14.31 kg	21.97 kg
MC	"	8.74 "	16.98 "	27.38 "
HEC	"	4.93 "	7.82 "	13.30 "
EC	"	5.25 "	5.60 "	7.00 "
Zein	70% Acetone	4.73 "	5.25 "	5.50 "
Filter paper (control)		5.25		

## 5. 粘度について

裸錠にフィルムコートが付す場合, その操作の難易から考えればフィルム形成剤溶液の粘度は小さい方が有利であるが, 実際にどの程度の値を示すかを知る目的で供試々料の粘度を測定した。

PVA (溶媒; 60% Methanol) は 1, 3, 5, 10% 濃度でそれぞれ 7, 33, 149, 660 CP で, MC (溶媒; 60% Methanol) は 1, 3, 6% 濃度で 18, 190 および 3100 CP であったが, HEC (溶媒; 40% Methanol) は 0.1, 0.2, 0.3, 0.4% 濃度でそれぞれ 2.4, 186, 1000, 12600 CP であった。同一薬品でもその重合度あるいは鹼化度などが異なれば当然これらの粘度にもかなり差が生じてくるが, この実験の範囲内では, HEC のようにかなり低濃度で高い粘度を示すものはコーティング操作の難易から考えても不適當である。なお, 同じ品質で同じ濃度の試料でも溶媒の種類, 測定温度などが異なればその粘度も遠ってくるのでコーティングの条件に適當なものを選ぶこともフィルムコーティングにおける重要な因子である。

なお, 透湿度測定のために調製した各試料のフィルムについて, 赤外線 (90±2°C) を照射した後 37°C, 室温および 5°C の三条件下に保存し約 1ヶ月間その状態を観察したがいずれも変化は認められなかった。

以上の吸湿性, 溶解性, 透湿性, 強度などの実験結果から, 本実験に供したフィルム形成剤の中では PVA が最も適當であると考えられる。しかし, フィルムの各々にはそれぞれの特徴があり, 例えば MC は白色で破折しやすく, HEC は透明で弾力性があるのでこれらの特徴を適宜組合せるようにフィルム形成剤を選択すればより良好なフィルムを得ることができる。また, フィルム形成剤のうちその製造過程において反応条件の調節により色々な品質のものが得られるものも多く, それらの各々にはまた各々の特徴がある。したがって実際のフィルムコーティングに際しては各フィルムの物理的性質をよく知りコーティングを施す製剤の性質も十分に考慮しそれに適應した単独あるいは組合せのフィルム形成剤を選択するべきである。

## 実験の部

### 1. 吸湿性について

各試料の適量を秤量瓶中に精秤し, これを 37°C においてそれぞれの相対湿度を示す塩類の飽和溶液を入れた

ガラス容器内に入れて恒温槽 ( $37^{\circ}\pm 1^{\circ}\text{C}$ ) 中に保持する。その後適時秤量して恒量に達したときその重量と最初の重さとの差から吸湿による重量増加率を算出した。

## 2. 溶解性について

各試料を Table 1 に示したそれぞれの溶媒に濃度が 4% になるように溶解し、この液をスライドガラス上に滴下し、なるべく均一に展延し乾燥した後フィルム部分が  $1\text{cm}^2$  大になるように不要部分を切除し、スライドガラスに附着させたまま、JPVII 崩壊試験法の装置を使用し  $37\pm 2^{\circ}\text{C}$  においてフィルムが溶消するまでの時間を測定した。

なお、 $1\text{cm}^2$  大のフィルムを用い前記の崩壊試験法にしたがってフィルム溶消時間の測定を試みたが、ガラス筒内に浮遊するフィルムがガラス筒壁や網に附着して溶消時間の確実な判定が困難であった。

また、マグネチックスターラーによる溶解時間の測定に際しては液温を  $37\pm 2^{\circ}\text{C}$  に保持するとともにその攪拌速度も機械的に同一に規制した。

## 3. 透湿性について

### フィルムの調製：

EC-Methanol, MC-, PVA-60% Methanol, HEC-Water に各々の濃度が 6% になるように溶解し、この液の一定量を水平に保持したガラス板上に滴下し均一に展延した後室温で溶媒を揮散させる。乾燥後ガラス板に密着したフィルムをはがして任意の約 10ヶ所についてその厚みをマイクロメーターで測り不適当な部分を切除して透湿性測定用の試料とした。

### 透湿性の測定：<sup>\*</sup>

金属製カップ(径 62mm, 高さ 38mm)に塩化カルシウム二水塩 15g を入れてからその上面を上記のフィルムでおおい、フィルムに凸凹ができないように、また、フィルムの透湿面に固封剤が流れないように注意しながら周囲をミツロウパラフィンで固封する。これをデシケーター(シリカゲル)中で約 1 時間静置してからその重量を秤り直ちに塩化ナトリウム飽和溶液を入れたデシケーター(RH 75%)中に入れ 5, 10, 25, 30 時間後にそれぞれを秤量し、吸湿により増加した重量を求め、この値からフィルムを通過した単位面積あたりの水分量として表示した。

## 4. 引張り強度について

各試料を Table 3 に示したそれぞれの溶媒に各々 1, 3, 6% になるように溶解し、これらの液に沱紙(東洋沱紙 No. 52,  $2\times 40\text{cm}$ )を十分に浸し、30 分後取り出してその一端を止めて室温で 24 時間乾燥する。乾燥した後これらの沱紙の引張り強度をシヨッパー型抗張力試験機(東洋テスター)を用いて測定した。

## 5. 粘度について

各試料を Table 4 に示したそれぞれの溶媒に溶解して表示の濃度に調製してから 24 時間静置する。これらの液を恒温水槽中 ( $20^{\circ}\text{C}$ ) に保持しながら回転粘度計(東京計器・BL 型)を用いてその粘度を測定した。

## 6. 供試試料

MC	(信越化学・メトローズ 60 SH-50)
HEC	(東京化成)
PVA	(日本合成・ゴーセノール KH-17)
PVP	(和光・プラスドン)
EC	(和光・エチルセルローズ・50 cps)
Zein	(和光)

<sup>\*</sup> JIS Z 0208 — 1953 を参考にして実施した。