

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3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 (Third report)

Hidemasa NAGAI, Isao MYOKAN,

The Drug Formulation Study Group in 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の間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。

我々は簡便で効果的な苦味マスキング法を明らかにするため、微粒子コーティング法による最適条件の検討及び味覚センサによる評価を実施している。今回は予備造粒法を用いた苦味マスキング法を検証するため、マスキングを施したコーティング顆粒を用いてOD錠を試作し、味覚評価を行った。その結果、ワースター法を用いた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。ワースター法を用いることで、OD錠の開発に必要な原薬の苦味マスキングを簡便かつ有効に実施できると考えられる。

Summary

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

We have examined the conditions of bitter taste masking by the fine particle coating method and evaluated them using a taste sensor to establish the most ideal condition. In this study, in order to verify the bitterness masking using the pre-granulation method, ODTs were prepared using the coated granules, and their tastes were evaluated. We confirmed that the granular coating using the Wurster method enables masking of bitter drugs. This study demonstrates that masking ODTs are easily and effectively developed by using the Wurster method.

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, ワースター法

Key words : Fine particle coating, Bitterness masking, Taste sensor, Wurster method

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の間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。

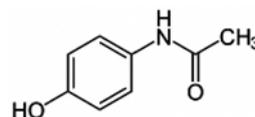
実験方法

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)）

構造式：



粒子径の異なる 3 種類を使用

(平均粒子径：①178.2 μm, ②279.3 μm, ③658.7 μm)

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：SPC (ワースター) 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) 卓上型電子顕微鏡：TM4000Plus (日立ハイテクノロジーズ)
- 4) ロータリー式打錠機 VELA5 (菊水製作所)
- 5) 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ズ)
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。

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 顆粒コーティング条件

給気温度	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
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	ワースターコーティング：SPC (ボトムスプレー)

3) 口腔内崩壊錠の打錠

下記処方を秤量し、ポリ袋に入れて約3分間混合したのち、ロータリー式打錠機 (φ10 mm隅角, 3本立) を用いて、1錠402 mg (硬度50 N程度) になるように充填深さを調整して打錠を行った。得られた口腔内崩壊錠について、硬度及び崩壊時間の測定を行った。

a) コントロール錠剤	(1錠あたり)	(1バッチあたり)	
AA原薬 (平均粒子径の異なる3種)	200.0 mg	50.00 g	
直打用乳糖水和物 (ダイラクトーズR)	112.0 mg	28.00 g	
直打用結晶セルロース (セオラスUF702)	48.0 mg	12.00 g	
クロスボビドン (コリドンCL)	40.0 mg	10.00 g	
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg	0.50 g	
合計	402.0 mg	100.5 g	(250錠分)

b) マスキング顆粒含有錠剤			
AAコーティング顆粒 (平均粒子径の異なる3種)	260.0 mg	65.00 g	
直打用乳糖水和物 (ダイラクトーズR)	52.0 mg	13.00 g	
直打用結晶セルロース (セオラスUF702)	48.0 mg	12.00 g	
クロスボビドン (コリドンCL)	40.0 mg	10.00 g	
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg	0.50 g	
合計	402.0 mg	100.5 g	(250錠分)

4) 味の評価

検体を希釈する希釈液には10 m mol/L (mM) 塩化カリウムを用い、3) で作製したコントロール錠剤およびマスキング顆粒含有錠剤2錠を測定用カップに入れ、AAの濃度が75 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、人工脂質膜がブ

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。

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であり、1以上の差を示した場合に味の差を識別することができる味覚項目である。

実験結果

1. 微粒子コーティング実験

ワスター法によって、粒子径の異なる3種類のアセトアミノフェン(AA)のコーティングを実施し、下記の通りのコーティング品を得た。いずれのAAについても、得られたコーティング品の粒子径は600-700 μm程度となり、シャープな粒子径分布を有していることが確認された。

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

原薬粒子径	スプレー速度	給気温度	平均粒子径
178.2 μm	5→10 g/min	80℃	617.2 μm
279.3 μm	5→10 g/min	80℃	685.3 μm
638.3 μm	5→10 g/min	80℃	671.4 μm

また、卓上型電子顕微鏡(SEM)を用いて、原薬およびコーティング顆粒の表面形状を観察したところ、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確認された(Fig. 1)。

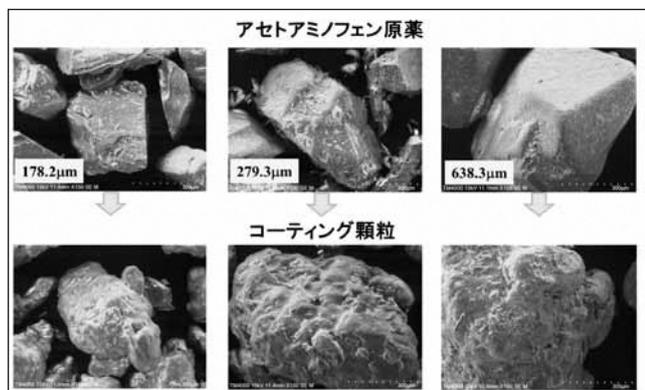


Fig. 1 AA原薬(上)およびコーティング顆粒(下)のSEM写真

2. 粒子コーティング法によるAAのマスキング効果

コントロール錠剤及びマスキング顆粒含有錠剤につ

Table 3 AAの味覚評価(電圧値)

電圧値	C00	AE1	CPA1 (C00)	CPA1 (AE1)
コントロール錠1 (D ₅₀ : 178.2 μm)	4.70	51.24	0.00	1.46
コントロール錠2 (D ₅₀ : 279.3 μm)	4.28	47.72	0.00	1.31
コントロール錠3 (D ₅₀ : 638.3 μm)	3.90	55.92	0.00	2.05
マスキング顆粒含有錠剤1	2.35	32.62	0.00	0.70
マスキング顆粒含有錠剤2	2.78	31.96	0.01	0.69
マスキング顆粒含有錠剤3	2.95	38.25	0.00	0.86

(各測定値は3回測定した平均値を示す)

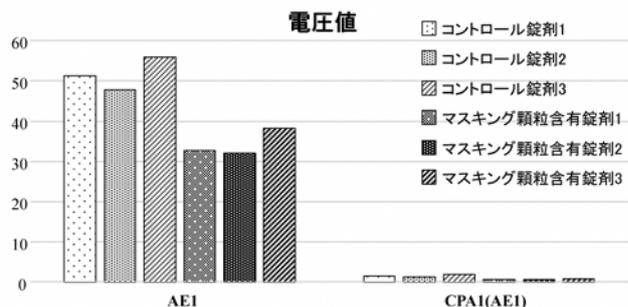


Fig. 2 AAコーティング顆粒含有錠剤のAE1電圧値

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)
コントロール錠1 (D ₅₀ : 178.2 μm)	0.66	8.07	-0.09	0.37
コントロール錠2 (D ₅₀ : 279.3 μm)	0.60	7.52	-0.19	0.33
コントロール錠3 (D ₅₀ : 638.3 μm)	0.55	8.81	-0.41	0.52
マスキング顆粒含有錠剤1	0.33	5.14	-0.18	0.18
マスキング顆粒含有錠剤2	0.39	5.03	0.00	0.17
マスキング顆粒含有錠剤3	0.41	6.02	-0.41	0.22

(各測定値は3回測定した平均値を示す)

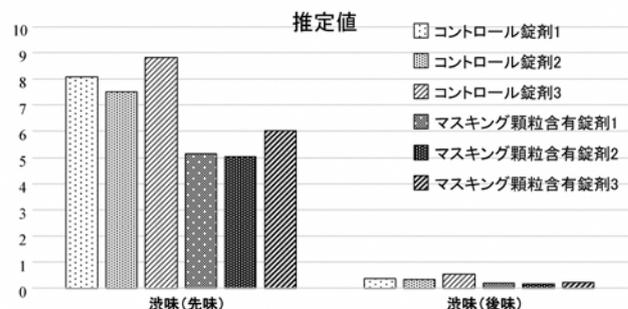


Fig. 3 AAコーティング顆粒含有錠剤の推定値

いて、懸濁した溶液を味認識装置で評価した。なお、これまでの検討により、アセトアミノフェンの苦味はAE1センサ(推定値では渋味)に反応することが明らかとなっており¹⁾、AE1センサの電圧値と渋味の値で

評価を行った。その結果、AAの苦味に応答するAE1センサの電圧値は、いずれのコーティング顆粒含有錠剤においても低下した。このことから、今回用いたすべての粒子径のAA顆粒はマスクング効果を示すことが確認された。また粒子径の違いは、マスクング効果の差に影響を与えなかった (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、電圧値での場合と同様に、コーティング顆粒含有錠剤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1/2程度に抑制された。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

我々は平成29年度より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) を用いた苦味マスクングの評価研究を行ってきた。初年度は、AA (微粉グレード) に胃溶性コーティング基剤 (アミノアルキルメタクリレートコポリマー E) 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、コーティング処方中に可溶化剤として加え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ク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ク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。

そこで昨年度は、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、及び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クング効果の検討を行った²⁾。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ースター法によるコーティングが造粒品を粉砕、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明らかとなり、原薬に対して30%程度の比較的低用量で苦味マスクング効果が認められることが明らかとなった。

最終年度となる今年度は、予備造粒法を用いて試作したコーティング顆粒を用いてOD錠を試作し、その苦味を評価することによりマスクング効果の評価を

行った。その結果、いずれのOD錠においても苦味マスクング効果が確認され、マスクング効果に顆粒の粒子径による差が認められないことを確認した。

今回の検討により、予備造粒法によるワースター法を用いた顆粒コーティングにより、苦味薬物の簡便なマスクングが実施できることを確認した。実際、味認識装置でマスクング効果が認められたOD錠については、官能試験では若干の苦みが残っており、完全な苦味マスクングには30%以上のコーティングが必要になると考えられる。

今回、我々はAA顆粒を予備造粒品と見なして、顆粒コーティング及びOD錠の試作を行ったが、ワースター法では予備造粒からコーティングまでの工程を一貫して実施できることも実験により確認している。このため、ワースター法を用いることで、OD錠の開発に必要な原薬の苦味マスクングを簡便かつ有効に実施できると考えられる。

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クング法の検討と評価, 家庭薬研究, 37, 42~47 (2018)
- 2) 永井秀昌ら：微粒子コーティング法を用いた苦味マスクング法の検討と評価 (第2報), 富山県薬事総合研究開発センター年報, 46, 20~23 (2019)