

服用しやすい製剤に関する研究（第 3 報） — 顆粒剤のフィルムコーティング —

日比野剛*，三宅由子*，松岡敏生*

Development of Formulation Considering the Intake Easiness(Part3) — Film Coating to Granules —

Tsuyoshi HIBINO, Yuko MIYAKE and Toshio MATSUOKA

1. はじめに

高齢社会の急速な進展やセルフメディケーションへの関心の高まりにより，医薬品の服用や健康食品を利用する機会が増加している．そのような状況の中，医薬品に対する服用しやすさが求められている．すなわち，錠剤や顆粒剤などの固形製剤は，服用性，計量性などの特長を考慮して開発された剤形であるが，医薬品の多くには苦味や収斂性など不快な味があり，味を原因として服用を困難にしている場合が多い．そのため，同じ成分，効果，剤形の医薬品であれば，味を改良してより服用しやすく（飲みやすく）改良されたものが望まれている．

本研究では，医薬品を服用しやすくするための方法のうち，錠剤及び顆粒剤の表面に高分子をコーティングし（フィルムコーティングと呼ぶ），固形製剤に配合された薬物の苦味をマスクングする技術について検討している．

前報（第 2 報）¹⁾では，流動層造粒機を使用し，顆粒剤へフィルムコーティングを行うためのコーティング条件の確立を目指して基礎的条件を検討した．その結果，水分散系の腸溶性コーティング剤を使用した場合において，顆粒の付着凝集が発生することなくコーティングできる条件が得られたが，水溶性コーティング剤を使用した場合には，コーティング操作中に粒子の付着凝集が発生するため，コーティング条件を確立するまでには至らなかった．

最終年度となる本年度は，流動層造粒機を使用したワースター法（ボトムスプレー）による顆粒コーティングにおいて，コーティング操作中の顆粒の付着凝集を軽減化する方法を検討し，コーティング条件の確立を図った．次に，顆粒に配合した薬物の苦味マスクングを目的として，コーティング剤に腸溶性コーティング剤と水溶性コーティング剤を混合したものを使用し，顆粒剤へのフィルムコーティングを行った．本報告は，その結果について報告する．

2. 実験方法

2. 1 コーティング用顆粒及びコーティング剤

前報¹⁾に引き続き，コーティング用顆粒として，アセトアミノフェン（Acetaminophen，岩城製薬株式会社製，以下，AAP と略す）を 30%配合した顆粒を押し造粒法（0.7mm スクリーン使用）により調製して使用した．コーティング用顆粒の処方を表 1 に，顆粒の調製方法を図 1 に，顆粒の物性を表 2 に示す．

コーティング剤も前報と同様に，水分散系コーティング剤で腸溶性のメタクリル酸コポリマー LD（EUDRAGIT®L30D55，Röhm GmbH製，以下，オイドラギットと略す），水溶性コーティング剤のヒプロメロース（TC-5，RW及びEグレード，信越化学工業株式会社製，以下，TC-5RWまたはTC-5Eと略す）を使用した．コーティング剤の可塑剤として試薬特級のポリエチレングリコール 6000（以下，PEG 6000と略す）を使用した．

* 医薬品・食品研究課

表 1 コーティング用顆粒の処方

アセトアミノフェン	300 mg
200mesh乳糖	465.5 mg
コーンスターチ	199.5 mg
HPC-L	35 mg
合計	1000 mg
混練時の添加水分量	18 %

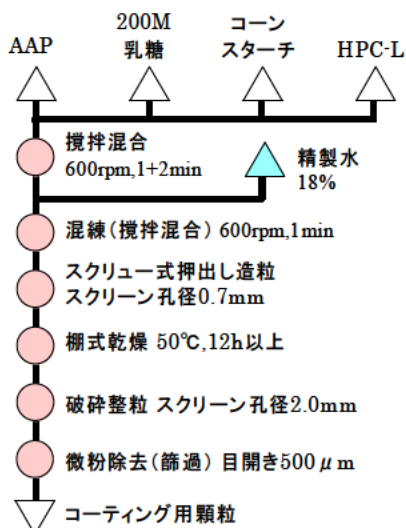


図 1 コーティング用顆粒の調製方法

表 2 コーティング用顆粒の物性

かさ密度(g/cm ³)	ゆるめ	0.60
	かため	0.58
安息角(degree)		36.3
粒度分布(%)	~500μm	0.20
	500~710μm	98.01
	710~1000μm	1.40
	1000μm~	0.39
AAP含量(%)		30.24

2. 2 顆粒コーティング条件の改良

顆粒のコーティングには、流動層造粒機(LAB-1型, 株式会社パウレック)のワースター装置を使用した。図 2 にワースター法 (ボトムスプレー) による顆粒コーティングの概略図を示す。

これまでに検討したコーティング条件では、水溶性コーティング剤 TC-5RW を使用した場合、コーティングの操作中、スプレーしたコーティング剤が乾燥する過程で顆粒表面に粘着性が発生するため、顆粒の付着凝集が発生する問題が生じた。また、コーティング操作の初期段階における、ワースター容器内の顆粒の激しい循環により多量の微粉が発生し、顆粒回収時まで残存した。

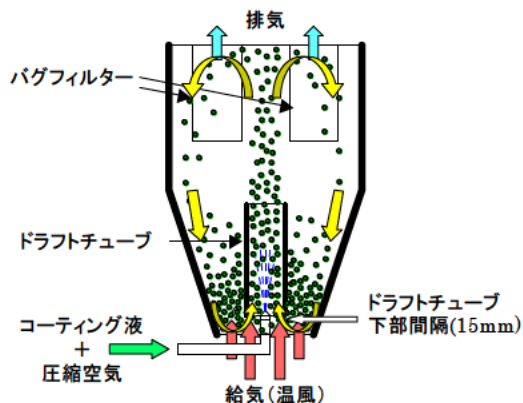


図 2 ワースター法による顆粒コーティングの概略図

表 3 コーティング液の組成

	TC-5	EUDRAGIT
TC-5 RW	70 g	
EUDRAGIT(固形分30%)		333.3 g
PEG 6000 (20%水溶液)		50.0 g
精製水	930 g	616.7 g
合計	1000 g	1000 g

そこで、①コーティング用顆粒には吸水性があること、②コーティングの初期段階では、顆粒表面の一部しか被覆されていないため、顆粒の分離が容易であること、③中盤以降の顆粒表面がある程度被覆された状態では吸水性が少なくなるために付着凝集が発生しやすくなることを考慮して、コーティング操作の初期段階は給気風量を少なくして顆粒を少し湿った状態に保持し、中盤以降は顆粒の分離と乾燥を促進させて付着凝集を抑制するために、給気風量を増加させたコーティング条件を検討した。表 3 にコーティング条件の検討に使用したコーティング液の組成を示す。

2. 3 主薬の苦味マスキングを目的とした顆粒コーティング

前節で決定したコーティング条件を使用して、顆粒に配合した主薬(AAP)の苦味マスキングを目的とした顆粒コーティングを検討した。顆粒の苦味マスキングは、顆粒を口中に含んで 20 秒以上苦味を感じないことを目標とした。AAP の溶出性は、アセトアミノフェン細粒の公的試験法²⁾を参考に溶出試験により 30 分後の AAP 溶出量が 80% 以上であることを目標とした。

コーティング剤は、腸溶性コーティング剤オイドラギット L30D55 に水溶性コーティング剤 TC-5E を混合したものを調製し、水に溶解しない

表 4 コーティング液の組成 (オイドラギット : TC-5E 混合)

	EUDRAGIT : TC-5 混合比率				
	1:1	2:1	3:1	4:1	8:1
EUDRAGIT(固形分30%)	333.3 g	444.4 g	500.0 g	533.3 g	592.6 g
TC-5 E (10%水溶液)	1000.0 g	666.7 g	500.0 g	400.0 g	222.2 g
PEG 6000 (20%水溶液)	100.0 g	100.0 g	100.0 g	100.0 g	100.0 g
精製水	566.7 g	788.9 g	900.0 g	966.7 g	1085.2 g
合計	2000 g	2000 g	2000 g	2000 g	2000 g

腸溶性皮膜に水溶性の部分が付与することによりコーティング皮膜からの薬物の溶出性を調節する方法を検討した。オイドラギットと TC-5E との混合比率は固形分換算で 1:1~8:1, 濃度はコーティング効率を考慮して PEG 6000 を含めて固形分 11%, コーティング量 (スプレー量) は顆粒に対し, 固形分 22% (可塑剤の PEG 6000 を含む) とした。

使用したコーティング液の組成を表 4 に示す。コーティング液は 150 μ m のふるいを通したオイドラギットに所定量の精製水を加えた後, TC-5E の 10%水溶液及び PEG 6000 の 20%水溶液を添加する方法で調製した。なお, TC-5RW を使用するとコーティング液がとろみを帯びた状態になるため, 今回は低粘度品の TC-5E を使用した。また, TC-5 (RW 及び E) の 10%水溶液にオイドラギットを添加する方法では, オイドラギットの分散性が破壊され凝集, 沈殿が発生した。

2. 4 顆粒の評価

顆粒のコーティング性は, コーティング操作中の観察とコーティング後の粒度分布測定により評価した。

また, 自動溶出試験機を使用して, 溶出試験を行い AAP の溶出性を評価した。溶出試験の条件はアセトアミノフェン細粒の試験方法²⁾を参考にし, 顆粒 1g, 試験液に精製水 900mL, パドル回転数 100rpm, 吸光度測定法による定量(測定波長 243nm)とした。

コーティングした顆粒は, 溶出試験の結果より 3 種類を選択し, 苦味マスキング性の官能試験を行った。味覚に異常がない成人 6 名 (男性 4 名, 女性 2 名) を被験者として, 顆粒 0.5g を口中に含み, AAP の苦味を感じるまでの時間を苦味マスキング時間として申告させた。それぞれ 2 回ずつ試験を行い, 平均値を求めた。

3. 結果と考察

3. 1 顆粒コーティング条件の改良

改良したコーティング条件を表 5 に示す。

コーティング条件は顆粒仕込量, 給気温度, ドラフトチューブ下部間隔など基本的に前報と同じであるが, 給気風量は顆粒が付着凝集し始める時点 (顆粒に対し固形分 2%程度をスプレーした時点) に 40m³/h から 50m³/h に増加させた。また, スプレー空気圧はコーティング開始時には顆粒の循環を乱さない圧力であり, かつスプレー液滴を大きめにし顆粒を湿らすように 0.1MPa とし, 給気風量を増加させた時点からスプレー液滴を小さく, かつ顆粒の循環を乱さない 0.2MPa に上昇させた。なお, スプレーキャップの先端部の傷を修理したところ, スプレー用の圧縮空気の流量が前報の条件 (ノズル開度 1.5, スプレー空気圧 0.1~0.2MPa, 空気流量 23~33m³/h) と異なったため, ノズル開度 1 に変更して流量を調整した。また, 前報で検討した, ノズル開度 5 に設定したコーティング条件は, ドラフトチューブ内側へのコーティング剤の付着が激しく, 付着物の剥離による障害が発生したため, コーティング条件から除外した。

表 6 に TC-5RW を 10%コーティングした顆粒の粒度分布を示す。コーティング条件を改良したことにより, TC-5RW を 10%コーティングした場合でも, 顆粒の付着凝集はごく少量に抑制された。また, コーティング初期にドラフトチューブの先端に多量に付着する微粉を, 中盤以降ではごく少量に抑制することもできた。このことは, コーティング初期の段階に顆粒を少し湿り気味の状態にすることにより, ワースター容器内の循環により発生した微粉を取り込みながらコーティングが進行したことを示している。

オイドラギットについても同じ条件で顆粒コーティングを行ったところ, 付着凝集が少し認めら

れたが、TC-5RW と同様に微粉の量を少なくすることができた。表 6 にオイドラギットを 10%コーティングした顆粒の粒度分布を示す。

図 3 に改良した条件によりオイドラギット及び TC-5RW をコーティングした顆粒の溶出試験の結果を示す。それぞれのコーティング剤は、顆粒対し固形分 10%及び 20%をコーティングした。溶出試験の結果より、水溶性の TC-5RW 単独 10%では試験開始 2 分後に AAP の 80%以上が溶出するため、苦味マスキング効果は得られないことがわかった。また、20%コーティングした場合においても、試験開始 2 分後に AAP が 30%以上溶出し、苦味マスキング効果は期待できないと思われた。オイドラギット 10%では、前報で検討した条件でコーティングした顆粒に比較して、AAP の溶出がさらに抑制されており、円柱状の顆粒に対して十分な皮膜が形成されたことが示されたが、試験開始 60 分後においても AAP は 50%程度しか溶出しなかった。20%コーティングした場合には、さらに溶出が抑制された。これらの結果から、TC-5RW 及びオイドラギット単独では苦味マスキングした顆粒を得ることは困難であることがわかった。

以上の結果より、改良したコーティング条件を顆粒用コーティング条件に決定した。このコーティング条件を使用して、苦味マスキングのためのコーティング剤の検討を行うこととした。

表 5 改良した顆粒コーティング条件

顆粒仕込量	700 g
給気温度	65 °C
給気風量	40 → 50 m ³ /h
スプレー液速度	6 ~ 8 g/min
スプレー空気圧	0.1 → 0.2 MPa
(空気流量)	20 → 33 L/min
スプレーノズル径	1 mmΦ
スプレーノズル開度	1
ドラフトチューブ	15 mm
下部間隔	

表 6 コーティングした顆粒の粒度分布測定結果

	TC-5	EUDRAGIT
粒度分布(%)		
~500µm	0.20	0.20
500~710µm	96.63	87.18
710~1000µm	2.98	9.47
1000µm~	0.19	3.15
AAP含量(%)	27.34	27.20

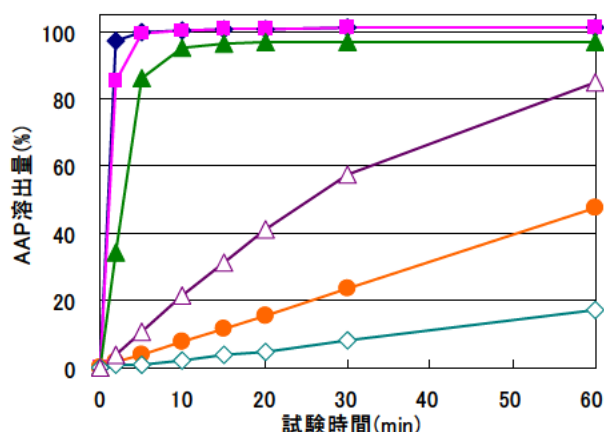


図3 コーティングした顆粒の溶出試験結果(n=3)

- ◆ : コーティング用顆粒,
- : TC-5RW 10%, ▲ : TC-5RW 20%,
- : EUDRAGIT 10%, ◇ : EUDRAGIT 20%,
- ▲ : EUDRAGIT 10% (改良前の条件)

3. 2 苦味マスキングを目的とした顆粒コーティング

前節で決定した顆粒のコーティング条件を使用して、オイドラギットと TC-5E を混合したコーティング剤による主薬(AAP)の苦味マスキングを試みた。前節の結果および顆粒が円柱状であることを考慮して、コーティング量は多めに設定し、顆粒に対し固形分 22%とした。

表 4 に示した組成のコーティング剤による顆粒のコーティング性はいずれも良好であり、22%分コーティングしたにも拘わらず、顆粒の付着凝集はほとんど認められなかった。代表として、図 4 にオイドラギット:TC-5 の混合比率 1:2 でコーティングした顆粒の写真を示す。また、表 7 にコーティングした顆粒の粒度分布と AAP 定量値を示す。なお、粒度分布は 500µm 以下の顆粒を除去して測定しているが、それらの量は別途測定したところ顆粒全体の 0.5~1.5%程度の少量であった。



図 4 コーティングした顆粒の写真
EUDRAGIT:TC-5=2:1 コーティング量 22%

表 7 コーティングした顆粒の粒度分布測定結果

	コーティング用顆粒	EUDRAGIT:TC-5 コーティング顆粒					
		1:1	2:1	3:1	4:1	8:1	
粒度分布(%)	~500 μ m	0.20	0.00	0.40	0.00	0.20	0.20
	500~710 μ m	98.01	98.42	95.27	97.42	98.22	97.62
	710~1000 μ m	1.40	1.58	3.55	2.19	1.19	1.99
	1000 μ m~	0.39	0.00	0.78	0.39	0.39	0.19
AAP含量(%)		30.24	24.70	24.84	24.73	24.78	24.82

顆粒の溶出試験の結果を図 5 に示す。溶出試験の結果より、コーティング皮膜中の水不溶性成分であるオイドラギットの比率増加に従い、AAP の溶出量が抑制される傾向を示した。オイドラギットと TC-5E の混合比率が 1:1~3:1 の範囲では、溶出試験開始 30 分後に主薬が 95%以上溶出し、60 分後には AAP はほぼ 100%溶出して目標は達成された。一方、4:1 及び 8:1 の比率では、試験開始 30 分後の AAP 溶出量 80%以上とした目標に達することができず、試験開始 60 分後においても 90%程度しか AAP が溶出しなかった。

苦味マスキング性は、溶出試験機で最初にサンプリングを行う試験開始 2 分後の AAP 溶出量により評価した。なお、顆粒の苦味マスキングでは、溶出試験初期の AAP 溶出量をできるだけ低く抑制する必要がある。図 5 に示した溶出試験結果より、コーティング用顆粒では 95%以上の AAP が溶出するのに対し、コーティングした顆粒では顆粒中に含まれる AAP の溶出量は 20%程度までに抑制された。コーティング剤の組成は、AAP の溶出量が 20%以下となる、オイドラギットと TC-5E の混合比率 2:1 及び 3:1 が良好と考えられた。

苦味マスキング性の官能試験の結果を図 6 に示す。官能試験は、コーティング用顆粒を対象として、溶出試験の結果よりオイドラギットと TC-5E の比率 1:1, 2:1, 4:1 の 3 種類の顆粒を選択し、試験を行った。苦味マスキング時間は被験者によるバラツキが大きかったが、平均値に対して極めて長い苦味マスキング時間を示した被験者のデータは除外した。対照としたコーティング用顆粒では、口中で苦味を感じるまでの時間が約 6 秒であるのに対して、コーティングした顆粒では 15 秒程度まで延長されているが、目標値の 20 秒に達しなかった。顆粒剤の場合、口に含んだ顆粒のうち 1 粒でもコーティング皮膜が薄い顆粒が存在すれば、その顆粒からの少量の薬物の溶出により苦

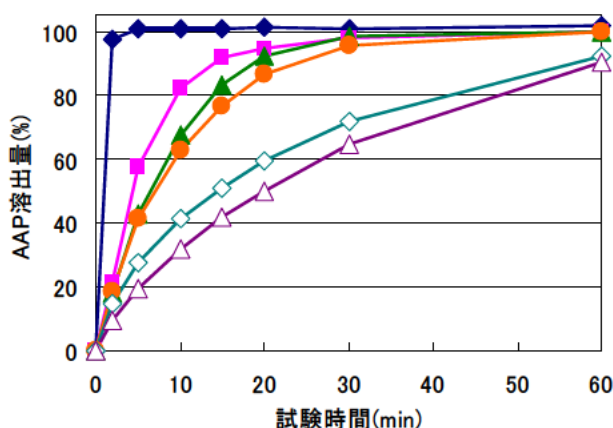


図 5 コーティングした顆粒の溶出試験結果 (n=3)

- ◆ : コーティング用顆粒,
- : EUD:TC-5=1:1 20%, ▲ : EUD:TC-5=2:1 20%,
- : EUD:TC-5=3:1 20%, ◇ : EUD:TC-5=4:1 20%,
- △ : EUD:TC-5=8:1 20%

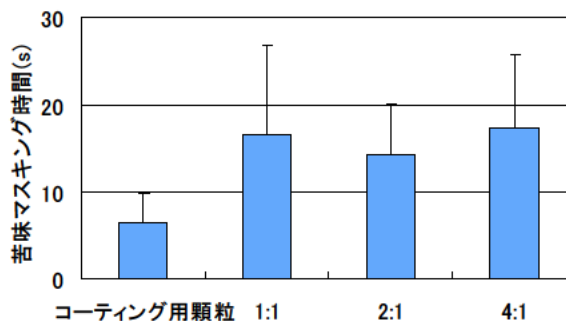


図 6 コーティングした顆粒の官能試験結果

味の感知となり得る。また、円柱状の顆粒の場合は、顆粒端部のコーティング皮膜が薄くなりやすいため、その部分から溶出が起こる。これらの要因から、官能試験で苦味マスキング性の目標の 20 秒に達することができなかつたと考えられた。

製剤の味のマスキング性の基準設定について、経口剤の不快感のマスキングは服用後 20~30 秒間その味を感じなければ実用上問題がない³⁾、溶出試験開始 1 分後の溶出率 10%以下であればマスキングできたとする⁴⁾などの文献がある。苦味マスキング性の目標の 20 秒を達することは

きなかったが、溶出試験の結果から溶出試験 2 分後における AAP の溶出量は 20%程度と低く抑えられている。口中に溶出している AAP の量は少量であり、苦味はそれほど強くないと考えられる。苦味を軽減するための矯味剤などを併用すれば、顆粒剤の苦味のマスクングは可能と考えられる。あるいは、コーティング用顆粒を表面の滑らかな球形に加工できれば、均一な厚さのコーティング皮膜が形成できると考えられ、球形顆粒へのコーティングにより苦味マスクングが可能になると推察される。矯味剤の使用、球形顆粒へのコーティングについては、今後の検討課題としたい。

4. まとめ

フィルムコーティングにより、顆粒剤に含まれる薬物の苦味をマスクングし、服用しやすくすることを目的として、流動層造粒機を使用したワスター法による顆粒のコーティング条件を検討した。コーティング初期の段階では、顆粒を湿り気味の状態にして激しい顆粒の循環により発生する微粉を取り込みながらコーティングを進行させ、中盤以降ではコーティング剤の粘着性による付着凝集を抑制するため、給気風量を増加させて顆粒を分離させる条件に改良し、コーティング条件を確立した。

確立したコーティング条件、腸溶性コーティング剤オイドラギットと水溶性コーティング剤 TC-5E の混合剤を使用して、顆粒の苦味マスクングを検討した。コーティングした顆粒の溶出試験

の評価結果より、オイドラギットと TC-5E の混合比率 1:1~3:1 の範囲において、試験開始 2 分後の AAP 溶出量を 20%程度まで抑制できるとともに、試験開始 30 分後の AAP 溶出量は 95%以上の溶出量が得られた。コーティング剤の組成としては、オイドラギットと TC-5E の混合比率 2:1 及び 3:1 が良好と考えられた。

コーティングした顆粒の口中での苦味マスクング時間は 15 秒程度であり、目標とした 20 秒以上は達成できなかった。目標とする苦味マスクング性を達成するには、矯味剤の併用、球形顆粒へのコーティングなどの改良が必要と考えられた。

参考文献

- 1) 日比野剛ほか：“服用しやすい製剤に関する研究（第 2 報）”。科学技術振興センター工業研究部研究報告書，32，p101-107（2000）
- 2) 医薬審発第 1259 号（平成 13 年 8 月 10 日）：“医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）等について”。
- 3) 川島嘉明編：“粒子設計と製剤技術”。じほう。p121-128(1993)
- 4) 粉体工学会製剤と粒子設計部会編：“すぐに役立つ粒子設計・加工技術”。じほう。P266-270（2003）

（本研究は法人県民税の超過課税を財源としています）