

噴霧凝固造粒による苦味マスキング技術

Development of Taste-masking Method using Spray-congealing Technique

矢島稔央

大正製薬株式会社

Toshio YAJIMA

TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

A method of taste-masking using a spray-congealing technique was developed. Clarithromycin (CAM), a macrolide antibiotic with a bitter taste, was selected as the model compound. Glyceryl monostearate (GMS) and aminoalkyl methacrylate copolymer E (AMCE) were selected as ingredients. As a result, the optimum formula for the matrix in consistency with the criterion was 3 : 6 : 1 for CAM, GMS and AMCE, respectively.

The effects of operating conditions in the spray-congealing process on the release and the micromeritic properties of CAM wax matrix were evaluated. CAM wax matrix was manufactured at various atomizer wheel speeds and liquid feed rates with a spray dryer. In conclusion, an atomizer wheel speed of 20,000 rpm and a liquid feed rate of 61.0 g/min provided optimum spray congealing conditions for masking the bitter taste of clarithromycin wax matrix.

A mini-column with inner diameter 0.76 cm and height 5 cm packed with CAM dry syrup was used for the release test. The release rate of CAM in test solution was then measured to evaluate bitterness. The release rate of CAM in the release test using the mini-column correlated well with the result of a sensory test for bitterness of CAM dry syrup. This threshold was found to be 135 μ g/mL using the mini-column.

The purpose of this study was to clarify the mechanism of transformation from α -form to β -form via β' -form of GMS and to determine the optimum conditions of heat-treatment for physically stabilizing GMS in a pharmaceutical formulation. In conclusion, GMS was transformed in the consecutive reaction, and 50 °C was the optimum heat-treatment temperature for transforming GMS from the α -form to the stable β -form.

The effects of the content of AMCE in CAM wax matrix on the mechanism of polymorphic transformation of GMS were clarified by evaluating the enthalpy change. By applying the tumbling that accelerated the transformation of GMS in CAM wax matrix, almost all of the α -form disappeared and release of CAM from the wax matrix diminished, when enthalpy change was more than 0.8.

要旨

薬物の苦味をマスキングする方法として、噴霧凝固造粒法が最適な手段である事を提案し、本造粒方法に最適な添加剤の選択と、BAを考慮したクラリスロマイシン (CAM) マトリックス製剤の粒子設計を行った。その結果、CAMマトリックス製剤の最適な比率は、CAM、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE (AMCE)、グリセリルモノステアレート (GMS) が、それぞれ30 : 10 : 60であった。

噴霧凝固造粒法の操作条件である噴霧速度とディスク回転数は、マトリックス製剤の薬物の初期放出量、放出速度等に影響した。CAMマトリックス製剤の苦味マスキングに関して最適な噴霧凝固条件は、ディスク回転数20,000rpm、噴霧速度61.0g/minであった。

CAMマトリックス製剤の溶出試験結果は、ヒトによる苦味の官能試験と相関しなかった。そこで、官能試験と相関のあるミニカラム法を新たに確立した。

β 結晶のGMSを含有したドライシロップの苦味マスキング性は、 α 結晶を含有したドライシロップに比べ良好であった。そこで、GMS中の β 結晶含有率と、 α 結晶から β 結晶への転移速度を応用し、転移のための最適処理温度を求めた。その結果、GMSの最適な転移温度は、50°Cであった。

CAMマトリックス製剤の最適な熱処理条件は、振動を与えながら40°Cの熱処理を施し、エンタルピー変化率が0.8以上になった時点で熱処理を終わらせれば、安定なCAMマトリックス製剤が得られる事を見出した。

● **Keywords-** clarithromycin, taste-masking, spray-congealing technique, atomizer wheel speed, mini-column, crystal transformation

はじめに

良い医薬品であるための条件は、高い有効性と高い安全性を確保していることである。これは、薬物自身が持つべき機能であり、そのような薬物をどのように創薬するかが重要なポイントとなる。また、医薬品の有効性、安全性が如何に高くても、患者にとって何らかの原因で服用が困難であっては、その医薬品に期待される効力は十分に発揮されない。そこで、有効性、安全性のみならず、特に服用性、取り扱い性も考慮した製剤設計が必要となる。例えば、苦味マスキング製剤の様に、医薬品の苦味をマスキングすることは、服用性のコンプライアンスを向上させるための重要な手段の一つと考えられる。

苦味マスキング製剤を設計する場合、どのような製剤機械を使用し設計するかも重要なポイントとなる。今回は、噴霧凝固造粒機を用い、BAを損なうことなく苦味をマスキングした、服用感の良好な経時的にも安定な小児用クラリスロマイシン製剤を設計し、理想的な小児用ドライシロップを上市した。この様な背景のもとで行われた本研究について、基剤の選択からその配合比率、苦味評価方法の確立、さらに経時的安定化について報告する。

1. 苦味マスキングのための基本的粒子設計法の確立

1) 噴霧凝固造粒法の検討

噴霧凝固造粒法でまず検討すべきことは、マトリックス基剤としての低融点物質の選択である。医薬品として使用できる低融点物質の条件は、内服固形剤として使用前例があること、加速試験(40℃75%RH、6ヶ月)で外観的に耐えられること、製造し

やすいことである。これらの事を考え低融点物質を選択した。低融点物質選択のための試験項目は、融点、溶融状態での変色、粘度、冷却固化速度、冷却固化後の硬さであり、今回これらを目視で観察した。ここでの評価の判定基準は、「◎；極めて良好」、「○；良好」、「×；不良」である。その結果を、Table 1 に示す。

2) 噴霧凝固造粒法のための処方最適化

(1) 粒子設計の目標

粒子設計の基本的な目標は、口の中ではCAMを放出せず、胃の中でCAMをすばやく放出する事である。従って、pH4.0は胃の中におけるpH、pH6.5は口腔内におけるpHとし、以下に示すマスキングの基準物性値を設定した。そして、操作が簡便であるパドル法を、最適化のための評価方法として採用した。

- (ア) CAM100mg相当分のマトリックス製剤を1単位とする。
- (イ) 胃の中の溶出速度を考慮し、CAMの放出は、pH4.0で20分以内に放出する事とする。
- (ウ) pH6.5における60分後に溶出するCAMの濃度は、14mg/l (CAMの苦味閾値¹⁾) 以下とする。
- (エ) 口腔内でのザラツキ感を防止するために、100 μm以下の球形のマトリックス製剤が好ましい^{1,2)}。
- (オ) スプレードライヤーの中へ融解液を連続的に噴霧するには、その液の粘度は、120℃で4ポイズ以下である。

(2) 基剤の選択

噴霧凝固造粒に適しているGMSは、消化管の酵素により分解する事が知られている^{3,4)}。また、

Table 1 Physical Property of Substance with a Low Melting Point

Substance	Melting Point (°C)	Discoloration	Viscosity	Congeval Speed	Hardness	Max Usable Quantity* (mg/day)
Triglyceride	45.9-66.5	○	○	○	×	3600
Sucrose Esters of Fatty Acids	42.7-64.6	×	×	×	×	600
Paraffin	59.9-98.2	○	○	○	×	60
Carnauba Wax	83.2	○	○	○	◎	84
Hydrogenated Oil	86.3	○	○	○	◎	2800
Stearic Acid	66.8	○	○	○	×	374
Stearyl Alcohol	56.1	○	○	○	◎	160
Macrogol 6000	64.3	○	×	×	×	750
Glyceryl Monostearate	70.7-72.5	○	○	○	○	1280

* 医薬品添加物辞典2000、(株)薬事日報社より

GMSとAMCEは120℃の環境下において、それぞれ低粘度の液体と高粘度の透明なガラス状物質であり、それらは良好に混和することを、本研究において見出した。さらに、AMCEにGMSを徐々に添加すると、高粘度のガラス状物質から、低粘度の透明な液状物質へ変化し、その混合物を冷却すると乳白色の固体となった。これらの添加剤を用い、工業化を前提とした良好な放出性と満足な苦味マスキングの施されたCAM小児用製剤の設計を検討した。

(3) 最適なCAMマトリックス製剤の基本処方
の決定

シンプレックス法による2因子中心複合計画⁵⁻⁸⁾を用いて、粒子設計の基準物性値を満足する、CAM、GMS、及びAMCEの最適配合比率を求めた。その検討処方をTable 2 に示す。

その結果を、Fig. 1 に示す。CAMマトリックス製剤の最適な比率は、CAM、AMCE、GMSが、それぞれ30：10：60であった。この最適処方のCAMマトリックス製剤を、噴霧凝固造粒法により実際に製造し、そのCAMマトリックス製剤の物理的性質と放出特性を調べた。CAMマトリックス製剤からのCAM放出試験結果は、予測値と良く相関した。さらにCAMマトリックス製剤とその他の添加剤を混合し造粒する事により、ドライシロップを調製し、その服用感試験を実施した。その結果、服用性、味のマスキング性とも良好であった。また、通常のコーティング顆粒に比べても、服用性とマスキング性ともに明らかに良好であった。

2. 苦味マスキングのための最適な噴霧凝固造粒条件の確立

苦味マスキング製剤を開発する上で、最適処方の

Table. 2 Experimental Design for Two Factors

Formulation	CAM (%) [X 1]	AMCE (%) [X 2]	GM (%)
A	20	5	75
B	40	5	55
C	30	20	50
D	20	15	65
E	40	15	45
F	30	0	70
G 1	30	10	60
G 2	30	10	60
G 3	30	10	60

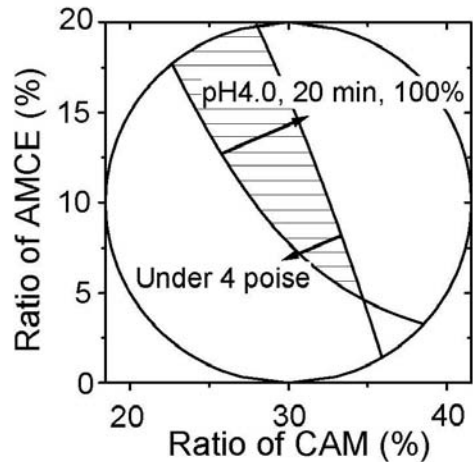


Fig. 1 Optimum Region for Meeting both the Release and Manufacturing Criteria as Ratios of CAM and AMCE

決定とともに、噴霧凝固造粒機の最適な操作条件を見出す事も重要である。特に、ディスク回転数と噴霧速度は、操作条件において重要な要因である。本研究において、スプレードライヤーのディスク回転数と噴霧速度の条件を種々変化させて、CAMマトリックス製剤を調製した。そして、CAMマトリックス製剤からのCAM放出性と粉体特性に影響を及ぼすパラメーターを、シンプレックスによる2因子中心複合計画を用い明らかにした。

1) CAMマトリックス製剤の物理的特性に及ぼす操作条件の影響

CAMマトリックス製剤の物理的特性における操作条件の影響を正確に調べるために、シンプレックス法による2因子中心複合計画を用い検討をした。平均粒子径、比表面積、初期放出量、及び放出速度を目的変数として選択した。

ディスク回転数及び噴霧速度が変化した時の、平均粒子径と比表面積の変化を、Fig. 2, 3 に等高線図で示す。ディスク回転数が増加するにつれて、平均粒子径は減少した。これは、ディスク回転数が増加する事により、熔融液滴へのせん断力が増加したためと思われる。一方、噴霧速度は、平均粒子径に影響を与えなかった。これは、アトマイザーディスクの能力とも関係があり、本研究の噴霧速度の変化の範囲内では、平均粒子径に影響しないと思われる。

一方、ディスク回転数が増加するにつれて、比表面積は増加した。これは、粒子径が減少した事が原因であると思われる。ディスク回転数が一定で噴霧速度が変化するとき、ある噴霧速度において比表面積

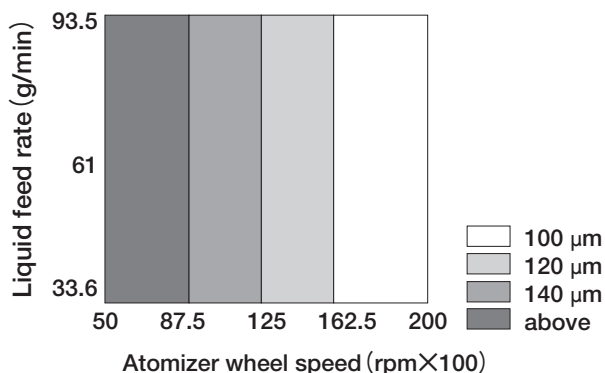


Fig. 2 Contour Graph of Median Particle Size as a Function of Atomizer Wheel Speed and Liquid Feed Rate

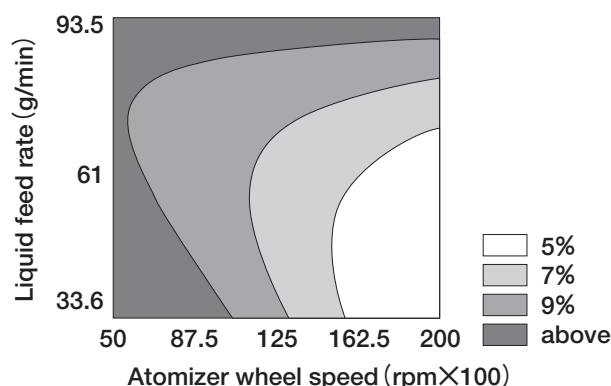


Fig. 4 Contour Graph of Initial Amount of Release as a Function of Atomizer Wheel Speed and Liquid Feed Rate

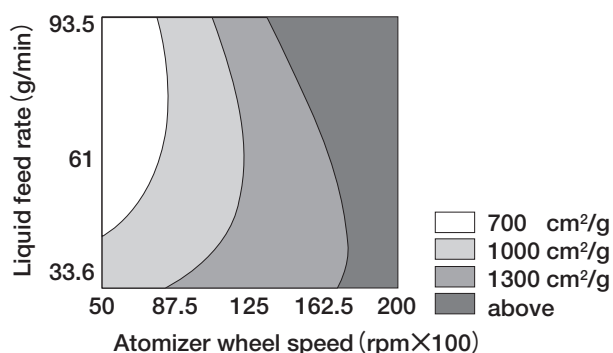


Fig. 3 Contour Graph of Specific Surface Area as a Function of Atomizer Wheel Speed and Liquid Feed Rate

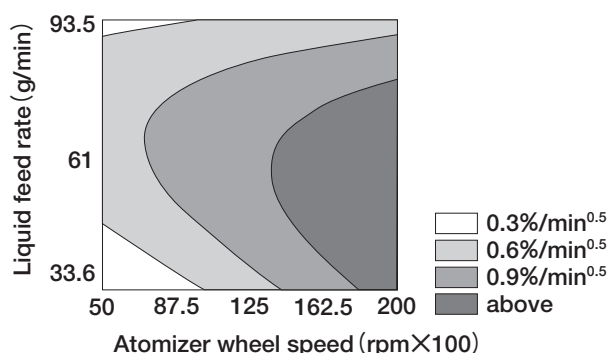


Fig. 5 Contour Graph of Release Rate as a Function of Atomizer Wheel Speed and Liquid Feed Rate

の極小値が存在した。

2) CAMマトリックス製剤のCAM放出に及ぼす操作条件の影響

初期放出量の等高線図をFig. 4に示す。ディスク回転数が減少すると、初期放出量が増加した。Fig. 2, 3に示したように、ディスク回転数が減少すると、平均粒子径が増加し比表面積が減少するので、初期放出量は減少するはずである。この矛盾は、マトリックス製剤の物理的性質によって説明する事ができる。

放出速度の等高線図をFig. 5に示す。ディスク回転数が増加するにつれて、放出速度が増加した。これは、比表面積が増加する事によると思われる。ディスク回転数が一定で、噴霧速度が変化する時、それぞれのディスク回転数において、放出速度に極大値が存在した。

この様に、適切なディスク回転数と噴霧速度により、初期放出量が少なく放出速度の速い、苦味マス

キングに適した放出特性を有するマトリックス製剤を製造できることが判明した。

以上の結果から、CAMマトリックス製剤の苦味マスキングに関して最適な噴霧凝固条件は、ディスク回転数20,000rpm、噴霧速度61.0g/minであると判断した。

3. CAMドライシロップの新規苦味評価方法の確立

1) 官能試験とその代替法

苦味を有する薬物の製剤を設計する時、苦味マスキング技術の開発とともに、苦味の改善度合を評価する方法の確立も必要である。苦味を評価する上で、最も正確な方法は、ボランティアを用いた官能試験である⁹⁾。しかし、官能試験を実施する事は困難を要するため、簡単な代替法が必要とされる。注射筒を倒立させその放出量を測定する方法、遠沈管を振とうしてその放出量を測定する方法、局方収載のパドル法等、*In-vitro*放出試験が官能試験の代替法と

して採用されている^{10,11)}。

このCAMの苦味がマスキングされた小児用製剤(ドライシロップ)を開発するために、噴霧凝固造粒技術を確立した^{12,13)}。その開発途中で、本ドライシロップは、低融点物質であるGMSを含有するマトリックス製剤から構成されているので、乾燥工程において温度が上昇すると、GMSの融解により苦味が増強することが判明した。検討当初、各条件で製造したそれぞれのバッチの放出速度を、パドル法を用い評価したが、苦味の程度と放出量には相関が見られなかった。

本ドライシロップの場合、CAM放出量が増加するにつれて、苦味は増加する。しかし、完全に苦味マスキングされたドライシロップが、常に低い放出パターンを示すとは限らなかった。本研究では、薬物放出量と苦味との間に良好な相関が得られたミニカラムを用いた、CAMドライシロップの苦味を評価する新しい方法を確立した。さらに、この方法を使用して苦味閾値を求め、クラリスドライシロップの設計指針を示した。

2) ミニカラム法による苦味閾値の決定

熱処理を施したドライシロップと標準ドライシロップを、各割合で混合し、これらの混合物からのCAM放出量を、ミニカラムを用い測定した。ミニカラム法の概略図をFig. 6に示す。その結果をFig. 7に示す。1分後のCAM放出量と熱処理を施したドライシロップの配合比との関係、及び放出速度とその配合比との関係を、Fig. 8に示す。熱処理したドライシロップの配合比が高くなるにつれて、CAM放出量と放出速度は増加し、放出量と放出速度は熱処理を施したドライシロップの配合比との間に良好な相関が見られた。これらの結果から、ミニカラム法はCAMドライシロップの苦味評価方法として有用である事が実証された。

熱処理を施したドライシロップが各種割合で配合されたサンプルの官能試験を実施した。その官能試験の結果と、ミニカラム法における試験開始1分後の放出したCAMの量をFig. 9に示す。CAMの放出量が増加するにつれて、苦味を感じたボランティアの数が増えた。熱処理を施したドライシロップが30%含有したサンプルにおいて、半数のボランティアが苦味を感じた。このサンプルにおける1分後のCAM放出量(135 $\mu\text{g}/\text{ml}$)を、CAMドライシロップの苦味閾値と定義した。この値は、CAM溶解液の閾値(14 $\mu\text{g}/\text{ml}$)よりも約10倍大きかった。ド

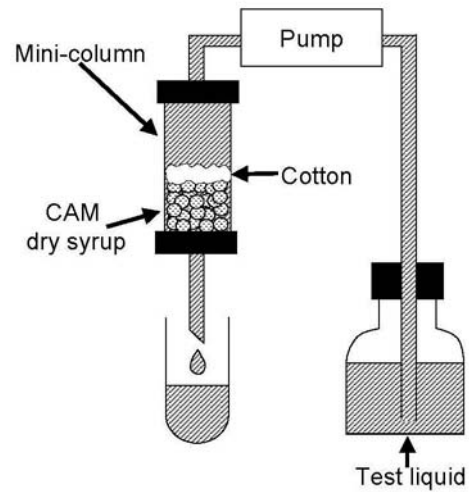


Fig. 6 Mini-column apparatus for evaluating the bitterness of CAM dry syrup

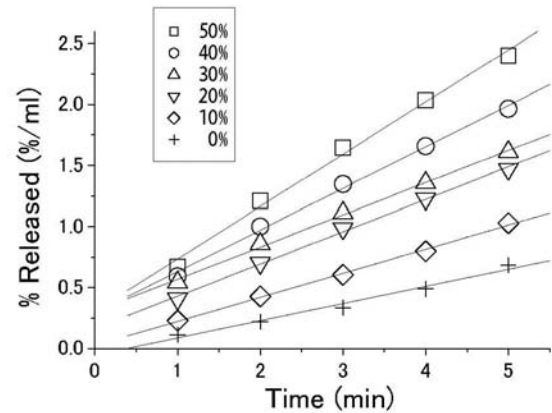


Fig. 7 Relationship between Blending Ratio of Bitter Dry Syrup and Amount of CAM Released

Tapping frequency, 10 times ; flow rate, 0.5 ml/min ; inner diameter, 0.76 cm ; filling quantity, 0.25 g ; blending ratios, 50% (□), 40% (○), 30% (△), 20% (▽), 10% (◇), 0% (+).

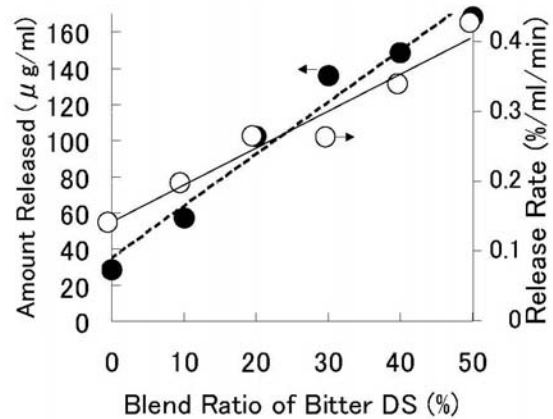


Fig. 8 Relationships between the Amount of CAM Released after 1 min, the Release Rate and Blending Ratio of Dry Syrup (DS) with Heat Treatment

ライシロップに含まれる甘味剤や香料の影響から、この様な結果が得られたものと思われる。

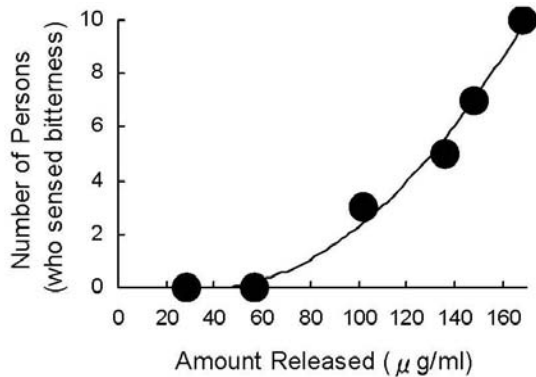


Fig. 9 Relationship between Amount of Release and Results of Sensory Test of Each Sample Containing Dry Syrup with Heat Treatment

以上、ミニカラム法と官能試験により得られた結果をもとに、ドライシロップの苦味閾値を135 μg/mlと決定した。ミニカラム法は、苦味マスキング処理の施された粒子表面の近傍で放出された薬物の濃度を測定するのに有用な方法であることを示す事ができた。

4. CAMドライシロップの経時的安定化法の確立

1) GMSの結晶転移

市販されているGMSは、脂肪酸のグリセリルエステルの混合物であり、グリセリルモノステアレート (65%)、グリセリルモノパルミテート (30%)、グリセリルモノミリステート (5%) を含有している。このGMSは、食品分野における乳化剤としても広く使用されている。

丸山らは、このGMSの結晶多形について詳細な検討をしており、GMSに4種の結晶形が存在する事を報告している^{14,15)}。融解したGMSを急激に冷却固化させると、 α 結晶を得る事ができる。この α 結晶のGMSは、室温下で β' 結晶を経て β 結晶へ転移する。一方、 α 結晶に比べて高融点、高密度を有する β 結晶は、起泡性と水への濡れ易さに乏しい。

ここで、CAMマトリックス製剤の構成成分の一つであるGMSは、製造工程中において一旦溶融固化されると α 結晶となり、次に室温において徐々に β 結晶へ転移していく。この転移は、ドライシロップからのCAMの溶出を低下させることが判った。この問題を解決するためには、ドライシロップの製造が終了するまでに、GMSの α 結晶を β 結晶へ転

移させておく必要がある。

本研究では、転移途中のGMSを、製造工程中に β 結晶へ転移させるための最適な条件を探索した。そのために、まずGMSの α 結晶から β 結晶への転移に的を絞って検討をした。次に、GMSの結晶転移に及ぼすGMS、AMCE、CAMの比率の影響、さらに、CAMマトリックス製剤からのCAM放出速度に及ぼす結晶転移の影響を検討した。

(1) 結晶転移における熱力学的変化

2種類のGMSの粉末X線回折パターンをFig.10に示す。これらのパターンから、日局品として市販されているGMSは β 結晶であり、融解し凝固したもう一方のGMSは α 結晶であった。 α 結晶と β 結晶のDSCの結果をFig.11に示す。それぞれ67.9℃と

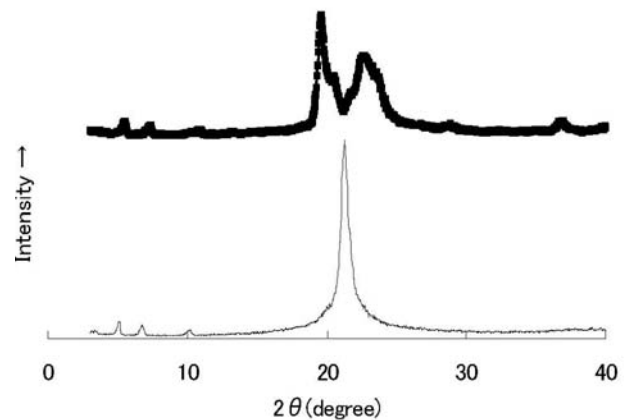


Fig.10 Powder XRD Patterns of Two Kinds of Glyceryl Monostearate

— : GM of the grade specified in the Pharmacopoeia of Japan (β -Form),
 — : GM melted at 120°C and solidified (α -Form)

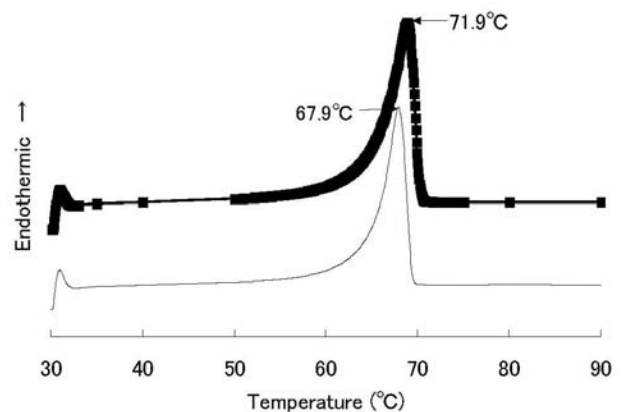


Fig.11 DSC Curves for α -form and β -form of Glyceryl Monostearate

— : GM of the grade specified in the Pharmacopoeia of Japan (β -form),
 — : GM melted at 120°C and solidified (α -form)

71.9℃に吸熱ピークが観察された。

示差走査熱量測定装置を使用し、繰り返し熱分析を行った。30℃から90℃まで10℃/minの昇温速度で、1回目の熱分析を実施した。次に冷却した後、同条件で2回目の熱分析を実施した。1回目の熱分析から得られた融解エンタルピー（40℃～75℃）を ΔH_1 、2回目の熱分析から得られた融解エンタルピー（40℃～75℃）を ΔH_2 とした。1回目と2回目の熱分析のピークパターンと融解エンタルピーを比較した。Fig.12は、 α 結晶と β 結晶を種々の比率で混合した混合物と α 及び β 結晶のみのGMSのDSC曲線を示す。混合物の1回目の熱分析においては、2つの吸熱ピークが観察された。一方2回目の熱分析では、いずれの混合物においても、ピークの位置と強度、そして融解エンタルピーにおいて大きな違いはなく、 α 結晶のパターンと一致した。この様に、いずれの混合物中の β 結晶も、1回目の熱分析中に α 結晶へ転移した。

Fig.12において、どの条件においても ΔH_1 は ΔH_2 より大きく、 β 結晶含有率が増加するにつれて、 ΔH_1 は増加したが、 ΔH_2 は一定であった。 α 結晶の融解エンタルピーと β 結晶の融解エンタルピーの比である、 $(\Delta H_1 - \Delta H_2) / \Delta H_2$ により、 α 結晶から β 結晶への転移を説明することができる。ここで ΔH_1 、 ΔH_2 は、それぞれ1回目及び2回目の熱分析における α 結晶 β 結晶混合物の融解エンタルピーである。

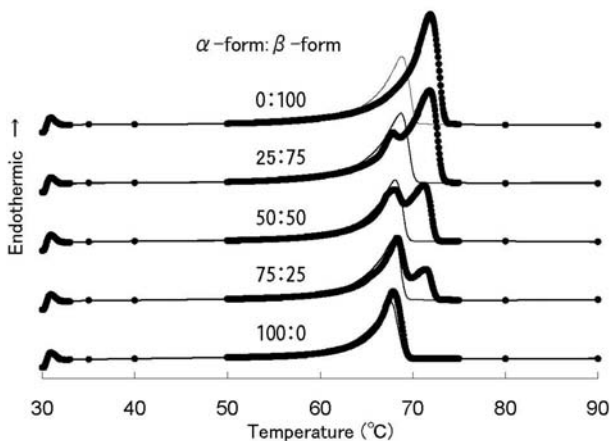


Fig.12 DSC Curves for Mixtures of the α -form and the β -form in Various Ratios

— : First thermal analysis,
 - - : Second thermal analysis

Fig.13は、結晶混合物中の β 結晶含有率と $(\Delta H_1 - \Delta H_2) / \Delta H_2$ の関係を示す。両パラメーター間

には、高い相関性が得られた。そして、次の直線回帰式が得られた。

$$E = 1.51 (\Delta H_1 - \Delta H_2) / \Delta H_2 \quad (1)$$

ここでEは、 α 結晶が β 結晶へ転移する際に伴うエンタルピー変化率である。即ち、エンタルピー変化率(E)は、熱分析を2回繰り返して実施し ΔH_1 と ΔH_2 を求める事により決定できる。

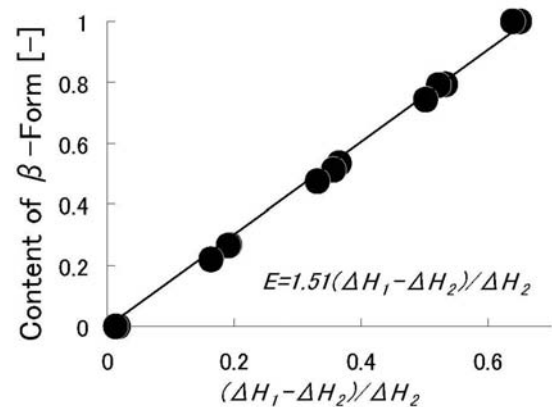


Fig.13 Relationships between Ratio of Enthalpy and Ratio of the β -form

(2) 安定形結晶転移のための最適な処理温度の決定
 α 結晶のGMSを、熱分析装置の中で、90分間各温度で処理したGMSのエンタルピー変化率を求めた。その結果をFig.14に示す。

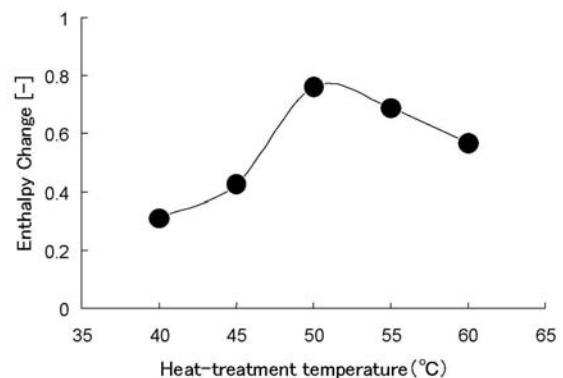


Fig.14 Enthalpy Change of GM treated at Each Temperature for 90 minutes

50℃以下においては、処理温度が高くなるに従って、エンタルピー変化率は増加した。一方、処理温度が50℃以上になると、エンタルピー変化率は逆に減少した。これは、GMSを構成している3つのグリセリンエステルの一つであるグリセリルモノリ

ステートが、融解し α 結晶へ転移したためと思われた。これらの結果から、熱処理のための最適な処理温度は、50°Cである事が判った。

(3) 転移速度の定量的解析

α 結晶から β 結晶への転移に伴うエンタルピー変化率に及ぼすDSCパンの中での処理時間の影響を50°Cで検討した。その結果をFig.15に示す。Hancock Sharpの方法¹⁶⁾を採用し、GMSの α 結晶から β 結晶への転移過程を一次式で整理した。Fig.16は、50°Cで各時間処理した時のエンタルピー変化率を一次プロットしたものである。転移のパターンは、初期の急激な上昇とその後なだらかに増加する、二相性を示した。そして屈曲点が約3時間のところに存在した。Fig.16における二つの直線の交点を点Cとした。

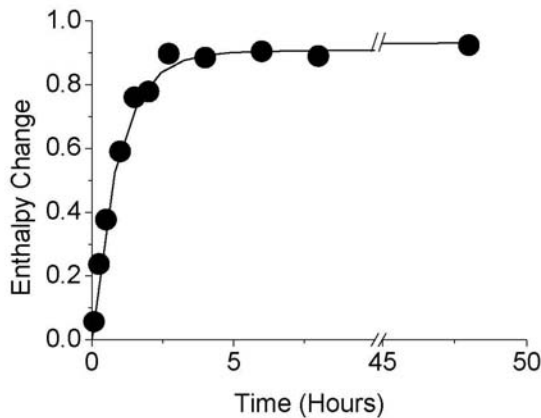


Fig.15 Enthalpy Change of GM treated at 50° C for Each Processing Time

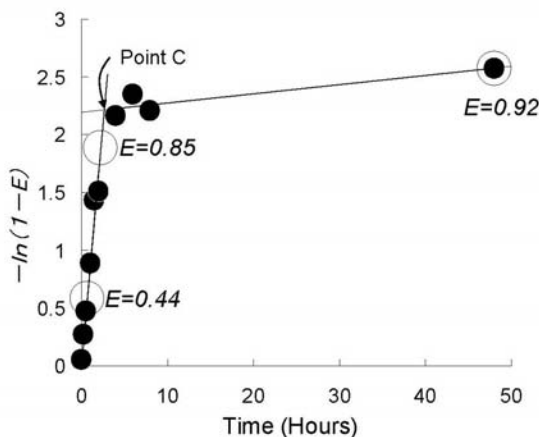


Fig.16 First-Order Plot for Enthalpy Change (E) of GM treated at 50°C for Each Processing Time

Fig.16に示したE=0.44、0.85、0.92のX線回折パターンを、Fig.17に示す。Eが0.44の時 α 結晶と β'

或いは β 結晶の特有のピークがX線回折パターンに観察された。一方、Eが0.85より大きい時、 β' 或いは β 結晶と思われるピークが観察された。

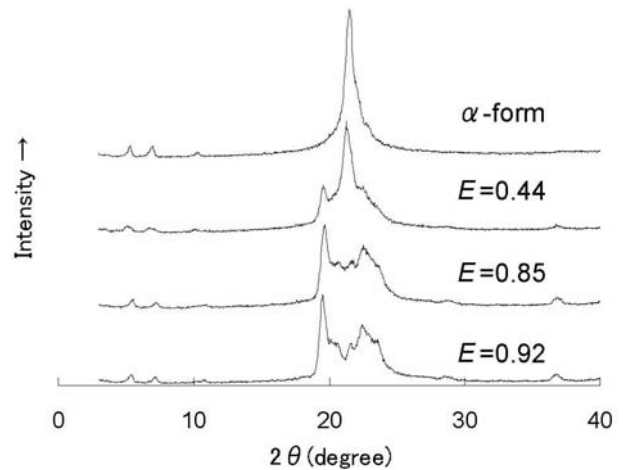
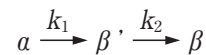


Fig.17 X-ray Diffraction Patterns for E=0.43, 0.85, and 0.93, which correspond in Fig.16, respectively

丸山らは、25°C以上で α 結晶は β' 結晶を経て β 結晶へ転移する事を報告している。しかし、 β' 結晶と β 結晶を、X線回折法で識別することはできなかった。従って、転移の初期とFig.16における2つの直線の交点である点Cとの間で、 α 結晶は β' 結晶へ転移すると仮定した。点Cで、 α 結晶のすべてが β' 結晶へ転移し、エンタルピー変化率 (E) は増加する。そして β' 結晶から β 結晶へ逐次転移が起り、Eは徐々に増加する。従って、 α 結晶から β 結晶へのGMSの転移速度は、次式のような逐次反応として表す事ができる。



速度式は次のように表す事ができる。

$$Y_\alpha = \exp(-k_1 \cdot t) \quad (2)$$

$$Y_{\beta'} = k_1 / (k_2 - k_1) \cdot (\exp(-k_1 \cdot t) - \exp(-k_2 \cdot t)) \quad (3)$$

$$Y_\beta = 1 + 1 / (k_1 - k_2) \cdot (k_2 \cdot \exp(-k_1 \cdot t) - k_1 \cdot \exp(-k_2 \cdot t)) \quad (4)$$

ここで Y_α 、 $Y_{\beta'}$ 、 Y_β は、時間 (t) に存在する α 結晶、 β' 結晶、 β 結晶の割合である。 k_1 と k_2 は、それぞれ α 結晶から β' 結晶への、 β' 結晶から β 結晶への転移速度である。

転移の開始から点Cまでの処理時間を示す t_c の間で、 α 結晶は β' 結晶へ転移し、 β' 結晶は逐次 β 結晶へ転移する。その時のエンタルピー変化率は次式

のように表す事ができると考えた。

$$E(t) = E(t_c) \cdot (1 - Y_\alpha) + (1 - E(t_c)) \cdot Y_\beta \quad (5)$$

ここで $E(t_c)$ は、時間 t_c でのエンタルピー変化率である。 $E(t_c)$ 、 k_1 、 k_2 は、非線型二乗法により計算された値であり、それぞれ 0.902、1.074、0.0074 であった。

Y_α 、 $Y_{\beta'}$ 、 Y_β を Fig.18 に示す。2 時間で Y_α 、 $Y_{\beta'}$ 、

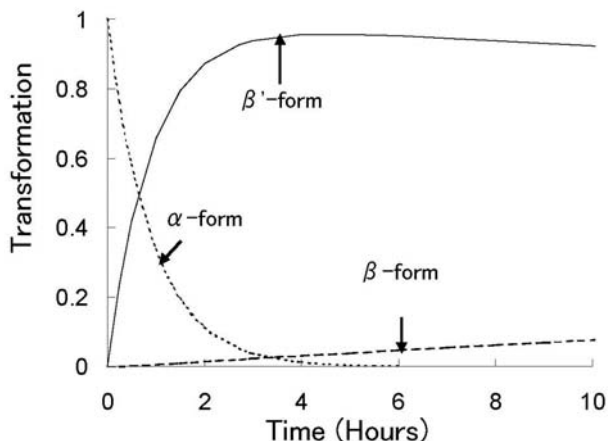


Fig.18 Simulation Patterns of Transformations of α -, β' -, and β -Forms

Y_β は、それぞれ約 0.11、0.88、0.01 であった。

2) CAMマトリックス製剤中のGMSの結晶転移

(1) CAMマトリックス製剤中のGMSの転移のための最適な処理温度

GMS-AMCE凝固物を、90分間それぞれ35、40、45、50、55、60℃で処理した。そしてこれらのサンプルを用い、繰り返し熱分析を実施した。それぞれのサンプルのエンタルピー変化率を、Fig.19に示す。転移を促す最適な処理温度は、エンタルピー変化率の一番大きかった50℃であった。この温度は、GMS自身の最適処理温度と同じであった¹⁷⁾。このように、AMCEをGMSに添加しても、最適処理温度に影響を及ぼさないことが判った。

一方、CAMマトリックス製剤は、GMS-AMCE凝固物とそれに分散したCAMから成る。CAMの融点は、200℃以上であることから、CAMマトリックス製剤中のGMSを転移させるための最適処理温度は、CAMの添加に影響を受けず、50℃であることが予想される。しかし、噴霧凝固造粒によりCAMマトリックス製剤を調製する際に、それが45℃以上になると、GMSのわずかな融解により、お互い融着してしまうことがSEM観察から判った。そこで我々は、操作性を考慮し、CAMマトリックス製剤

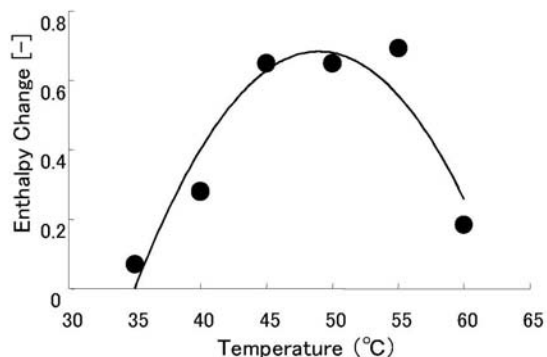


Fig.19 Effect of Processing Temperature on Enthalpy Change of Congelation 3

Processing time: 90 min. AMCE:GM=1:6.

の転移のための最適処理温度を40℃と設定し、以後の実験を40℃で実施した。

(2) CAMマトリックス製剤の安定化のための最適な処理条件

機械的振動は、結晶転移を促進させることが期待できる。それを確認するために、CAMマトリックス製剤を、40℃の環境下で、DSCのパン中（静置状態）及び回転するV型混合機中（振動状態）で熱処理し、CAMマトリックス製剤中のGMSのエンタルピー変化率に及ぼす振動の影響を観察した。その結果をFig.20に示す。振動状態に置かれたサンプルにおいて、処理開始後しばらくの間エンタルピー変化率が増加しなかった。これは、サンプル量が500gであったことから、サンプル全体に熱が伝わるのに時間を要したものと思われた。両サンプルを比較すると、振動状態におけるGMSの k_1 は、静止状態のそれに比べ大きかった。従って、40℃の環境下で振動を加えることにより、 α 結晶から β' 結晶へすばやく転移する事が判った。

CAMマトリックス製剤の $E(T_c)$ を求めるために、粉末X線回折装置を使用した。40℃の振動状態で処理したサンプルのX線回折パターンを、Fig.21に示す。これより α 結晶特有のピークが5時間で消失していることが確認された。従ってFig.20から、5時間後のエンタルピー変化率 (E) が約0.8であることから、CAMマトリックス製剤の $E(T_c)$ は、約0.8であることがわかった。

(3) CAMの放出速度に及ぼすGMS結晶転移の影響

CAMマトリックス製剤の苦味のマスクングに及ぼす結晶転移の影響を、ミニカラム法¹⁸⁾を用いて検討した。

V型混合機中で40℃の熱処理を施したCAMマトリックス製剤の0.1g (CAM30mg相当量) をミニカ

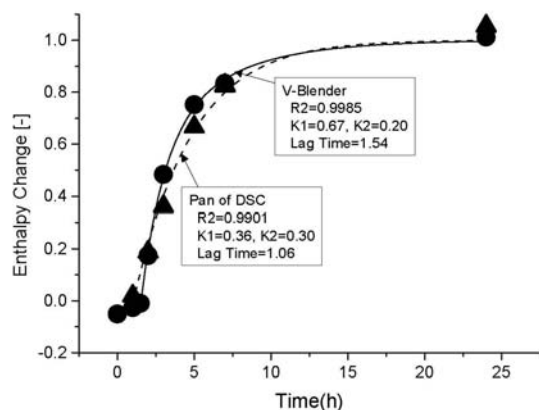


Fig.20 Enthalpy Change of CAM Matrix at 40°C in Static and Tumbling Conditions
 --▲-- : Static, —●— : Tumbling

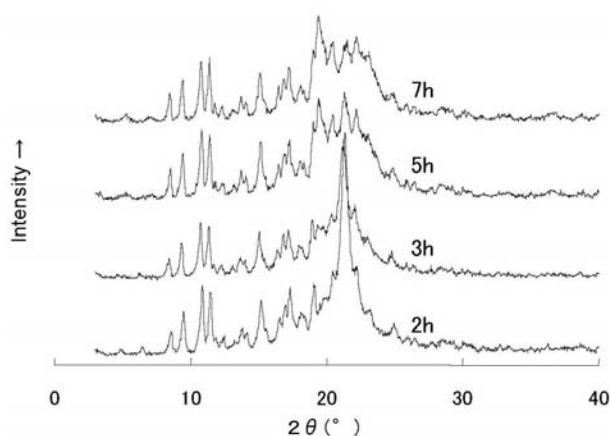


Fig.21 Powdered XRD Patterns of the CAM Matrix Stored in a Tumbling Condition (V-blender)
 Processing temperature : 40°C

ラムに充填し、放出試験を実施した。その結果、処理時間が増加するにつれて、放出量と放出速度が減少した。

Fig.22に、放出速度と処理時間の関係を示す。処理時間が増加するにつれて、放出速度が急激に減少した。一方、放出速度は、 α 結晶のほとんどが消失する、5時間以上の熱処理でほとんど一定となった。従って、CAMマトリックス製剤におけるCAMの苦味マスキングに必要な熱処理時間は、5時間でよい事が判る。CAMマトリックス製剤が、40°CのV型混合機中で5時間熱処理された時のエンタルピー変化率は、Fig.20で示されたように約0.8であった。以上の結果より、CAMマトリックス製剤の苦味をマスキングするための最適な熱処理条件は、振動を与えながらエンタルピー変化率が0.8以上になるまで、40°Cの熱処理を施すことである。

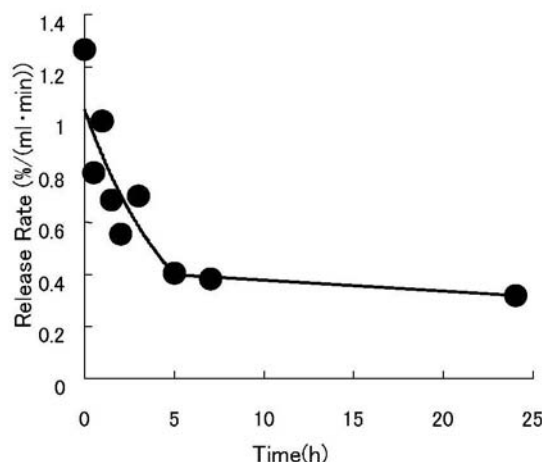


Fig.22 Relationship between Processing Time and Rate of Release from CAM Wax Matrix

5. まとめ

以上、噴霧凝固造粒法を用い、BAを損なうことなく苦味をマスキングした、服用感の良好な経時的にも安定なCAM小児用製剤を設計することができた。そして、服用性のコンプライアンスを向上させた理想的な小児用製剤として上市することが出来た。さらに、苦味マスキング製剤のための簡便な新規評価方法も開発することができた。

今後は本研究での設計コンセプトをさらに発展させ、製剤の立場から見た設計に留まらず、患者の立場に立った設計を加味した、マルチな製剤設計の検討を更に続けていきたい。

6. 謝辞

本研究を終えるにあたり、終始、御懇篤なるご指導とご鞭撻を賜った、愛知学院大学教授川島嘉明先生に深甚なる謝意を表します。

また、実験および論文作成に関して、ご指導、ご協力を頂きました、岐阜薬科大学教授竹内洋文先生、神戸学院大学教授福森義信先生、星薬科大学教授高山幸三先生、静岡県立大学教授板井茂先生に心より厚くお礼申し上げます。

本研究の機会を与えられ、ご支援、ご激励を賜りました、大正製薬株式会社の関係者の皆様、ならびに実験にご協力いただきました同製剤研究室室員の方々に深く感謝いたします。

参考文献

- 1) Simano K., Yakuzaigaku, 54, 135-148 (1994)
- 2) Kitahara M., Faruaw, 25, 895-900 (1989)

- 3) Okada I., Ootuki T., Nippon rinnsyo, 41, 1733-1738 (1983)
- 4) Tamiya N., Yagi T., 2nd edition, Seikagaku, Tokyo Kagaku Dojin, Japan, 1968, 337-346
- 5) Asao M., Kusunoki T., Ando T., Nakamura T., "Jikken Keikakuho", Nikkagiren, Tokyo, 313-346 (1973)
- 6) Takayama K., Proc. Hoshi Pharm., 26, 11-18 (1984)
- 7) Takai T., Takayama K., Nambu N., Nagai T., Chem. Pharm. Bull., 32, 1942-1947 (1984)
- 8) Takayama K., Nagai T., Chem. Pharm. Bull., 37, 160-167 (1989)
- 9) Nakamura Y., Makita H., Imasato Y., Pharm. Tech. Japan, 6 (7), 841-850 (1990)
- 10) Shirai Y., Sogo K., Yamamoto K., Kojima K., Fujioka H., Makita H., Nakamura Y., Biol. Pharm. Bull., 16 (2), 172-177 (1993)
- 11) Sugao H., Yamazaki S., Shiozawa H., Yano K., J. Pharm. Sci., 87 (1), 96-100 (1998)
- 12) Yajima T., Nogata A., Demachi M., Umeki N., Itai S., Yunoki N., Nemoto M., Chem. Pharm. Bull., 44 (1), 187-191 (1996)
- 13) Yajima T., Umeki N., Itai S., Chem. Pharm. Bull., 47 (2), 220-225 (1999)
- 14) Maruyama T., Niiya I., Imamura M., Okada M., Matsumoto T., Horisawa M., Mastumoto T., YUKAGAKU, 20, 395-402 (1971)
- 15) Maruyama T., Niiya I., Imamura M., Okada M., Matsumoto T., YUKAGAKU, 22, 85-88 (1973)
- 16) Hancock J. E., Sharp K. H., J. Am. Ceram. Soc., 55, 74-77 (1972)
- 17) Yajima T., Itai S., Takeuchi H., and Kawashima Y., Chem. Pharm. Bull., 50 (11), 1430-1433 (2002)
- 18) Yajima T., Hukushima Y., Itai S., and Kawashima Y., Chem. Pharm. Bull., 50 (2) 147-152 (2002)