

氏 名（本 籍）	河 野 弥 生	（埼玉県）
学 位 の 種 類	博士(薬学)	
学 位 記 番 号	乙 第186号	
学位授与年月日	平成23年3月15日	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当者	
学位論文の題名	不快な味のマスキングを考慮した口腔内崩壊錠の検討	
論 文 審 査 委 員	主 査	教 授 大 西 啓
	副 査	教 授 高 山 幸 三
	副 査	教 授 上 田 晴 久

## 論文内容の要旨

薬物治療において QOL の維持・向上は、重要な要素であり、扱いやすさや利便性に配慮した製剤設計が望まれる。薬物治療において使用される製剤には経口剤、外用剤、注射剤とさまざまな剤形が存在し、現在、臨床の現場においては経口製剤の占める割合が高い。その剤形には、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤および液剤などが存在するが、服用に関して種々の問題が指摘されている。それらの問題を克服するとともに、だれでも容易に服用できるバリアフリーな製剤が多数開発されるようになった。特に、口腔内崩壊錠は、口腔内で速やかに崩壊して服用しやすくなるため、服用上の問題をかかえた患者にとって使用性に優れた有用な経口剤として臨床で繁用されている。

しかし、一般に薬物は不快な味や苦みを有することが多く、口腔内で速やかに崩壊する口腔内崩壊錠は、薬物の味を感じやすいことが問題とされている。薬物の味もまたコンプライアンスの低下を生じる要因となり、口腔内崩壊錠の製剤設計では薬物の味のマスキングが重要な課題となる。そこで本研究では、

不快な味を有するフロセミド (FU) を用いて、簡便で調製コストも少ない矯味剤を添加する官能的マスキング法を利用した味のマスキングを可能とする口腔内崩壊錠の調製を検討し、その評価を行った。

まず最初に、矯味剤としてマルチトール (MA) を用い、添加方法の異なる顆粒を調製して添加方法の比較検討を行ったが、ミックス法およびミックス・コーティング法で顆粒とすることでマスキングが良好となった。調製した顆粒についてマンニトールおよび結晶セルロースを賦形剤として錠剤を調製し、硬度および崩壊性について検討した結果、ミックス法およびミックス・コーティング法で調製した顆粒を用いた錠剤において適度な強度とより速い崩壊性が認められた。ミックス法については MA の添加量が増すと崩壊時間が遅延したことから味のマスキングと崩壊性を考慮した添加量とする必要があることがわかった。以上のことから MA を使用し、ミックス法あるいはミックス・コーティング法で調製した顆粒を用いることで味のマスキングが可能な口腔内崩壊錠の調製が可能であることが明らかとなった。

次に MA に優るマスキング効果を得る目的で、新たな矯味剤として酸味を有するヨーグルトパウダー (YO) を選択し、FU と矯味剤の混合物を乾式造粒することで顆粒を調製し、味のマスキングを可能とする口腔内崩壊錠の調製を検討した。その結果、YO を用いることで、MA より良好な味のマスキングが可能であった。このとき、FU と YO の比率が 1 : 1 から 1 : 3 の間でマスキング効果に差は認められなかった。調製した顆粒を用いてマンニトール、結晶セルロースを賦形剤として口腔内崩壊錠の検討を行った結果、FU と YO あるいは MA を 1 : 1 の比率で添加した顆粒を用いた錠剤は、十分な硬度と速い崩壊性を

示した。特に YO を用いた錠剤はより速い崩壊性を示した。また、その硬度と崩壊性は圧縮圧によりコントロール可能であった。

最後に、乾式造粒に優るマスキング効果を得る目的で、FU と YO を湿式造粒することにより、味のマスキングを可能とする口腔内崩壊錠の調製を検討した。

MA 水溶液を結合剤として湿式造粒により得た種々の比率の YO 含有顆粒は、いずれの混合比率においても良好な味のマスキングが認められ、乾式造粒法に優るマスキング効果を示した。また、FU と YO の混合比 1 : 1 で十分な効果が得られることが明らかとなった。顆粒を用いて調製した錠剤の硬度は、FU と YO の混合比に影響されず、すべての錠剤で  $3.5 \times 10^{-2}$  kN 以上の十分な硬度を示した。また、錠剤の崩壊時間は、YO の含有量の増加とともに延長する傾向が見られたが、FU と YO の混合比 1 : 1 の錠剤で 20 秒以内の速い崩壊時間を示した。そして、これらの錠剤は、乾式造粒法による錠剤と同等あるいはそれ以上の硬度と崩壊性を示した。また、錠剤の硬度と崩壊時間は圧縮圧によりコントロール可能であった。

以上より、酸味を有する YO は矯味剤として有用であり、造粒することで高いマスキング効果が得られることがわかった。そして、調製した顆粒についてマンニトールおよび結晶セルロースを賦形剤として錠剤を調製することで、味のマスキングを有した口腔内崩壊錠の調製が可能であることが明らかとなった。

## 論文審査の結果の要旨

薬物治療において、錠剤は最も扱いやすい剤形である。しかしながら、小児や嚥下機能に問題がある高齢者には、服用困難な場合がある。また、水を携帯していない、あるいは水分制限されているような場合、通常の錠剤の服用は難しい。このような問題点を改善するために、唾液で十分崩壊して服用できる口腔内崩壊錠が開発され、医薬品として市販されるようになった。しかしながら、口腔内崩壊錠では口腔内で主薬が放出されることから、薬物の不快な味が問題となる。本研究は、この口腔内崩壊錠に伴う味の問題を解決するために、製剤学的検討を行ったものである。

不快な味を示す薬物としてフロセミドをモデル薬物として選択し、そのマスキングを行うために矯味剤添加の方法を検討した。また、マスキング剤を有する顆粒を用いて錠剤を調製し、錠剤特性を検討することで口腔内崩壊錠としての有用性を評価した。

マルチトールを矯味剤に用いてフロセミドを含有する顆粒を調製したが、主薬をコーティングするよりも両者を混合して調製した顆粒のほうが味のマスキング効果が良好であった。また、この顆粒を用い、マンニトール、結晶セルロースを賦形剤として調製した錠剤は、適度な強度および崩壊性を示すことが認められた。

さらに、新たな矯味剤としてヨーグルトパウダーを選択し、その味マスキング能を検討し、錠剤の調製とその評価を行った。はじめに、フロセミドと矯味剤の混合物を乾式造粒で調製した顆粒について検討した。その結果、ヨーグルトパウダーを使用したほうがマルチトールよりも良好な味マスキング効果が得られた。また、顆粒、マンニトール、結晶セルロースを用いて錠剤を調製し、特性を評価した。フロセミドと矯味剤比率 1:1 の顆粒で得た錠剤は、十分な硬度と良好な崩壊性を示し、口腔内崩壊錠としての有用性が示唆された。錠剤特性は、打錠圧によって制御可能であった。

さらに、マルチトール溶液を結合液に用い、湿式造粒によりフロセミドとヨーグルトパウダーの混合物の顆粒を調製し、評価を行った。乾式造粒時よりも良好な味マスキング効果が認められた。フロセミド／ヨーグルトパウダー（1:1）組成で十分な味マスキング効果が得られた。また、顆粒、マンニトール、結晶セルロースを用いて錠剤を調製し、特性を調べた結果、フロセミド／ヨーグルトパウダー（1:1）顆粒を使用することで硬度、崩壊性に優れた錠剤を得

ることができた。錠剤特性は、打錠圧によって制御可能であった。

以上のように、本研究により、薬物と矯味剤を混合した顆粒を用いることで、口腔内崩壊錠の欠点である薬物の味の問題が解決できる可能性が見出された。また、ヨーグルトパウダーが矯味剤として有用である可能性が見出された。製剤の調製、特性に関しても詳細な検討がなされている。本論文は、口腔内崩壊錠の味マスキングの研究として有用な結果を提示しており、博士（薬学）の学位に相応しいものと判断する。