

## 服用しやすい製剤に関する研究（第 4 報）

### —フィルムコーティングによる錠剤の苦味マスキング—

三宅由子\*, 日比野剛\*, 松岡敏生\*

#### Development of Formulation Considering the Intake Easiness (Part4)

#### — Film Coating to Tablets for Taste Masking —

Yuko MIYAKE, Tsuyoshi HIBINO and Toshio MATSUOKA

### 1. はじめに

高齢社会の進展に伴う医療行為の増加やセルフメディケーションへの関心の高まりにより、医薬品や健康食品を利用する機会が増加している。しかしながら、医薬品の多くには苦味や収斂性等の不快な味があり、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）したものが望まれるようになってきている<sup>1)</sup>。

服用しやすい製剤に関する研究事業では、固形製剤に配合された薬物の苦味マスキングを目的として、錠剤及び顆粒剤へのフィルムコーティング技術について検討している。苦味マスキング能を高めるためには、コーティング量を多くするか、水に溶解しにくいコーティング剤を使用することになるが、コーティングが強固になりすぎると薬物の溶出が遅延するおそれがあり、苦味マスキング性と適切な溶出性との両立が求められる。顆粒剤へのフィルムコーティング技術については、第 2 報において流動層造粒機を用いた基礎的コーティング条件の検討結果を、第 3 報においてコーティング液の組成が薬物の苦味マスキング性と溶出性に与える影響についての検討結果を報告した。

本報告では、水溶性及び腸溶性のコーティング剤を用いて錠剤のフィルムコーティングを行い、コーティング液の組成が薬物の苦味マスキング性と溶出

性に与える影響について検討したので、その結果を報告する。

### 2. 実験方法

#### 2. 1 材料

コーティング用錠剤に配合するモデル薬物として、アセトアミノフェン (Acetaminophen, 岩城製薬, 以下 AAP と略す) を使用した。AAP は解熱鎮痛剤等に汎用され、水溶性で苦味があり、紫外可視分光光度計で定量できることから選定した<sup>2)</sup>。

コーティング用錠剤の賦形剤として、200 mesh 乳糖 (DMV-Fonterra Excipients), コーンスターチ (日本食品加工), 結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L, 日本曹達), 崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC LH-21, 信越化学工業), 滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム (Mallinckrodt, 以下 Mg-St と略す) を使用した。

コーティング剤は水溶性のヒプロメロース (TC-5 RW, 信越化学工業) 及び腸溶性のメタクリル酸コポリマーLD (EUDRAGIT® L30D-55, Röhm, 以下 EUD 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 と略す) を使用した。

#### 2. 2 コーティング用錠剤の調製

モデル薬物とした AAP はかぜ薬としての 1 日分最大量が 900 mg である<sup>2)</sup>ことから、1 日 3 回それぞれ 2 錠ずつ服用するものとして、錠剤 1 錠中の

\* 医薬品・食品研究課

表 1 コーティング用錠剤の処方

AAP	150.0 mg
200mesh 乳糖	23.3 mg
コーンスターチ	10.0 mg
HPC-L	5.7 mg
L-HPC	10.0 mg
Mg-St	1.0 mg
合計	200.0 mg

表 2 コーティング用錠剤の物性値

重量	199.9 mg
直径	8.04 mm
厚み	3.99 mm
硬度	66.7 N
摩損度	0.42 %
崩壊時間	27-33 sec

AAP 配合量を 150 mg とした。コーティング用錠剤の処方を表 1 に、コーティング用錠剤の調製方法を図 1 に示した。AAP, 200 mesh 乳糖, 及びコーンスターチを攪拌造粒機で 2 分間混合し、内壁への付着物をかき落とした後、さらに 3 分間混合した。得られた混合物は流動層造粒機を用いて、HPC-L 5% 水溶液を噴霧して造粒した。得られた顆粒は 850 μm のフルイで篩過し、粗大な顆粒を除去した。その後、顆粒に L-HPC を添加して V 型混合機で 5 分間混合し、さらに Mg-St を添加して 5 分間混合した。打錠にはロータリー打錠機を使用した。杵は直径 8 mm 12R を使用し、1 錠あたりの重量は 200 mg とした。打錠圧は 10 kN, ターンテーブルの回転数は 20 rpm とした。フィードシューはオープンフィードシューを使用した。得られた錠剤の物性値を表 2 に示した。

### 2. 3 錠剤のコーティング

錠剤のコーティングにはドリャコーター (DRC-300, パウレック) を使用した。錠剤を入れた九角形ドラムを回転させ、ドラム右上部から左下部に向けて温風を通気しながら、錠剤表面にコーティング液をスプレーすることでコーティングを行う装置である (図 2)。コーティング条件を表 3 に示した。TC-5 の 6% 水溶液をコーティング液として、2 水準のスプレー液速度 (5 及び 8 g/min) を検討したところ、8 g/min では錠剤がドラムに付着するトラブルが発生したため、本研究では 5 g/min を採用し

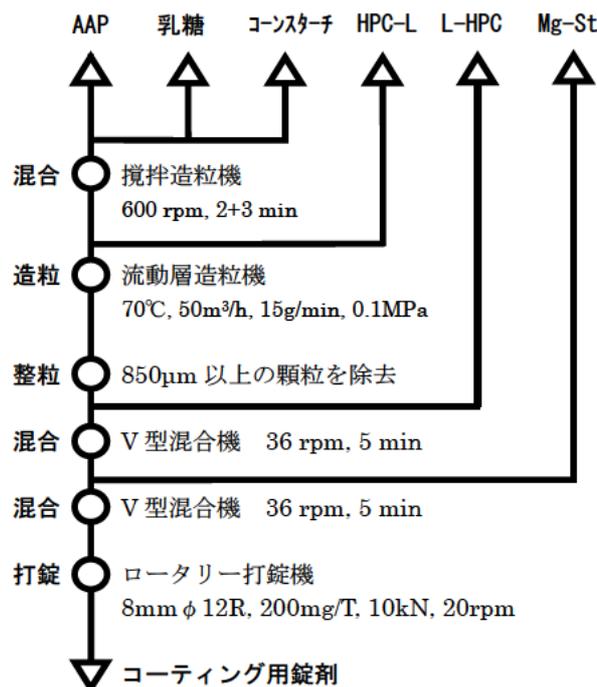


図 1 コーティング用錠剤の調製方法

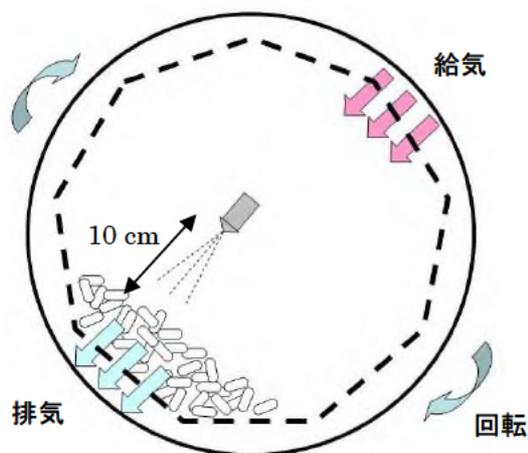


図 2 ドリャコーターによる錠剤コーティングの概略図

た。TC-5 コーティング液の濃度は、7%についても検討を行ったが、スプレー液速度が 5 g/min であっても、錠剤のドラムへの付着が発生したため、本研究では 6% 水溶液を用いることとした。コーティング量は錠剤重量に対して固形分 3, 5, 及び 7% とした。次に、水に溶解しない腸溶性皮膜に水溶性の部分を混在させることで、AAP の溶出性を調節する方法を検討した。TC-5 と EUD との混合コーティング液 (以下 TC-5/EUD 混合コーティング液と表記する) は、あらかじめ TC-5 の 10% 水溶液及び PEG

表 3 コーティング条件

錠剤仕込量	1 kg
給気温度	70 °C
給気風量	60 m <sup>3</sup> /h
ドラム回転数	
予熱・乾燥・冷却工程	5 rpm
コーティング工程	15 rpm
スプレー液速度	5 g/min
スプレー空気圧	0.2 MPa
スプレーノズル径	0.8 mm φ
スプレーノズル開度	1.5
空気流量	24 L/min
スプレーノズルと錠剤との距離	
	10 cm
予熱時間	10 min
乾燥時間	5 min

の 20%水溶液を調製し、EUD 及び精製水とともに表 4 に示した比率で混合し、TC-5 と EUD との合計の濃度が 6%となるように調製した。エチルセルロースの水分散液と高分子水溶液を混合する場合、分散性が破壊され凝集が生じることが知られている<sup>3)</sup>。本研究で使用する EUD も水分散液であり、TC-5 水溶液との混合時に凝集が発生するおそれがあることから、コーティング液の調製方法（混合手順）について、以下の 4 種類の方法を検討した。

- (1) TC-5 水溶液と精製水の混合液に EUD を混合
- (2) TC-5 水溶液と精製水の混合液を EUD に混合
- (3) EUD と精製水の混合液に TC-5 水溶液を混合
- (4) EUD と精製水の混合液を TC-5 水溶液に混合

EUD は混合前と混合後に 150 μm のフルイを通した。コーティング量は錠剤重量に対して固形分 5.5%（可塑剤の PEG を含む）とした。

## 2. 4 溶出性評価

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。溶出試験の条件及び溶出性の目標は日本薬局方外医薬品規格第三部における AAP 200 mg 錠の溶出試験<sup>4)</sup>を参考に設定した。試験液は精製水 900 mL、パドル回転数は 50 rpm とし、AAP の定量には吸光度測定法を使用した（λ = 243 nm）。溶出性については、AAP が 15 分間に 80%以上溶出することを目標とした。

## 2. 5 苦味マスキング性評価

AAP の苦味マスキング性は官能試験により評価

表 4 TC-5/EUD 混合コーティング液の組成

	混合比率 (TC-5 : EUD)			
	8:2	5:5	3:7	1:9
TC-5 10%水溶液	480	300	180	60
EUD 固形分 30%	40	100	140	180
PEG 20%水溶液	30	30	30	30
精製水	450	570	650	730
合計	1000	1000	1000	1000

単位 (g)

した。被験者は味覚に異常がない成人 4 名（平均年齢 48 歳，男女各 2 名）として、錠剤 1 錠を口の中に含み、舌を前後に動かし続け、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 TC-5 コーティング液による苦味マスキング

TC-5 コーティング液を錠剤重量に対して固形分が 3, 5, 及び 7%となるようにコーティングし、得られたコーティング錠の溶出性（図 3）及び苦味マスキング性（図 4）を評価した。溶出性については、今回検討した 3, 5, 及び 7%のコーティング量では、いずれの場合もこの目標を達成した。苦味マスキング性については、コーティング量の増加とともに苦味を感じるまでの時間が長くなった。経口剤の不快感な味をマスキングするためには、服用後の 20~30 秒間その味を感じなければ実用上問題ない<sup>5)</sup>とされ

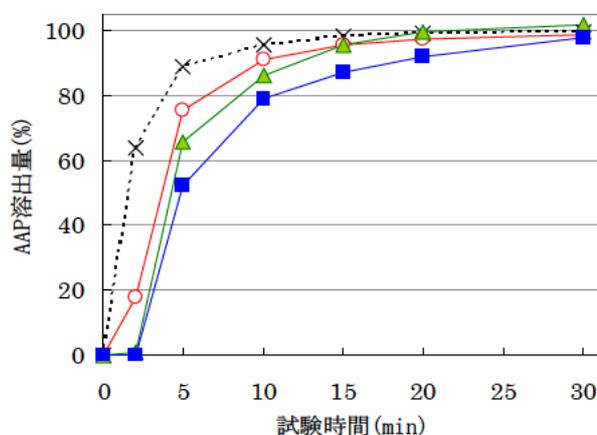


図 3 TC-5 コーティング錠の溶出試験結果

× : コーティング用錠剤, ○ : 3%, ▲ : 5%, ■ : 7%

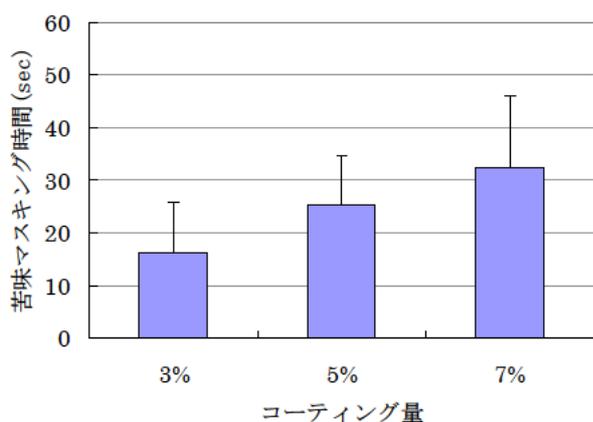


図 4 TC-5 コーティング錠の官能試験結果

ているが、今回の検討では、コーティング量 3% の場合、苦味マスキング時間が実用上問題ないとされる 20 秒を下回った。これらのことから TC-5 コーティング液による AAP 錠の苦味マスキングには、5~7% のコーティング量が必要であることがわかった。

### 3. 2 TC-5/EUD 混合コーティング液による苦味マスキング

#### 3. 2. 1 コーティング液の調製方法

水分散液である EUD と TC-5 水溶液を混合すると、凝集が発生するおそれがあるため、まずコーティング液の調製方法を検討した。その結果、EUD

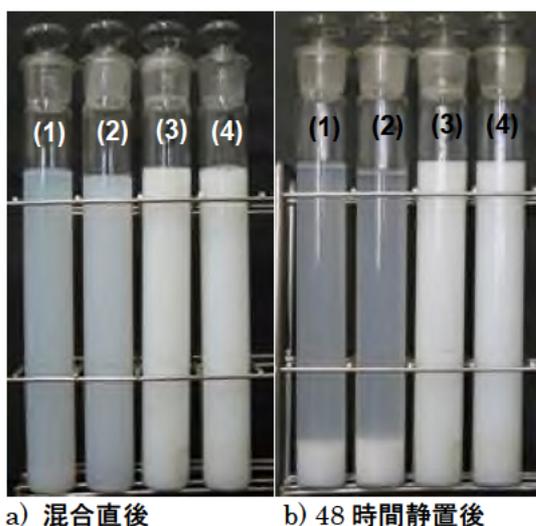


図 5 TC-5/EUD 混合コーティング液の写真

- (1) TC-5 水溶液と精製水の混合液に EUD を混合
- (2) TC-5 水溶液と精製水の混合液を EUD に混合
- (3) EUD と精製水の混合液に TC-5 水溶液を混合
- (4) EUD と精製水の混合液を TC-5 水溶液に混合

を精製水に分散させずに TC-5 水溶液と混合した(1)及び(2)の方法では混合直後に凝集が生じたが、EUD を精製水に分散させた後 TC-5 水溶液と混合した(3)及び(4)の方法では凝集は生じず、48 時間静置した後も安定であった (図 5)。(3)と(4)の方法で安定性に差異は認められなかったため、1 つの容器に EUD、精製水、TC-5 水溶液を順に計量しながら調製できる(3)の方法を採用した。

#### 3. 2. 2 TC-5 及び EUD の混合比率

表 4 に示した 4 種類の混合比率で調製した TC-5/EUD 混合コーティング液を錠剤重量に対して固形分が 5.5% (可塑剤の PEG を含む) となるようにコーティングし、得られたコーティング錠の溶出性 (図 6) 及び苦味マスキング性 (図 7) を評価した。その結果、TC-5 と EUD の混合比率が 1:9 の場合は、苦味マスキング時間が平均 66 秒と最も長か

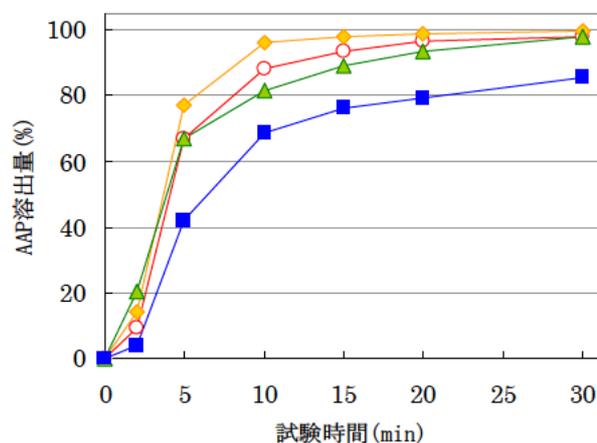


図 6 TC-5/EUD 混合コーティング錠の溶出試験結果

- : TC-5:EUD = 8:2, ◆ : TC-5:EUD = 5:5,
- ▲ : TC-5:EUD = 3:7, ■ : TC-5:EUD = 1:9

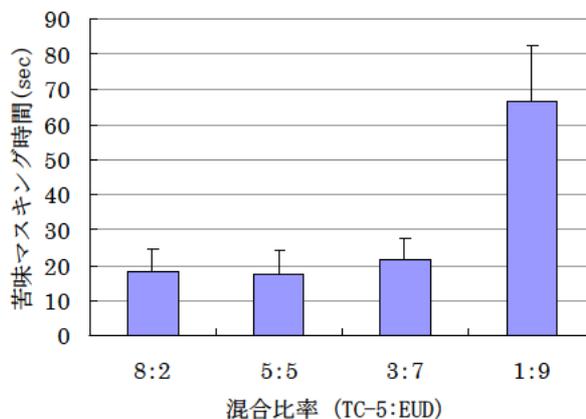


図 7 TC-5/EUD 混合コーティング錠の官能試験結果

ったが、溶出試験において 15 分間に 80 %以上の溶出が認められなかった。混合比率 3:7 では、溶出量の平均値は 80 %以上であったが、6 錠中 1 錠が溶出性の目標値に達しなかった。再試験を実施したところ、1 回目の結果と合わせて 12 錠中 11 錠が 15 分間に 80 %以上溶出し、目標を達成した。このことからコーティング量が 5.5 %の場合、EUD の混合比率は 70 %以下にする必要があると考えられた。EUD の混合比率が 70 %以下である 3 条件のうち、実用上問題ないとされる 20 秒以上の苦味マスキング時間が得られたのは、混合比率 3:7 のみであったが、他の 2 条件との差はわずかであった。この 2 条件においても、溶出性に問題ない範囲でコーティング量を増加させれば、20 秒以上の苦味マスキング時間を確保できると考えられた。

#### 4. まとめ

水溶性コーティング剤 TC-5 及び腸溶性コーティング剤 EUDRAGIT を用いて、コーティング液の組成が錠剤の苦味マスキング性と溶出性に与える影響について検討した。その結果、TC-5 コーティング液を用いた場合には、錠剤重量に対して 5~7 %の量をコーティングすることで実用上問題ないとされる 20 秒以上の苦味マスキング時間が得られ、溶出性の目標 15 分 80 %以上を達成することができた。また、TC-5/EUD 混合コーティング液では、コーティング量を 5.5 %に設定した場合、溶出性を考慮すると EUD の比率を 70 %以下とする必要があった。苦味マスキング性については、溶出性の目標に達した 3 組成の中では、TC-5 と EUD の混合比率 3:7 において実用上問題ない 20 秒以上の苦味マスキング効果が確認できた。

TC-5 単独のコーティング液は粘度が高く、コーティング液の濃度が高すぎたり、スプレー液速度が速すぎたりすると、コーティング中の錠剤がドラムに付着するトラブルが発生する。これに対して、TC-5/EUD 混合コーティング液では、TC-5 単独の場合よりも粘度が低く、付着によるトラブルが発生しにくいことから、コーティング液の濃度を高めたり、スプレー液速度を速くしたりすることにより、コーティング時間の短縮が可能である。EUD は TC-5 よりも高コストであることも考慮に入れ、適切なコーティング剤を選択する必要がある。

#### 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）”。三重県科学技術振興センター工業研究部研究報告，32，p101-107(2008)
- 2) 薬事審査研究会監修：“一般用医薬品製造輸入承認基準 2000 年版”。じほう。p23-36(2000)
- 3) D. Wong et al.：“Flocculation of an Aqueous Colloidal Ethyl Cellulose Dispersion (Aquacoat®) with a Water-Soluble Polymer, Hydroxypropyl Methylcellulose”. Eur. J. Pharm. Biopharm., 42(1), p12-15(1996)
- 4) 医薬発第 0306005 号（平成 14 年 3 月 6 日）：“日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について”。
- 5) 川島嘉明編：“粒子設計と製剤技術”。じほう。p121-128(1993)

（本研究は法人県民税の超過課税を財源としていません）