

ポリ- γ -グルタミン酸の錠剤コーティング剤への応用

日比野剛*

Application of Poly- γ -Glutamates to Tablet Coating Agents

Tsuyoshi HIBINO

In order to use sodium poly- γ -glutamate (PGA-Na) and water-insolubilized poly- γ -glutamate (PGA) as a coating agent for tablets, the coating conditions and the possibility for a coating agent were examined. Although PGA-Na was difficult to use as a coating agent because of its strong adhesion, it was found that it could be used as a water-soluble coating agent by adding tartaric acid to reduce the adhesion. It was suggested that phosphorylated PGA derivatives could be used as water-soluble coating agents if they could be prepared with lower viscosity. Water-insolubilized PGA was prepared from the reaction of PGA-Na and potassium aluminum sulfate solution. At room temperature, the powdery water-insolubilized PGA was almost insoluble in the 1st fluid for dissolution test, and was soluble in the 2nd fluid for dissolution test, so it could be expected as an enteric coating agent. However, water-insolubilized PGA required a binder for tablet coating and an enteric coating layer could not be formed under the conditions examined in this paper. To enable enteric coating using water-insolubilized PGA, some effective binders and new coating methods would be needed.

Key words: Sodium Poly- γ -Glutamate, Tablet Coating, Coating Agent, Water Soluble Coating, Enteric Coating

1. はじめに

ポリ- γ -グルタミン酸（以下、PGA）は、納豆のネバネバした糸の主成分である。PGAには、生分解性がある、保水性がある、プロテアーゼに耐性がある、抗原性がないなど、多彩な機能があり、近年、その有用性に注目が集まっている¹⁾。食と医薬品研究課では、PGAの機能特性に注目し、納豆菌の液体培養中において、リン酸塩を添加することにより、PGAのリン酸誘導体を調製する方法を開発し²⁾、その利用分野拡大を検討している³⁾。

ポリ- γ -グルタミン酸ナトリウム（以下、PGA-Na）、およびPGAのリン酸誘導体は水溶性であるので水溶性コーティング剤としての利用が期待で

きる。また、PGA（塩でないもの）は水に難溶（酸に不溶、アルカリ性で可溶）である⁴⁾ので腸溶性コーティング剤としての利用が期待できる。本研究では、これらPGAについて、錠剤のコーティング剤として利用するために、コーティング条件およびコーティングの可否を検討したので、その結果を報告する。

2. 実験方法

2. 1 実験材料

錠剤への水溶性および水不溶性コーティングにおいて、コーティング剤の主原料として市販のPGA-Na（一丸ファルコス、バイオPGA Naパウダー）を使用した。その他、コーティング液の調製等に使用した材料およびその用途を表1に示す。

* 食と医薬品研究課

表 1 コーティング液等の調製に使用した材料

原料	規格等	メーカー	用途
PGA-Na (ポリ-γ-グルタミン酸ナトリウム)	バイオPGA Naパウダー	一丸ファルコス	コーティング剤の主原料
タルク	クラウンタルク	日本薬局方 松村産業	錠剤の付着防止剤
ポリソルベート80	Tween80	MP Biomedicals	タルクの分散剤
L-アスコルビン酸	食品添加物	日本バルク薬品	PGA-Naの水不溶化剤
くえん酸一水和物	試薬特級	和光純薬	PGA-Naの水不溶化剤
L(+)-酒石酸	試薬特級	和光純薬	PGA-Naの水不溶化剤
硫酸アルミニウムカリウム (焼ミョウバン)	食品添加物	和光純薬	PGA-Naの水不溶化剤
ヒプロメロース	TC-5M 日本薬局方	信越化学工業	アンダーコーティング剤
	TC-5R 日本薬局方		PGA-Na水不溶化物のバインダー

錠剤は直径 8 mm, 1 錠あたりの重量を 200 mg とし, 約 10 kN の圧力で成形したもの (乳糖 / コーンスターチ / ヒドロキシプロピルセルロース / ステアリン酸マグネシウム = 67.2 / 28.8 / 3.5 / 0.5) を使用した. なお, この錠剤は, アンダーコーティングとして, あらかじめ錠剤の重量に対して 1 % または 2 % 分のヒプロメロース (TC-5M) をコーティングしてから使用した. アンダーコーティングは, PGA のコーティング中において, 錠剤同士の付着と分離に起因する PGA コーティング層の剥離を防止することを目的とした (アンダーコーティングのない錠剤へのコーティングも一部に実施した).

ヒプロメロースおよび PGA のコーティングには, 錠剤コーティング機 (パウレック, ドリアコーター-DRC-300) を使用した.

2. 2 PGA-Na 水溶性コーティング

予備実験として, PGA-Na を使用し, 当所で標準としている条件で錠剤コーティングを行ったところ, コーティング機のコーティングパン内部への錠剤の付着および錠剤同士の付着が発生した. また, コーティング後の錠剤表面にはコーティング層が大きく剥離した痕跡が残っていた. PGA-Na の強い粘着性が上記のコーティング不良を発生させたと考えられたので, 粘着性による錠剤の付着とコーティング層の剥離を防止してコーティングを可能にするための条件を検討した.

コーティングの可否を判定するため, PGA-Na を 5 g 程度使用して, PGA のコーティング中におけるコーティングパン内部への錠剤の付着および錠剤同士の付着の有無, コーティング後の錠剤表面におけるコーティング層の剥離 (剥離した層の錠剤表面への付着を含める) の程度を観察した.

コーティング中に錠剤の付着が発生した場合は, コーティング層の剥離が発生するため, 基本的にコーティング不可とした.

表 2 に検討したコーティング液の処方およびコーティング条件を示す. なお, 錠剤コーティング機の操作条件のうち給気風量とスプレー空気圧は, これまでの錠剤コーティング機の運転経験より最適と思われる条件を選定し, すべてのコーティング実験においてそれぞれ 60 m³/h および 0.2 MPa に固定した. また, 錠剤への PGA-Na (2.4 節の PGA 水不溶化物を含む) のコーティングには, 1 回あたり 800 g 分の錠剤を使用して実施した.

No.1~No.3 のコーティング液の処方は, PGA-Na とタルクを主体とする処方 (PGA-Na-タルク系) とした. No.1 の処方は, コーティング液の粘着性を低下させ錠剤の付着を防止するために, コーティング液中の PGA-Na 濃度を 2 %, タルク添加量を PGA-Na に対する重量比 30 % とした. No.2 および No.3 の処方は, No.1 の処方を基準として, さらなる錠剤の付着を防止する目的でタルク添加量を PGA-Na に対する重量比 50 % とした. また, No.3 の処方では, コーティング時間の短縮のため, コーティング液中の PGA-Na 濃度を 3 % とした. コーティング条件は, 当所で標準としている条件に対し, スプレー液送り速度を 4.5 g/min に減速し, コーティングパン回転数を 30 rpm に増加させた No.1 の条件を基準とした. No.2 および No.3 の条件では, コーティング液の処方の変更と合わせて, 給気温度の高温化, スプレー液送り速度の減速, コーティングパン回転数の増加を行い, 錠剤の付着のさらなる防止を図った. また, コーティング層の剥離防止を目的としたアンダーコーティングは, TC-5M のコーティング量 2 % の錠剤を基準として使用したが, No.3 の条件においてコー

表 2 PGA-Na を使用した水溶性コーティング液処方およびコーティング条件

コーティング液処方 (PGA-Naに対する酒石酸の添加量)	PGA-Na-タルク系			酒石酸添加系			
	No.1	No.2	No.3	No.4 (100%)	No.5 (50%)	No.6 (25%)	No.7 (10%)
PGA-Na (g)	5.0	5.0	6.0	5.0	5.0	5.0	5.0
タルク (g)	1.5	2.5	3	2.5	2.5	2.5	2.5
ポリソルベート80 (g)	0.25	0.25	0.3	0.25	0.25	0.25	0.25
酒石酸 (g)	-	-	-	5.0	2.5	1.25	0.5
蒸留水 (g)	243.25	242.25	190.7	237.25	239.75	241.0	241.75
合計 (g)	250	250	200	250	250	250	250
コーティング条件	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	No.7
給気温度 (°C)	60	70	70	70	70	70	70
給気風量 (m ³ /h)	60	60	60	60	60	60	60
スプレー空気圧 (MPa)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
スプレー液送り速度 (g/min)	4.5	3	4	4	4	4	4
コーティングパン回転数 (rpm)	30	35	30	30	20	20/30*	30
TC-5Mアンダーコーティング量	2%	2%	1%	2%	2%	2%	なし

1回のコーティングで錠剤800 gを使用.

* : 20 rpmと30 rpmで錠剤の付着に差がある.

ティング量 1%の錠剤を使用し、その影響を評価した.

No.4~No.7 の条件は、PGA-Na に対して重量比 10~100%の酒石酸をコーティング液に添加し、コーティング液の粘着性を低下させることにより、錠剤の付着防止を図った。コーティング液の処方 No.2 の処方を利用して PGA-Na 濃度を 2%とした。酒石酸の添加によりコーティング液の粘着性が低下すること、若干ではあるがコーティング中の錠剤の摩損抑制、コーティング時間短縮の観点から、No.3 のコーティング条件を使用してコーティングを実施した。なお、酒石酸添加量を 10%とした No.7 の実験では、都合によりアンダーコーティングのない錠剤へのコーティングとなった。

また、テトラポリリン酸でリン酸修飾した PGA リン酸誘導体 (バイオ PGA Na パウダーをリン酸修飾したもの) の錠剤コーティングを実施した。PGA-Na-タルク系において最も良好にコーティングできた処方から、コーティング液中の PGA リン酸誘導体濃度を 2%とし、酒石酸を添加した系のように粘着性の低いコーティング液であることを想定して No.4 のコーティング条件を選択した。表 3 に PGA リン酸誘導体を使用したコーティング液処方とコーティング条件を示す。

2. 3 PGA-Na の水不溶化

PGA (塩でないもの) は水に難溶 (酸に不溶、アルカリ性で可溶) であるが、納豆から抽出される PGA や市販の PGA-Na、および当課で開発し

表 3 PGA リン酸誘導体を使用したコーティング液処方およびコーティング条件

コーティング液処方	No.8
PGAリン酸誘導体 (g)	4.0
タルク (g)	2.0
ポリソルベート80 (g)	0.2
蒸留水 (g)	193.8
合計 (g)	200
コーティング条件	No.8
給気温度 (°C)	70
給気風量 (m ³ /h)	60
スプレー空気圧 (MPa)	0.2
スプレー液送り速度 (g/min)	4
コーティングパン回転数 (rpm)	30
TC-5Mアンダーコーティング量	2%

錠剤800 gを使用.

た PGA リン酸誘導体は水溶性であるため、腸溶性コーティング剤として利用するには、水溶性の PGA を水不溶性 (難溶性) に変換する必要がある。

PGA-Naは希塩酸に溶解後、析出したものが水不溶化物となることを確認した。希塩酸の代わりに、L-アスコルビン酸、くえん酸一水和物および L(+)-酒石酸の水溶液 (0.2, 0.5, 1, 3および5%) 100 mLにPGA-Na約0.1 gを溶解し、60 °Cの乾燥器内で加温、水分を蒸発させて、水不溶化物の析出する状況および析出物の水への溶解性を評価した。さらに、PGA-Na 0.5 gに対し0.5 gおよび 1.0 gのくえん酸一水和物を加えて、水100 mLに溶解し、同様に加熱、乾燥させ、PGA-Naに対する酸の添加量を相対的に少なくした場合における水不溶化物の析出状況の評価した。

また、PGA-Na 水溶液とミョウバン水溶液との反応により水不溶化物が生成することから、PGA-Na の 1%水溶液と硫酸アルミニウムカリウム（以下、焼きミョウバン）水溶液（0.25, 0.5, 1 および 2%）を同量ずつ混合して PGA の水不溶化物の調製を試みた。調製した PGA 水不溶化物は、溶出試験第 1 液（pH 約 1.2）および溶出試験第 2 液（pH6.8 のリン酸塩緩衝液を 2 倍に希釈したもの）への溶解性を評価した。さらに、PGA-Na 約 5 g を使用して PGA 水不溶化物を調製し、デカンテーションにより PGA 水不溶化物を調製した液中の過剰のミョウバンを除去した後、スプレードライヤーで粉末化し、その性状を評価した。

2. 4 PGA 水不溶化物の錠剤コーティング

PGA-Na 水溶液と焼きミョウバン水溶液を反応させて調製した PGA 水不溶化物を使用して錠剤コーティングを試みた。PGA 水不溶化物の乾燥物は、水中での凝集性が乏しい状況であったので、錠剤コーティングを行うには、PGA 水不溶化物を結合させるバインダーの添加が必要と考えられた。

はじめに、PGA 水不溶化物のバインダーとして、腸溶性コーティング剤として汎用されているメタクリル酸コポリマーLD 分散液（エボニック・ジャパン，EUDRAGIT L30D55）を PGA 水不溶化

物の懸濁液に添加したところ、凝集体を作り固まってしまい、使用できないことがわかった。そこで、PGA-Na 自体をバインダーとして使用するコーティング液の処方と、水溶性コーティング剤として汎用されているヒプロメロース(TC-5R)をバインダーとして使用する処方により、錠剤コーティングを実施した。

コーティング液に使用する PGA 水不溶化物は、PGA-Na と焼きミョウバンが約 1:1 の重量比となるようにそれぞれの水溶液を混合して調製した。すなわち、焼きミョウバン水溶液をホモジナイザーで攪拌している中へ PGA-Na 水溶液を添加して反応させ、PGA 水不溶化物を析出させた。その後、デカンテーションにより、PGA 水不溶化物を調製した液中の過剰なミョウバンを除去して PGA 水不溶化物を得た。コーティング液は、PGA 水不溶化物を調製した液に所定量のタルクを分散させた後、バインダー粉末を添加、溶解して調製した。

表 4 に PGA 水不溶化物を使用したコーティング液の処方およびコーティング条件を示す。表 4 に示した No.9 のコーティング液の処方は、全体で 5 g の PGA-Na を使用し、そのうち 90%に相当する 4.5 g を水不溶化物に調製し、残りの 10%に相当する 0.5 g をバインダーとして使用した。No.10 および No.11 の処方は、コーティング液中

表 4 PGA 水不溶化物を使用したコーティング液処方およびコーティング条件

コーティング液処方	No.9	No.10	No.11
バインダー種類	PGA-Na	TC-5R	TC-5R
水不溶化前のPGA-Na : バインダー比率	9:1	7:3	8:2
PGA-Na (g) (水不溶化物へ調製)	4.5	7.0	16.0
PGA-Na (g) (バインダーとして使用)	0.5	-	-
タルク (g)	2.5	3.5	8.0
ポリソルベート80 (g)	0.25	-	-
TC-5R (g) (バインダーとして使用)	-	3.0	4.0
蒸留水 (g)	残り	残り	残り
合計 (g)	400	616	954
コーティング条件	No.9	No.10	No.11
給気温度 (°C)	70	70	70
給気風量 (m ³ /h)	60	60	60
スプレー空気圧 (MPa)	0.2	0.2	0.2
スプレー液送り速度 (g/min)	4	4	6*
コーティングパン回転数 (rpm)	30	30	20*
TC-5Mアインダーコーティング量	2%	2%	なし*

1回のコーティングで錠剤800 gを使用。

コーティング液はPGA水不溶化物の調製液を使用するため、液量は成り行き。

* : No.10のコーティング結果を踏まえて変更。

のコーティング剤の成分を2%とし、水不溶化前のPGA-Naとヒプロメロースの比が7:3または8:2となるようにヒプロメロース(TC-5R)をバインダーとして添加した。また、タルクは水不溶化する前のPGA-Naに対して重量比で50%の添加量とした。なお、デカンテーションによりPGA水不溶化物を調製した液は沈殿したPGA水不溶化物の見かけ体積を制御できなかったため、コーティング液の液量は増量し、成り行きとなった。コーティング液は、コーティング直前に目開き150 μm のふるいを強制的に通過させてから使用した。なお、No.11のコーティング条件は、No.10の条件でのコーティング結果より、コーティング液の粘着性が高くなかったことから、コーティング時間を短縮するためにスプレー液送り速度の増加とアンダーコートのない錠剤の使用、錠剤の摩損抑制のためにコーティングパンの回転数を低下させた条件とした。

コーティングした錠剤は、水、溶出試験第1液および溶出試験第2液中に数錠を投入し、コーティング層の崩壊、溶解する様子を観察し、コーティング層を評価した。

3. 結果と考察

3. 1 PGA-Na水溶性コーティング

表5にPGA-Na-タルク系(No.1~No.3)の水溶性コーティングの結果を示す。No.2の処方および

条件でコーティングした錠剤が、コーティング中の錠剤の付着とコーティング層の剥離が最も少なかったが、PGA-Na層の剥離を防止するまでには至らなかった。また、錠剤へのアンダーコートは、コーティング量が2%であるNo.1およびNo.2の錠剤においてPGA-Na層のみが剥離した。コーティング量が1%のNo.3の錠剤は、アンダーコート層を含むコーティング層全体が剥離した。これらの結果より、PGA-Na-タルク系のコーティングでは、錠剤のアンダーコーティング量が2%以上必要であることがわかった。

これまでの結果を錠剤コーティングの経験より判断すると、コーティング液の処方におけるPGA-Naの低濃度化、タルク添加量の増加、コーティング条件における給気温度の高温化、コーティングパン回転数の増加、およびスプレー液送り速度の減速は、コーティング中の錠剤同士の付着およびコーティング層の剥離を減少させることに有効であった。しかし、この系のように粘着性の高いコーティング液を使用してコーティングしていくことは、かなり難しいと判断し、これ以上の検討は中止した。

表6に酒石酸添加系(No.4~No.7)の水溶性コーティングの結果を示す。PGA-Naに対する酒石酸添加量が100%のNo.4および50%のNo.5の場合は、錠剤の付着もなく、コーティングすることができた。ただし、錠剤には酒石酸の酸味が残っ

表5 PGA-Naを使用した水溶性コーティングの結果 (PGA-Na-タルク系)

No.	コーティング液の処方		コーティング条件				コーティング結果
	コーティング液中のPGA-Na濃度	タルク添加量	給気温度	スプレー速度減速	コーティングパン回転数	アンダーコーティング量	
No.1 (基準)	↑	→	→	→	→	↑	コーティング中の付着あり PGA層の剥離あり アンダーコート層の剥離なし
No.2	↑	↑	↑	↑	↑	↑	コーティング中の付着少ない PGA層の剥離少ないあるいは痕跡が残る程度 アンダーコート層の剥離なし
No.3	↓	↑	↑	↑	→	↓	コーティング中の付着あり コーティング層はアンダーコート層ごと剥離

コーティング液の処方、コーティング条件の錠剤の付着・コーティング層の剥離への効果

- ↑ : 錠剤の付着またはコーティング層の剥離が減少する
- : 錠剤の付着またはコーティング層の剥離があり、変化がない
- ↓ : 錠剤の付着またはコーティング層の剥離が増加する

表 6 PGA-Na を使用した水溶性コーティングの結果 (酒石酸添加系)

	コーティング液処方		コーティング条件		コーティング結果	
	酒石酸添加量	酒石酸添加	コーティングパン回転数	アンダーコーティング量	錠剤の付着・コーティング層の剥離	コーティング層の酸味
No.4	100 %	↑	↑	↑	付着, 剥離なし	強い酸味あり
No.5	50 %	↑	↑	↑	付着, 剥離なし	酸味あり
No.6	25 %	↑	↑	↑	コーティングパン回転数で変化する 20 rpmでは付着, 剥離が発生, 30 rpmでは付着, 剥離なし	少し酸味がある
No.7	10 %	→	→	→	付着, 剥離あり	酸味なし

コーティング液の処方, コーティング条件の錠剤の付着・コーティング層の剥離への効果

↑: 錠剤の付着またはコーティング層の剥離が減少する

→: 錠剤の付着またはコーティング層の剥離があり, 変化がない

ていた。No.5 の条件によるコーティング結果より, コーティング液の粘着性が低くなった場合は, コーティングパンの回転数が 20 rpm でもコーティングが可能と考えられた。一方, 酒石酸添加量が 10% の No.7 の場合は, コーティング中に錠剤同士の付着が発生し, コーティングパン回転数, スプレー液送り速度を調整しても, 付着を止めることはできなかった。酒石酸添加量が 25% の No.6 の場合は, コーティングパン回転数を 20 rpm に低くすると錠剤同士の付着が発生し, 回転数を 30 rpm に高くすると付着が発生しなくなった。錠剤へのアンダーコーティングは, 今回の結果だけでは判断できないが, コーティング液の粘着性が低い場合は不要と考えられた。

以上の結果より, 酒石酸添加系において, PGA-Na に対して酒石酸 25% 以上の添加がコーティング液の粘着性を低下させることに有効であり, 表 2 の No.4 に示したコーティング条件を使用することによりコーティングが可能となることがわかった。また, コーティング液の粘着性が低い場合は, 表 2 の No.5 に示したコーティング条件のように, コーティングパンの回転数が 20 rpm の条件でもコーティング可能であることがわかった。

酒石酸の添加によりコーティングが可能になった原因として, 酒石酸の添加により PGA-Na が低分子化し, コーティング液の粘性が低下したことが考えられた。しかし, 今回はコーティングを可能にすることを優先したので確認はできなかった。

No.8 の PGA リン酸誘導体 (テトラポリリン酸

でリン酸修飾した PGA-Na) を使用したコーティングでは, 錠剤同士の付着およびコーティング層の剥離が発生した。コーティング中にコーティングパンの回転数を 40 rpm に増加させるなどの調整を行ったが, 錠剤の付着およびコーティング層の剥離を止めることはできなかった。コーティング後の錠剤を実体顕微鏡で観察すると, コーティング層の剥離や付着の程度は小さいが, PGA-Na に酒石酸 25% 添加した場合より大きかった。コーティングを可能にするためには, さらに粘性および粘着性を低下させる必要があると考えられた。

PGA は, 菌種により分子量や粘性など生産される物質の物性が変わる^{1,4)}ことが知られている。今回使用した PGA-Na は粘着性の高い素材であった。粘着性の低い PGA-Na を使用すれば, 酒石酸の添加量を少なくすることが可能になる他, リン酸修飾により低粘度の PGA リン酸誘導体を得られ, 水溶性コーティングが可能になると考えられた。

図 1 に水溶性コーティングした錠剤の写真を示す。錠剤の付着およびコーティング層の剥離がなく最も良好にコーティングできた例として No.5 の錠剤, 錠剤の付着およびコーティング層の剥離が発生した錠剤として, PGA-Na-タルク系の No.2 の錠剤および PGA リン酸誘導体を使用した No.8 の錠剤の外観を示す。

3. 2 PGA-Na の水不溶化

L-アスコルビン酸, くえん酸一水和物および L(+)-酒石酸の水溶液 (0.2~5%) に PGA-Na 約

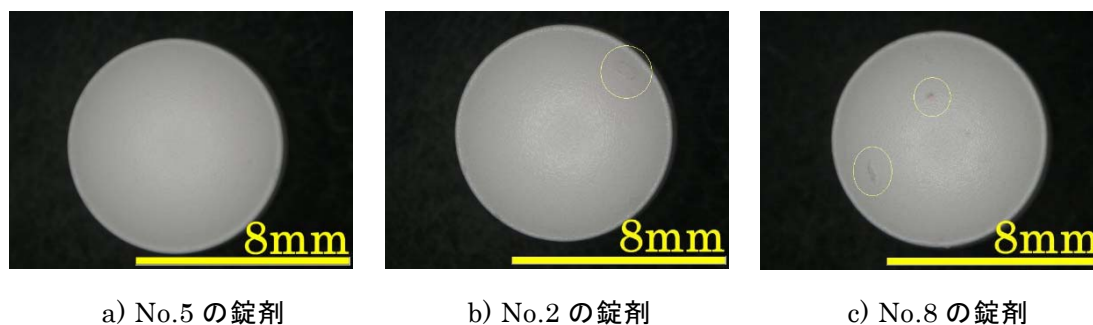


図1 PGAを使用して水溶性コーティングした錠剤の外観

図中の黄色の円の部分は、コーティング層の剥離および剥離した層が付着したものを示す。

- a) : No.5 (PGA-Na に対し酒石酸 50% 添加) コーティング可能, 錠剤表面に付着, 剥離の痕跡もない
- b) : No.2 (PGA-Na タルク系) 錠剤表面にコーティング層の剥離が発生
- c) : No.8 (PGA リン酸誘導体を使用) 錠剤表面にコーティング層の剥離および付着が発生

0.1 g を溶解し, 水不溶化物の析出状況を評価した結果を表 7 の左 5 列に示す. また, PGA-Na 0.5 g を使用し, 酸添加量を相対的に少なくした場合の水不溶化物の析出状況を評価した結果も表 7 の右 2 列に合わせて示す.

L-アスコルビン酸水溶液からは, いずれの濃度においても水不溶化物が析出しなかった. くえん酸一水和物および L(+)-酒石酸の水溶液からは, 水溶液を加熱することにより水不溶化物が析出したが, 表 7 に示したように酸の濃度により析出状況が変化した. 0.2 % および 0.5 % 溶液からの析出物は 1~5 % 溶液からの析出物に比べて少量であった. また, 酒石酸水溶液の方が, 析出物の量が若干多かった. これらの析出物は, 乾燥した後, 水を加えて不溶であるか確認したところ, 0.2 % および 0.5 % 溶液から析出したものは, 水不溶化が完全でない様子であり, 固化した酸を含めて析出物の一部が溶解した. 1~5 % 溶液から析出したものは, 一部が水に溶解したが, 不溶物の量は 0.5 % 溶液から析出したものより多かった. 固化した酸だけが溶解し, 水不溶化した PGA のほとんどは溶解しなかったと考えられた.

しかし, PGA-Na 0.5 g を使用し, 酸添加量を相対的に少なくした場合の試料からは, いずれの濃度においても水不溶化物は析出せず, 透明な膜状に固化した. これらの試料は, 再び水を加えて溶解し, 乾燥しても水不溶化物が析出することはなかった. これらの結果より, PGA 水不溶化物を得るには多量の酸が必要であり, 水不溶化が難しいことがわかった. 一方, 定性的であるが, PGA-Na 水溶液にくえん酸を溶解すると, PGA-Na 単独で

溶解した時よりも溶液の粘性が低くなることがわかった. 酒石酸でも同様に溶液の粘性が低くなることを確認した. PGA-Na がリン酸修飾により粘性が低下する²⁾とともに, PGA リン酸誘導体を水溶性コーティングに使用した場合, コーティング液の粘着性が低下した結果より, くえん酸または酒石酸の添加は, 水溶性コーティングにおいて, PGA-Na の粘着性を低下させ, 錠剤同士の付着抑制に利用できると考えられた.

PGA-Na と焼きミョウバンとの反応で水不溶化物の調製を試みた結果を表 8 に示す. いずれの濃度の焼きミョウバン水溶液も, PGA-Na 水溶液に加えると直ちに白濁し水不溶化物が析出した. しかし, 0.25 % および 0.5 % の焼きミョウバン水溶液を添加した試料は, 析出物の量がやや少なく, 焼きミョウバン水溶液を追加するとさらに水不溶化物が析出したことから, 反応は不十分であると思われた. 以上の結果より, PGA 水不溶化物を得るには, PGA-Na を同量以上の焼きミョウバンと反応させる必要があることがわかった.

溶出試験液への溶解性の評価では, 焼きミョウバンの 1 % 水溶液を添加して析出させた PGA 水不溶化物を使用した. PGA 水不溶化物は水洗, ろ過後, 乾燥させてから使用した. これを粉碎した粉末は, 室温の溶出試験第 1 液 (pH 約 1.2) にほとんど溶解せず, 溶出試験第 2 液 (pH 6.8 のリン酸塩緩衝液を 2 倍に希釈したもの) に溶解することを確認した. この結果より, PGA 水不溶化物は腸溶性コーティング剤として利用可能と考えられた.

また, PGA 水不溶化物をスプレードライヤーで

表 7 酸の種類, 濃度による PGA 水不溶化物の析出状況

(酸 / PGA-Na比)	酸溶液濃度*					酸溶液濃度**	
	5 %	3 %	1 %	0.5 %	0.2 %	1 %	0.5 %
	50	30	10	5	2	2	1
L-アスコルビン酸	×	×	×	×	×	—	—
くえん酸一水和物	○	○	○	△	△	×	×
L(+)-酒石酸	○	○	○	△	△	×	×

○ : 液量が50 mLに減少するまでに水不溶化物が析出した。
 △ : 液量が20 mL以下に減少してから水不溶化物が析出した。
 × : 水不溶化物が析出しない。
 — : データなし。
 * : PGA-Na濃度 約0.1 g / 100 mL
 ** : PGA-Na濃度 0.5 g / 100 mL

表 8 焼きミョウバン水溶液濃度による PGA 水不溶化物の析出状況

PGA-Na 1 %水溶液	焼きミョウバン水溶液濃度			
	2 %	1 %	0.5 %	0.25 %
	○	○	△	△

PGA-Na 1 %水溶液に同量の焼きミョウバン水溶液を混合。
 溶液の混合後, 直ちに白濁し水不溶化物が析出する。
 ○ : 焼きミョウバン水溶液を追加しても, さらなる水不溶化物の析出なし。
 △ : 水不溶化物の析出量がやや少ない。焼きミョウバン水溶液を追加すると, さらに水不溶化物が析出する。

粉末化したものは, 白色で軽質の微粉末が得られた。少量を水に分散させたところ, 溶解する様子は示さず, 若干膨潤する様子を示した。一方で, 分散させた粉末が凝集することはない。コーティング剤として使用するには, コーティング層を形成させるためのバインダーの添加が必要と考えられた。

3. 3 PGA 水不溶化物の錠剤コーティング

PGA 水不溶化物を使用した錠剤コーティングの結果の概略を表 9 に示す。

PGA-Na をバインダーとして使用した No.9 の錠剤は, 表面に粉が吹いたような状況になり, コーティングはうまくできなかった。この原因とし

て, PGA 水不溶化物を調製した液中に少量のミョウバンが残っており, バインダーとして添加した PGA-Na と反応して水不溶化物が生成し, バインダーとしての役割を果たさなかったと考えられた。

水不溶化前の PGA-Na とヒプロメロースの比が 7:3 となるように TC-5R を添加した No.10 の錠剤は, 錠剤同士の付着等の障害もなく, コーティング可能であった。コーティングした錠剤は, 少し光沢のある表面を示しており, ポリ袋中で保存しても錠剤同士が付着することはなかった。水不溶化前の PGA-Na とヒプロメロースの比が 8:2 となるように TC-5R を添加した No.11 の錠剤も, 錠剤同士の付着等はなく, コーティング可能であり, 少し光沢のある錠剤が得られた。しかし, コ

表 9 PGA 水不溶化物を使用した錠剤コーティングの結果

	コーティングの可否	コーティング層の腸溶性の可否	錠剤の表面のコーティング層の状況
No.9	不可	不可	錠剤表面にPGA水不溶化物の粉末が付着した状態
No.10	可能	不可	コーティング層は薄く, やや光沢がある
No.11	可能	不可	錠剤の角の部分にコーティング層および錠剤の欠損発生 コーティング層はNo.10の錠剤より薄い

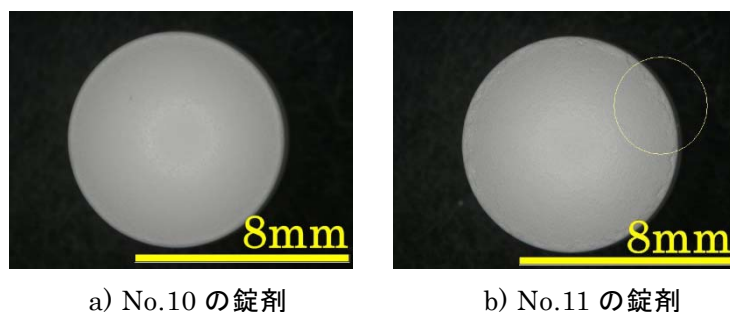


図 2 ヒプロメロース(TC-5R)を添加して PGA 水不溶化物をコーティングした錠剤の外観
 a) : No.10 (水不溶化前の PGA-Na : TC-5R = 7 : 3)
 コーティング可能, 少し光沢のある表面を持つ
 b) : No.11 (水不溶化前の PGA-Na : TC-5R = 8 : 2)
 コーティング層および錠剤の端部に欠損が発生 (黄色の円の部分)

コーティング前後の錠剤重量を測定したところ、重量増加量(コーティング量)は No.10 の錠剤より少なく、錠剤の端部にコーティング層および錠剤の欠損が認められた。バインダー添加量の不足およびアンダーコートのない錠剤を使用したことが、これらの原因になったと考えられた。上記の PGA 水不溶化物をコーティングした錠剤の表面の状況を示すため、No.10 と No.11 の錠剤の写真を図 2 に示す。

コーティングした 3 種類の錠剤は、それぞれ数錠を水の中に投入し、コーティング層の様子を観察したところ、PGA-Na をバインダーとして添加した No.9 の錠剤は、コーティング層が膨潤し、崩壊した。ヒプロメロースをバインダーとして添加した No.10 および No.11 の錠剤は、コーティング層が層状に膨潤して錠剤から剥がれ、その後崩壊した。TC-5R の添加量が多い No.10 の錠剤の方が、早くコーティング層が錠剤から剥がれた。溶出試験第 1 液に投入した場合は、いずれの錠剤も水に投入した場合と同様の状況であった。一方、溶出試験第 2 液に投入した場合は、いずれの錠剤もコーティング層は膨潤した後、溶解した。

これらの結果より、3 種類の錠剤とも、PGA 水不溶化物が少量のためコーティング層がかなり薄いことも影響しているが、今回の実験で使用したコーティング液処方、条件では腸溶性皮膜を形成することはできなかった。PGA 水不溶化物を使用して腸溶性コーティングを行うには、少量のコーティング量でも水中で PGA コーティング層が膨潤・分解しないバインダーの選択、あるいは新しいコーティング方法の検討が必要であると考えら

れた。

4. まとめ

PGA-Na および PGA 水不溶化物について、錠剤のコーティング剤として利用するために、コーティング条件およびコーティングの可否を検討した。

PGA-Na は、そのままでは強い粘着性のためコーティングは難しいが、酒石酸を添加し粘着性を低下させることにより、水溶性コーティング剤として利用可能であることがわかった。また、PGA リン酸誘導体は、さらに低粘度の素材を調製できれば、水溶性コーティング剤として利用可能であることが示唆された。

PGA 水不溶化物は、PGA-Na の水溶液と焼きミョウバンの水溶液の反応から調製した。粉末化した PGA 水不溶化物は、室温の溶出試験第 1 液にはほぼ不溶で、溶出試験第 2 液には溶解することから、腸溶性コーティング剤としての利用が期待できた。しかし、錠剤コーティングを行うにはバインダーが必要であり、今回検討した条件では腸溶性コーティング層を形成することはできなかった。腸溶性コーティングを可能にするには、バインダーの選定や新しいコーティング方法の検討が必要であると考えられた。

参考文献

- 1) 味園春雄ほか：“「納豆の糸」の主成分，ポリ- γ -グルタミン酸の錠剤コーティング機能と生合成機構”，ビタミン，79(2)，p71-78(2005)
- 2) O. Kurita et al.：“Feasible protein aggregation

- of phosphorylated poly- γ -glutamic acid derivative from *Bacillus subtilis (natto)* ”, Int. J. Biological Macromolecules, 103, p484-492(2017)
- 3) 佐合徹ほか: “バイオ制御技術検討会事業報告”. 三重県工業研究所研究報告, 42, p122-123(2018)
- 4) 和光純薬時報. 72(4), p16(2004)
- 5) 杉山信之ほか: “機能性ポリペプチド材料の開発”. 愛知県産業技術研究所研究報告, 4, p150-153(2005)
- (本研究は, 法人県民税の超過課税を財源として
います.)