

不快な味のマスクングを考慮した口腔内崩壊錠の検討

Study of orally disintegrating tablets with masking of unpleasant tastes

河野 弥生

## 目次

論文リスト	1
略語表	2
緒言	3
第1章 矯味剤の添加方法の比較	7
1-1 序論	7
1-2 実験の部	8
1-2-1 試料	8
1-2-2 顆粒の調製	8
1-2-3 顆粒の物性の測定	10
1-2-4 味覚試験	10
1-2-5 錠剤の調製	11
1-2-6 錠剤の硬度測定	11
1-2-7 錠剤の崩壊時間の測定	11
1-2-8 錠剤への水の浸透速度の測定	11
1-3 結果および考察	12
1-3-1 味覚試験	12
1) 好みの評価	12
2) 不快を感じるまでの時間による評価	13
1-3-2 口腔内崩壊錠の調製	14
1) 錠剤の硬度	15
2) 錠剤の崩壊時間	16
3) 錠剤への水の浸透速度	17

1-4 小括	20
第2章 乾式造粒法による検討	21
2-1 序論	21
2-2 実験の部	22
2-2-1 試料	22
2-2-2 顆粒の調製	22
2-2-3 味覚試験	23
2-2-4 錠剤の調製	24
2-2-5 錠剤の硬度測定	24
2-2-6 錠剤の崩壊時間の測定	24
2-2-7 錠剤への水の浸透速度の測定	24
2-3 結果および考察	25
2-3-1 味覚試験	25
2-3-2 口腔内崩壊錠の調製	26
1) 錠剤の硬度	26
2) 錠剤の崩壊時間	28
3) 錠剤への水の浸透速度	30
2-4 小括	33
第3章 湿式造粒法による検討	34
3-1 序論	34
3-2 実験の部	35
3-2-1 試料	35
3-2-2 顆粒の調製	35

3-2-3	味覚試験	36
3-2-4	錠剤の調製	37
3-2-5	錠剤の硬度の測定	37
3-2-6	錠剤の崩壊時間の測定	37
3-2-7	錠剤への水の浸透速度の測定	37
3-3	結果および考察	38
3-3-1	味覚試験	38
3-3-2	口腔内崩壊錠の調製	38
1)	錠剤の硬度	39
2)	錠剤の崩壊時間	40
3)	錠剤への水の浸透速度	42
3-4	小括	45
	総括	46
	謝辞	48
	引用文献	49

## 論文リスト

本論文は、以下の発表論文から構成されている。

- 1) Preparation of Orally Disintegrating Tablets with Masking of Unpleasant Taste: Comparison with Corrective-adding Methods, Kawano, Y., Ito, A., Sasatsu, M., Machida, Y., *YAKUGAKU ZASSHI*, 130, 75–80 (2010).  
(第 1 章)
  
- 2) Preparation of Orally Disintegrating Tablets with Taste-masking Function: Masking Effect in Granules Prepared with Correctives Using the Dry Granulation Method and Evaluation of Tablets Prepared Using the Taste-masked Granules, Kawano, Y., Ito, A., Sasatsu, M., Machida, Y., *YAKUGAKU ZASSHI*, 130, 81–86 (2010).  
(第 2 章)
  
- 3) Preparation and Evaluation of Taste Masked Orally Disintegrating Tablets with Granules Made by the Wet Granulation Method, Kawano, Y., Ito, A., Sasatsu, M., Machida, Y., Onishi H., *YAKUGAKU ZASSHI*, 130, 1737–1742 (2010).  
(第 3 章)

## 略語表

本論文においては、以下の略語を使用する。

CS	コーンスターチ
FU	フロセミド
HPC	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
MA	マルチトール
Mg-St	ステアリン酸マグネシウム
QOL	quality of life
YO	ヨーグルトパウダー

## 緒言

近年、我が国は高齢社会となり、そのことを踏まえた製剤設計が求められるようになってきた。高齢者の身体機能の変化は、薬物の吸収・代謝・排泄をはじめとして嚥下機能や皮膚の状態、感覚器に及ぶ<sup>1)</sup>。これは投薬される患者だけでなく医療従事者にも関わる問題であり、包装や表示を含め取り扱いやすさや利便性に配慮した製剤設計が重要である。

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する。現在、臨床の現場において使用される医薬品は経口剤の占める割合が高く、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ある<sup>2)</sup>。しかし、患者のQOLの観点からみると、その服用において種々の問題も指摘されている<sup>3)</sup>。例えば、カプセル剤；唾液分泌量や摂取水分が少ないと口腔内や咽喉に付着しやすい、散剤；服用時にこぼれやすく、口腔内の広がりや残留感を生じたり、喉への付着が懸念される、顆粒剤；義歯の間に入り不快であり、時に痛みを伴う、シロップ剤；計量がわずらわしく、多量ではむせやすく、味も気になる、などである。このような背景のなか錠剤が好まれる傾向にあり<sup>3,4)</sup>、繁用されている。しかし、錠剤は、嚥下機能の低下した高齢者や小児では服用に困難を生じる。また、水分制限を余儀なくされる長期透析患者では合併症により服用薬剤は多くなるため、服用に多くの水分を必要とし水分制限を守れない状況も生じる。さらに成人においても大きい錠剤は嚥下しにくいという指摘

もある。これらの問題はコンプライアンスの低下を招き、治療効果の低下につながる。

このような問題を克服するとともに、通常患者でも容易に服用できるバリアフリー製剤として、様々な製剤が開発されるようになった<sup>4-7)</sup>。特に、口腔内崩壊錠は多数開発され、臨床で繁用されている<sup>8-26)</sup>。

速崩壊型錠剤として、1980年代に Zydys システムが開発され、新たな製剤の概念を切り開いた<sup>8)</sup>。一方、通常圧縮錠についてはいわゆる super disintegrant が開発され<sup>9)</sup>、高機能賦形剤が様々な口腔内崩壊錠の開発につながっている。

初期の口腔内崩壊錠は液体乾燥法と呼ばれ、薬物と添加剤の溶液を型に流し込み乾燥させて調製したが、崩壊性は良いが錠剤の強度が低かったり、吸湿性が高いなど取り扱いにくいものが多かった。湿潤粉体成形法と呼ばれる第二世代の技術は、薬物などの成分を湿らせて低圧力で打錠した後に乾燥する方法で、崩壊が速くザラツキが少ないので服用性は向上したが、硬度は第一世代よりも高くなったものの、まだ十分ではなかった。これらに対し、乾式打錠法と呼ばれる第三世代の技術は、一般的な錠剤の製造法を基本とし、添加剤と処方工夫により十分な崩壊性と強度を持つ錠剤が調製可能となり、現在数多く研究されている<sup>10-27)</sup>。乾式打錠法の製剤技術のひとつに崩壊剤と発泡剤を含有し、唾液や水分との接触による発泡で速やかに崩壊させる方法があるが、この場合、保存時に防湿性を目的とした特殊な包装が必要となる<sup>27)</sup>。



このように口腔内崩壊錠の開発は目覚しく、錠剤としての高い使用性を有し、口腔内で速やかに崩壊して嚥下しやすくなるため、嚥下機能の低下した患者や透析患者のように水分制限を有する患者にとって有用な経口製剤となっている。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る。そのため、口腔内崩壊錠の製剤設計にも薬物の味のマスクングが重要な課題となり、味のマスクングに関する種々の取り組みがなされている。

不快な味のマスクング方法には甘味、酸味、旨味などの矯味剤や香料を添加する官能的マスクング法、原薬をプロドラッグ化や包接体の形成など化学的に修飾する化学的マスクング法、粒子表面を皮膜する方法やマトリックスによる方法および添加剤への吸着による方法で口腔内での薬物の溶出を物理的に抑制する物理的マスクング法があり<sup>28)</sup>、薬物に応じて選択されている。

液体乾燥法や湿潤粉体成形法については、コーティングを施したアセトアミノフェンを用いた凍結乾燥型の速崩壊錠 (Paralyoc、FARMALYOC 社) があるが、主薬の粒子設計などの製剤的工夫により味のマスクングや光安定性の改善、溶出コントロールなどを試みているものはほとんどない。湿式打錠法では、粒子設計を応用した例は多く報告されており、フレーバーやメントール等を添加し服用感の改善をしている製剤や、溶出をコントロ

ールする製剤などがある<sup>17-23)</sup>。

確実なマスクングには不溶性膜で薬物の溶出を制御し、錠剤が崩壊しても薬物が口腔内で溶解しないようにする物理的マスクング法が有効である。しかし、この方法では錠剤の崩壊の後にザラツキ感を生じ、服用感に問題があること、さらに、これらの調製は簡便ではなく、コストもかかる。

そこで本研究では口腔内崩壊錠における味のマスクングの問題を解決する目的で、不快な味を有する FU を用いて、簡便で調製コストも少ない官能的マスクング法による調製を検討した。FU は、透析患者に汎用され、体液貯留を原因とする高血圧や心不全の治療に有用性が高い利尿薬であり、口腔内崩壊錠とするメリットは大きい。

第 1 章では、矯味剤として糖アルコールである MA を用い、卓上型顆粒調製機を用いてミックス法、コーティング法、ミックス・コーティング法の 3 種類の添加方法によってマスクング顆粒の調製を行い矯味剤の添加方法の影響について検討した。

第 2 章では第 1 章の結果をもとに矯味剤として MA と食品添加物である YO を用いて、乾式造粒法による検討を行った。

第 3 章では第 1 章および第 2 章の結果に基づいて矯味剤として YO を用い MA 水溶液を結合剤として、湿式造粒法による検討を行った。

## 第 1 章 矯味剤の添加方法の比較

### 1-1 序論

不快な味マスキング方法としては官能的マスキング法、化学的マスキング法、物理的マスキング法があり<sup>28)</sup>、薬物に応じて選択されている。本研究では調製の簡便性および経済性、さらに製剤の服用感を考慮して矯味剤を用いた官能的マスキング法を選択した。通常、矯味剤としては甘味を有する糖類や糖アルコール、種々のフレーバーが用いられ、製剤に混合することでマスキング効果を期待する。そこで、本章では矯味剤の添加方法について、味のマスキング効果に及ぼす影響、さらに錠剤の硬度および崩壊性に及ぼす影響を検討し、味のマスキング能を有した口腔内崩壊錠の調製の可能性について検討を行った。薬物として FU を用い、矯味剤として MA を選択した。MA は麦芽糖のカルボニル基を還元して得られた糖アルコールであり、甘味はショ糖の 80% から 90% の低カロリー甘味料として食品や医薬品の添加物として繁用されている。

## 1-2 実験の部

### 1-2-1 試料

モデル薬物として、FU（シグマ社）、顆粒の調製において、CS（小堺製薬）、矯味剤として MA（東和化成工業）を使用した。結合剤として 1%HPC（日本曹達）水溶液、あるいは 10%MA 水溶液を使用した。

また、錠剤の調製には賦形剤として、結晶セルロース（Avicel<sup>®</sup>PH302、旭化成）、マンニトール（東和化成工業）を、滑沢剤として Mg-St（小堺製薬）を用いた。

他の使用薬品は、すべて市販の特級品を使用した。

### 1-2-2 顆粒の調製

卓上型顆粒調製機（AS ONE Pan Type Granulator、島津製作所）を用いて 3 種類の方法によって顆粒の調製を行った（Fig.1）。

#### ①ミックス法（Fig.1-A）

FU と MA または CS との混合物を卓上型顆粒調製機に投入し、結合剤水溶液を噴霧して顆粒を調製した。

#### ②コーティング法（Fig.1-B）

FU を卓上型顆粒調製機に投入し、結合剤水溶液を噴霧して顆粒とし、その後、MA を加えさらに転動させて顆粒を調製した。

#### ③ミックス・コーティング法（Fig.1-C）

卓上型顆粒調製機でミックス法にて調製した顆粒に MA を加えてさらに

転動させて顆粒を調製した。

各方法で調製した顆粒の組成を Table 1 に示す。

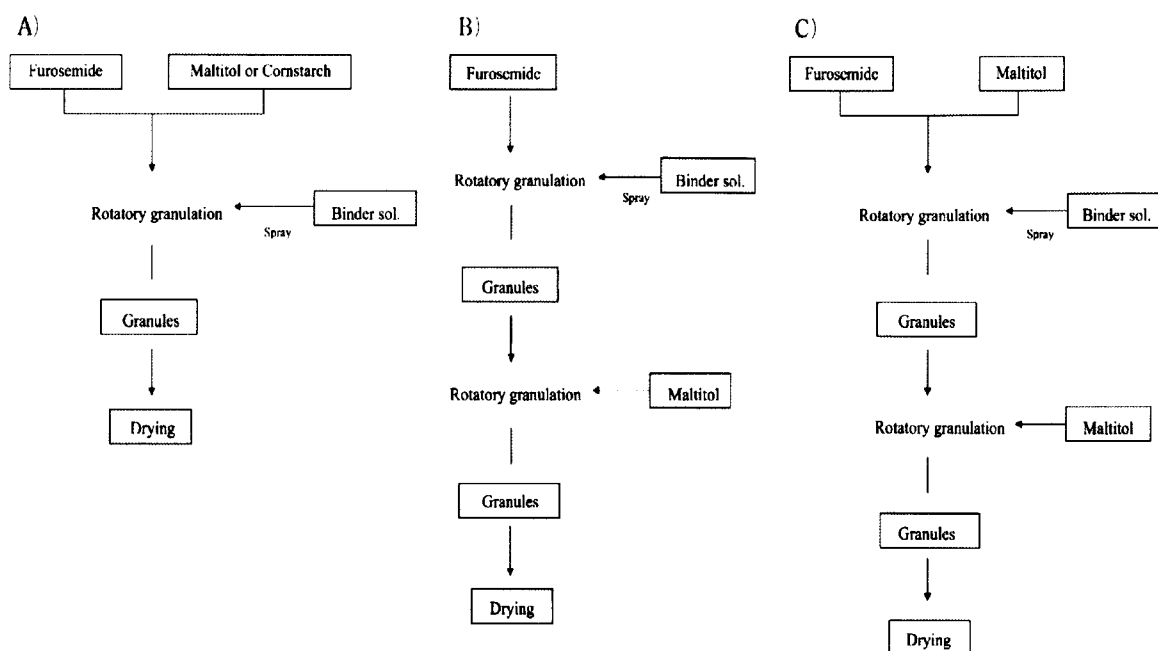


Fig. 1. Process of Granulation

A) Mixing method; B) Coating method; C) Mixing/Coating method

Table 1. Formulation of Granules

Sample	Binder sol.	Preparation method	Mixing ratio		
			FU	CS	MA
MH	1%HPC	Mixing method	1		1
CH	1%HPC	Coating method	1		1
MM(C)	10%MA	Mixing method	1	1	
MM(M)	10%MA	Mixing method	1		1
MM1	10%MA	Mixing method	1		2
MM2	10%MA	Mixing method	2		1
CM	10%MA	Coating method	1		1
CM2	10%MA	Coating method	2		1
MCM	10%MA	Mixing/Coating method	1		2

### 1-2-3 顆粒剤の物性の測定

調製した顆粒について、かさ密度および圧縮度の測定を行った。

圧縮度 (C) は、疎充てん ( $\rho$ ) と嵩充てん ( $\rho t$ ) の嵩密度より、式 (1) を用いて算出した。

$$C = (\rho t - \rho) / \rho \times 100 \dots \dots (1)$$

### 1-2-4 味覚試験

健康成人ボランティア 7 人 (男 5 人、女 2 人、平均年齢 26.9 歳) により調製した顆粒の味覚試験を行った。試験はヘルシンキ宣言に準じて行い、試験の趣旨をボランティアに十分な説明を行い、同意を得た上で行った。

#### ① 好みの評価

試験を行う前に十分にうがいをした後、試料を口腔内に 30 秒間含み、味覚の好みを 1:好まない、2:やや好まない、3:やや好む、4:好む の評価により数値化し、数値が高いほど好まれることを示す。統計処理は Kruskal-Wallis 検定を用いて、危険率  $p < 0.05$  を有意差ありとした。

#### ② 不快を感じるまでの時間による評価

実際の服用状態を考慮して不快を感じるまでの時間を測定して評価を行った。

試料を口に含んでから、不快な味を感じるまでの時間を測定し、その時間が最も短いものから 1 とし、順次 1~6 まで数値化して点数の高いものほどマスキング効果が認められていると判定した。統計処理は Kruskal-Wallis

検定を用いて、危険率  $p < 0.05$  を有意差ありとした。

#### 1-2-5 錠剤の調製

調製した顆粒および FU と MA の物理混合物についてマンニトール、結晶セルロースを加えて、KBr 錠剤成形器（島津製作所）を用いて圧縮力 1 kN、2kN および 3kN の力を加えて、1 錠 200mg、直径 10mm の平型錠を調製した。この際、滑沢剤として Mg-St を杵に少量塗布した。

#### 1-2-6 錠剤の硬度測定

モンサント硬度計を用いて、直径方向で 6 錠測定し、平均値を算出した。

#### 1-2-7 錠剤の崩壊時間の測定

日本薬局方第 15 局崩壊試験法に準じて行い、シンカーに入れた錠剤が完全に崩壊し、シンカー内から消失した時間を崩壊時間とした。6 錠の平均値を算出した。

#### 1-2-8 錠剤への水の浸透速度の測定

0.04%メチレンブルー水溶液を湿らせた脱脂綿を敷いたシャーレの中央に錠剤を置き、錠剤が完全に染色するまでの時間を測定した。6 錠の平均値を算出した。

### 1-3 結果および考察

#### 1-3-1 味覚試験

##### 1) 好みの評価

FU と添加剤の比率を 1 : 1 で調製した顆粒と物理混合物について味の好みの評価を行った結果を Fig. 2 に示す。

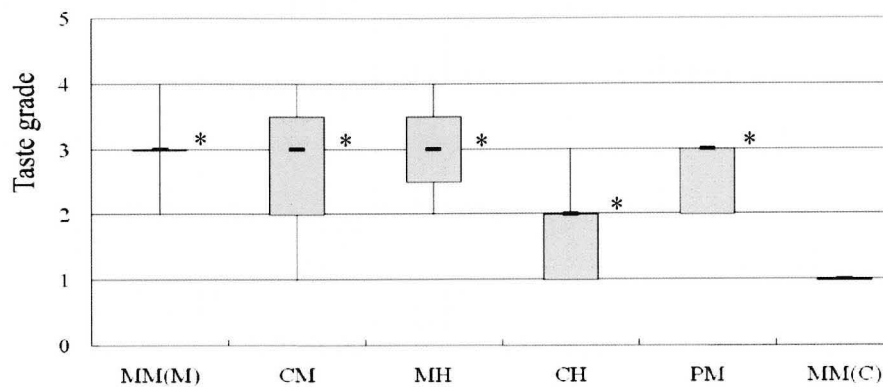


Fig. 2. Taste Grade of Granules

Each black bar represents the median score (n=6). Each error bar represents the maximum and minimum score and each column represents 25% or 75% of the minimum score. \* $p < 0.05$  vs. MM(C) in the Kruskal-Wallis test.

矯味剤として CS を用いてミックス法で調製した顆粒 MM(C) は、中央値が 1 と明らかに評価が低かった。一方、MA を用いた場合は物理混合物 (PM) およびいずれの顆粒も中央値が 3 と有意なマスキング効果が認められた ( $p < 0.05$ )。しかし、調製方法により評価のばらつきがみられ、ミックス法で調製した顆粒は、コーティング法で調製した顆粒よりもばらつきは少なかった。また、ミックス法では結合剤の違いによる評価の差は認められなかったが、コーティング法では結合剤に 10% MA 水溶液を用いた顆粒で評価が高い傾向がみられた。



以上のことから MA の添加は FU の味のマスクングに有効であり、FU と混在していることで高い効果が期待できるものと思われた。さらに、FU と MA が混在している PM では顆粒のように 3 を超える評価は認められなかったことから、顆粒とすることで味のマスクング効果が向上する可能性が示唆された。

## 2) 不快を感じるまでの時間による評価

好みの評価の結果を踏まえ、MA 水溶液を結合剤として用いた FU と MA の添加比率の異なる顆粒およびミックス・コーティング法で調製した顆粒について、実際の服用状況を考慮して不快を感じるまでの時間による評価を行った (Fig. 3)。

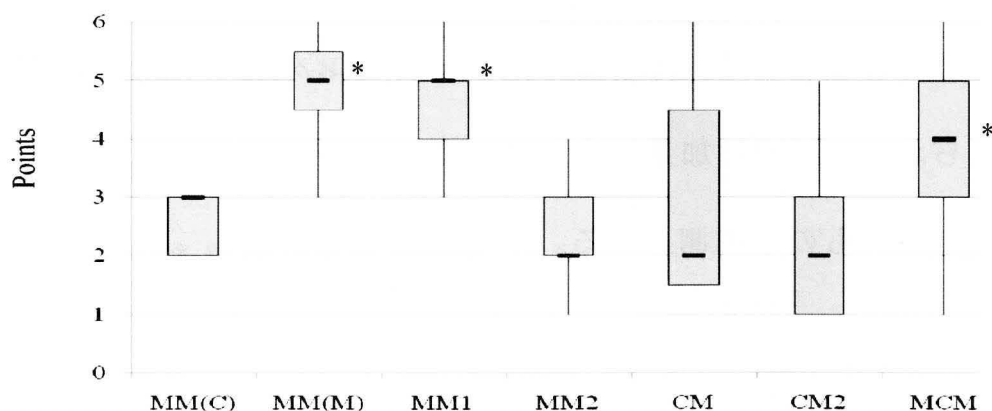


Fig. 3. Grading of Time Required for Sense of Unpleasant Taste

Each black bar represents the median score (n=6). Each error bars represents the maximum and minimum score and columns represents 25% or 75% of the minimum score. \* $p < 0.05$  vs. MM(C) in the Kruskal-Wallis test.

統計学的に有意差が認められ、ミックス法で調製した MM(M)、MM1 がほぼ同等で、次いでミックス・コーティング法で調製した MCM が他のものと比べて高い評価となった。このことから矯味剤および結合剤として

MA を用い、ミックス法あるいはミックス・コーティング法により顆粒を調製することで FU の味のマスクングが可能となることが示唆された。

一方、MA の添加率が低い MM2 および CM2 は、顆粒の調製方法に関係なく評価は低く、MA の添加量が少ないと十分なマスクング効果が得られないことが示された。また、CM は、MM(M) より評価が低く、好みの評価の結果と同様にばらつきも大きかった。

以上の結果からも、FU と MA を混在させる方が味のマスクングに有効であると考えられた。すなわち、FU と MA が混在すると、同時に両者の味を感じ FU の味が緩和されるが、コーティング法のように FU の周りに MA が存在する状態では MA の甘味を感じている間は FU の味を感じないものの、MA が無くなると FU の味が出現してくるため、より不快な味に感じてしまうものと推測される。ミックス・コーティング法においても同様のことが考えられ、MA の添加量が多いにもかかわらず MM(M) に優る結果とはならなかったものと推測される。

### 1-3-2 口腔内崩壊錠の調製

味覚試験の結果をもとに MM(M)、MM1、CM、MCM および PM を用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た。錠剤の組成を Table 2 に示す。また、使用した顆粒の見かけ密度および圧縮度を Table 3 に示す。

Table 2. Formulation of Tablets

Materials (%)	Granules				Physical mixture
	MM(M)-T	MM1-T	CM-T	MCM-T	PM-T
FU	10	10	10	10	10
MA	10	20	10	20	10
Mannitol	40	35	40	35	40
Crystalline cellulose (PH302)	40	35	40	35	40

Table 3. Properties of Granules

Sample	App.density (g/mL)	Compressibility rate (%)
MM(M)	0.606	9.6
MM1	0.601	6.4
CM	0.486	22.5
MCM	0.572	22.9

Each value represents the mean (n=3).

### 1) 錠剤の硬度

Fig. 4 に各錠剤の硬度を示す。

顆粒および PM より調製したいずれの錠剤についても、圧縮力の増加に伴って硬度は増加する傾向にあり、3kN では  $3 \times 10^{-2}$ kN 以上のほぼ同等の十分な硬度を示した。しかし、CM-T ではその変化が小さく、1kN でも 3kg に近い硬度を示した。また、MCM-T は、他に比べて高い硬度を示す傾向がみられた。Table 3 より CM および MCM の圧縮度は、MM(M)および MM1 に比べて大きいことから、圧縮により塑性変形を受け易く、また、顆粒の周りに存在する MA により結合性が向上したことで比較的高い硬度を示し

たものと考えられる。

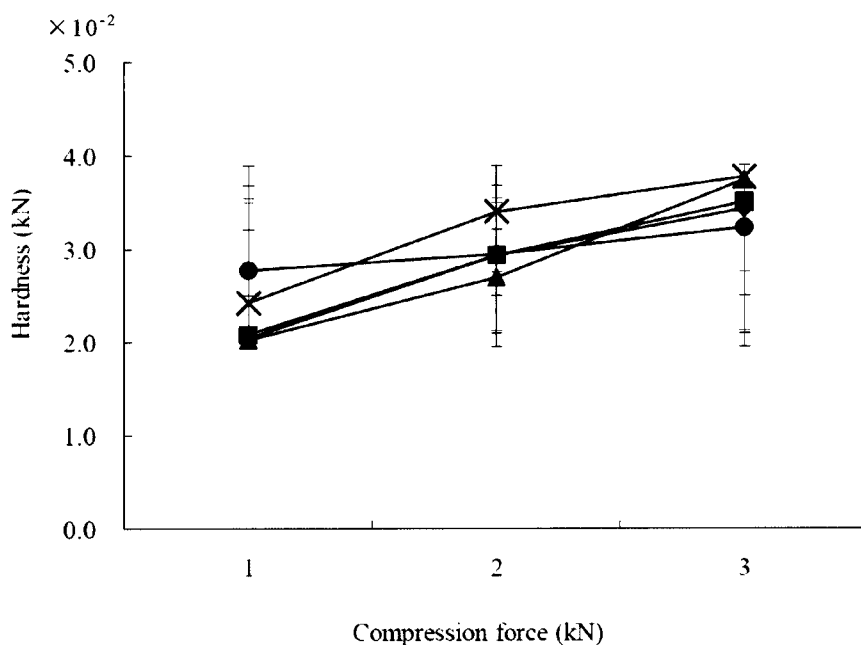


Fig. 4. Hardness of Tablets Prepared with Granules and Physical Mixture  
 ◆; PM-T, ■: MM(M)-T, ▲: MM1-T, ●; CM-T, ×; MCM-T.  
 Each point represents the mean  $\pm$  S.D. (n=6).

## 2) 錠剤の崩壊時間

各錠剤の崩壊時間を Fig. 5 に示す。

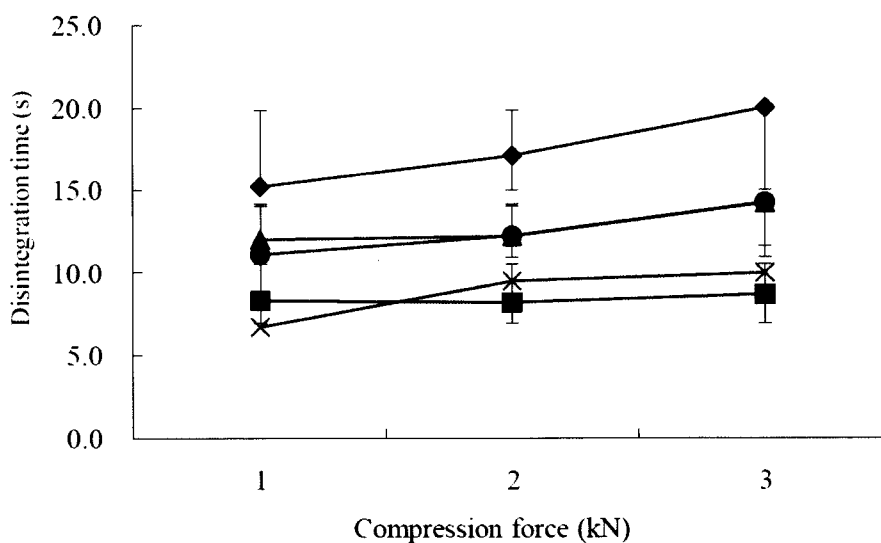


Fig. 5. Disintegration Time of Tablets Prepared with Granules and Physical Mixture  
 ◆; PM-T, ■: MM(M)-T, ▲: MM1-T, ●; CM-T, ×; MCM-T.  
 Each point represents the mean  $\pm$  S.D. (n=6).

いずれの圧縮力においても MM(M)-T および MCM-T が 10 秒以下と最も速い崩壊性を示し、次いで CM-T、MM1-T であり、PM-T が最も長く、15 から 20 秒の崩壊時間であった。そして、MM(M)-T では、圧縮力の変化による崩壊時間の相違は認められなかったが、他の錠剤では圧縮力が大きくなるにつれて崩壊時間は延長する傾向がみられた。このことからマンニトールおよび結晶セルロースの添加量および MA 添加量の違いは崩壊時間に影響していないことが示された。

以上の結果から硬度およびマスキング効果を考慮すると、MM(M)-T、MCM-T が適度の硬度と速い崩壊性ととともに味のマスキング能を有した口腔内崩壊錠として最適であることが示唆された。

### 3) 錠剤への水の浸透速度

各錠剤について測定された水の浸透速度を Table 4 に示す。

Table 4. Water Absorption Time of Tablets Prepared with Granules and Physical Mixture

Compression force(kN)	Water absorption time (s) <sup>a)</sup>				
	PM-T	MM(M)-T	MM1-T	CM-T	MCM-T
1	22.5±3.5	13.3±2.9	33.7±7.8	14.0±3.6	60.3±1.5
2	87.0±4.2	21.3±4.2	63.7±6.0	33.3±6.1	146.8±7.6
3	71.2±9.8	38.3±3.5	93.7±4.0	56.0±7.2	259.7±35.2

a) Each value represents the mean ± S.D. (n=6)

いずれの錠剤においても圧縮力の増加に伴って水の浸透速度は遅延した。MM(M)-T では他の錠剤に比べて圧縮力の増加に伴う変化も小さく、いずれの圧縮力においても最も速い浸透速度を示した。一方、同じ調製方法で MA 添加量が多い MM1-T では浸透速度が遅延した。そして、CM-T では 1kN においては 14 秒とほぼ MM(M)-T と同等の浸透時間であったが、圧縮力の増加により MM(M)-T より大きく遅延した。また、MCM-T は、いずれの圧縮力においても他の錠剤より浸透速度が遅く、圧縮力の増加による変化も大きかった。

圧縮力の増加に伴う浸透速度の遅延は、圧縮力の増加による空隙率の減少が一つの要因であると思われる。また、それとともに、難溶性である FU と水溶性で溶解度の高い MA の分布状態の相違が影響している可能性も考えられた。

ミックス法で調製した顆粒を用いた MM(M)-T では、FU と MA は混在して錠剤内に分布していると考えられ、MA の易溶解性が水を錠剤内に取り込むため、水の浸透速度が速く、それに伴って速い崩壊性を示したものと思われる。そして、MM1-T のように、MA の添加量が増加すると MA の溶解が水の浸透を抑制し、浸透速度が遅くなるため錠剤の崩壊時間が遅延したものと考えられる。一方、CM-T では、FU の周りに MA が分布している状態であると推測され、MA が水の浸透を誘導するため水の浸透速度は比較的速いが、局在している難溶性の FU が水の浸透速度および錠剤の崩壊時間に影響を及ぼしているものと考えられる。さらに MCM-T では FU と

MA は混在して錠剤内に分布しているものの、その周りに MA が分布した状態であると推測される。MM1-T と同様に MA が多く存在しているため、MA の溶解が水の浸透を抑制し浸透速度が遅くなるが、FU と MA が混在しているために MA の溶解により結合のネットワークを崩壊させて速い崩壊性を示したものと考えられる。PM-T では、MM(M)-T と違って、FU と MA、マンニトールおよび結晶セルロースが全体に分布している状態であり、顆粒使用時とは違った FU と MA の混合状態が水の浸透および崩壊性に影響を及ぼしていることが示唆された。

#### 1-4 小括

難溶性で不快な味を有する FU を用いて、味のマスクングが可能な口腔内崩壊錠の調製における矯味剤の添加方法について検討した。

MA の添加方法の異なる顆粒を調製し味覚試験を行った結果、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ク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で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ク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示された。

以上のことから、難溶性で不快な味を有する薬物において、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、味のマスクング能を有した口腔内崩壊錠の調製が可能であることが示唆された。



## 第2章 乾式造粒法による検討

### 2-1 序論

第1章では、不快な味を有するFUに矯味剤としてMAをミックス法あるいはミックス・コーティング法で添加して調製した顆粒を用いることで、味のマスクング能を有した口腔内崩壊錠の調製が可能であることを示した。この時、マスクング効果については、ミックス・コーティング法がMAの添加量が多いにもかかわらずミックス法に優る結果とはならなかった。この結果は、FUとMAを混在させる方が味のマスクングに有効であることを示唆している。

矯味剤としてはMAの他に、ショ糖、キシリトール、マルトース、ソルビトール、マンニトール等の糖や糖アルコールが用いられ、また、ココア味、抹茶味、バニラ味、アップル味やストロベリー味のような種々のフレーバーもマスクングに有効であるとされている<sup>29-32)</sup>。

本章ではMAに優るマスク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、味のマスクング能を有した口腔内崩壊錠の調製を検討した。

## 2-2 実験の部

### 2-2-1 試料

モデル薬物として、FU（シグマ社）、顆粒の調製において、添加剤として、MA（東和化成工業）、YO（長谷川香料）またはCS（小堺製薬）を使用した。

また、錠剤の調製において賦形剤として、結晶セルロース（Avicel<sup>®</sup>PH302、旭化成）、マンニトール（東和化成工業）、滑沢剤として Mg-St（小堺製薬）を用いた。

他の使用薬品は、すべて市販の特級品を使用した。

### 2-2-2 顆粒の調製

FUに矯味剤を種々の比率で混合し、乾式造粒法により、顆粒を調製した。すなわち、KBr 錠剤成形器（島津製作所）を用いて1錠200mg、直径10mmの平型錠を1kNの圧縮力を加えて調製した後、錠剤を粉碎し顆粒を得た。

調製した顆粒の組成および顆粒との比較を目的に調製した物理混合物の組成をTable 5に示す。顆粒についてはコントロールとしてCSを用いて調製した顆粒をCSG、MAを用いて調製した顆粒をM1、M2、M3、YOを用いて調製した顆粒をY1、Y2、Y3、また、物理混合物についてはそれぞれCS、CM1、CM2、CM3、CY1、CY2、CY3と表す。調製した顆粒は、ふるい分け法にてふるい分けを行い、20メッシュを通過し22メッシュ上に残った顆粒を使用した。

Table 5 Formulation of Samples

Sample (Granules/Physical mixtures)	Mixing ratio (in parts)			
	FU	CS	MA	YO
CSG / CS	1	1		
M1 / CM1	1		1	
M2 / CM2	1		2	
M3 / CM3	1		3	
Y1 / CY1	1			1
Y2 / CY2	1			2
Y3 / CY3	1			3

### 2-2-3 味覚試験

健康成人ボランティア 6 人（男 3 人、女 3 人、平均 25.7 歳）により、調製した顆粒と物理混合物の味覚試験を行った。試験はヘルシンキ宣言に準じて行い、試験の趣旨をボランティアに十分な説明を行い、同意を得た上で行った。試験を行う前に十分にうがいをした後、試料をそれぞれ口腔内に 30 秒間含み、味覚の好みを 1：好まない、2：やや好まない、3：普通、4：やや好む、5：好む の評価により数値化した。数値が高いほど好まれることを示す。統計処理は Kruskal-Wallis 検定を用いて行った。点数の高いものほどマスキング効果が認められていると判定し、危険率  $p < 0.05$  を有意差ありとした。

また、同一組成で同じ混合比率の物理混合物と顆粒の群間比較を Wilcoxon の順位和検定で行った。危険率  $p < 0.05$  を有意差ありとした。

#### 2-2-4 錠剤の調製

調製した顆粒あるいは物理混合物にマンニトールおよび結晶セルロースを賦形剤として添加し、KBr 錠剤成形器(島津製作所)を用いて1錠200mg、直径10mmの平型錠を2kNの圧縮力を加えて調製した。この際、滑沢剤としてMg-Stを杵に少量塗布した。

さらに、錠剤の物性評価で良好な結果が得られた組成に対して、1kN、2kNおよび3kNの圧縮力で調製した。

#### 2-2-5 錠剤の硬度測定

モンサント硬度計を用いて、直径方向で6錠測定し、平均値を算出した。

#### 2-2-6 錠剤の崩壊時間の測定

日本薬局方第15局崩壊試験法に準じて行い、シンカーに入れた錠剤が完全に崩壊し、シンカー内から消失した時間を崩壊時間とした。6錠の平均値を算出した。

#### 2-2-7 錠剤への水の浸透速度の測定

0.04%メチレンブルー水溶液を湿らせた脱脂綿を敷いたシャーレの中央に錠剤を置き、錠剤が完全に染色するまでの時間を測定した。6錠の平均値を算出した。

## 2-3 結果および考察

### 2-3-1 味覚試験

調製した顆粒と物理混合物について味の好みの評価を行った結果を Fig. 6 に示す。

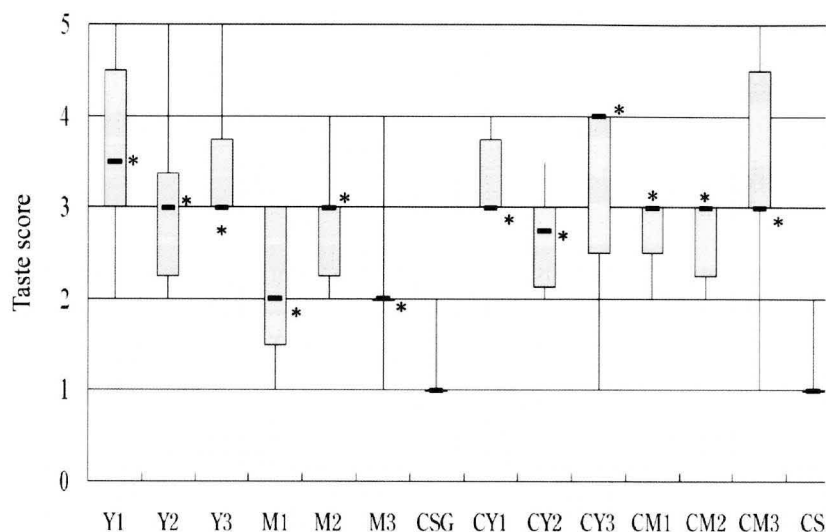


Fig. 6. Taste Scores of Granules and Physical Mixtures.

Each black bar represents the median score (n=6). Each error bars represents the maximum and minimum score and columns represents 25% or 75% of the minimum score. \*  $p < 0.05$  vs. CS and CSG in the Kruskal-Wallis test.

MA との物理混合物の評価中央値は、混合比に関係なく 3.0、YO との物理混合物では 2.75 から 4 であった。また、MA 含有顆粒の評価中央値は 2 から 3、YO 含有顆粒では 3 から 3.5 であった。一方、CS を含有する顆粒および物理混合物ともに中央値は 1.0 と明らかに低い評価となり、MA あるいは YO の添加により有意なマスキング効果が認められた ( $p < 0.05$ )。しかし、FU に対する MA または YO の添加比率の違いによる味の改善効果に大きな差は認められなかった。また、物理混合物の場合、MA と YO 間でその添加効果に大きな違いは認められなかったが、顆粒では YO を添加

した場合により高い味の改善効果が認められた。以上のことから、YO の添加は味のマスクングに有効で、乾式造粒することにより MA より優れたマスクング効果を示し、FU と同量の添加比率で十分な効果が得られることが示された。

### 2-3-2 口腔内崩壊錠の調製

調製した錠剤の組成を Table 6 に示す。

Table 6 Formulation of Tablets Prepared from Granules or Physical Mixtures

Materials	M1-T	M2-T	M3-T	Y1-T	Y2-T	Y3-T
Granules FU/MA/YO (mg)	20/20/0	20/40/0	20/60/0	20/20/0	20/40/0	20/60/0
Physical mixture FU/MA/YO (mg)	20/20/0	20/40/0	20/60/0	20/20/0	20/40/0	20/60/0
Mannitol (mg)	80	70	60	80	70	60
Crystalline cellulose (PH302) (mg)	80	70	60	80	70	60
Total weight (mg)	200					

All tablets had a total weight of 200mg

#### 1) 錠剤の硬度

圧縮力 2kN で調製した各錠剤の硬度を Fig. 7 に示す。

MA を用いた場合、物理混合物による錠剤は、MA の添加量にかかわらずほぼ同等の  $6 \times 10^{-2}$  kN 以上の高い硬度となった。そして、顆粒による錠剤では M1-T が  $6 \times 10^{-2}$  kN 以上の大きな硬度を示したが、MA の添加量の増加により硬度は低下した。しかし、いずれの錠剤も  $4 \times 10^{-2}$  kN 以上の十分な硬度を示した。

一方、YO を用いた場合、物理混合物による錠剤は、Y1-T で約  $3.5 \times 10^{-2}$  kN の十分な硬度であったが、YO の添加量が増加すると硬度は低下し、Y3-T は  $2 \times 10^{-2}$  kN 以下となった。そして、顆粒による錠剤は、Y1-T で約  $3.5 \times 10^{-2}$  kN、YO 添加量の多い Y3-T で  $4 \times 10^{-2}$  kN 以上となった。

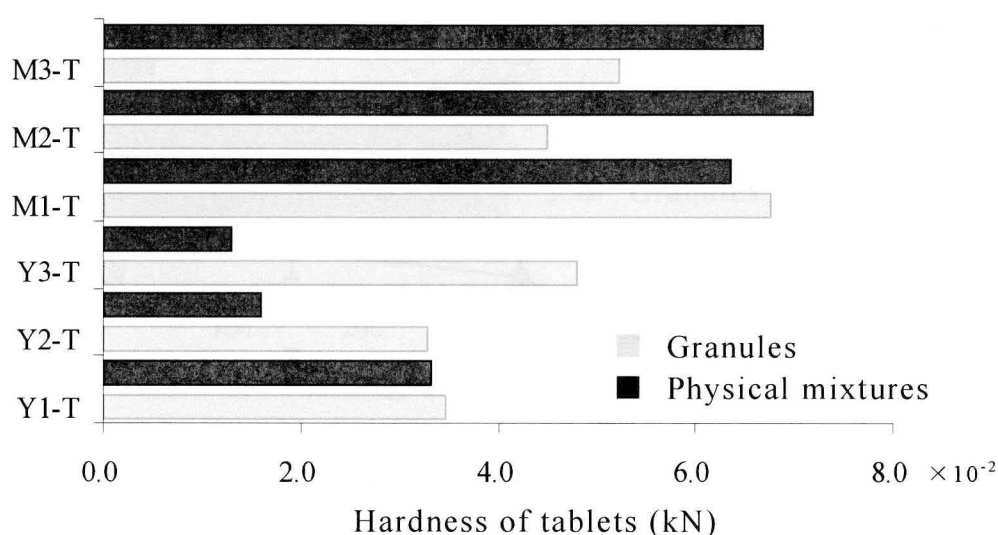


Fig. 7. Hardness of Tablets Prepared from Granules and Physical Mixtures  
Compression force: 2 kN. The length of each bar represents the mean hardness (n=6).

以上のように錠剤の硬度は MA を用いた場合、顆粒とすることで低下したが、YO を用いた場合には顆粒とすることで上昇した。MA と YO ではその成形性に大きな違いがあり、MA は成形性が高く<sup>32)</sup>、そのため MA 含有錠剤は、YO 含有錠剤より高い硬度を示したものと考えられる。そして、MA の場合、物理混合物ではその成形性が十分に発揮されたが、顆粒とした場合、その効果が減弱されるとともに賦形剤の添加量の低下も影響して硬度が低下したと考えられる。一方、YO は成形性が低いため、物理混合

物の場合に添加量の増加によって硬度が低下し、また、賦形剤の減少も硬度の低下につながった。そして、顆粒では顆粒の塑性変形により硬度が上昇したものと考えられる。

さらに、M1-T および Y1-T について圧縮力を変化させた時の硬度の変化を検討した (Fig. 8)。M1-T および Y1-T とともに圧縮力の上昇に伴い硬度は増大し、いずれの圧縮力においても M1-T で高い硬度を示した。

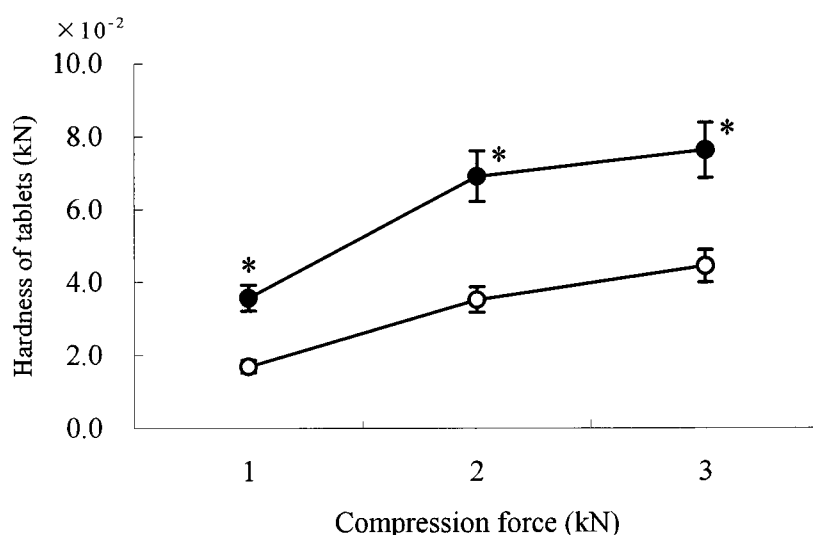


Fig. 8. Effect of Compression Force on Hardness of Tablets Prepared from Granules.

●: M1-T, ○: Y1-T. Each point represents the mean±S.D. (n=6). \*  $p < 0.05$  in the *t*-test

## 2) 錠剤の崩壊時間

圧縮力 2kN で調製した各錠剤の崩壊時間を Fig. 9 に示す。

顆粒で調製した Y1-T が 18.5 秒と最も短く、次いで顆粒より調製した M1-T であった。物理混合物および顆粒で調製したいずれの錠剤も、MA または YO の混合比率が高くなると崩壊時間は延長した。MA を添加した場合、顆粒で調製した錠剤が物理混合物による錠剤に比べて明らかに速い崩



壊性を示した。一方、YO を添加した場合は、Y1-T において物理混合物による錠剤に比べて顆粒で調製した錠剤が速い崩壊性を示し、Y2-T および Y3-T ではほぼ同等の崩壊時間であった。

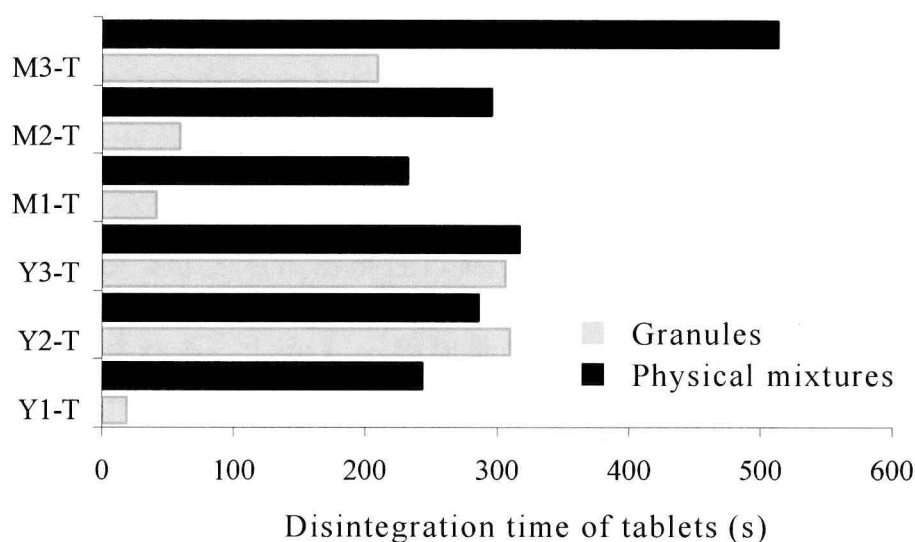


Fig. 9. Disintegration Time of Tablets Prepared from Granules and Physical Mixtures.

Compression force: 2 kN. The length of each bar represents the mean disintegration time (n=6).

以上の結果から、顆粒を用いることで、速い崩壊性を示す錠剤が得られることが示唆された。特に Y1-T および M1-T は、 $3 \times 10^{-2} \text{kN}$  以上の十分な硬度 (Fig.7) と速い崩壊性を示した。

顆粒を用いた M1-T および Y1-T について、崩壊時間に及ぼす圧縮力の影響を検討した (Fig.10)。1kN では M1-T と Y1-T でほぼ同等の速い崩壊を示したが、いずれも圧縮力が上昇に伴って崩壊時間は延長し、Y1-T より M1-T で大きく延長した。

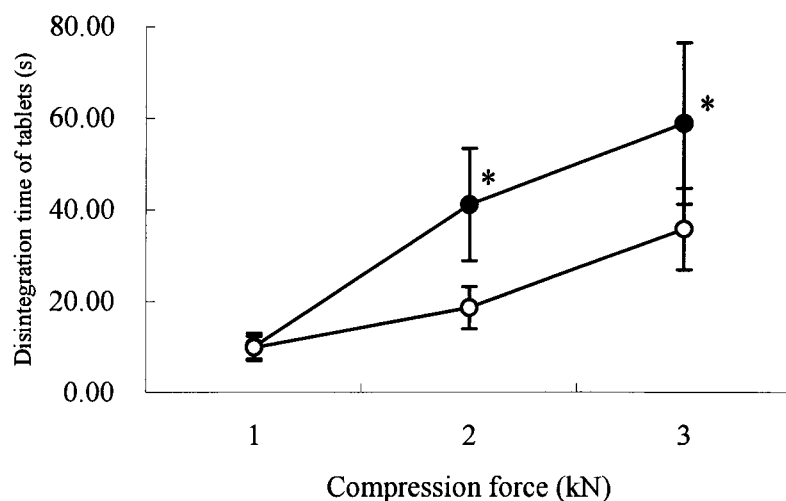


Fig. 10. Effect of Compression Force on Disintegration Time of Tablets Prepared from Granules.

●: M1-T, ○: Y1-T. Each point represents the mean±S.D. (n=6). \*  $p < 0.05$  in the  $t$ -test

### 3) 錠剤への水の浸透速度

顆粒を用いて圧縮力 2kN で調製した各錠剤への水の浸透速度を Table 7 に示す。

Table 7. Water Absorption Time of Tablets Prepared from Granules

Sample	Water absorption time (s)
M1-T	30.0 ± 1.7
M2-T	122.0 ± 3.5
M3-T	445.0 ± 52.2
Y1-T	39.0 ± 1.0
Y2-T	136.0 ± 10.4
Y3-T	2,606.0 ± 341.3

Each value represents the mean ±S.D. (n=6). Compression force: 2kN

いずれの錠剤も MA または YO の添加比率が多くなると浸透速度は遅延した。

Fig. 9 において添加比率の増加に伴って崩壊時間の延長が見られていることから、水の浸透速度の違いが崩壊時間に影響していると考えられる。添加比率の増加に伴って賦形剤が減少しており、賦形剤の減少が浸透速度を遅延させ、崩壊時間が延長したと考えることもできる。しかし、MA と YO で違いがみられることから、MA および YO の溶解性と成形性が影響している可能性が考えられた。

MA および YO とともに溶解性は高く<sup>32,33)</sup>、溶解により水の浸透は促進されると推測される。しかし、添加量の増加は、その溶解液による水の浸透抑制を引き起こし、浸透速度が遅延すると考えられる。YO では、その現象が顕著に見られた。

顆粒を用いた M1-T、Y1-T について水の浸透速度に及ぼす圧縮力の影響に関しては、圧縮力の増加に伴って浸透速度は遅延し、いずれの圧縮力においても Y1-T で浸透速度は遅く、その変化も大きかった (Fig. 11)。圧縮力の増加による空隙率の減少が水の浸透速度に影響したことが考えられる。Y1-T については、浸透速度が遅いにもかかわらず速い崩壊性を示している。これは、YO の結合性が低く溶解とともに結合ネットワークを崩壊させることによると考えられる。

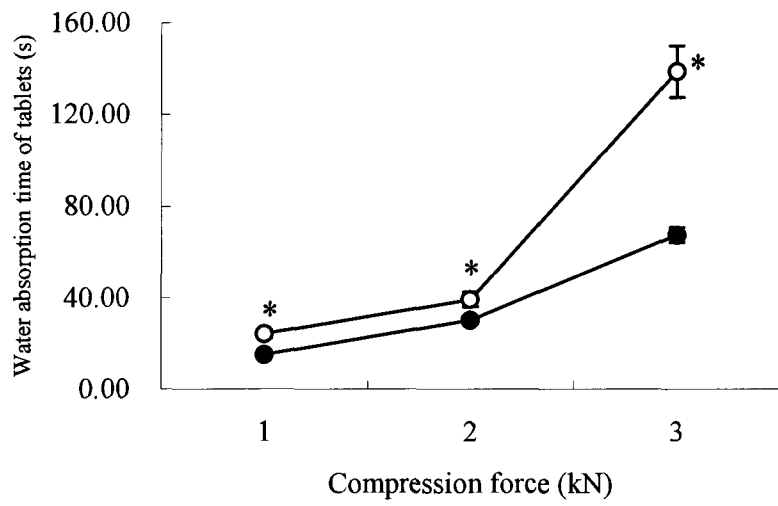


Fig. 11. Water Absorption Time of Tablets Prepared from Granules

● : MI-T, ○ : Y1-T. Each point represents the mean  $\pm$  S.D. (n=6). \*  $p < 0.05$  in the *t*-test

## 2-4 小括

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 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、味のマスキング能を有した口腔内崩壊錠の調製を検討した。

MA および YO 添加による乾式造粒法により味のマスキングを検討したが、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力によりコントロール可能であった。

以上のことから、難溶性で不快な味を有する FU において YO を添加して乾式造粒法により調製した顆粒を用いることで味のマスキング能を有する口腔内崩壊錠の調製が可能であることが示唆された。

## 第3章 湿式造粒法による検討

### 3-1 序論

第2章では、不快な味を有するFUにMAおよびYOを添加して乾式造粒法により調製した顆粒を用いることで、味のマスクング能を有する口腔内崩壊錠の調製が可能であることを示した。特にYOは矯味剤としてMAより有用であり、より良好な味のマスクング効果が期待できることが明らかになった。しかし、乾式造粒法による顆粒では味のマスクングの評価中央値は3から3.5であり、また、錠剤硬度はMA含有錠剤に優るものではなかった。

そこで、本章ではマスクング効果および錠剤特性の改善を目的として、YOを矯味剤として湿式造粒法により顆粒を調製し、味のマスクング能を有する口腔内崩壊錠の調製を検討した。

## 3-2 実験の部

### 3-2-1 試料

モデル薬物として、FU（シグマ社）、顆粒の調製において、添加剤として、YO（長谷川香料）、結合剤としてMA（東和化成工業）を使用した。

また、錠剤の調製において賦形剤として、結晶セルロース(Avicel<sup>®</sup>PH302、旭化成)、マンニトール（東和化成工業）、滑沢剤としてMg-St（小堺製薬）を用いた。

他の使用薬品は、すべて市販の特級品を使用した。

### 3-2-2 顆粒の調製

FUにYOを種々の比率で混合し、22メッシュのふるいを用いて手工法による湿式造粒法により顆粒を調製した。

調製した顆粒の組成および特性をTable 8に示す。FUとYOの質量混合比は、1/1、1/2、1/3とし、結合剤は10–30%（w/v）MA水溶液を使用し、顆粒の5%（v/w）の割合で添加した。

調製した顆粒は60℃で24時間乾燥した後、ふるい分け法にてふるい分けを行い、20メッシュを通過し22メッシュ上に残った顆粒を使用した。

Table 8. Formulation and Apparent Density of YO-containing Granules Prepared by Means of the Wet Granulation using MA as a Binding Agent

Granules	Mixing ratio	MA aqueous solution conc. (%)	App. density (g/mL)
Y1-10M		10	0.385
Y1-20M	FU/YO(1/1)	20	0.333
Y1-30M		30	0.281
Y2-10M		10	0.417
Y2-20M	FU/YO(1/2)	20	0.455
Y2-30M		30	0.453
Y3-10M		10	0.524
Y3-20M	FU/YO(1/3)	20	0.389
Y3-30M		30	0.468

### 3-2-3 味覚試験

健康成人ボランティア 6 人（男 5 人、女 1 人、平均 33.3 歳）により調製した顆粒と、FU 原末の味覚試験を行った。試験はヘルシンキ宣言に準じて行い、試験の趣旨をボランティアに十分な説明を行い、同意を得た上で行った。試験を行う前に十分にうがいをした後、試料をそれぞれ 30 秒間口腔内に含み、味覚の好みを 1：好まない、2：やや好まない、3：普通、4：やや好む、5：好む の評価により数値化した。最初に FU 原末で同様に試験を行い、FU 原末の味を 1 とした上で評価した。

統計処理は Kruskal-Wallis 検定を用いて、点数の高いものほどマスキング効果が認められていると判定し、危険率  $p < 0.05$  を有意差ありとした。



#### 3-2-4 錠剤の調製

調製した顆粒にマンニトールおよび結晶セルロースを賦形剤として添加し、KBr 錠剤成形器（島津製作所）を用いて、1 錠 200mg、直径 10mm の平型錠を 1kN の圧縮力を加えて調製した。この際、滑沢剤として Mg-St を杵に少量塗布した。

さらに、錠剤の物性評価で良好な結果が得られた組成に対して、1kN、2kN および 3kN の圧縮力で調製した。

#### 3-2-5 錠剤の硬度測定

モンサント硬度計を用いて、直径方向で 6 錠測定し、平均値を算出した。

#### 3-2-6 錠剤の崩壊時間の測定

日本薬局方第 15 局崩壊試験法に準じて行い、シンカーに入れた錠剤が完全に崩壊し、シンカー内から消失した時間を崩壊時間とした。6 錠の平均値を算出した。

#### 3-2-7 錠剤への水の浸透速度の測定

0.04%メチレンブルー水溶液を湿らせた脱脂綿を敷いたシャーレの中央に錠剤を置き、錠剤が完全に染色するまでの時間を測定した。6 錠の平均値を算出した。

### 3-3 結果および考察

#### 3-3-1 味覚試験

調製した顆粒について味の好みの評価を行った結果を Table 9 に示す。

Table 9. Sensory (Taste) Test of Granules

Granules	Y1-10M	Y1-20M	Y1-30M	Y2-10M	Y2-20M	Y2-30M	Y3-10M	Y3-20M	Y3-30M
Median	4	4.5	4.5	5	5	4.5	5	4.75	5
Minimum-Maximum	3-5	3-5	3-5	3-5	3-5	4-5	2-5	4-5	3-5

No significant among granules ( $p>0.05$ ).

調製した顆粒の評価中央値は 4 から 5 と FU と YO の混合比および結合剤の濃度に関係なく高い評価であり、YO を FU 同量またはそれ以上に加えることで高い味の改善効果が認められた。乾式造粒法で調製した YO 含有顆粒の評価中央値は、3 から 3.5 であり（第 2 章）、YO を添加した湿式造粒法は、明らかに乾式造粒法より優れ、添加比率は FU と同量で十分な効果が得られることが示された。湿式造粒法による味の改善効果は、第 1 章および 2 章での検討結果から、結合剤として用いた MA の相加効果によることが考えられた。

#### 3-3-2 口腔内崩壊錠の調製

調製した錠剤の組成を Table 10 に示す。

Table 10. Formulation of Tablets Prepared from YO-containing Granules

Formulation	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	Y8	Y9
	Y1-	Y1-	Y1-	Y2-	Y2-	Y2-	Y3-	Y3-	Y3-
Granules:FU/YO (mg)	10M	20M	30M	10M	20M	30M	10M	20M	30M
	20/20	20/20	20/20	20/40	20/40	20/40	20/60	20/60	20/60
Mannitol (mg)	80	80	80	70	70	70	60	60	60
Microcrystalline cellulose (mg)	80	80	80	70	70	70	60	60	60
Total (mg)	200								

1) 錠剤の硬度

圧縮力 1kN で調製した各錠剤の硬度を Fig. 11 に示す。

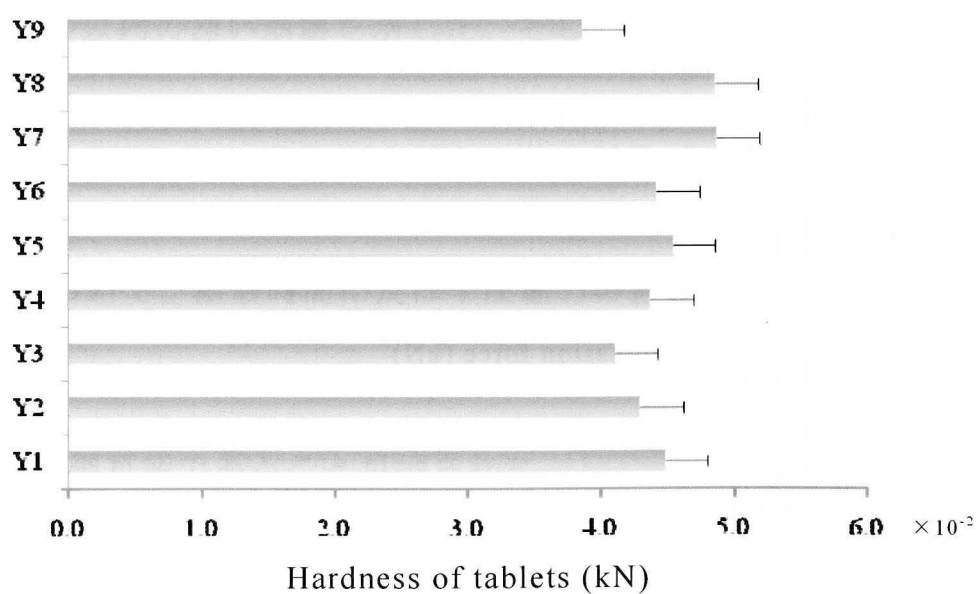


Fig. 11. Hardness of Tablets Prepared from YO-containing Granules

Compression force: 1 kN. The length of each bar indicates the mean  $\pm$ S.D. (n=6).

調製した錠剤は、FU と YO の混合比および結合剤の濃度に関係なく、 $3.5 \times 10^{-2}$  kN 以上の十分な硬度を示した。そして、十分なマスキング効果が得られた Y1 顆粒による錠剤の硬度は  $4.0 \times 10^{-2}$  kN 以上であり、乾式造粒法で得られた錠剤と同等以上の硬度を示した。

Y1 について、錠剤成形時の圧縮力を変化させた時の硬度の変化を検討した (Fig. 12)。圧縮力の上昇に伴い硬度は増大し、いずれの圧縮力においても  $4.0 \times 10^{-2}$  kN と高い硬度であった。

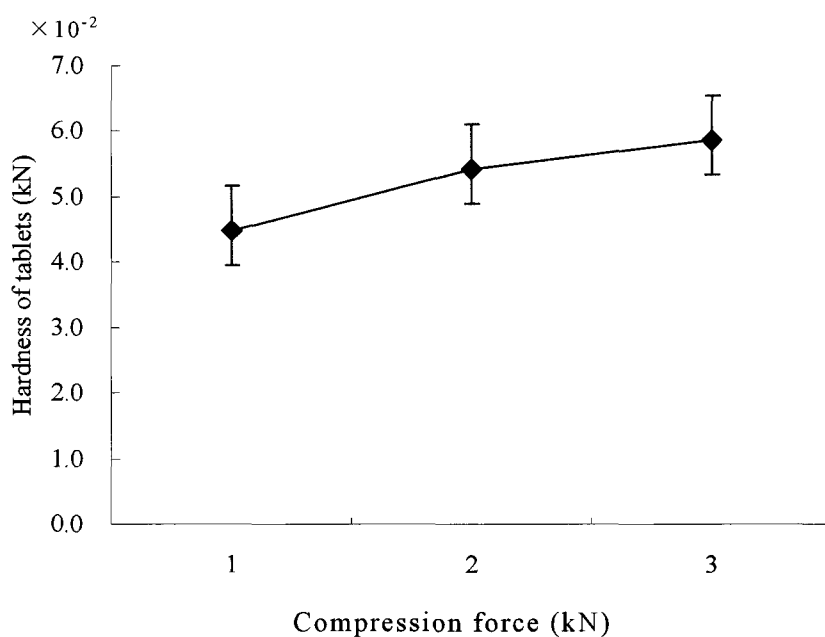


Fig. 12. Effect of Compression Force on Hardness of Tablets Prepared from Y1-10M Granules

Each point represents the mean  $\pm$ S.D. (n=6).

## 2) 錠剤の崩壊時間

圧縮力 1kN で調製した錠剤の崩壊時間を Fig. 13 に示す。

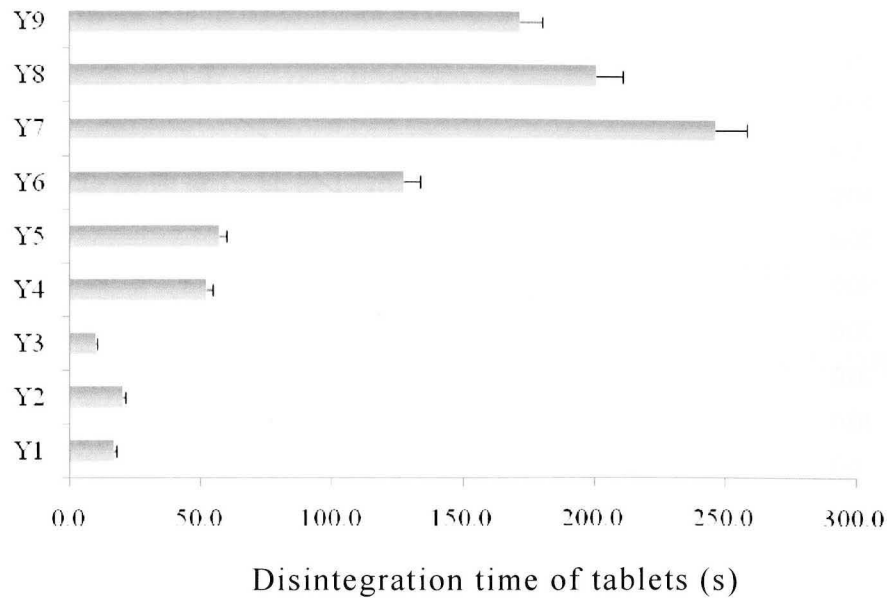


Fig.13. Disintegration Time of Tablets Prepared from YO-containing Granules

Compression force: 1 kN. The length of each bar indicates the mean  $\pm$  S.D. (n=6).

FU と YO の混合比 1 : 1 の顆粒で調製した錠剤である Y1、Y2 および Y3 は、20 秒以内の速い崩壊を示した。そして、YO と FU の混合比の増加とともに崩壊時間は延長した。この結果は乾式造粒法の場合とほぼ同様であった。

Y1 について、崩壊時間に及ぼす圧縮力の影響を検討した (Fig. 14)。

圧縮力の上昇に伴い、崩壊時間は延長した。崩壊時間においても圧縮力により制御可能であることが示された。

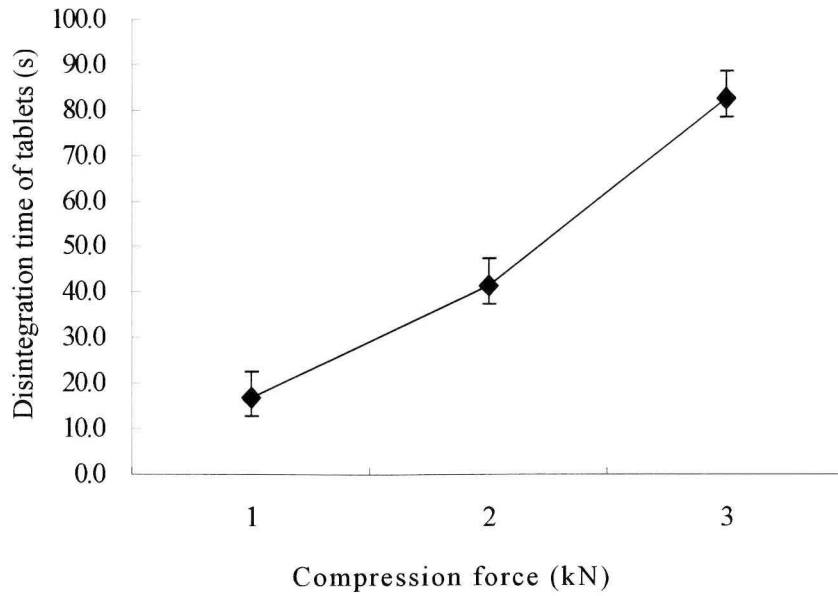


Fig. 14. Effect of Compression Force on Disintegration Time of Tablets Prepared from Y1-10M Granules  
Each point represents the mean  $\pm$  S.D. (n=6).

### 3) 錠剤への水の浸透速度

顆粒を用いて、圧縮力 1kN で調製した各錠剤への水の浸透速度を Fig. 15 に示す。

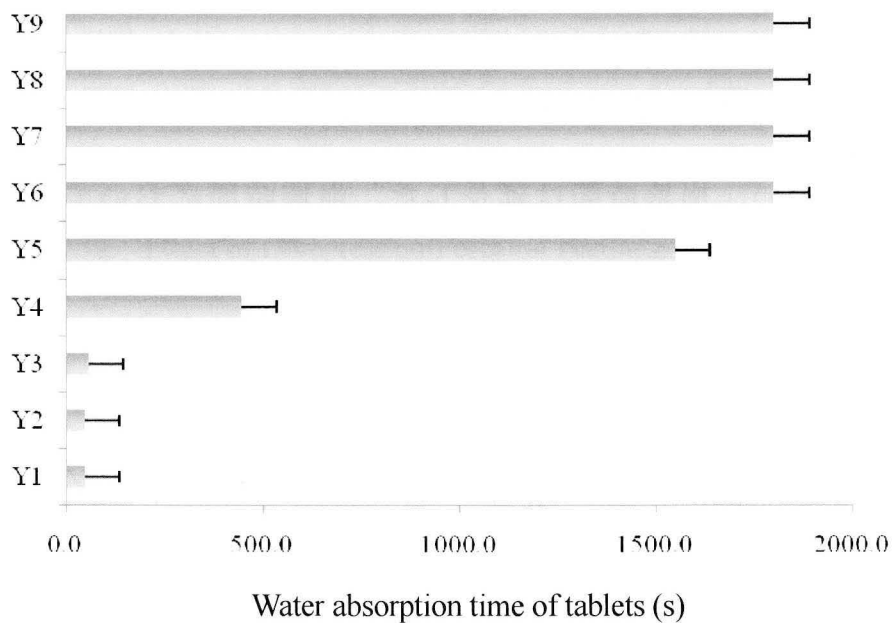


Fig. 15. Water Absorption Time of Tablets Prepared from YO-containing Granules.  
Compression force: 1 kN. The length of each bar indicates the mean  $\pm$  S.D. (n=6). \*Over 1800 sec.

いずれの錠剤も FU と YO の添加比率が 1 : 1 の顆粒を用いて調製した錠剤 (Y1、Y2、Y3) では、速い浸透速度を示した。そして、YO 含有量の増加に伴い水の浸透速度は延長した。

Y1 について水の浸透速度に及ぼす圧縮力の影響を検討した (Fig. 16)。圧縮力の増加に伴って浸透速度は遅延した。これは、圧縮力の増加による空隙率の減少が水の浸透速度に影響したことが考えられる。

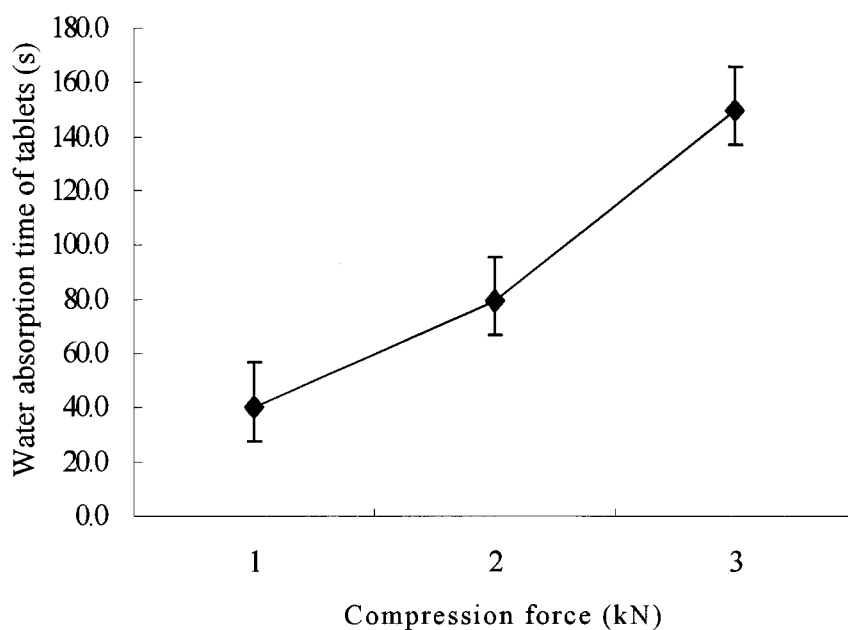


Fig. 16. Effect of Compression Force on Water Absorption Time of Tablets Prepared from Y1-10M Granules  
Each point represents the mean  $\pm$  S.D. (n=6).

Fig. 13 において YO の添加比率の増加に伴って崩壊時間の延長が見られていることから、水の浸透速度の違いが崩壊時間に影響していると考えられる。この結果は、乾式造粒法における検討 (第 2 章) と同様の結果であり、水の浸透速度の相違および崩壊時間との関係は、前述のように YO の

溶解と結合能力の違いが影響していることが推測された。また、添加比率の増加に伴って賦形剤の比率が減少し、このことが浸透速度を遅延させ、崩壊時間を延長することに関与している可能性も考えられた。



### 3-4 小括

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能を有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種々の比率における YO 添加顆粒を調製し味のマスキングを検討したが、いずれの添加比率においても良好な味のマスキングが可能であり、湿式造粒法は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。

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であった。また、錠剤の硬度と崩壊時間は、圧縮力によりコントロールが可能であった。

以上のことから、FU に YO を添加して結合剤として MA 水溶液を用いた湿式造粒法により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示唆された。そして、本研究で用いた湿式造粒法は、乾式造粒法よりも優れた調製方法であることが明らかとなった。

## 総括

難溶性で不快な味を有する FU における味のマスクング能を有する口腔内崩壊錠の調製について検討を行った。

MA 添加によるマスクング効果は、FU と MA を混在させる方が味のマスクングには有効であることが示された。混在させることで同時に両者の味を感じ FU の味が緩和されるが、MA で FU をコーティングした際には、MA の甘味を感じている間は FU の味を感じないが、MA が無くなると FU の味が出現してくるため、より不快な味に感じてしまうことが考えられた。

そして、乾式造粒法では、FU に MA または YO を添加して顆粒を調製することで味のマスクング能を有する口腔内崩壊錠の調製が可能であることが示された。特に YO を用いて乾式造粒することで、ミックス法よりも良好な味のマスク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 の間でほとんど違いは見られなかった。また、MA のような適度な甘味は FU のような不快な味をマスクングするには適切な糖であると考えられるが、甘味の好みには個人差があることも考えられ、YO に優るものではなかった。

さらに湿式造粒法による検討では、マスクング効果は乾式造粒法と同等あるいはそれ以上の効果が得られた。さらに、味覚試験の結果は YO の添加量の影響を受けないことを示しており、YO と FU の混合比は 1 : 1 で十分であった。

YO は食品添加物として菓子等にフレーバーとして繁用されている。YO は酸味を有しており、適度な酸味により FU のような不快な味はマスクングされやすいことが示唆された。

マスクング剤として MA のような糖よりも酸味を有する YO を用いることで、簡便で低コストな官能的マスクングが可能となることが明らかとなった。

## 謝辞

本研究に際し、終始御指導、御鞭撻を賜りました星薬科大学 医療薬剤学教室 教授 大西 啓先生に深く感謝致します。

また、有益な御指導とご助言を賜りました星薬科大学 名誉教授 町田良治先生ならびに明治薬科大学 教授 伊東明彦先生に謹んで深く御礼申し上げます。

さらに、有益な御指導とご助言を賜りました星薬科大学 医療薬剤学教室 助教 笹津備尚先生に謹んで深く御礼申し上げます。

本研究において御助言、ご協力を頂きました星薬科大学 医療薬剤学教室の諸氏に感謝致します。

最後に、本研究の遂行にあたりご協力頂いた星薬科大学 医療薬剤学教室 石川真由美氏、田中美葉子氏に感謝致します。

## 引用文献

- 1) Kottke.M.T, Rhodes.C.T., Grady.L.T, Drug delivery systems for elderly: Problems and responses, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **15**,1635-1692 (1989).
- 2) The Japanese Pharmacopoeia 15th Edition (JP15).
- 3) Sugihara M., The elderly and drugs. New dosage form and packaging container suitable for the elderly, *Farumashia*, **30**, 1396-1400 (1994).
- 4) Tsushima Y., Tablets easily to be taken: Dose form developed for the elderly patients, *Farumashia*, **33**, 1119-1123 (1997).
- 5) Namiki N., Takagi N., Yuasa N., Kanaya Y., Studies on development of dosage form for pediatric use (V), Oral mucosal irritation study of gummi drugs in hamster cheek pouch, *Biol. Pharm. Bull.*, **21**, 87-89 (1998).
- 6) Ito A., Sugihara M., Development oral dosage form for elderly patients: use of agar as base of rapidly disintegrating oral tablets, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, **21**, 2132-2136 (1996).
- 7) Hanawa T., Watanabe A., Tsuchiya T., Ikoma R, Hidaka M., Sugihara M., New oral dosage form for elderly patients: preparation and characterization of silk fibroin gel, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 284-288 (1995).
- 8) Seager H., Drug-delivery products and the zydis fast-dissolving dosage form, *J. P harm. Phamacol.*, **50**, 375-382 (1998).
- 9) Caramella C., Ferrari F., Bonferoni M.C., Ronchi M., Disintegrants in solid

- doase forms, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **16**, 2561-2577 (1990).
- 10) Bi Y., Sunada H., Yonezawa Y., Danjo K., Otuka A., Iida K., Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegration in the oral cavity, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 2121-2127 (1996).
- 11) Bi Y., Yonezawa Y., Sunada H., Rapidly disintegrating tablets prepared by the wet Compression method: mechanism and optimization, *J. Pharm. Sci.*, **88**, 1004-1010 (1999).
- 12) Bi Y., Sunada H., Yonezawa Y., Danjo K., Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression method, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **25**, 573-583 (1999).
- 13) Sunada H., Bi Y., Preparation, evaluation and optimization of rapidly disintegrating tablets, *Powder Technol.*, **122**, 188-198 (2002).
- 14) Corveleyn S., Remon P., Formulation and production of rapidly disintegrating tablets by lyophilization using hydrochlorothiazide as a model drug, *Int. J. Pharm.*, **152**, 215-225 (1997).
- 15) Verma R. K., Garg, S. Current status of drug delivery technologies and future directions, *Pharmaceutical Technology On-line*, **25**, 1-14 (2001).
- 16) Sastry S.V., Nyshadham J.R., Fix J.A., Recent technological advances in oral drug delivery-A review, *Pharmaceutical Sci. Technol. Today*, **3**, 138-145 (2000).
- 17) Shimizu T., Nakano Y., Morimoto S., Tabata T., Hamaguchi N., Igari Y.,

- Formulation study for lansoprazole fast-disintegration tablet. I. Effect of compression on dissolution behavior, *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 942-947 (2003).
- 18) Shimizu T., Kameoka N., Iki H., Tabata T., Hamaguchi N., Igari Y., Formulation study for lansoprazole fast-disintegration tablet. II. Effect of triethyl citrate on the quality of the products, *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 1029-1035 (2003).
- 19) Shimazu T., Sugaya M., Nakano Y., Izutsu D., Mizukami Y., Okouchi K., Tabata T., Hamaguchi N., Igari Y., Formulation study for lansoprazole fast-disintegration tablet. III. Design of rapidly disintegrating tablets, *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 1121-1127 (2003).
- 20) Koizumi K., Watanabe Y., Utoguchi N., Matsumoto M. New method for preparing high porosity rapidly salvia soluble compressed tablets using mannitol with camphor, a subliming material, *Int. Pharm.*, **152**, 127-131 (1997).
- 21) Mizumoto T., Tamura T., Kawai H., Kajiyama A., Itai S., Formulation design of an oral, fast-disintegrating dosage form containing taste-masked particles of famotidine, *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 946-950 (2008).
- 22) Mizumoto T., Tamura T., Kawai H., Kajiyama A., Itai S., Formulation design of taste-masked particles, including famotidine, for an oral fast-disintegrating dosage form, *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 530-535 (2008).

- 23) Shu T., Suzuki H., Hironaka K., Ito K., Studied of rapidly disintegrating tablets in oral cavity using co-ground mixture of mannitol with croscopovidone, *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 193-198 (2002).
- 24) Ishikawa T., Mukai B., Shiraishi S., Utoguchi N., Fujii M., Matsumoto M., Watanabe Y., Preparation of rapidly disintegrating tablet using new types of microcrystalline cellulose (PH-M series) and low substituted-hydroxypropylcellulose or spherical sugar granules by direct compression method, *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 134-139 (2001).
- 25) Sugimoto M., Narisawa S., Matsubara K., Yoshino H., Effect of formulated ingredients on rapidly disintegrating oral tablets prepared by the crystalline transition method, *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 175-180 (2006).
- 26) Randale S. A., Dabhi C. S., Tekade A. R., Belgamwar V. S., Gattani S. G. Surana S. J., Rapidly disintegrating tablets containing taste masked metoclopramide hydrochloride prepared by extrusion-preparation method, *Chem. Pharm. Bull.*, **58**, 443-448 (2010).
- 27) Pather S.I., Khankari R.K., Moe, D. V., OraSolv and DuraSolv: Efficient technologies for the production of orally disintegrating tablets, *Drugs Pharm. Sci.*, **126**, 203-216 (2003).
- 28) Society of Powder Technology Japan, "Particle Design and Pharmaceutical Technology", Jiho, Tokyo, 2003, pp.247-251.
- 29) Kondo C., Fukuoka E., Sasaki T., Namiki N., Takano H., Yasumuro O.,



- Yamamoto T., Development of chocolate flavored oral rapidly disintegrating tablets (Chocolets): Optimal conditions in preparing extemporaneous formulation of rebamipide chocolets, *Pharma. Tech. Jpn.*, **67**, 347-355 (2007).
- 30) Mukai J., Tokuyama E., Ishizaka T., Okada S., Uchida T., Inhibitory effect of aroma on the bitterness of branched-chain amino acid solutions, *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 1581-1584 (2007).
- 31) Suzuki H., Onishi H., Takahashi Y., Iwata M., Machida Y., Development of oral acetaminophen chewable tablets with inhibited bitter taste, *Int. J. Pharm.*, **251**, 123-32 (2003).
- 32) Suzuki H., Onishi H., Hisamatsu S., Masuda K., Takahashi Y., Iwata M., Machida Y., Acetaminophen-containing chewable tablets with suppressed bitterness and improved oral feeling, *Int. J. Pharm.*, **278**, 51-61 (2004).
- 33) Mizumoto T., Masuda Y., Yamamoto T., Yonemochi E., Terada K. Formulation design of a novel fast-disintegrating tablet, *Int. J. Pharm.*, **306**, 83-90 (2005).