

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 (第2報)

永井 秀昌, 明官 勇雄, 薬事研究会製剤部会

Evaluation of Bitter Taste Masking using Fine Particle Coating Method (Second Report)

Hidemasa NAGAI, Isao MYOKAN,
Division of Drug Formulation Toyama Pharmaceutical Research Association

要 約

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と苦味の遮蔽 (マスキング) を施す必要がある。

今回、微粒子コーティング法による苦味マスキングの最適条件を検討し、味覚センサにより評価することで、効果的な苦味マスキング手法を検討した。その結果、予備造粒法を用いることで、苦味薬物の簡便なマスキングが実施できることを確認した。今後、コーティング顆粒を用いた口腔内崩壊錠を試作し、味覚評価を行うことにより、本法の有用性をさらに検証したい。

Summary

An Orally Disintegrating Tablet (ODT) easily disintegrate in saliva when it is held in the mouth, so it can be taken easily by elderly patients who have difficulty swallowing the tablet. In recent years, it has been rapidly spread as a dosage form which can improve drug adherence. In the formulation design of the ODT, it is necessary to provide excellent disintegration and bitterness masking.

In this study, we examined the optimum conditions of bitter taste masking by the fine particle coating method, and evaluated it using a taste sensor. As the result, it was confirmed that bitterness masking of drugs can be performed by using the *pre-granulation* method. In the future, we would like to further verify the usefulness of this method by manufacture of ODT using coated granules.

キーワード：微粒子コーティング；苦味マスキング；味覚センサ

Key words : Fine particle coating ; Bitterness masking ; Taste sensor

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と苦味の遮蔽 (マスキング) を施す必要がある。

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、昨年度に続き、微粒子コーティング法による苦味マスキングの最適条件を検討し、味覚センサにより評価することで、より効果的な苦味マスキング手法の検討を行ったので、その結果を報告する。

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(株))
平均粒子径 : 652.6 μm

2. 装置

1) 複合型流動層造粒コーティング装置 :

FD-MP-01D (株)パウレック)
ユニット : SFP ユニット (スクリーン径 ϕ 1.5 mm),
SPC (ワースター) ユニットおよび 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 (株)島津製作所)

3) 卓上型電子顕微鏡 :

TM4000Plus (株)日立ハイテクノロジーズ)

- 4) 味認識装置：TS-5000Z
 (株)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、ヒプロメロース (HPMC) を用い、固形分を蒸留水に溶解し、8% 水溶液に調製したものをコーティング液とした。

処方

ヒプロメロース (TC-5R) 水系処方

ヒプロメロース	120 g (胃溶性コーティング基剤)
蒸留水	1,380 g
合計	1,500 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うとともに、表面形状を電子顕微鏡で観察した。

Table 1 微粒子コーティング条件

給気温度	75℃又は80℃
排気温度	40-45℃
風量	1.0 m ³ /min
スプレーエア量	50 NL
払い落とし圧力	0.4 MPa
ローター回転数	750 rpm (SFP ユニット使用時)
スプレー速度	4.5-9.5 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 1,125 g /300 g あたり (ヒプロメロースとして 90 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) ワースターコーティング：SPC (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 水溶液を用い、2) で作成したコーティング顆粒 343.9 mg 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。また、コントロールとして、AA 原薬 264.5 mg についても同様に調製した (AA として 50 mM)。

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^{*}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。

※ 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 水溶液) 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

微粒子コーティング法、ワースター法および流動層造粒法によって、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。SFP ユニットを用いたコーティングでは、整粒機構により顆粒が粉碎された。また、流動層造粒では顆粒の凝集により、コーティング粒子は得られなかった。

Table 2 粒子コーティング条件と得られた顆粒の平均粒子径

コーティング条件	スプレー速度	給気温度	平均粒子径
SFP	可変 5 → 10 g/min	75℃	267 μm
SPC-A	可変 5 → 10 g/min	75℃	738.4 μm
SPC-B	可変 5 → 10 g/min	80℃	705.9 μm
SPC-C	可変 5 g/min	75℃	742.7 μm

また、卓上型電子顕微鏡を用いて、原薬およびコーティ

ング顆粒の表面形状を撮影したところ、SPCユニットを用いたコーティング顆粒では、コーティング基剤が粒子表面に展延されている様子が観察された (Fig. 1)。

2. 粒子コーティング法による AA のマスクング効果

2. 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。その結果、AA の苦味に反応する 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、マスクング効果を示すことが確認され、SPCユニットでコーティングを行った顆粒すべてに効果が認められた。特に、コーティング操作をスプレー速度

可変、給気温度 80℃とした条件が最もマスクング効果が高く、コントロール (AA 原薬) の 1/5 以下にまで苦味を抑制していた (Table 3, Fig. 2)。

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、コーティング顆粒全てにマスク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 1/5 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. 3)。

考 察

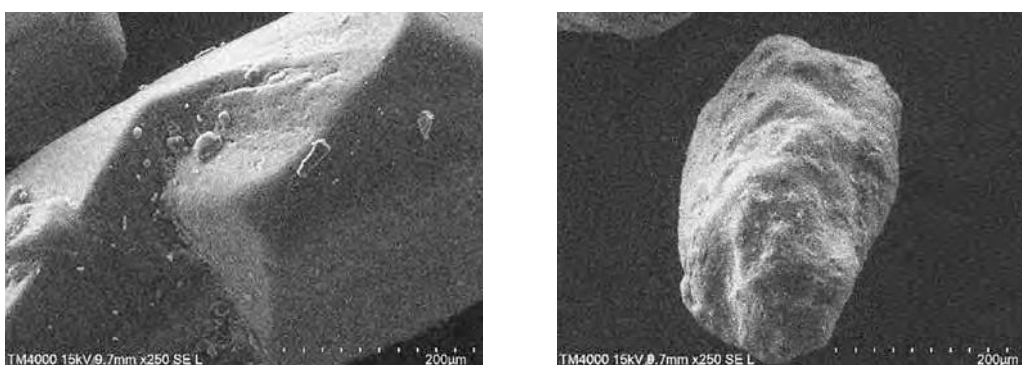


Fig. 1 AA 原薬 (左) およびコーティング顆粒 (右) の SEM 写真

Table 3 AA の味覚評価 (電圧値)

電圧値	C00	AE1	CPA1 (C00)	CPA1 (AE1)
コントロール	9.73	27.81	0.42	0.87
AA コーティング (SPC-A)	6.56	10.31	0.21	0.19
AA コーティング (SPC-B)	3.54	4.73	0.00	0.04
AA コーティング (SPC-C)	4.76	6.27	0.00	0.05

(各値は 3 回の測定値の平均)

Table 4 AA 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)
コントロール	1.36	4.38	0.09	0.22
AA コーティング (SPC-A)	0.92	1.62	0.05	0.05
AA コーティング (SPC-B)	0.50	0.74	-0.02	0.01
AA コーティング (SPC-C)	0.67	0.99	-0.02	0.02

(各値は 3 回の測定値の平均)

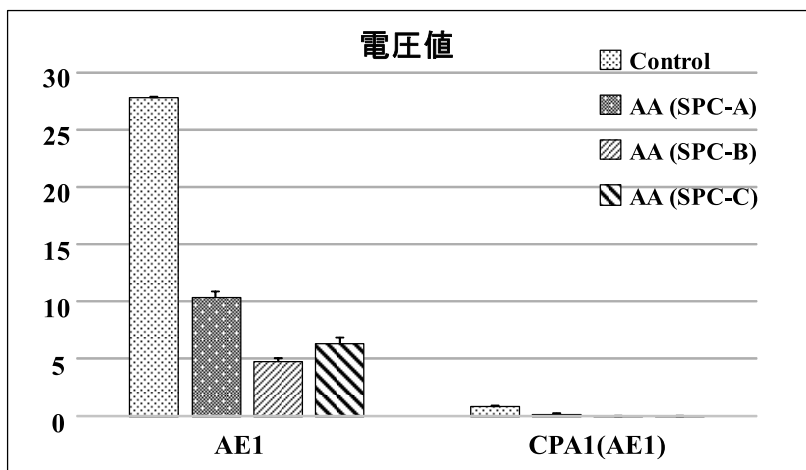


Fig. 2
AA コーティング顆粒の AE1 電圧値

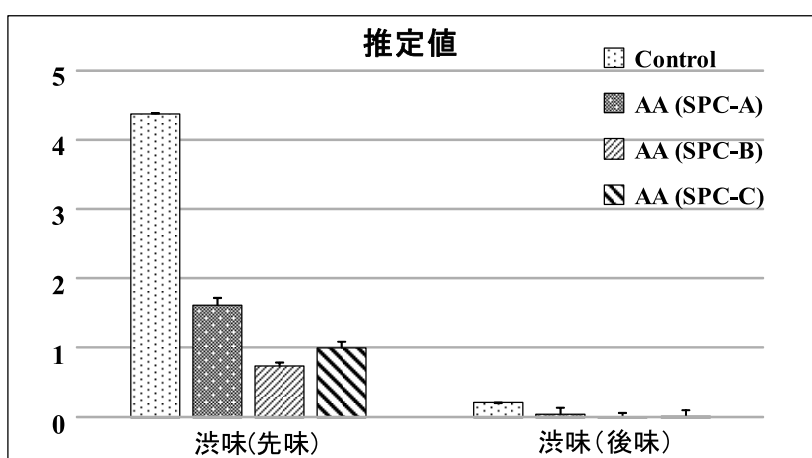


Fig. 3
AA コーティング顆粒の推定値

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 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 (微粉グレード) に胃溶性コーティング基剤を用いて、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により、微粒子コーティングを行った¹⁾。その結果、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 の苦味に反応する AE1 センサに誤反応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。また、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ず、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た。

そこで今回は、コーティング基剤として味覚センサに影響を与えないヒプロメロースを用い、予備造粒法を想定した AA 結晶顆粒を用いて、顆粒コーティング法による簡便な苦味マスキング効果の検討を行った。その結

果、予備造粒法による顆粒コーティング法としてはワスター法によるコーティングが造粒品を粉碎、凝集させることなく効率的に顆粒コーティングを行えることが確認された。また、その際の最適なスプレー速度と給気温度の条件についても、原薬に対して 30% 程度の比較的低用量で苦味マスキング効果が認められることが明らかとなった。ヒプロメロースの溶液調製は容易であり、コーティングも短時間で行えることから、簡便な苦味マスキング法と考えられる。

今回の検討により、予備造粒法による顆粒コーティングにより、苦味薬物の簡便なマスキングが実施できることを確認した。今後、コーティングを行った顆粒を用いて口腔内崩壊錠を試作し、味覚評価を行うことにより、本法の有用性をさらに検証したいと考えている。

文 献

- 1) 佐藤公ら、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、家庭薬研究、37、42-47 (2018)