

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
一般論文
253 231—238 (1999)

新規な割線入りフィルムコーティング錠の分割性評価

伊東明彦*^{†1}, 福室憲治^{†1}, 三浦重三^{‡2}, 早川栄治^{‡2}

東京女子医科大学病院薬剤部^{†1}

協和発酵工業株式会社医薬研究所^{‡2}

Evaluation of Dividing Properties of Novel Film-Coated Scored Tablets

AKIHIKO ITO*^{†1}, KENJI FUKUMURO^{†1}, SHIGEMITSU MIURA^{‡2} and EIJI HAYAKAWA^{‡2}

Hospital Pharmacy, Tokyo Women's Medical University^{†1}

Pharmaceutical Research Laboratories, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.^{‡2}

(Received August 24, 1998)
(Accepted January 25, 1999)

The usefulness and uniformity of division for three types of tablets (U19D9, U8D9 and U2D9) were investigated to design a novel film-coated scored tablet, which can be divided by pressure regardless of the side with the score and the presence of packaging, were evaluated by pharmacists, volunteers and elderly patients. The results obtained are as follows:

1. Though the usefulness of division, which deteriorated with the presence of packaging, was affected by the dividing method, the overall evaluations of U19D9 and U8D9 were superior to that of U2D9.

2. U19D9 showed a uniform division regardless of the subject, dividing method and presence of packaging when dividing one tablet. When dividing of one packaged sheet (10 tablets), the coefficient of variation of the divided tablet weight for U19D9 and U8D9 was smaller than that for U2D9.

3. From the above results, U19D9 was found to be a film-coated scored tablet that was easy to divide and also demonstrated a greater uniformity of division.

Key words — film coated scored tablet, coefficient of variation of divided tablet weight, divisibility, tablet form, dividing 2 usefulness

はじめに

錠剤のなかには薬用量の調節を目的として分割線を施した割線入り錠剤がある。大手製薬企業11

社の調査では錠剤の31%、裸錠において62.3%の割合で割線が施されている¹⁾。高齢や虚弱な患者の場合、その薬物動態の変化から薬用量の調節が必要となり錠剤の分割がしばしば行われる。しかし、その割線は目印程度のものがほとんどで、なかには分割使用できないにもかかわらず識別性のために割線の施された錠剤も存在する。現状の割線入り錠剤は均一な分割性を示さない^{2,3)}ばかりか硬度が大きく、また、錠剤の大きさと関連して

^{†1} 東京都新宿区河田町8-1; 8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-0054 Japan

^{‡2} 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188; 1188, Shimotogari, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka, 411-0934 Japan

簡単に分割できないものが多い。

割線入り錠剤の分割については患者に委ねられることがほとんどで⁴⁾、両手で摘んで分割したり、カッターや簡易のハンドカッターを利用して分割する、あるいはスプーンを利用してスプーンの背中の曲面に割線を上にして錠剤をのせ、錠剤の両端を指で押して分割するなどの方法がとられている。しかし、手先の不自由な患者にはこれらの作業にも困難が伴う。この場合、散剤での投与が考えれるが、口中への広がり、喉への付着などの不快感、などの服用のしやすさの面で問題が残る^{5,6)}ためできるだけ錠剤の形状での投与が望まれる。また、半錠分の規格の錠剤を望む声もあるが、医療施設での種類の増加、経済面での制約もある。薬剤師が半錠にして1回量ごとに分包して交付することが望ましいが、分割による品質の低下、保存時の安定性の問題もあり、服用時に簡単に分割できる錠剤が必要である。

現在、硬質面に錠剤を置き、指で押すだけで分割できる分割容易な錠剤があり、QOLの向上に役立っている。しかし、このような錠剤は非常に少なく、分割のためには錠剤の向きに制約があり、衛生的に好ましい包装(PTP)状態での分割は困難である。そこで、錠剤の向きに関係なくPTP状態でも分割可能な割線入りフィルムコーティング錠の設計を目的として形状の異なる錠剤を試作し、分割のしやすさおよび分割精度について人による評価を行った。

実験の部

1. 製錠

主薬、乳糖(日局)、馬鈴薯でんぷん(日局)をポリビニルアルコール(薬添規)を結合剤として造粒しステアリン酸マグネシウム(日局)を混合し打錠して素錠を得た。得られた素錠を分割錠用を開発したフィルムコーティング組成を用いて3-4%(W/W)の割合でコーティングし割線入りフィルムコーティング錠を製した。

2. 試料錠剤

分割の向きに関係なく押すだけで分割できる形状の異なる3種の錠剤を用いた。また、形状の影響を知るため片方向のみ分割可能な錠剤も用いた。

3. 錠剤の物性測定

錠剤の直径、厚さおよび硬度は、ファーマテスト社製の硬度計(PTB-311)を用いて測定した。それぞれ10錠ずつ測定し平均値を求めた。割線の幅および深さは杵寸法とした。

4. 被験者

薬剤師33名(男; 8名, 女; 25名), 平均年齢 30.4 ± 6.2 歳(23-47), 健常人36名(男; 9名, 女; 27名), 平均年齢 29.4 ± 14.7 歳(19-62)および高齢患者32名(男19名, 女; 13名), 平均年齢 71.9 ± 5.1 歳(65-84)を被験者とした。

5. 分割方法

各試料錠剤についてPTP状態およびバラ状態で、割線を上に(U法)あるいは割線を下に(D法)して1錠ずつステンレス板上で分割した。また、錠剤の向きに関係なく分割できることからPTP状態で1シートまとめて分割する方法も行った(Fig. 1)。

6. 分割のしやすさの評価

被験者により1錠ずつ分割した時、各試料錠剤の分割のしやすさについて点数による評価を行った。点数評価は、分割しやすい(3点)、やや分割しやすい(2点)、分割しにくい(1点)、そし

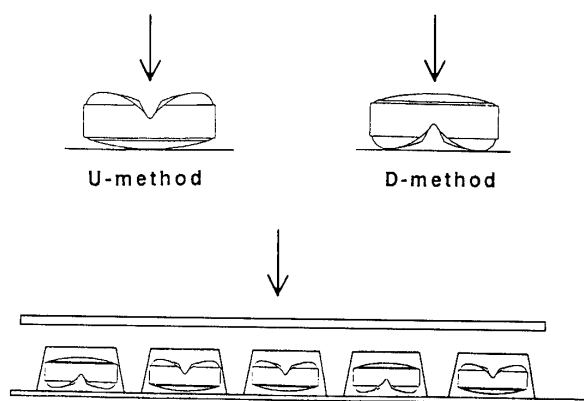


Fig. 1. Dividing Method

て分割できない(0点)の4段階とし、それぞれ平均点数を求めた。

7. 分割時の加圧状態の観察

各試料錠剤についてPTP状態で分割できた場合とできなかった場合の分割時の錠剤への加圧状態を感圧紙を用いて観察した。

8. 分割精度の評価

被験者により分割された半錠について化学天秤で重量を測定し、各被験者グループごとに各試料錠剤の分割重量の変動係数を求め分割精度の指標とした。試料数は40個以上とした。また、薬剤師を被験者として1シートまとめて分割した時の分割精度(試料数;60個)についても同様に分割重量の変動係数を求めた。

結果および考察

1. 錠剤の硬度および形状

錠剤の硬度および形状数値をTable 1に、そして形状の外観をFig. 2に示す。各錠剤の厚さ

は3.0—3.5mmでほぼ同等ある。硬度についても6.0—6.9kgfで大きな相違はない。U19D9, U8D9およびU2D9は片面に同じ曲率の曲面を有し、割線面の形状が異なる錠剤でUおよびD法の両方法で分割可能である。U19D0およびU2D0は、それぞれU19D9, およびU2D9と割線面の形状が同じで、反対面が平面の錠剤でD法でのみ分割可能な形状である。

割線面の形状はU2D9が凹型で、U19D9およびU8D9は割線の両側に凸部を有する。凸部から割線への傾斜はU8D9の方が大きく、割線の溝の幅および深さは、それぞれU19D9が最も広くて深く、次いでU8D9, U2D9の順である。

2. 分割のしやすさの評価

各被験者グループにおけるPTP状態、およびバラ状態でのU19D9, U8D9およびU2D9の分割のしやすさに関する点数評価の結果をそれぞれFig. 3および4に示す。

Table 1. Characteristics of Each Tablet

Tablet type	Diameter ^{a)} (mm)	Thickness ^{a)} (mm)	Width of score ^{b)} (mm)	Depth of score ^{b)} (mm)	Hardness ^{a)} (kgf)
U19D9	7.1	3.3	1.20	0.72	6.2
U8D9	7.1	3.5	0.81	0.60	6.4
U2D9	7.1	3.2	0.50	0.25	6.3
U19D0	7.1	3.1	1.20	0.72	6.0
U2D0	7.1	3.0	0.50	0.25	6.9

a) Mean of 10 tablets b) Dimension of punch

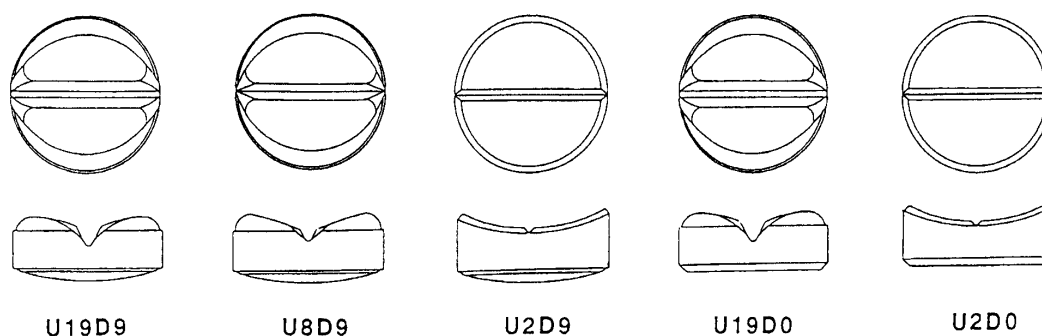


Fig. 2. Type of Tablet

U法ではいずれの被験者グループにおいてもU2D9が、U19D9およびU8D9より有意に点数が低く分割しにくいという評価であった。薬剤師と高齢患者のグループでU19D9とU8D9との間に有意な差がみられたが、いずれの錠剤も2点以上で分割しやすい傾向にあった。

一方、D法では薬剤師グループでU2D9が最も分割しやすいという評価であったが、U法の場合ほど大きな差はみられず、いずれの錠剤も評価

点数が2点以下であった。バラ状態においてはU法でU2D9がPTP状態の場合と同様にU19D9およびU8D9に比べて有意に分割しにくいことが示された。そしてD法では薬剤師、健常人でU2D9がU19D9およびU8D9より分割しやすいという評価がみられたが、評価点数の差はわずかであった。また、どちらの分割方法の場合にも評価点数は2点以上でPTP状態より分割しやすいことがわかった。

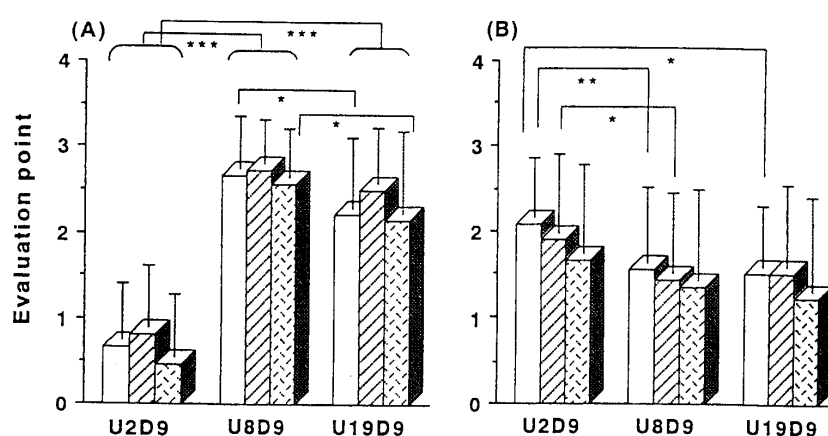


Fig.3. Sensory Test for Usefulness of Division of Scored Tablets with Package (PTP) by U-Method (A) and D-Method (B) □; Pharmacists, ▨; Volunteers, ▩; Elderly patients *** $p < 0.005$, ** $p < 0.01$ * $p < 0.05$

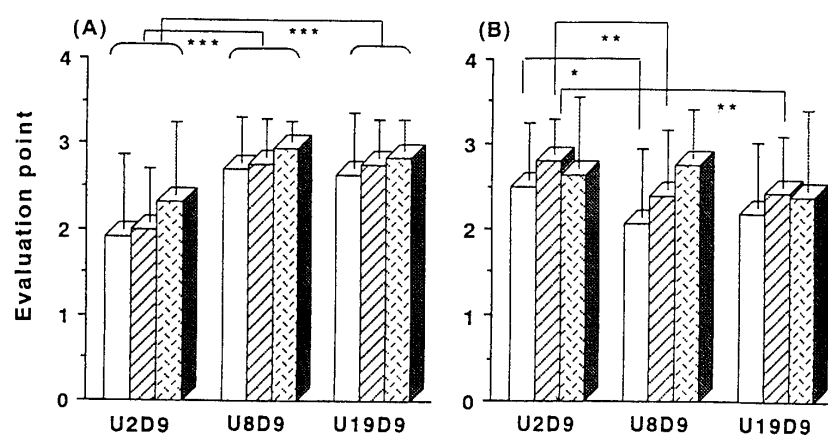


Fig.4. Sensory Test for Usefulness of Division of Scored Tablets with Package by U-Method (A) and D-Method (B) □; Pharmacists, ▨; Volunteers, ▩; Elderly patients *** $p < 0.005$, ** $p < 0.01$ * $p < 0.05$

以上のようにU法ではいずれ被験者グループにおいても明らかにU19D9およびU8D9がU2D9より分割しやすい傾向にあった。一方、D法では被験者によってU2D9が分割しやすいという評価がみられたが、その差はわずかであり、総合的に評価すると分割のしやすさの面ではU19D9あるいはU8D9がU2D9より優れていると思われる。また、U19D9およびU8D9は、U法では包装の影響が認められず分割しやすいが、D法では包装の存在に影響され若干分割しにくくなることがわかった。試料錠剤の硬度はほとんど差がないことから分割のしやすさの相違は錠剤の形状の違いによるものと思われた。

曲面の有無の相違であるU2D0とU2D9、そしてU19D0とU19D9との間で分割のしやすさの比較をした結果、被験者間、そしてPTPお

よびバラ状態においても有意な差は認められなかった (Fig. 5)。

このことから曲面は分割のしやすさに影響せず、割線面の形状が影響していることが示された。

3. 分割時の錠剤への加圧状態の観察

薬剤師を被験者とし分割できた場合、分割できなかった場合の錠剤への加圧状態を感圧紙を用いて観察した。分割できた場合と分割できなかった場合の違いは明確には確認できなかった。

D法の場合、分割の可、不可に関わらずU2D9が、U19D9およびU8D9に比べ接触点間が広いことがわかる。また、U法の場合には分割しにくいと評価されたU2D9が他の錠剤より曲面の頂点にかなり大きな力がかかっていることが窺える (Fig. 6)。

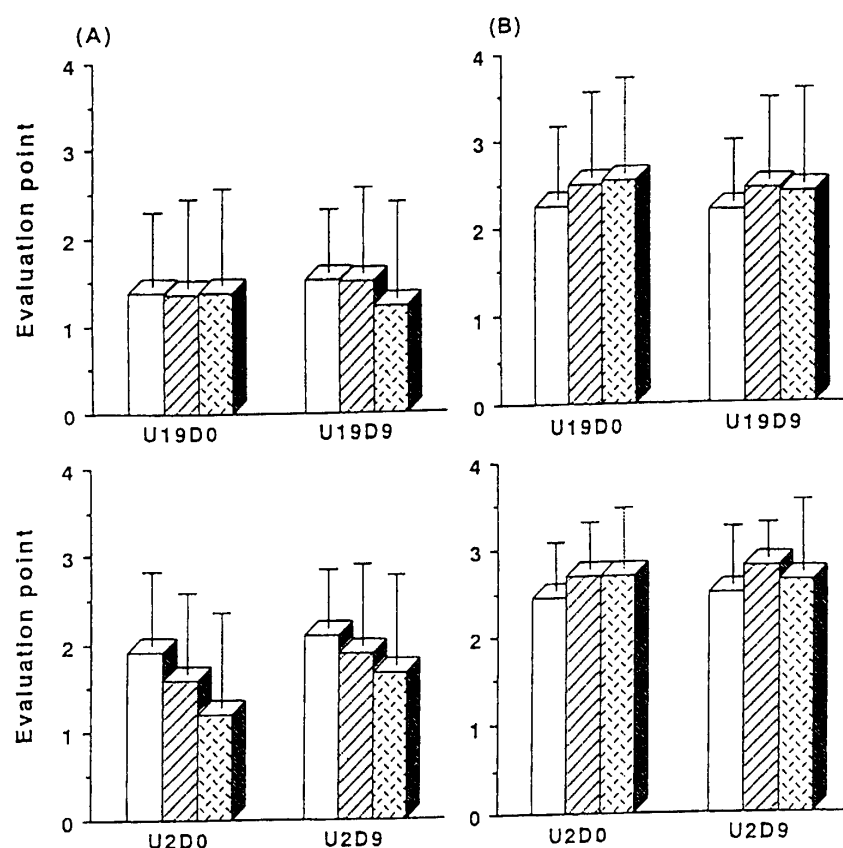


Fig. 5. Effect of Type of Tablet on Usefulness of Division of Scored Tablets (A) with Package (PTP), (B) without Package □ ; Pharmacists, ▨ ; Volunteers, ▩ ; Elderly patients

両分割方法において錠剤の分割機構は次のように推測される。

U法で分割する場合、真上から力を加えると下面が曲面であるため曲面の頂点を支点として錠剤の中央および割線の両側の頂点からも真下に力が加わり割線を開くよう分割される。一方、D法では真上から加えた力は接触点（割線の両側の頂点）で支え、より力が加えられると接触点で外側へのすべりを生じて割線を開くように分割される（Fig. 7）。

以上の分割機構からU法ではU19D9およびU8D9のような割線の両側の凸部の存在が加圧時に割線を開きやすくする。そのため、U19D9およびU8D9が分割しやすいという評価であったと考えられる。しかし、U2D9では凹であるため割線を開く方向に力が働きにくく支点である曲面の頂点に力が集中してしまうため分割しにくいという評価になったものと思われる。一方、D法ではその分割機構から接触点間の距離が広いほど

分割しやすくなる。そのため接触点間が広いU2D9が被験者によって分割しやすい傾向にあったと思われる。

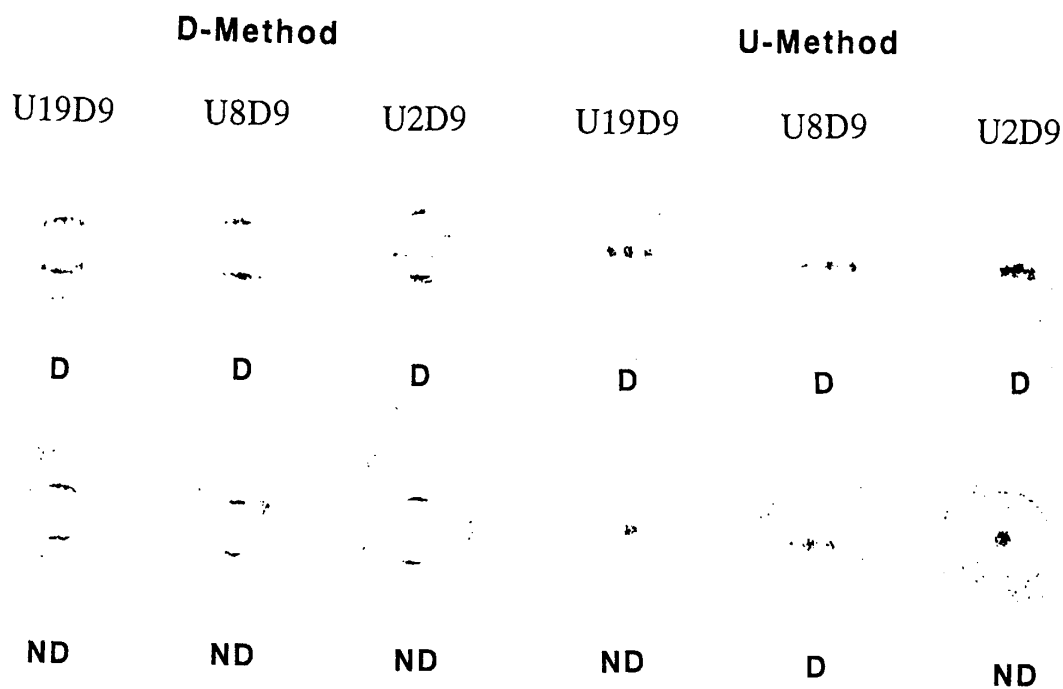
4. 分割精度の評価

各被験者グループにおいて1錠ずつ分割した時の分割重量の変動を算出し、Table 2に示した。

U19D9は、被験者、分割方法、PTP状態およびバラ状態に関係なく2.7—4.3%のほぼ同等の小さな値を示し分割精度が高いことが示された。

U8D9はPTP状態では被験者および分割方法に関係なく2.5—3.2%の小さな値を示したが、バラ状態では各被験者グループにおいてU法でD法より大きな値を示し、なおかつPTP状態よりも分割精度が低くなることが示された。

U8D9は、凸部から割線への傾斜が大きいいため力が加わりやすく、バラ状態では包装という加圧に対する緩和剤がはずれて直接大きな力がかかり、力のかかる方向がばらつくためだと考えられる。



D: Division, ND: No division

Fig. 6. Difference of Pressure Detecting Sheet in Division of Tablet
D; Division, ND; Non division

U2D9は各被験者グループ間で大きな差はみられず包装の有無および分割方法に関係なく3.7—5.9%の比較的大きな値を示した。U2D9のような凹面の場合、U法では割線を開く方向に力が働きにくく力の方向がばらつく、また、D法では割線の幅の狭さ、深さの浅さが影響し⁷⁾ U19D9およびU8D9より大きな分割重量の変動を示したと推測される。そして、U19D9とU19D0お

よびU2D9とU2D0との間で比較するといずれの場合も各被験者においてほぼ同等の値を示し、D法においては曲面の存在は分割精度に影響しないことが示された。

また、PTP状態で1シートをまとめて分割した時の分割重量の変動を算出した結果、両被験者ともにU19D9およびU8D9は3.0%未満、U2D9は3.0%以上とU19D9およびU8D9がより小さな値を示した (Table 3)。

以上のように包装状態でも錠剤の向きに関係なく、押すだけで分割できる割線入りフィルムコーティング錠の設計を目的に形状の異なる錠剤 (U19D9, U8D9, U2D9) の分割性を比較検討した。その結果、U19D9が分割しやすく、諸条件に影響されずに均一な分割性を示し、本目的の割線入りフィルムコーティング錠にはU19D9の

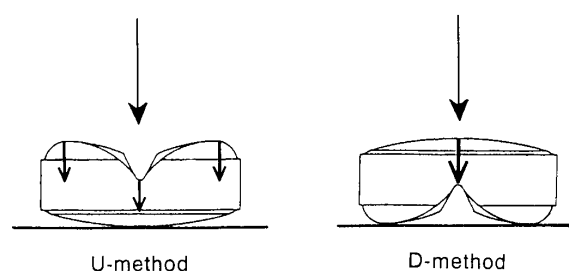


Fig. 7. Pressure Line in Division

Table 2. Coefficient of Variation of Divided Tablet Weight in Division of One Tablet

Paneller (Average age)	Dividing method	Coefficient of variation of divided tablet weight (%)									
		Type of tablet									
		U19D9		U8D9		U2D9		U19D0		U2D0	
		with PTP	without PTP	with PTP	without PTP	with PTP	without PTP	with PTP	without PTP	with PTP	without PTP
Pharmacists (30.4), n=33	U-method	3.2	3.6	3.2	5.2	5.2	5.1	—	—	—	—
	D-method	2.7	3.8	2.5	3.8	4.0	5.1	3.3	3.2	4.2	6.1
Volunteers (29.4), n=36	U-method	3.3	4.3	3.0	4.8	4.0	4.4	—	—	—	—
	D-method	2.8	3.0	3.2	3.2	4.3	5.7	2.9	4.2	4.3	4.6
Elderly patients (71.9), n=32	U-method	3.2	4.3	3.1	6.1	3.7	5.5	—	—	—	—
	D-method	2.7	3.7	2.9	3.5	5.1	5.9	3.0	4.0	4.4	4.6

Table 3. Coefficient of Variation of Divided Tablet Weight in Division of One Sheet Unit (10 Tablets)

Paneller	Coefficient of variation of divided tablet weight (%)		
	Type of tablet (with PTP)		
	U19D9	U8D9	U2D9
A	2.3	2.9	4.0
B	2.5	2.5	3.9

Paneller is Pharmacist

形状が最も適していることがわかった。

引用文献

- 1) 協和発酵工業株式会社資料
- 2) 福田友昭, 梅田宗, 橋本郁雄, 大上敏明, 病院薬学, **1**, 33-35 (1975).
- 3) 古川正, 加藤百合子, 福島誠一, 山下陽子, 平野順子, 薬剤学, **39**, 166-168 (1979).
- 4) 深沢明夫, 丸山洋子, 山本瑞江, 中島美加子, 深田順子, JNHPA, **16** (3), 10-14 (1980).
- 5) 杉原正泰, 栗津莊司, 上田慶二, 武田寧, 福室憲治, 「厚生省厚生科学研究シルバーサイエンス研究, 昭和62~平成1年度研究報告」
- 6) 杉原正泰, カレントセラピー, **10**, 1927-1928 (1992).
- 7) 三浦重三, 島口直武, 正田友章, 伊藤邦雄, 薬剤学, **57**, 16-24 (1997).