

天然物由来成分を主薬とする製剤の処方設計に関する研究（第1報） 服用しやすいウコン製品の開発

長谷川正樹*, 日比野剛*, 谷口洋子*, 三宅由子*

Studies on Formulation of Solid Dosage Forms Containing Natural Materials as Main Ingredients (Part 1)

Development of a Turmeric Solid Dosage Form having Improved Taste for Easily Intake

Masaki HASEGAWA, Tsuyoshi HIBINO, Yoko TANIGUCHI and Yuko MIYAKE

1. はじめに

ウコン類は医薬品として肝臓炎，胆道炎等の利胆薬や芳香性健胃薬などに用いられ，また古来より漢方薬的な民間薬として重用されてきた。服用方法として，すりおろして内服する方法があり，この方法は有効成分がほとんど損なわれることなく最も好ましい方法であるといわれている。また，乾燥後，粉末化して水やお茶で服用する方法もとられている。しかしながら，ウコン類は特有の苦味や渋み，しびれ感を示すことから，その有用性を認識，理解されながらも服用が困難なため，敬遠されることが多く，味及び服用性の良い製品が求められている。

そのため，これまでに苦味等の除去方法が種々提案されている。具体例として，ウコン類粉末に適当な増量剤，結合剤を添加して造粒し，固い顆粒状で提供する方法，ウコン類の苦味成分を発酵により除去する方法¹⁾，アルコールに浸漬する方法，有機溶媒で抽出し苦味を除去する方法²⁾等が提案されている。しかし，固い顆粒状にして提供する方法には服用後，口中に残留した場合，有効成分である精油成分の溶解による苦味やしびれ感の発現，固さによる口中での違和感，顆粒が崩壊しにくいなどの問題点があった。また，発酵やアルコール浸漬，溶媒抽出する方法では，精油成分

を含まなかったり，主成分のクルクミン以外の精油成分がほとんど失われてしまうなどの問題があった。

そこで本研究は，服用しやすい医薬品製剤に関する研究の一環として，上記の問題を解決し，精油成分の有効性を失うことなく，苦味を軽減したウコン製剤の試作を目的として実施した。ウコンの苦味の軽減方法及び苦味を軽減した製剤の製造方法を検討することにより，苦味を軽減した服用しやすいウコン製剤を試作することができたので，その結果を報告する。

2. 苦味軽減方法の検討³⁾

2. 1 原料

(有) 沖縄長生薬草本社製秋ウコン末及び春ウコン末を使用した。表1に原料の粒度分布測定結果について，粒子径の積算分布における10%径，50%径及び90%径を示す。走査型電子顕微鏡により粒子を観察した結果，秋ウコンは不定形を示すのに対し，春ウコンは規則的な球形を示した。

表1 ウコン末の粒子径(μm)

	10%径	50%径	90%径
秋ウコン	19.5	46.1	80.0
春ウコン	13.1	31.1	58.4

2. 2 実験方法

ウコン粉末を口に含んだ際に，やや時間をおい

* 医薬品研究グループ

て苦味が感じられたことから、製剤化にあたり、苦味抑制と持続的甘味性の付与が必要であると判断した。そこで、苦味の軽減を目的として酸、ベネコート（酵素分解レシチン製剤）及びココア末の3種を添加し、錠剤粉碎器を使用した湿式造粒法により細粒を調製し、味覚試験により味を評価した。

次に、懸濁液中における pH と苦味との関係を検討した。まず、0.1mol/L リン酸二ナトリウム 12 水塩（以下リン酸ナトリウムと略す）水溶液及び 0.1mol/L クエン酸 1 水和物（以下クエン酸と略す）水溶液を混合し pH=4～9 の緩衝液を調製した。それぞれの緩衝液 10mL にウコン末 100mg を添加し振とうした後、味を比較した。併せて静置後の懸濁液の外観観察を行った。さらに、少量の甘味剤を添加して混合し、苦味の抑制効果を検討した。

続いて、固形製剤化のため、苦味を軽減できる量の緩衝剤を粉末添加して造粒し、その苦味軽減効果を検証した。

2. 3 結果と考察

苦味の軽減を目的として酸、ベネコート及びココア末を添加した結果、酸の添加により苦味が増強されることがわかった。ベネコートは苦味軽減効果を示したが本質的に水に不溶性であり、造粒時に均一に混合することが困難で再現性に乏しいことがわかった。また、油臭のため味覚等においても不快感を示した。一方、ココア末は水への親和性が高いため口中で滑らかな感触を示し、かなりの苦味軽減効果を示した。

次に、表 2～4 に緩衝液の pH と苦味との関係を示す。懸濁液中における pH と苦味との関係を検討した結果、pH が高くなるほど苦味が減弱し、8.0 以上では苦味がほとんど消失することが判明した。そこで、pH=8.5 に調製した緩衝液を順次希釈し、緩衝液濃度と苦味との関係を調査したところ、100 倍すなわち 1/1000mol/L の濃度に希釈しても苦味、しびれ感が隠蔽されることがわかった。また、液性の観察を行った結果、上層部の透明感が強いものは沈殿物の色が薄く、苦味の強さ

表 2 秋ウコンの pH と苦味との関係

	水	pH					
		4	5	6	7	8	9
苦味度合	++	+++	+++	+++	++	—	—
液上層	やや濁り	透明感	透明感	透明感	透明感	濁り	濁り
沈殿物	褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色	褐色	濃褐色	濃褐色
苦味度合 : +++	耐えられない苦味						
++	強い苦味						
+	やや苦味						
—	ほとんど苦味を感じない						
液上層 :	味覚検査の後、静置したとき2層に分離した上層の外観的観察						
沈殿物 :	味覚検査の後、静置したとき下層に沈殿した層の外観的観察						

表 3 春ウコンの pH と苦味との関係

	水	pH					
		4	5	6	7	8	9
苦味度合	++	+++	+++	+++	+	—	—
液上層	やや濁り	透明感	透明感	透明感	透明感	濁り	濁り
沈殿物	褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色	褐色	濃褐色	濃褐色

表 4 秋ウコンの緩衝液濃度と苦味との関係

	水	希釈倍率			
		10	50	100	200
苦味度合	++	—	—	—	+
液上層	やや濁り	濁り	濁り	濁り	濁り
沈殿物	褐色	濃褐色	濃褐色	濃褐色	褐色

と正の相関を示すものであった。これは pH が低い領域では苦味の原因と考えられる精油成分が溶解しているためと推察された。沈殿物の色相についても同様に考えられた。食品としての安全性を考慮すると pH=8.5 が上限と考えられ、これを試作の目安とした。懸濁状態における緩衝液の効果を再度確認したところ、ウコン末 1g に対し、リン酸ナトリウム 117mg とクエン酸 0.167mg の添加で苦味が隠蔽できることがわかった。また、春ウコンに対しては 50%の増量が望ましいことがわかった。

甘味剤の添加による効果を検討したところ、キシリトール、マンニトール及びエリスリトールでは有効性は認められなかった。甘味の強いアスパルテームを添加したところ、少量で長時間にわたり甘味が持続し、緩衝剤との共存により苦味を抑制する効果があることがわかった。

緩衝剤を粉末添加し造粒した顆粒の味覚を試験した結果、懸濁液における状態に比べて苦味軽減効果は不十分であった。この原因として、粉末添加した緩衝剤の混合性が不十分であり、また造粒物の乾燥時に緩衝剤の成分が偏析することが考えられた。対策として、緩衝剤を溶液添加して造粒、乾燥することが有効と考え、リン酸ナトリウム 35g とクエン酸 0.05g を水に溶解し 300mL に調製した濃厚緩衝液を添加して造粒を行った。その結果、ウコン末 70g に対し緩衝液 35mL で造粒可能であり、粉末添加に比べて味覚もさらに良好な顆粒を得ることができた。

以上の結果から、ウコン末の苦味を軽減する方法を確立することができた。

3. ウコンチュアブル顆粒の試作

3. 1 実験方法

ウコン末の苦味軽減方法の検討結果を基に、まず少量で造粒し、口中で官能性良好な顆粒の試作を行った。すなわち、ウコン末 7g を錠剤粉砕器に秤取り、緩衝液 3.5mL を添加して攪拌し造粒した。その後、甘味付与のためアスパルテーム 0.5g 及びココア末 1.68g を添加して混合した。さらに、水 2mL を添加し再度攪拌して造粒した後、乾燥器中 55℃で 4 時間乾燥し顆粒を調製した。なお、これ以降、ウコン末は秋ウコン末を使用し実験を行った。

続いて、錠剤粉砕器を使用した小スケールでの試作条件をもとに、流動層造粒機を使用してキログラムスケールでウコン顆粒を試作し、苦味軽減効果を検証した。流動層造粒法による顆粒の製造工程を図 1 に示す。

3. 2 結果と考察

小スケールで顆粒を調製した結果、官能性良好なウコン顆粒を得ることができた。

キログラムスケールの試作においてもウコン含量 70%の甘みのある顆粒を製造することができた。流動層造粒法により、予めウコン末粒子に緩衝液を噴霧した結果、小スケールでの試作以上に苦味軽減効果を得ることができた。本製品は官能性が良好であり、口腔内で咀嚼して服用することも可能であったことから、本顆粒を「ウコンチュアブル顆粒」と称することを提案したい。

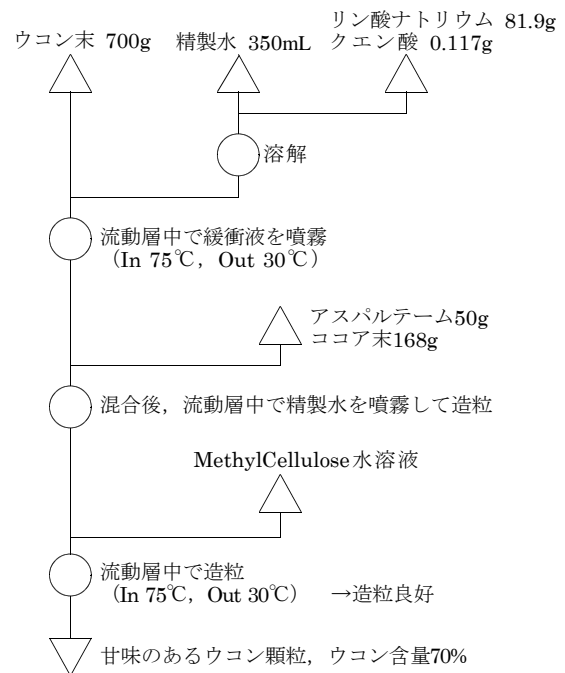


図 1 流動層法によるウコン顆粒の製造方法

4. 食品用口腔内速崩壊錠の試作

4. 1 実験方法

ウコン末を成分とした速崩壊錠を試作する目的で、食品用口腔内速崩壊錠の組成と製造条件について検討した。ここでは、口腔内速崩壊錠組成⁴⁾の組成、製造条件を参考にし、ウコン末を含有しないプラセボ錠について検討した。なお、食品用口腔内速崩壊錠は錠剤硬度 40N 以上、崩壊時間 3 分以内を目標とした。

ウコン末は医薬品ではないため、口腔内速崩壊錠組成で使用した医薬品用崩壊剤のカルメロースを使用できないことから、デンプン類の添加を検討した。デンプンサンプルは通常に入手しやすいことを条件にコメ、トウモロコシ、バレイショ、モチゴメ及びコムギの5種類を選定した。これら5種類のデンプンは、それぞれアミロースやアミロペクチンを主成分としながらも、形状や大きさ、糊化温度及び膨潤力を異にする。したがって、造粒条件により崩壊性が異なると考えられる。

乳糖にデンプンを加えて錠剤粉碎器で混合し、5%アラビアゴム水溶液を添加して練合後、乾燥機中65℃で乾燥した。乾燥品は目開き850 μ mのふるいを使用して整粒し、ハンドプレスを使用して加圧力20kNで直径8mm、200mg/錠の平型錠に成形した。得られた錠剤は精製水中における静置崩壊時間を測定した。

次に、崩壊促進のため、錠剤組成中へのマンニトールの添加を検討した。すなわち、乳糖/デンプン組成(L/S)中の乳糖を一部マンニトールで置換した。乳糖/デンプン組成(L/S)及びマンニトール添加組成(L/S/M)それぞれについて造粒し、錠剤に成形した。得られた錠剤は崩壊時間を測定し、マンニトール添加の効果を検証した。なお、デンプンの老化現象と崩壊の関係を観察する目的で顆粒の乾燥温度を60、70、85℃の3水準とした。また、デンプンはバレイショデンプンを使用した。マンニトールの添加効果を検討した錠剤の組成を表5に示す。

さらに、上記で得た組成と乾燥温度から最も崩壊性の良好なものについて、加圧力と崩壊時間との関係を調査した。

4. 2 結果と考察

5種類のデンプンを添加した錠剤の静置崩壊時間の測定結果を表6に示す。コメデンプン及びモチゴメデンプンの崩壊時間はきわめて長く、30分経過してもほとんど原型を留めていた。これらは高い膨潤力を示すものの、湿式法で処理したときにはその効果を発揮しないことがわかった。この原因は乾燥中のデンプン老化によるものと推察された。表6の結果より、速やかな崩壊時間を示したバレイショデンプンを崩壊剤として採用することとした。

マンニトールを添加した錠剤の崩壊時間の測定

結果を表7に示す。マンニトールの添加により各乾燥温度における崩壊時間は2分程度短縮した。85℃で顆粒を乾燥した滋養剤は、乳糖/デンプン組成(L/S)及びマンニトール添加組成(L/S/M)のいずれにおいても、60℃及び70℃で顆粒を乾燥した錠剤より崩壊時間が延長した。崩壊時間延長の原因はデンプン老化のためと考えられた。なお、医薬品用崩壊剤として市販されているPCS(部分 α 化デンプン)及びECG505(CMCカルシウム)を添加して錠剤を成形し、崩壊時間を測定したところ、いずれも10分程度の崩壊時間を示し、湿式造粒添加には不適であった。

表7より、マンニトールを添加し、70℃で顆粒を乾燥した錠剤が崩壊時間が最も短かった。この条件について、錠剤を4段階の加圧力で成形し、加圧力と崩壊時間の関係を調査した結果を表8に示す。表8より、崩壊時間に対する加圧力の大きな影響は認められなかった。

表5 崩壊促進のためマンニトール添加を検討した錠剤の組成

	L/S	L/S/M
450mesh乳糖 (mg)	137	39
バレイショデンプン (mg)	60	60
マンニトール (mg)	—	98
アラビアゴム (mg)	3	3
合計 (mg/Tablet)	200	200

表6 乳糖/デンプン錠の静置崩壊時間

	静置崩壊時間 (min)
コメ	>30
トウモロコシ	15
バレイショ	10
モチゴメ	>30
コムギ	15

表7 崩壊促進のためマンニトール添加を検討した錠剤の乾燥温度と崩壊時間

	60℃	70℃	85℃
L/S	3m53s~	4m26s~	4m40s~
	4m18s	4m35s	5m40s
L/S/M	2m06s~	1m56s~	2m25s~
	2m08s	1m58s	2m38s

表 8 成形圧力と崩壊時間との関係

	成形圧力(kN)			
	6	10	15	20
	3.12~	2.89~	2.88~	2.83~
錠厚(mm)	3.14	3.05	2.95	2.87
硬度(N)	20.4	31.0	48.4	60.4
	1m16s~	1m16s~	1m25s~	2m01s~
崩壊時間	1m43s	1m25s	1m26s	2m02s

以上、錠剤硬度 40N 以上、崩壊時間 3 分以内の食品用口腔内速崩壊錠を得ることができた。得られた錠剤の組成と製造条件を以下に示す。

微細化した主成分を乳糖/マンニトール/バレイショ/デンプン混合物に加えて、5%アラビアゴム水溶液を結合剤として練合する。70℃で乾燥後、整粒し、錠剤に成形する。なお、主成分の量に応じて乳糖の添加量を調整する。主成分の添加量は10%以下であれば、おおむねプラセボと同等の崩壊時間が得られる。

ここでは、ウコン製品の試作を目的として検討したが、ウコンの場合、1日の服用量が3~10gと多く、また食品であるため使用できる崩壊剤が限定される。そのため、ウコンを多量に含有する錠剤組成を考えた場合、乳糖及びマンニトールの置換だけでは崩壊時間3分以内の目標を達成することは難しいと判断された。また、速崩壊性を優先してウコン含量を少なくした場合、1回に摂取する錠数が多くなることから実用的な速崩壊製品とすることはできないと判断した。

5. ウコンチュアブル錠の試作

5.1 実験方法

ウコン末は健康食品であり、崩壊時間の規定などが適用されることはないが、服用後は体内において30分以内に崩壊することが必要である。ここでは「口腔内で咀嚼できる官能性を有し、30分以内に崩壊する固形の製品」としてチュアブル錠の試作を目標とした。

ウコン末は流動層造粒機により緩衝液を噴霧して調製した緩衝化ウコン粉末を40%使用した。また、賦形剤は食品用口腔内速崩壊錠組成(乳糖/マンニトール/バレイショ/デンプン)を使用した。5%アラビアゴム水溶液を結合剤として攪拌造粒機で練合し、65℃で乾燥後、目開き850µmのふるいを使用して整粒し打錠用顆粒を得た。得られ

た顆粒はハンドプレスにより直径8mm、200mg/錠の平型錠に成形し、崩壊時間を測定した。試作を検討した錠剤の組成を表9に示す。

5.2 結果と考察

錠剤の崩壊時間の測定結果を表10に示す。3組成ともに30分以内の崩壊時間を示し、硬度も30N以上を示したことから、目的に沿った錠剤を得ることができた。このうちNo.2の組成が最も高い硬度を示した。加圧力6kNでは崩壊時間にかかなりのバラツキを示したが、10kN以上ではそれぞれ崩壊時間のバラツキは小さくなった。また、得られた錠剤の味覚試験を行ったところ、口中で苦味を感じることなく咀嚼することができた。

以上の結果から、「口腔内で咀嚼できる官能性を有し、30分以内に崩壊する固形の製品」として、ウコンチュアブル錠を試作することができた。

表 9 ウコンチュアブル錠の組成

	No.1	No.2	No.3
緩衝化ウコン末 (mg)	80	80	80
450mesh乳糖 (mg)	15.36	36.96	—
マンニトール (mg)	41.60	20	56.96
バレイショ/デンプン (mg)	60	60	60
アラビアゴム (mg)	3.04	3.04	3.04
合計 (mg/Tablet)	200	200	200

表 10 チュアブル錠の成形圧力と崩壊時間との関係

成形圧力	No.1	No.2	No.3
6kN	9m01s~	4m37s~	6m50s~
	13m29s	10m15s	7m20s
10kN	7m50s~	7m00s~	7m31s~
	7m59s	7m20s	7m40s
20kN	16m	17m	18m
30kN	21m		
錠剤硬度(N)			
20kN	27~34	33~36	29~30

6. まとめ

服用しやすい医薬品製剤に関する研究の一環として、精油成分の有効性を失うことなく、苦味を軽減したウコン製剤の試作を目的として本研究を実施した。

本研究により以下の結果が得られた。

(1) ウコンの苦味軽減化方法を検討した結果、ウコンの苦味は液性に依存することがわかった。すなわち、緩衝剤により pH を 8.0 ~ 8.5 付近に調整することにより、苦味を隠蔽できることがわかった。また、秋ウコン末 1g に対し、緩衝剤としてリン酸二ナトリウム 12 水塩 117mg、クエン酸 1 水和物 0.167mg を添加することにより苦味を隠蔽できることがわかった。

(2) リン酸二ナトリウム 12 水塩とクエン酸 1 水和物を溶解した濃厚緩衝液を使用し、攪拌造粒法又は流動層造粒法により造粒する方法により、苦味を軽減化したウコン顆粒を調製する方法を確立した。

(3) 流動層造粒機を使用し、ウコン末の苦味軽減化を行い、ココア末及びアスパルテームを添加して造粒する方法により、ウコン含量 70%の甘みのある顆粒を試作することができた。これをウコンチュアブル顆粒とした。

(4) 乳糖、バレイショデンプン及びマンニトールを成分とする食品用口腔内速崩壊錠を得ることができた。ただし、ウコン末のように錠剤中に多量に配合させる必要がある場合には適用が難しいと

判断された。

(5) 苦味の軽減化法及び食品用口腔内速崩壊錠組成を使用し、「口腔内で咀嚼できる官能性を有し、30 分以内に崩壊する固形の製品」を試作した。目的とする錠剤を得ることができ、これをウコンチュアブル錠とした。

参考文献

- 1) 高梨利夫：“ウコンの苦味除去抑制方法”。特開平 10-84908 (1998)
- 2) 片桐幹之ほか：“ウコンの苦味成分を減少させる方法及び苦味成分が減少されたウコン製品”。特開平 2000-228966 (2000)
- 3) 長谷川正樹ほか：“経口用ウコン類組成物”。特開 2004-75594 (2004)
- 4) 三宅由子ほか：“汎用性手法による口腔内速崩壊錠の処方設計に関する研究”。日本薬学会第 125 年会要旨集 2, p131 (2005)

(本研究は法人県民税の超過課税を財源としています)