

微粒子コーティング法を用いた苦味マスキング法の検討と評価

Study on Bitter Masking of Drugs by Fine Particle Coating

富山県薬事研究会製剤部会

Division of Drug Formulation Toyama Pharmaceutical Research Association

佐藤 公 Toru SATO	株式会社陽進堂 Yoshindo Inc.	早苗 秀敏 Hidetoshi SANAE	救急薬品工業株式会社 Kyukyu Pharmaceutical Co., Ltd.
玉川 清崇 Kiyotaka TAMAGAWA	キョーリンリメディオ株式会社 KYORIN Rimedio Co., Ltd.	白江 直子 Naoko SHIRAE	小太郎漢方製薬株式会社 Kotaro Pharmaceutical Co., Ltd.
坂本 弘幸 Hiroyuki SAKAMOTO	株式会社廣貫堂 KOKANDO Co., Ltd.	庄野 未来 Miki SHONO	株式会社廣貫堂 KOKANDO Co., Ltd.
山下 成彬 Shigeaki YAMASHITA	株式会社廣貫堂 KOKANDO Co., Ltd.	西村 友快 Tomoyoshi NISHIMURA	小林化工株式会社 Kobayashi Kako Co., Ltd.
布目 基倫 Motomichi NUNOME	新新薬品株式会社 Shinshin Pharmaceutical Co., Ltd.	村本 瑞宜 Mizuki MURAMOTO	第一薬品工業株式会社 Daiichi Yakuhin Kogyo Co., Ltd.
川岸 貴博 Takahiro KAWAGISHI	テイカ製薬株式会社 Teika Pharmaceutical Co., Ltd.	西森 豪 Tsuyoshi NISHIMORI	東亜薬品株式会社 TOA Pharmaceuticals Co., Ltd.
霜鳥 武司 Takeshi SHIMOTORI	日本曹達株式会社 Nippon Soda Co., Ltd.	向 勝臣 Katsuomi MUKAI	株式会社パナケイア製薬 PANAKEIA SEIYAKU Co., Ltd.
佐々木 優 Suguru SASAKI	富士化学工業株式会社 Fuji Chemical Industries Co., Ltd.	下平 隆樹 Takaki SHIMODAIRA	富士製薬工業株式会社 Fuji Pharma Co., Ltd.
米尾 亮平 Ryohei YONEO	株式会社富士薬品 FUJI YAKUHIN Co., Ltd.	久保 卓也 Takuya KUBO	株式会社陽進堂 Yoshindo Inc.
明官 勇雄 Isao MYOKAN	富山県薬事研究所 Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research.	永井 秀昌 Hidemasa NAGAI	富山県薬事研究所 Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research.

緒言

口腔内崩壊錠 (OD 錠) は口に含んだ際に唾液や少量の水で容易に崩壊することから、錠剤を嚥下するのに困難な高齢者の患者にも服用しやすく、服薬アドヒアランスの改善が期待できる剤形として、近年急速に普及している。OD 錠の製剤設計においては、口腔内で数十秒程度に崩壊させるための優れた崩壊性に加え、苦味の遮蔽 (マスキング) を施す必要がある。これまで、苦味マスキングの評価法としてはボランティアによる官能的評価に頼る場合が多く、客観的な評価が十分とは言えなかった。

これまで、化学的苦味マスキング剤として知られるシクロデキストリン (CyD) を用いて苦味薬物のマスキングを行い、試作した OD 錠の苦味を味覚センサにて評価を行ってきた。今回は、これまで検討してきた薬物を微粒子コーティング法により物理的にマスキングし、その苦味強度を味覚センサにより評価を行ったので報告する。

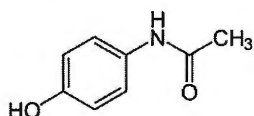
実験方法

1. 試薬

1) 苦味薬物

アセトアミノフェン (AA, 山本化学工業㈱) 平均粒子径 : 26.6 μm

構造式 :



2. 装置

1) 複合型流動層造粒コーティング装置 : FD-MP-01D (㈱パウレック)

ユニット : SFP ユニット (スクリーン径 ϕ 1.5mm) および FD (流動層) ユニット

2) レーザー回折式粒子径分布測定装置 : SALD-2300 (㈱島津製作所)

3) 味認識装置 : TS-5000Z (㈱インテリジェントセンサーテクノロジー)

センサ : 医薬品評価用苦味センサ 2 種 (C00, AE1)

3. 実験手順

1) 溶液の調製

コーティング用基剤には、胃溶性のアミノアルキルメタクリレートコポリマーEを用い、エポニックジャパン(株)技術資料¹⁾に準じて調製した。調製は精製水にラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸、アミノアルキルメタクリレートコポリマーEを混和させ、ホモジナイザーで1.5時間攪拌した(溶液①)。また、80°Cに熱した精製水にモノステアリン酸グリセリンとポリソルベート80を溶解させ、ホモジナイザーで20分間攪拌混合を行った後、室温まで冷却した(溶液②)。調製した溶液①と②を混合し、全容量が880gとなるように精製水でメスアップし、180 μm のふるいで篩過を行いコーティング液とした。

処方

アミノアルキルメタクリレートコポリマーE (EUDRAGIT EPO) 水系処方

オイドラギット EPO	100 g	(胃溶性コーティング基剤)
ラウリル硫酸ナトリウム	10 g	(界面活性剤)
ステアリン酸	15 g	(可塑剤)
モノステアリン酸グリセリン	5 g	(滑沢剤)
ポリソルベート 80	2 g	(分散剤)
蒸留水	748 g	
合計	880 g	

2) 微粒子コーティング

微粒子コーティング及び流動層造粒は複合型流動層造粒コーティング装置を用いて行った。装置の操作条件は Table 1 に示す通りである。得られたコーティング品は乾式法により、粒子径分布の測定を行った。

Table 1 微粒子コーティング条件

給気温度	55°C
排気温度	30-33°C
風量	0.75 m ³ /min
スプレーエア一量	50 NL
払い落とし圧力	0.2 MPa
ローター回転数	750 rpm
スプレー速度	3-10 g/min
仕込み量	300 g
コーティング量	コーティング液として 396 g /300 g あたり (乾燥物として 59.4 g / 300 g あたり) (オイドラギット EPO として 45 g/300 g あたり)
ユニット	微粒子コーティング : SFP (ボトムスプレー) 流動層造粒 : FP (トップスプレー)

3) 味の評価

検体を希釈する希釈液には 10 mM KCl を用い、2) で作成したコーティング顆粒 316.8mg を測定用カップに入れ、AA の濃度が 50 mM となるように調製した。

4. 解析方法

各検体につき味認識装置のプログラムに従って 4 回測定し、最初の 1 回目のデータを除いた計 3 回のデータを以下の解析に使用した。

1) 電圧値での評価

得られた 3 回の測定データについて、専用の解析アプリケーションを用いて補完加算処理^{※1}し、平均して得られた値を各センサの電圧値として評価した。味認識装置では最初に検体溶液中で測定する先味に加え、各センサを 3 回の洗浄後に基準液中で測定する後味 (CPA 値) の測定も行った。なお、人工脂質膜がプラス荷電である C00 と AE1 は、マイナス側に出力するセンサであるため、結果のグラフは絶対値に変換して比較した。その際、正の値については、0 とみなして表示した。

※1 味認識装置では、測定を重ねるたびにセンサ出力が減少するため、ブランクとして用いた検体 (10 mM KCl) を用いてベースラインの補正を行う必要がある。

2) 推定値での評価

推定値は、得られた 3 回の測定データを専用の解析アプリケーションを用いて補完加算処理し、各センサ値に固有の係数を乗じることによって算出される値¹⁾であり、1 以上の差で味の差を識別することができる味覚項目として表される。

実験結果

1. 微粒子コーティング実験(粒子径分布)

微粒子コーティング法および流動層造粒法によって、アセトアミノフェン (AA) のコーティングを実施し、下記の通り平均粒子径の異なるコーティング品を得た。

- | | |
|---------------|----------------|
| ①AA微粒子コーティングA | 平均粒子径：307.6 μm |
| ②AA微粒子コーティングB | 平均粒子径：623.9 μm |
| ③AA微粒子コーティングC | 平均粒子径：131.0 μm |
| ④AA 流動層造粒 | 平均粒子径：153.2 μm |

2. 微粒子コーティング法による AA のマスキング効果

1.で試作したコーティング顆粒について、懸濁した溶液を味認識装置で評価した。今回コーティングに用いた基剤のうち、ラウリル硫酸ナトリウムが AA の苦味と同じ AE1 センサに応答することが判明した (Table 2) ため、コントロールは AA とコーティング顆粒相当量のコーティング液を添加した検体とした。

その結果、AA の苦味に応答する AE1 センサの電圧値はコーティングを施すことよって低下し、マスキング効果を示すことが確認され、微粒子コーティング顆粒及び流動層造粒顆粒の両者ともに効果が認められた。微粒子コーティング顆粒と流動層造粒顆粒のマスキング効果に顕著な差は認められず、共にコントロールの半分以下にまで苦味を抑制していた (Table 3, Fig. 1)。

また、解析アプリケーションを用いて電圧値を推定値に変換し、味覚項目にて評価した。その結果、AE1 センサ値は渋味として表され、電圧値と同様に、微粒子コーティング顆粒と流動層造粒顆粒の両者にマスキング効果が認められ、コントロールと比較して渋味 (先味) が半分以下に抑制されていた。また、この結果は官能試験による結果とも相関していた (Table 4, Fig. 2)。

Table 2 コーティング基剤に使用した添加剤のセンサへの応答性

電圧値	C00	AE1	CPA(C00)	CPA(AE1)
オイドラギット EPO	8.34	8.96	0	0
ラウリル硫酸ナトリウム+ステアリン酸	164.9	230.13	73.48	114.76
モノステアリン酸 ⁺ リセロール+ポリソルベート 80	0	7.06	0	0

(各測定値は3回測定した平均値を示す)

Table 3 AA の味覚評価

電圧値	C00	AE1	CPA(C00)	CPA(AE1)
AA 原薬 (参考値)	4.68	26.09	0	0.99
コントロール (AA 原薬+コーティング液)	64.76	62.59	0.00	2.81
AA 微粒子コーティング A	48.88	27.22	0.81	1.58
AA 微粒子コーティング B	52.98	29.27	0.33	1.95
AA 微粒子コーティング C	38.59	23.53	1.44	0.85
AA 流動層造粒	38.77	23.16	2.34	1.14

(各測定値は3回測定した平均値を示す)

Table 4 アセトアミノフェンの味覚評価 (推定値)

推定値	酸性苦味 (先味)	渋味 (先味)	酸性苦味 (後味)	渋味 (後味)
AA 原薬 (参考値)	0.66	4.11	0	0.25
コントロール (AA 原薬+コーティング液)	9.07	9.86	-0.07	0.71
AA 微粒子コーティング A	6.84	4.29	0.17	0.40
AA 微粒子コーティング B	7.42	4.61	0.07	0.49
AA 微粒子コーティング C	5.40	3.71	0.30	0.21
AA 流動層造粒	5.43	3.65	0.49	0.29

(各測定値は3回測定した平均値を示す)

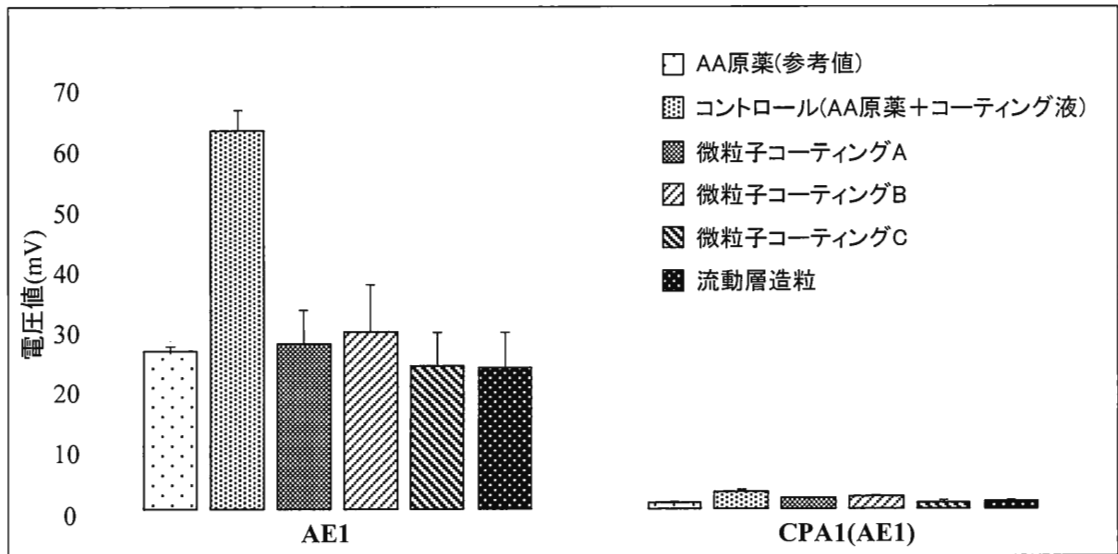


Fig. 1 アセトアミノフェンコーティング顆粒の AE1 電圧値

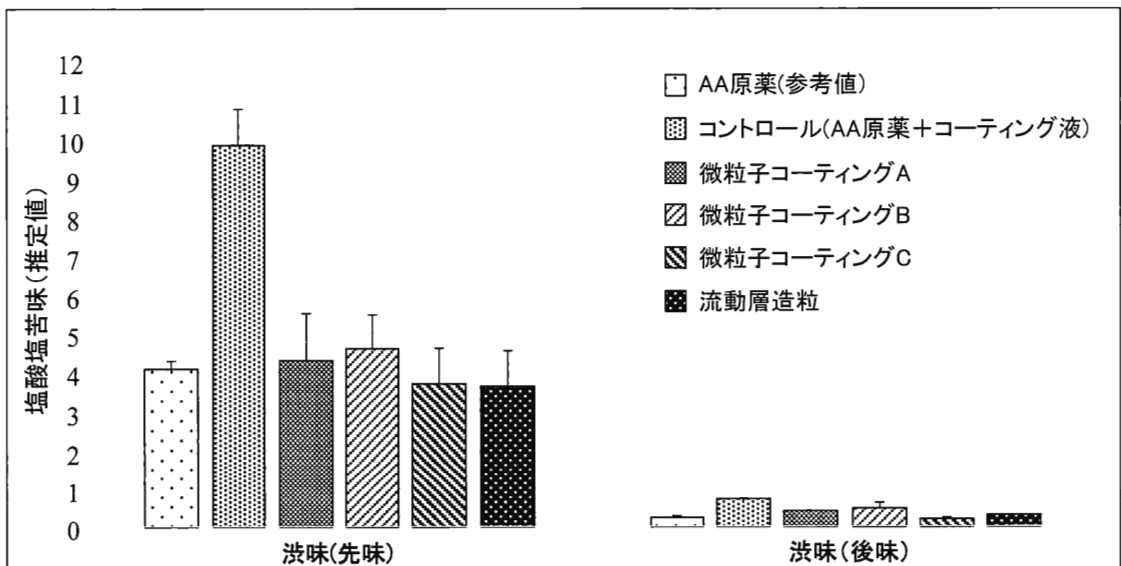


Fig. 2 アセトアミノフェンコーティング顆粒の推定値

考 察

今回、我々は口腔内崩壊錠の製剤開発へ応用することを目的として、微粒子コーティング法を用いてアセトアミノフェン (AA) をコーティングし、苦味マスキング効果を味認識装置で評価した。前報において、AA をシクロデキストリン (CyD) で包接化した化学的マスキング法による評価を行い、薬物の 2 倍モル比の β -及び HP- β -CyD での包接化が有効であることを報告している²⁾。そこで今回は、AA を物理的にコーティングすることにより、苦味をマスキングしたコーティング顆粒での苦味評価を行った。コーティングには微粒子コーティング法を用い、流動層造粒法との比較を行った。

AA (微粉グレード) に胃溶性コーティング基剤を用いて微粒子コーティングを行った結果、粒子径の異なる 3 種類のコーティング顆粒を得た。微粒子コーティング法には流動層内部に整粒機構を備えた複合型流動層造粒コーティング装置を使用した。本装置は、整粒機構により凝集をほぐされた直後の原料粉体に対して、装置底部に設置されたスプレーノズルによりコーティング液を噴霧することで、不要な粒子凝集のない、微小粒径粒子に対するコーティングが可能となる³⁾。その結果、スプレー速度を変えることにより、平均粒子径が 131 μm から 624 μm までの 3 種類のコーティング顆粒を得た。また、同じ装置を用い、流動層造粒法でもコーティングを行い、コーティング顆粒を得た。

得られたコーティング顆粒を用いて、味認識装置により AA の苦味を定量した。測定の際、コーティング溶液に用いたラウリル硫酸ナトリウムが AA の苦味に応答する AE1 センサに誤応答することが判明したため、正確な苦味の評価が行えなかった。このため、今回は AA 原薬にコーティング顆粒に相当する量のコーティング液を添加することにより、簡易的に評価を行った。その結果、微粒子コーティング顆粒及び流動層造粒顆粒の全てにおいて苦味のマスキング効果が認められた。今回の実験では、微粒子コーティング法と流動層造粒法での苦味マスキング効果に差が認められなかったが、この理由として、コーティング量が主薬に対して 15% と少なかったことから、コーティングの膜厚が薄く、マスキング効果が低かった可能性が考えられる。この結果から、少量のコーティング液で苦味マスキングを行うためには、流動層造粒等で、造粒して粒子径を大きくした後にコーティングする方法 (予備造粒法) が有効であると考えられる。

今回の実験により、胃溶性コーティング基剤を用いて、微粒子コーティング法と流動層造粒法によって、苦味マスキング効果が認められることを確認した。今後、AA の苦味マスキング法として、予備造粒後にコーティングする方法の有用性について、詳細に検討を行いたい。

文 献

- 1) エボニックジャパン(株)ヘルスケア部、EUDRAGIT を用いて苦味マスキングを施した口腔内崩壊錠の調製、第 4 版 (2015)
- 2) 向勝臣ら、シクロデキストリンを用いた苦味マスキング法の検討と評価、家庭薬研究、35、29-38 (2016)
- 3) 夏山晋、複合型流動層微粒子コーティング・造粒装置 SFP “Super Fine Processor” の開発、製剤機械技術研究会誌、18 (4)、18-24 (2009)