

# 医薬品試験の効率化に関する検討（第5報）

## ーグラジエント法を用いたかぜ薬成分の分析法の検討ー

Studies on improving the efficiency in pharmaceutical test.V.

Study on an analytical method of cold medicine ingredients using gradient HPLC

水越悠輔	株式会社池田模範堂	田中爾織	ジャパンメディック株式会社
Yusuke MIZUKOSHI	Ikeda Mohando Co., Ltd.	Mio TANAKA	Japan Medic Co., Ltd.
嶋田貴弘	東亜薬品株式会社	森元久美子	テイカ製薬株式会社
Takahiro SHIMADA	TOA Pharmaceutical Co., Ltd.	Kumiko MORIMOTO	Teika Pharmaceutical Co., Ltd.
亀田奈穂美	ファーマパック株式会社	中山和樹	株式会社富士薬品
Naomi KAMEDA	Pharmapack Co.,Ltd	Kazuki NAKAYAMA	Fujiyakuhin Co.,Ltd
宮下雅志	株式会社陽進堂	横田洋一	富山県薬事研究所
Masashi Miyashita	Yoshindo Inc.	Yoichi YOKOTA	Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research

## 緒言

医薬品試験の効率化の一つとして多成分同時分析が挙げられる。高速液体クロマトグラフィー（HPLC）において移動相の組成を連続的に変化させることで成分を溶出させる溶離法（グラジエント法）が存在する。溶出力の強い溶媒を添加していくことで、複数の成分を短時間に溶出させることが可能であるが、使用機器による保持時間の差が大きいこともあり、再現精度が良くないと考えられていた。昨年、解熱鎮痛成分においてグラジエント法を用いた試験の再現精度及び医薬品の定量試験における実用性が確認された<sup>1)</sup>が、モデル試験であったため成分数が少なく、分析時間短縮の効果はあまり確認できなかった。そこで、本検討では成分数の多いかぜ薬について多成分同時分析を行い、その再現性及び定量性を検証した。

## 実験方法

### 1. 室間再現性の評価

#### 1) 実験方法

昨年報告された<sup>1)</sup>グラジエント遅れを考慮したプログラム補正を行い、以下に示す条件にて、異なる試験室（7社）に設置された各種 HPLC 機器（Table 1）を用いてグラジエント法で繰り返し6回の分析を実施し、室間再現精度の評価を行った。試験方法はカラムメーカーから公開されている市販風邪薬を分析したアプリケーション<sup>2)</sup>を参考にした。

#### (1) 試験溶液

均一に粉砕した市販風邪薬約1g[アセトアミノフェン約300mg、ジヒドロコデインリン酸塩約8mg、ノスカピン約16mg、dl-メチルエフェドリン塩酸塩約20mg、グアヤコールスルホン酸カリウム約80mg、無水カフェイン約25mg、ベンフォチアミン（ビタミンB1誘導体）約8mgに対応する量]を精密に量り、内標準溶液4mLを正確に加えた。これに70%メタノール40mLを加え、ときどき振り混ぜな

から 10～15 分間超音波抽出を行った後、遠心分離した。得られた液層をメンブランフィルター（孔径 0.45  $\mu\text{m}$ ）でろ過した液を試料溶液とした。この液 3  $\mu\text{L}$ につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質 1 のピーク面積に対するアセトアミノフェン、カフェインのピーク面積比及び内標準物質 2 のピーク面積に対するジヒドロコデイン、ノスカピン、dl-メチルエフェドリン、グアヤコールスルホン酸、ベンフォチアミンのピーク面積比を求めた。

内標準溶液：パラオキシ安息香酸エチル（内標準物質 1）約 0.3 g 及びピリドキシリン塩酸塩（内標準物質 2）約 0.25 g を 70%メタノールに溶解し 50 mL とした。

## (2) 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：開始時～アセトアミノフェン溶出まで；295 nm、dl-メチルエフェドリン溶出前～ジヒドロコデイン溶出まで；215 nm、ジヒドロコデイン溶出後以降；295 nm）

カラム：YMC-Pack Pro C18 粒径 5  $\mu\text{m}$  内径 4.6 mm 長さ 150 mm （株）ワイエムシー

カラム温度：37°C付近の一定温度

流量：1.0 mL/min

移動相 A：リン酸二水素カリウム 1.36 g 及びリン酸水素二カリウム 1.74 g を水に溶かし 1000 mL とした液

移動相 B：メタノール

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配を制御する。送液条件は、注入後、4.5 分から混合比が変化するように Table 1 に従い機器ごとに補正した。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0 ~ 4.5	80	20
4.5 ~ 13.5	80 → 5	20 → 95
13.5 ~ 17.5	5	95

Table 1 各社の HPLC 機器とグラジエント遅れの比較

	A 社	B 社	C 社	D 社①	D 社②	E 社	D 社③	F 社	G 社
LC 型	Prominence	Prominence	LC-2010 AHT	LC-2010C	alliance	Prominence	H-class	H-class	Prominence
ポンプ	LC-20AD	LC-20AD			e2695	LC-20AB	FTN	FTN	LC-20AD (2 台)
オート サンプラー	SIL-20AC	SIL-20AC			SIL-20AHT	QSM	QSM	SIL-20AD	
検出器	SPD-20A	SPD-M20A			e2489	SPD-M20A	eAPDA	TUV	SPD-20A
グラジエント 方式	低圧	低圧	低圧	低圧	低圧	高圧	低圧	低圧	高圧
グラジエント 遅れ(分)	3.5	2.7	2.3	1.4	1.0	0.8	0.5	0.5	0.5
移動相 A が 4.5 分後に濃 度変化し始め るように設定す る時間(分)	1.0	1.8	2.2	3.1	3.5	3.7	4.0	4.0	4.0

## 2. 定量性の評価

設定した試験条件を用いて、標品の入手の容易なグアヤコールスルホン酸カリウム、アセトアミノフェン、無水カフェイン、ベンフォチアミンの4成分について、まず直線性の測定を行い、次に定量性の確認を行った。また、測定を5種のHPLC機器で行うことで、その機器間差による再現性の確認も行った。

### 1) 検量線の測定

#### (1) 試験溶液

アセトアミノフェンを約3.0 g、グアヤコールスルホン酸カリウムを約0.8 g、無水カフェインを約0.25 g及びベンフォチアミン約80 mgをそれぞれ精密に量り、70%メタノールを加えて溶かし、正確に100 mLとし検量線用原液とする。その後Table 2に従い、検量線用原液及び内標準溶液を正確に量り、70%メタノールを加え44 mLとする。

Table 2 検量線の調製方法

対応濃度	検量線用原液	内標準溶液	70%メタノール
80%	8 mL	4 mL	32 mL
90%	9 mL	4 mL	31 mL
100%	10 mL	4 mL	30 mL
110%	11 mL	4 mL	29 mL
120%	12 mL	4 mL	28 mL

#### (2) 試験条件

1. 1) (2) で設定した試験条件を準用した。使用機器及び時間差補正についてTable 3に示す。

Table 3 使用機器及び時間差補正

機器	①	②	③	④	⑤
LC型	Prominence	LC2010C	alliance	Prominence	H-class
ポンプ	LC-20AD		e2695	LC-20AB	FTM
オートサンプラー	SIL-20AC			SIL-20AHT	QSM
検出器	SPD-20A		e2489	SPD-M20A	eλ PDA
グラジエント方式	低圧	低圧	低圧	高圧	低圧
グラジエント遅れ (分)	2.7	1.4	1.0	0.8	0.5
移動相Aが4.5分後に 濃度変化し始めるよう に設定した時間(分)	1.8	3.1	3.5	3.7	4.0

### 2) 定量分析

設定した試験法を用いて、本試験で使用した市販風邪薬の有効成分のうち、アセトアミノフェン、グアヤコールスルホン酸カリウム、無水カフェイン、ベンフォチアミンの4成分について定量分析を試験的に行った。

#### (1) 試験溶液

標準溶液については、2. 1) (1) の試験溶液(100%濃度)を用いた。

試料溶液については、1. 1) (1) の調製法に準じてn=3で調製を行った。

(2) 試験条件

1. 1) (2) の試験条件を準用した。尚、使用した機器は Table 3 記載の機器②である。

3. カラム汎用性の評価

1) 試験方法

今回設定した試験条件では、dl-メチルエフェドリン塩酸塩のピークに関してテーリングがみられ、再現性の結果においてはシンメトリー係数が 7 社平均で 2.0 を超えており、あまり良好なピーク形状ではなかった。そこで、本試験法で使用した YMC-pack C18 Pro とは異なる複数のカラム（粒径、内径、長さは本試験で使用したカラムと同じもの）を用いて分析を行い、ピーク形状や分離を確認した。

(1) 試験溶液

1. 1) (1) の調製法に準じて調製した液を用いた。

(2) 試験条件

1. 1) (2) の試験条件を準用した。使用したカラムを Table 4 に示す。

Table 4 使用カラム

①	YMC-Pack ODS-A (ワイエムシィ)
②	COSMOSIL PACKED COLUMN 5C18-AR-II (ナカライテスク)
③	Cadenza 5CD-C18 (インタクト)
④	COSMOSIL PACKED COLUMN 5C18-MS (ナカライテスク)
⑤	Mightysil RP-18 GP (関東化学)
⑥	L-column ODS (化学物質評価研究機構)
⑦	L-column2 ODS (化学物質評価研究機構)
⑧	Sunniest C18 (クロマニックテクノロジーズ)

実験結果

1. 室間再現性の評価

7 社 9 機器によるそれぞれのピークの理論段数、分離度、シンメトリー係数、6 回注入のピーク面積及び内標準物質に対するピーク面積の比のそれぞれの相対標準偏差 (%) を求めた。結果を Table 5 に示す。また、A 社のクロマトグラムを Fig.1 に示す。

7 社 9 機器の分析によるピーク保持時間を比較したところ、分析開始直後のグアヤコールスルホン酸のピークのみならず、最も溶出の遅いノスカピンのピークも保持時間がほぼ一致し、内標準物質を含めた 9 種類全ての成分において、室間再現性が良好であることが確認された。

さらにいずれの分析対象成分においても、ピーク面積比の 6 回の相対標準偏差は、1.0%以内であり、良好な再現性が得られた。

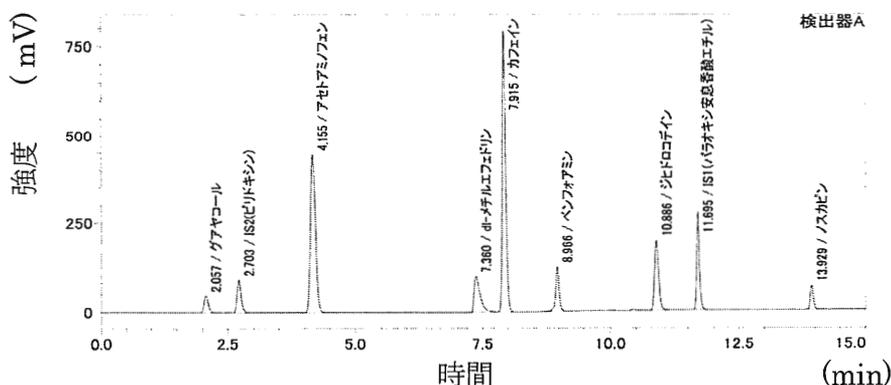


Fig.1 室間再現精度 (A 社)

Table 5 分析結果の各パラメータ

		A社	B社	C社	D社①	D社②	E社	D社③	F社	G社
スルホン酸	保持時間(分)	2.056	2.065	2.029	2.100	2.049	2.049	1.946	1.858	2.006
	理論段数	2645	2953	2636	2529	2496	3627	5122	2741	3449
	分離度	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	シンメトリー係数	1.466	1.373	1.457	1.394	1.131	1.509	1.275	1.702	1.406
	再現性(面積比)	0.103	0.061	0.204	0.565	0.046	0.249	0.357	0.394	0.039
内標準物質②	保持時間(分)	2.706	2.760	2.692	2.766	2.671	2.748	2.610	2.668	2.699
	理論段数	5471	6370	5490	5003	4260	7455	11228	5689	7335
	分離度	4.256	4.805	4.384	4.128	3.807	5.321	6.425	5.687	5.290
	シンメトリー係数	1.378	1.369	1.385	1.300	1.115	1.354	1.188	1.316	1.310
アセトアニリン	保持時間(分)	4.158	4.306	4.171	4.291	4.049	4.356	4.110	4.318	4.227
	理論段数	8388	8996	8258	7936	7305	9394	12183	7837	10132
	分離度	8.879	9.685	9.019	8.750	7.824	10.504	12.158	9.809	10.41
	シンメトリー係数	1.347	1.363	1.369	1.299	1.138	1.358	1.199	1.201	1.318
	再現性(面積比)	0.071	0.048	0.642	0.417	0.160	0.671	0.562	0.627	0.124
P-メチルエチロリン	保持時間(分)	7.378	7.918	7.443	7.397	7.277	7.535	7.247	7.545	7.549
	理論段数	20614	16953	17197	17781	16099	25720	28599	17604	23901
	分離度	16.68	17.053	15.977	15.012	15.450	14.514	17.045	13.334	18.322
	シンメトリー係数	2.339	2.455	2.340	2.118	1.668	2.189	2.241	2.338	2.197
	再現性(面積比)	0.074	0.073	0.133	0.468	0.125	0.644	0.110	0.177	0.062
カンフェン	保持時間(分)	7.915	8.369	7.872	7.836	7.735	8.070	7.794	8.029	8.059
	理論段数	69205	62645	62260	60220	39143	87770	100743	67207	81938
	分離度	3.303	2.400	2.434	2.519	2.382	3.617	4.067	2.766	3.314
	シンメトリー係数	1.314	1.251	1.323	1.232	1.041	1.286	1.078	1.258	1.212
	再現性(面積比)	0.106	0.080	0.640	0.366	0.112	0.330	0.586	0.620	0.093
ベンゼン	保持時間(分)	8.953	9.399	8.792	8.763	8.785	9.021	8.723	8.836	9.005
	理論段数	91920	76058	71350	69115	46917	97413	137719	87714	99061
	分離度	8.734	7.646	7.156	7.114	6.611	8.493	9.690	6.650	8.348
	シンメトリー係数	1.080	1.048	1.081	1.014	0.929	1.039	0.902	1.124	0.981
	再現性(面積比)	0.169	0.067	0.070	0.226	0.089	0.251	0.125	0.158	0.028
シクロヘキサン	保持時間(分)	10.893	11.496	10.826	10.677	10.756	10.922	10.629	10.767	11.018
	理論段数	93561	84250	74465	71927	61206	101055	118216	67872	103508
	分離度	14.929	14.261	14.047	13.106	11.756	15.060	17.564	13.614	16.043
	シンメトリー係数	1.363	1.413	1.435	1.319	1.109	1.280	1.248	1.453	1.299
	再現性(面積比)	0.042	0.048	0.117	0.341	0.120	0.387	0.119	0.368	0.037
内標準物質①	保持時間(分)	11.690	12.161	11.583	11.494	11.508	11.699	11.477	11.547	11.743
	理論段数	211761	174630	161631	142855	96841	229323	342384	184400	226849
	分離度	6.545	4.856	5.546	5.827	4.690	6.560	8.379	5.924	6.166
	シンメトリー係数	1.419	1.308	1.391	1.269	1.037	1.368	1.120	1.333	1.272
ノカピレン	保持時間(分)	13.928	14.247	13.868	13.744	13.733	13.764	13.673	13.736	13.877
	理論段数	271998	234544	235275	208284	138182	327797	480724	266263	316531
	分離度	21.535	17.871	19.950	18.618	15.087	21.359	27.981	20.505	21.675
	シンメトリー係数	1.344	1.294	1.361	1.253	1.040	1.309	1.150	1.320	1.261
	再現性(面積比)	0.030	0.039	0.182	0.032	0.041	0.426	0.101	0.352	0.050

## 2. 定量性の評価

### 1) 検量線の測定

5 機器の相関係数及び回帰式を比較した結果を Table 6 及び 7 に示す。各成分の検量線において相関係数は 0.995 以上であり、直線性における濃度相関性は問題ない結果であった。また各機器の間に大きな差はなく、どの機器においても良好な結果が得られた。

Table 6 各機器の検量線測定結果 (相関係数)

機器	相関係数			
	ゲアコルスルホン酸カリウム	アセトアミノフェン	カフェイン	ベンフォチアミン
①	0.99989	0.99995	0.99996	0.99991
②	0.99967	0.99996	0.99998	0.99995
③	0.99972	0.99917	0.99950	0.99998
④	0.99760	0.99823	0.99966	0.99984
⑤	0.99997	0.99924	0.99923	0.99999

Table 7 各機器の検量線測定結果 (回帰式)

機器	回帰式			
	ゲアコルスルホン酸カリウム	アセトアミノフェン	カフェイン	ベンフォチアミン
①	$Y=0.0049X+0.0354$	$Y=0.0280X+0.2114$	$Y=0.0342X+0.4556$	$Y=0.0130X+0.0072$
②	$Y=0.0052X+0.0188$	$Y=0.0272X-0.1930$	$Y=0.0312X+0.3572$	$Y=0.0122X+0.0032$
③	$Y=0.0039X+0.0176$	$Y=0.0289X-0.0076$	$Y=0.0351X+0.1634$	$Y=0.0122X+0.0004$
④	$Y=0.0035X+0.0145$	$Y=0.0187X+0.4280$	$Y=0.0668X-0.0422$	$Y=0.0115X-0.0072$
⑤	$Y=0.0033X+0.0025$	$Y=0.0311X+0.0231$	$Y=0.0370X+0.3045$	$Y=0.0120X-0.0120$

## 2) 定量分析

定量分析を行った結果 (n=3) を Table 8 に示す。各成分の含量については特に問題のない結果が得られた。再現性や検量線の結果についても良好な結果が得られていることから、今回設定した分析条件で概ね問題なく定量することが可能であると考えられる。

Table 8 定量結果

	成分含有率 (%)			
	ゲアコルスルホン酸カリウム	アセトアミノフェン	カフェイン	ベンフォチアミン
1	102.8	97.3	98.6	101.8
2	102.6	96.9	98.4	102.1
3	99.7	95.8	97.6	99.4
平均値	101.7	96.7	98.2	101.1
相対標準偏差 (%)	1.706	0.804	0.539	1.464

## 3. カラム汎用性の評価

L-column ODS、L-column2 ODS、Sunniest C18 のカラムを使用した場合、特に dl-メチルエフェドリンのピーク形状及び分離度の改善がみられた。

良好な分離ができた L-column ODS、Sunniest C18 のクロマトグラム及び分析結果パラメータを Fig.2~3、Table 9~10 に示す。

本試験条件において dl-メチルエフェドリンのような塩基性物質のピークテーリングは、カラムを変更することによって改善された。その理由の一つとして、テーリングの原因となる残存シラノール基が、本試験で使用していたカラム (YMC-pack C18 Pro) よりも、Sunniest C18、L-column 及び L-column2 の方が少ないからであると推測される。そのような残存シラノール基が少ない理由としては、Sunniest C18、L-column 及び L-column2 のシリカゲルの処理方法が本試験で使用していたカラムの処理方法とは異なっていたためと推察される。

以上のことから、本試験条件においては、残存シラノール基がより少ないカラムを用いることでピークの形状が改善されることが示唆された。

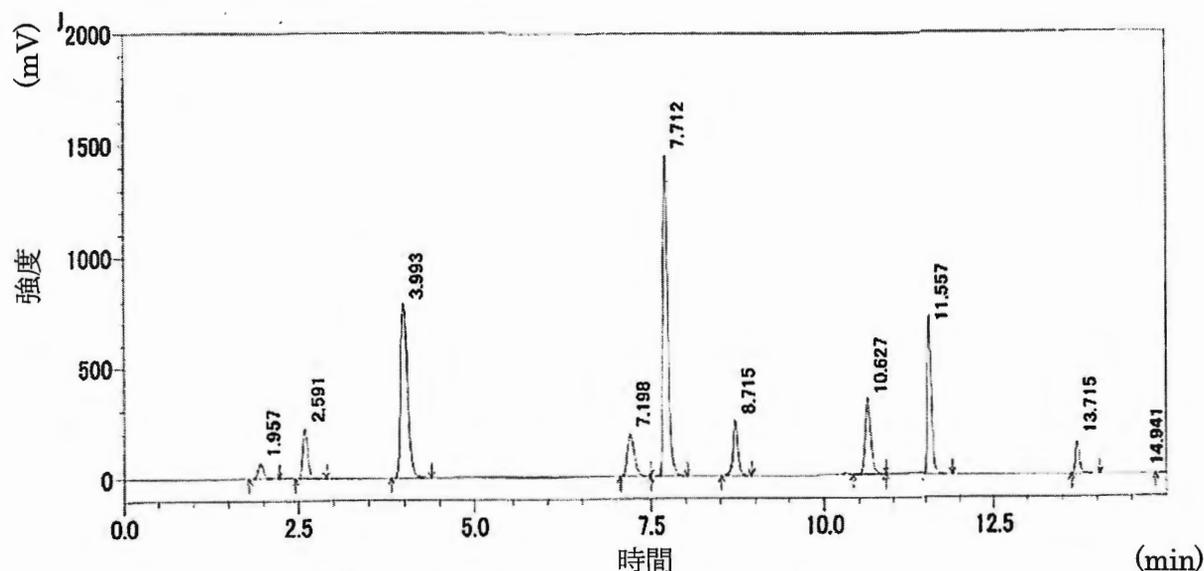


Fig.2 カラム⑥ (L-column ODS、E社)

Table 9 カラム⑥ (L-column ODS、E社) の分析結果パラメータ

成分	保持時間 (分)	理論段数 (段)	分離度	シンメトリー係数
グアヤコールスルホン酸カリウム	1.957	2853	—	1.361
内標準物質 2	2.591	6828	4.676	1.406
アセトアミノフェン	3.993	8264	9.336	1.407
dl-メチルエフェドリン	7.198	24818	14.971	1.518
カフェイン	7.712	64965	3.390	1.378
ベンフォチアミン	8.715	84585	8.353	1.062
ジヒドロコデイン	10.627	86226	14.487	1.272
内標準物質 1	11.557	211968	7.685	1.372
ノスカピン	13.715	281604	21.238	1.402

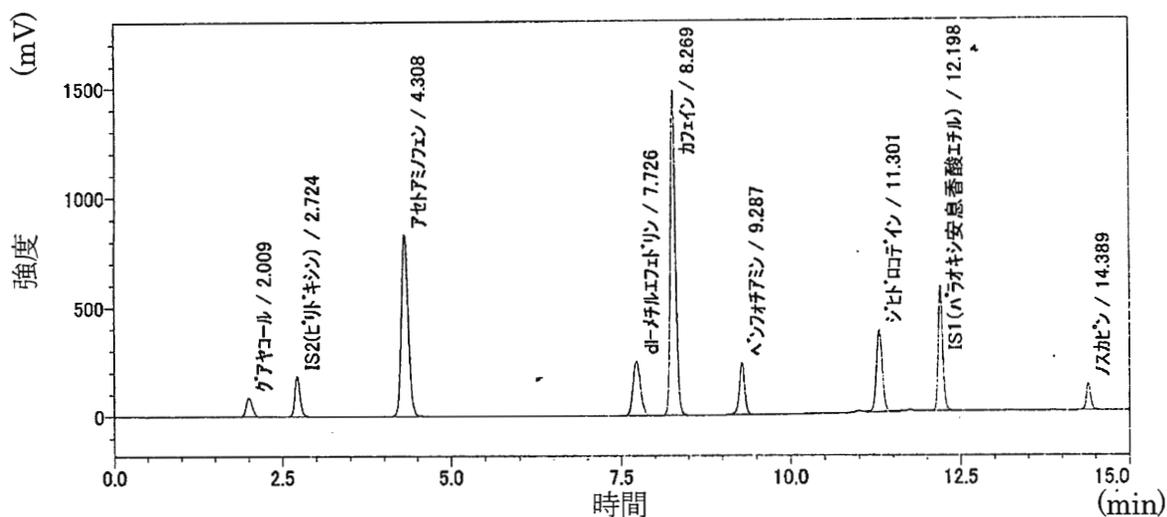


Fig.3 カラム⑧ (Sunniest C18、B社)

Table 10 カラム⑧ (Sunniest C18、B社) の分析結果パラメータ

成分	保持時間 (分)	理論段数 (段)	分離度	シンメトリー係数
グアヤコールスルホン 酸カリウム	2.009	2323	—	1.189
内標準物質 2	2.724	6107	4.684	1.221
アセトアミノフェン	4.308	7977	9.558	1.189
dl-メチルエフェドリン	7.726	24038	17.475	1.175
カフェイン	8.269	54423	3.198	1.150
ベンフォチアミン	9.287	70259	7.237	1.007
ジヒドロコデイン	11.301	80868	13.500	1.094
内標準物質 1	12.198	167357	6.471	1.225
ノスカピン	14.389	217727	18.108	1.213

## 考 察

本検討では、市販かぜ薬を用いたグラジエント法による多成分同時分析の有用性を検証した。その結果、内標準物質を含む 9 成分の同時分析を可能とし、検討した成分では室間再現性及び定量性に問題のないことが確認された。

医薬品の品質管理試験において、これまで溶媒組成が一定のアイソクラティック法が多用されてきたが、本検討により、グラジエント法を用いることで、多成分同時分析における試験効率化が可能であると考えられた。

## 文 献

- 1) 森元久美子ら、医薬品試験の効率化に関する検討 (第 4 報) —グラジエント法を用いた解熱鎮痛成分の分析法の検討—、家庭薬研究 No.36、p26-33(2017)
- 2) 株式会社ワイエムシィ アプリケーションデータ No.F040706B

## HPLC法の分析時間短縮化に関する検討（第10報）

### —JP17「カンゾウ」及び「カンゾウ末」中のグリチルリチン酸の定量法について—

Study on shortening of analysis time in high performance liquid chromatography.X.

Study on quantification of Glycyrrhizic acid in JP17「Glycyrrhiza」and「Powdered Glycyrrhiza」.

金井 恵子	第一薬品工業株式会社	堀井 周文	クラシエ製薬株式会社
Keiko KANAI	Daiichi Yakuhin Kogyo Co., Ltd.	Chikafumi HORII	Kracie Phama,Ltd.
大根谷 章浩	小太郎漢方製薬株式会社	原井 健司	クラシエ製薬株式会社
Akihiro DAIKONYA	Kotaro Pharmaceutical Co., Ltd.	Kenji HARAI	Kracie Phama,Ltd.
王 文婧	新新薬品工業株式会社	小此木 明	クラシエ製薬株式会社
Bunsei OU	Shinshin Pharmaceutical Co., Ltd.	Akira OKONOGI	Kracie Phama,Ltd.
横田 洋一	富山県薬事研究所		
Yoichi YOKOTA	Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research		

## 緒 言

製造管理及び品質管理における分析では多検体を処理する必要があるため、1検体当たりの分析時間の短縮化が求められている。当部会では、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に使用するカラムを第十七改正日本薬局方（JP17）等の公定書で汎用される粒径5 $\mu$ m、内径4.6mm、長さ150mm（以下、150mmカラムと略す）のカラムから粒径3 $\mu$ m、内径4.6mm、長さ75mmのカラム（以下、75mmカラムと略す）に変更することで分析時間の短縮化を図ってきた。<sup>1-11)</sup>

JP17において、「カンゾウ」及び「カンゾウ末」のグリチルリチン酸定量法が改正された。JP16までは移動相として薄めた酢酸（31）を使用し、グリチルリチン酸とその類縁体であるガラクトグリチルリチン酸が分離しないイオン抑制法が採用されていた。しかし、近年のカラムではイオン抑制法においてガラクトグリチルリチン酸とグリチルリチン酸が分離する場合があることから、JP17より酢酸アンモニウムと酢酸（100）を使用して、グリチルリチン酸とガラクトグリチルリチン酸を分離させる緩衝液法が採用された。その結果、グリチルリチン酸のみを定量することが可能となり、グリチルリチン酸の含量規格は「2.5%以上」から「2.0%以上」に改定された。<sup>12)</sup>

当部会では、以前にグリチルリチン酸のHPLC法の分析時間短縮化に関する検討<sup>5)</sup>を行っているが、JP17でグリチルリチン酸の定量法が改正されたことから、本年度はグリチルリチン酸とガラクトグリチルリチン酸の分離が要求されるカンゾウのグリチルリチン酸の分析時間短縮化について検討を行った。

## 実験方法

### 1. 実験 I : カラムの選定

#### 1) 装置・カラム

検討に使用した HPLC 装置を Table 1、検討に使用した 150 mm カラムを Table 2 に示す。

Table 1 検討に使用した HPLC 装置

分析担当	α 社	β 社	γ 社	δ 社
装置	LC-2010CHT	LC-20A	Infinity1260	LC-2010CHT
HPLC メーカー	(株)島津製作所	(株)島津製作所	アジレント テクノロジー(株)	(株)島津製作所

Table 2 検討に使用した 150 mm カラム

カラム	ロット	メーカー
Inertsil ODS-3V	1B5162692	ジューエルサイエンス (株)
Wakosil-II 5C18HG	9283	和光純薬工業 (株)
YMCpack ProC18	0415113236(W)	(株)ワイエムシイ
Deverosil ODS-5	1808424	野村化学 (株)
YMCpack ODS-A	0415118305(W)	(株)ワイエムシイ
Mightysil RP-18GP	8045691	関東化学 (株)
Capcell pak C18 UG120	AOAB16345	(株)資生堂
L-column2 ODS	E4515061-W	(一財) 化学物質評価研究機構
Capcell pak C18 MG	AKAB02449	(株)資生堂

## 2) 試薬・材料

検討に使用した試薬及び材料について Table 3 に示す。

Table 3 試薬及び材料

試薬・材料	メーカー
日局グリチルリチン酸標準品	(一財) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団
グリチルリチン酸一アンモニウム (分離確認用)	和光純薬工業(株)
日局カンゾウ	A社製、B社製、C社製、D社製の日局カンゾウ (それぞれA社、B社、C社、D社とする)
日局カンゾウ末	A社製、B社製の日局カンゾウ末 (それぞれ、A社、B社とする)

## 3) 標準溶液、試料溶液及びシステム適合性溶液の調製

JP17「カンゾウ」及び「カンゾウ末」のグリチルリチン酸の定量法の項に従い、標準溶液、試料溶液及びシステム適合性溶液を調製した。

グリチルリチン酸標準溶液 : 日局グリチルリチン酸標準品約 25 mg を精密に量り、希エタノールに溶かして正確に 100 mL とし、標準溶液とした。

試料溶液 : 本品の粉末約 0.5 g を精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、希エタノール 70 mL を加えて 15 分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を分取した。残留物に希エタノール 25 mL を加え、同様に操作した。全抽出液を合わせ、希エタノールを加えて正確に 100 mL とし、ろ過し、ろ液を試料溶液とした。

システム適合性溶液 : 分離確認用グリチルリチン酸一アンモニウム 5 mg に希エタノール 20 mL を加えて溶かし、システム適合性溶液とした。

## 4) 試験条件

試験条件及びシステム適合性を以下に示す。

### 試験条件

検出器	: 紫外吸光光度計 (測定波長: 254 nm)
移動相	: 酢酸アンモニウム 3.85 g を水 720 mL に溶かし、酢酸(100) 5 mL 及びアセトニトリル 280 mL を加える。
カラム温度	: 40 °C
流量	: 1.0 mL/min
注入量	: 10 µL

### システム適合性

システムの性能	: 分離確認用グリチルリチン酸一アンモニウム 5 mg に希エタノール 20 mL を加えて溶かす。この液 10 µL につき、上記の条件で操作するとき、グリチルリチン酸に対する相対保持時間 0.9 のピークとグリチルリチン酸の分離度は 1.5 以上である。
システムの再現性	: 標準溶液 10 µL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、グリチルリチン酸のピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

評価項目はシステム性能、システムの再現性を確認した上で、理論段数、シンメトリー係数についても評価した。

## 2. 実験Ⅱ：分析時間の短縮化の検討

### 1) カラム

実験Ⅰにおいて選定した 3 種の 75mm カラムを Table 4 に示した。対照カラムには、実験Ⅰで検討した Inertsil ODS-3V (150 mm) を用いた。

Table 4 選定した 75 mm カラム

カラム	ロット	メーカー
Inertsil ODS-3V	6JI50193	ジーエルサイエンス(株)
Capcell pak C18 UG120	ARAI01826	(株)資生堂
L-column2 ODS	F1620019-W	(一財)化学物質評価研究機構

### 2) 材料

実験Ⅰにおいて選定した材料を Table 5 に示す。

Table 5 選定した材料

材料	メーカー
日局カンゾウ	B社製、C社製の日局カンゾウ (それぞれA社、B社、C社とする)
日局カンゾウ末	A社製の日局カンゾウ末 (A社とする)

### 3) その他

カラム及び材料以外の実験方法は、実験Ⅰと同様である。

## 実験結果

### 1. 実験 I : カラムの選定

分析時間の短縮化の検討に用いる 75 mm カラムの選定を目的として、まず、150 mm カラムを用いてグリチルリチン酸標準溶液及びシステム適合性溶液の分析を行った。尚、分析はαからγの4社で分担して行った。150 mm カラムの分析結果を Table 6、クロマトグラムの一例を Fig. 1 に示す。グリチルリチン酸に対する相対保持時間 0.9 のピークとグリチルリチン酸の分離度及び相対標準偏差は、すべてのカラムにおいて 1.5 以上、1.5% 以下であったことから、システム適合性を満たすことがわかった。保持時間は、Inertsil ODS-3V が 18.32min と最も保持時間が長く、Capcell pak C18 UG120 が 10.30min と最も保持時間が短く、約 8 分の差が認められた。分離度は、L-column2 ODS が 2.32 と最大であり、Capcell pak C18 UG120 が 1.73 と最小であった。シンメトリー係数、理論段数については、すべてのカラムで 1.5 以下、5000 段以上を示した。分析時間の短縮化の検討に用いる 75 mm カラムは、分離度が最も大きい L-column2 ODS、最も小さい Capcell pak C18 UG120、保持時間が最も長く標準カラムである Inertsil ODS-3V の 3 種を選定した。

150mm カラムで分析した日局カンゾウ及び日局カンゾウ末中のグリチルリチン酸の含量を Table 7 に示す。グリチルリチン酸含量を比較した結果、カラムメーカーの違いによる含量の差はほとんどみられなかった。今回、検討に使用した日局カンゾウ 4 種、日局カンゾウ末 2 種のグリチルリチン酸含量は 2.3%~5.5% であり、2.0% 以上であることから、JP17 の含量規格に適合することを確認した。分析時間の短縮化に用いる日局カンゾウ及び日局カンゾウ末は、グリチルリチン酸含量が最も高い B 社、最も低い C 社、カンゾウ末としてグリチルリチン酸含量が最も高い A 社の 3 種を選定した。

Table 6 グリチルリチン酸標準溶液及びシステム適合性溶液の分析結果 (150 mm カラム)

カラム名	保持時間 (min)	シンメトリー係数	理論段数	分離度	相対保持時間 (min)	RSD (%)	カラム圧 (MPa)	分析担当
Inertsil ODS-3V	18.32	1.26	6388	2.15	0.90	0.04	4.4	α 社
Wakosil-II 5C18HG	11.63	1.21	8586	1.95	0.92	0.37	6.0	
YMCpack ProC18	13.17	1.13	10184	1.92	0.93	0.14	8.1	
Deverosil ODS-5	13.83	1.27	7841	1.93	0.92	0.06	6.1	β 社
YMCpack ODS-A	14.38	1.28	11240	2.28	0.92	0.23	7.4	
Mightysil RP-18GP	11.63	1.29	8885	2.07	0.92	0.10	5.9	γ 社
Capcell pak C18 UG120	10.30	1.27	6156	1.73	0.92	0.15	5.2	
L-column2 ODS	12.81	1.28	9755	2.32	0.91	0.03	6.8	δ 社
Capcell pak C18 MG	14.48	1.16	7832	2.10	0.91	0.02	6.4	

保持時間、シンメトリー係数、理論段数はグリチルリチン酸標準溶液から算出した。

分離度及び相対保持時間はシステム適合性溶液から算出した。

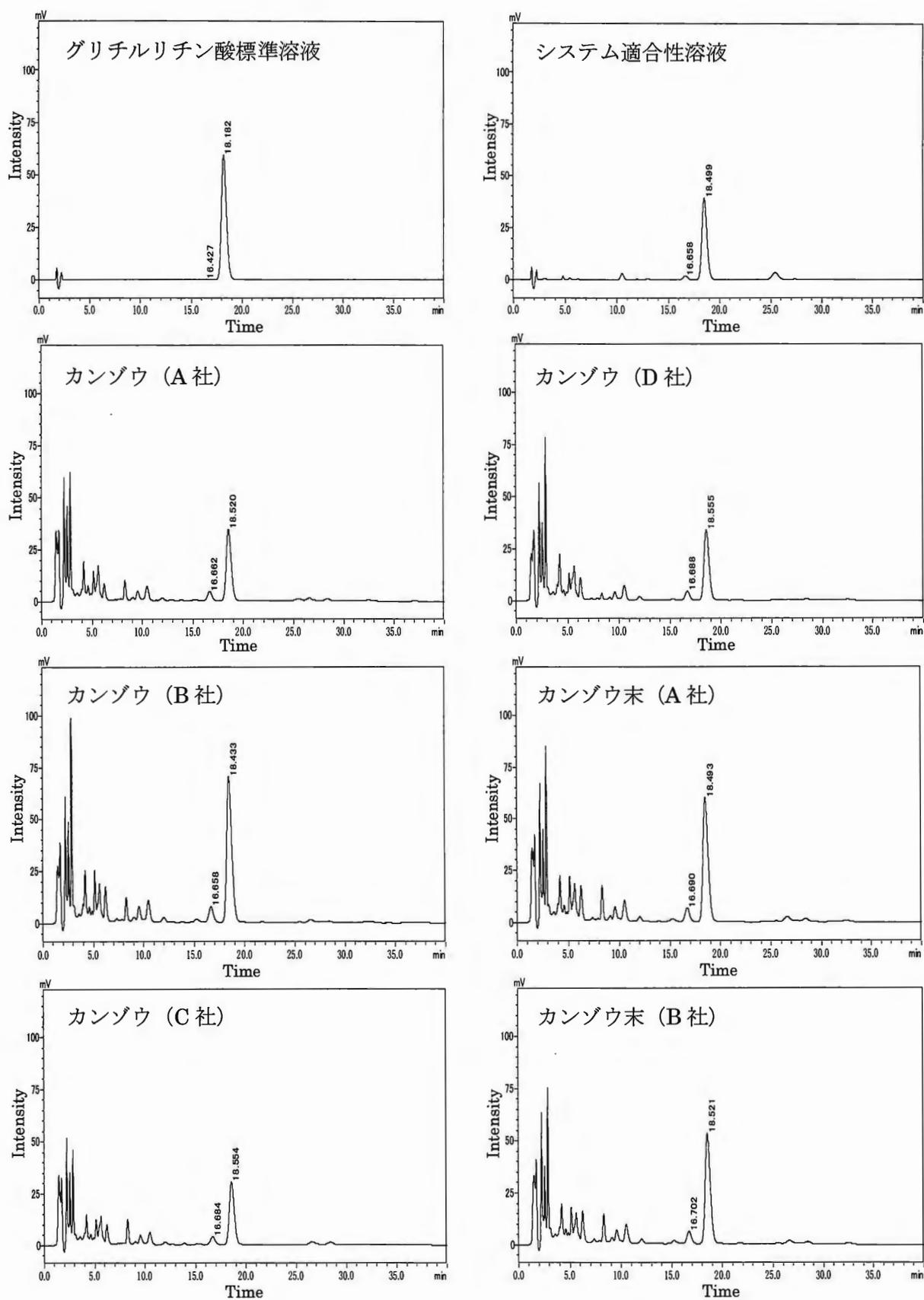


Fig.1 150 mm カラムのクロマトグラムの一例 (Inertsil ODS-3V、α社)

Table 7 日局カンゾウ及び日局カンゾウ末のグリチルリチン酸含量 (%) (150 mm カラム)

カラム名	日局カンゾウ				日局カンゾウ末		分析 担当
	A社	B社	C社	D社	A社	B社	
Inertsil ODS-3V	2.58	5.43	2.30	2.64	4.52	4.09	α 社
Wakosil-II 5C18HG	2.60	5.46	2.32	2.68	4.56	4.12	
YMCpack ProC18	2.60	5.44	2.31	2.68	4.55	4.10	
Deverosil ODS-5	2.62	5.48	2.33	2.69	4.58	4.14	β 社
YMCpack ODS-A	2.62	5.48	2.33	2.69	4.59	4.14	
Mightysil RP-18GP	2.60	5.46	2.31	2.69	4.57	4.13	γ 社
Capcell pak C18 UG120	2.61	5.47	2.33	2.66	4.56	4.12	
L-column2 ODS	2.60	5.44	2.31	2.68	4.55	4.10	δ 社
Capcell pak C18 MG	2.60	5.44	2.31	2.68	4.55	4.10	

## 2. 実験Ⅱ：分析時間の短縮化の検討

実験Ⅰにおいて3種の75mmカラムを選定し、Inertsil ODS-3V (150 mm) を対照カラムとして分析時間短縮化の検討を行った。分析は、α から δ の4社で順番に行った。グリチルリチン酸標準溶液及びシステム適合性溶液の分析結果をTable 8に示す。いずれの75mmカラムも分離度及び相対標準偏差が1.5以上、1.5%以下を示し、JP17「カンゾウ」及び「カンゾウ末」のシステム適合性およびシステム再現性を満たすことがわかった。理論段数は、150mmカラムと比較すると低下するが、5000段以上を示した。保持時間は、対照カラムと比較して1/2～1/3に短縮された。シンメトリー係数は150mmカラムに比べて大きくなり、ピーク形状が悪化した。

75mmカラムによるカンゾウ及びカンゾウ末中のグリチルリチン酸の含量をTable 9、クロマトグラムの一例をFig. 2に示す。対照カラムのグリチルリチン酸の含量と比較すると、75mmカラムの分析から算出された定量値はカラムメーカーの差によらず、差はみられなかった。

## 考 察

JP17「カンゾウ」及び「カンゾウ末」のグリチルリチン酸の分析において、150mmカラムから75mmカラムに変更することにより、含量、相対保持時間及び分離度に影響なく、グリチルリチン酸の保持時間は1/2～1/3になり、分析時間の短縮化に成功した。また、グリチルリチン酸の含量について、対照カラムと75mmカラムおける差はみられなかった。今回、検討した75mmカラムは150mmカラムで検討した中でカラムの分離度が最も大きいL-column2 ODS、最も小さいCapcell pak C18 UG120、保持時間が最も長く、標準カラムであるInertsil ODS-3Vの3種を選定した。分離度や保持時間の差が大きい3種の75mmカラムを選定したが、いずれも分析時間の短縮化が可能であり、その他のメーカーの75mmカラムにおいても分析時間短縮化が十分可能であると推測された。

Table 8 グリチルリチン酸標準溶液及びシステム適合性溶液の分析結果 (75 mm カラム)

カラム名	保持時間 (min)	シンメ トリー 係数	理論 段数	分離度	相対保 持時間 (min)	RSD (%)	カラム圧 (MPa)	分析 担当
Inertsil ODS-3V (4.6φ×150 mm、 5μm) 対照カラム	17.17	1.26	7447	2.19	0.90	0.05	4.0	α社
	19.29	1.27	7681	2.31	0.90	0.14	4.3	β社
	16.71	1.23	7186	2.15	0.90	0.12	5.0	γ社
	17.64	1.24	7320	2.26	0.90	0.10	4.8	δ社
Inertsil ODS-3V (4.6φ×75 mm、 3μm)	8.98	1.48	5664	1.99	0.91	0.06	5.8	α社
	10.44	1.57	5851	2.07	0.91	0.03	6.1	β社
	8.80	1.45	5224	1.91	0.91	0.08	6.8	γ社
	9.22	1.53	5793	2.07	0.90	0.03	6.8	δ社
Capcell pak C18 UG120 (4.6φ×75 mm、 3μm)	5.90	1.42	6085	1.70	0.92	0.06	6.0	α社
	6.51	1.49	6339	1.79	0.92	0.12	6.3	β社
	5.68	1.39	6410	1.71	0.92	0.16	7.0	γ社
	6.30	1.41	5856	1.76	0.92	0.05	6.9	δ社
L-column2 ODS (4.6φ×75 mm、 3μm)	6.47	1.59	7668	1.92	0.92	0.04	7.1	α社
	7.25	1.71	8100	2.03	0.92	0.02	7.3	β社
	6.35	1.55	8212	1.96	0.92	0.13	8.0	γ社
	6.82	1.65	7270	1.96	0.92	0.02	8.1	δ社

Table 9 日局カンゾウ及び日局カンゾウ末のグリチルリチン酸含量 (%) (75 mm カラム)

カラム名	日局カンゾウ		日局カンゾウ末	分析 担当
	B社	C社	A社	
Inertsil ODS-3V (4.6φ×150 mm、5μm) 対照カラム	5.48	2.32	4.58	α社
	5.48	2.30	4.56	β社
	5.49	2.33	4.59	γ社
	5.48	2.32	4.58	δ社
Inertsil ODS-3V (4.6φ×75 mm、3μm)	5.47	2.33	4.57	α社
	5.44	2.32	4.54	β社
	5.51	2.34	4.60	γ社
	5.47	2.33	4.57	δ社
Capcell pak C18 UG120 (4.6φ×75 mm、3μm)	5.42	2.30	4.51	α社
	5.46	2.34	4.55	β社
	5.51	2.33	4.57	γ社
	5.42	2.30	4.51	δ社
L-column2 ODS (4.6φ×75 mm、3μm)	5.46	2.32	4.55	α社
	5.46	2.32	4.53	β社
	5.52	2.36	4.61	γ社
	5.46	2.32	4.55	δ社

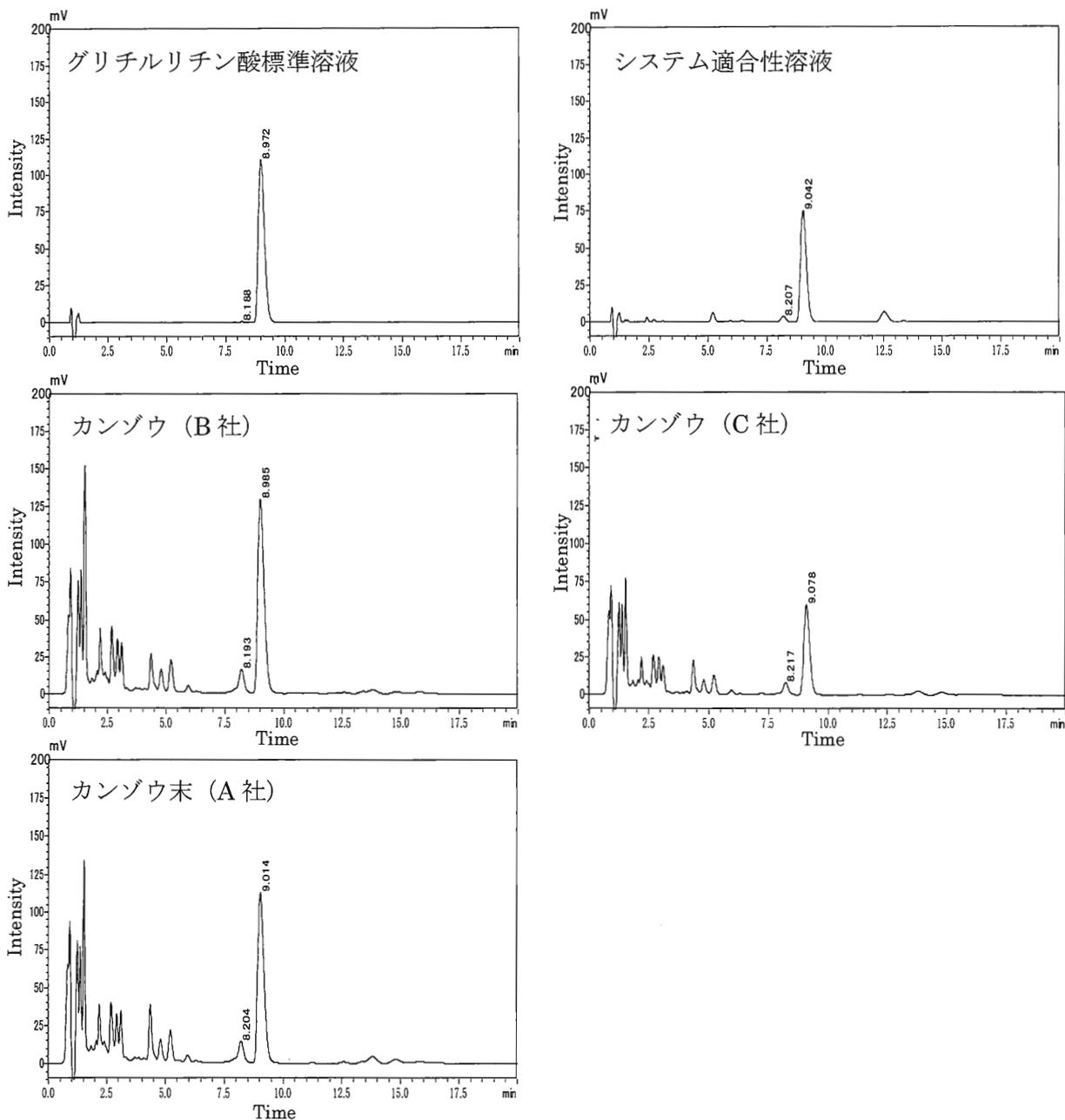


Fig.2 75 mm カラムのクロマトグラムの一例 (Inertsil ODS-3V、α社)

## 文献

- 1) 永井喜美ら、HPLC における六神丸のブフォステロイドの分析 (第一報)、  
家庭薬研究 No. 22、23 - 30 (2003)
- 2) 俣野豊ら、HPLC における六神丸のブフォステロイドの分析 (第二報)、  
家庭薬研究 No. 24、19 - 26 (2005)
- 3) 永井喜美ら、HPLC 法の分析時間短縮化に関する検討 - 生薬成分について -、  
家庭薬研究 No. 28、28 - 34 (2009)
- 4) 安藤英広ら、HPLC 法の分析時間短縮化に関する検討 (第2報) - 生薬成分について -、  
家庭薬研究 No. 29、23 - 30 (2010)

- 5) 堀井周文ら、HPLC 法の分析時間短縮化に関する検討（第 3 報）－生薬成分について－、家庭薬研究 No. 30、31 - 43 (2011)
- 6) 中林佐知栄ら、HPLC 法の分析時間短縮化に関する検討（第 4 報）－生薬成分について－、家庭薬研究 No. 31、61 - 69 (2012)
- 7) 前田典子ら、HPLC 法の分析時間短縮化に関する検討（第 5 報）－生薬成分について－、家庭薬研究 No. 32、19 - 27 (2013)
- 8) 野本有紗ら、HPLC 法の分析時間短縮化に関する検討（第 6 報）－生薬成分について－、家庭薬研究 No. 33、19 - 27 (2014)
- 9) 堀井周文ら、HPLC 法の分析時間短縮化に関する検討（第 7 報）－無コウイ大建中湯エキスの [6] - ショーガオールの基礎的検討－、家庭薬研究 No. 34、25 - 30 (2015)
- 10) 大根谷章浩ら、HPLC 法の分析時間短縮化に関する検討（第 8 報）－ウコン中の総クルクミノイドについて－、家庭薬研究 No. 35、63-70 (2016)
- 11) 黒崎之予ら、HPLC 法の分析時間短縮化に関する検討（第 9 報）－八味地黄丸エキス・牛車腎気丸エキス中のロガニンの分析－、家庭薬研究 No. 36、34-41 (2017)
- 12) 一般財団法人 医療品医療機器レギュラトリーサイエンス財団編、第十七改正 日本薬局方 技術情報 JPTI 2016、(株)じほう、1191-1192 (2016)

# 微粒子コーティング法を用いた苦味マスキング法の検討と評価

## Study on Bitter Masking of Drugs by Fine Particle Coating

富山県薬事研究会製剤部会

Division of Drug Formulation Toyama Pharmaceutical Research Association

佐藤 公 Toru SATO	株式会社陽進堂 Yoshindo Inc.	早苗 秀敏 Hidetoshi SANAE	救急薬品工業株式会社 Kyukyu Pharmaceutical Co., Ltd.
玉川 清崇 Kiyotaka TAMAGAWA	キョーリンリメディオ株式会社 KYORIN Rimedio Co., Ltd.	白江 直子 Naoko SHIRAE	小太郎漢方製薬株式会社 Kotaro Pharmaceutical Co., Ltd.
坂本 弘幸 Hiroyuki SAKAMOTO	株式会社廣貫堂 KOKANDO Co., Ltd.	庄野 未来 Miki SHONO	株式会社廣貫堂 KOKANDO Co., Ltd.
山下 成彬 Shigeaki YAMASHITA	株式会社廣貫堂 KOKANDO Co., Ltd.	西村 友快 Tomoyoshi NISHIMURA	小林化工株式会社 Kobayashi Kako Co., Ltd.
布目 基倫 Motomichi NUNOME	新新薬品株式会社 Shinshin Pharmaceutical Co., Ltd.	村本 瑞宜 Mizuki MURAMOTO	第一薬品工業株式会社 Daiichi Yakuhin Kogyo Co., Ltd.
川岸 貴博 Takahiro KAWAGISHI	テイカ製薬株式会社 Teika Pharmaceutical Co., Ltd.	西森 豪 Tsuyoshi NISHIMORI	東亜薬品株式会社 TOA Pharmaceuticals Co., Ltd.
霜鳥 武司 Takeshi SHIMOTORI	日本曹達株式会社 Nippon Soda Co., Ltd.	向 勝臣 Katsuomi MUKAI	株式会社パナケイア製薬 PANAKEIA SEIYAKU Co., Ltd.
佐々木 優 Suguru SASAKI	富士化学工業株式会社 Fuji Chemical Industries Co., Ltd.	下平 隆樹 Takaki SHIMODAIRA	富士製薬工業株式会社 Fuji Pharma Co., Ltd.
米尾 亮平 Ryohei YONEO	株式会社富士薬品 FUJI YAKUHIN Co., Ltd.	久保 卓也 Takuya KUBO	株式会社陽進堂 Yoshindo Inc.
明官 勇雄 Isao MYOKAN	富山県薬事研究所 Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research.	永井 秀昌 Hidemasa NAGAI	富山県薬事研究所 Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research.

## 緒 言

口腔内崩壊錠 (OD 錠) は口に含んだ際に唾液や少量の水で容易に崩壊することから、錠剤を嚥下するのに困難な高齢者の患者にも服用しやすく、服薬アドヒアランスの改善が期待できる剤形として、近年急速に普及している。OD 錠の製剤設計においては、口腔内で数十秒程度に崩壊させるための優れた崩壊性に加え、苦味の遮蔽 (マスキング) を施す必要がある。これまで、苦味マスキングの評価法としてはボランティアによる官能的評価に頼る場合が多く、客観的な評価が十分とは言えなかった。

これまで、化学的苦味マスキング剤として知られるシクロデキストリン (CyD) を用いて苦味薬物のマスキングを行い、試作した OD 錠の苦味を味覚センサにて評価を行ってきた。今回は、これまで検討してきた薬物を微粒子コーティング法により物理的にマスキングし、その苦味強度を味覚センサにより評価を行ったので報告する。

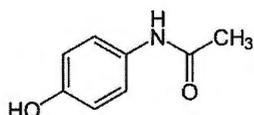
## 実験方法

### 1. 試薬

#### 1) 苦味薬物

アセトアミノフェン (AA, 山本化学工業㈱) 平均粒子径 : 26.6  $\mu\text{m}$

構造式 :



### 2. 装置

#### 1) 複合型流動層造粒コーティング装置 : FD-MP-01D (㈱パウレック)

ユニット : SFP ユニット (スクリーン径  $\phi$  1.5mm) および FD (流動層) ユニット

#### 2) レーザー回折式粒子径分布測定装置 : SALD-2300 (㈱島津製作所)

#### 3) 味認識装置 : TS-5000Z (㈱インテリジェントセンサーテクノロジー)

センサ : 医薬品評価用苦味センサ 2 種 (C00, AE1)

### 3. 実験手順

#### 1) 溶液の調製

コーティング用基剤には、胃溶性のアミノアルキルメタクリレートコポリマーEを用い、エポニックジャパン(株)技術資料<sup>1)</sup>に準じて調製した。調製は精製水にラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸、アミノアルキルメタクリレートコポリマーEを混和させ、ホモジナイザーで1.5時間攪拌した(溶液①)。また、80°Cに熱した精製水にモノステアリン酸グリセリンとポリソルベート80を溶解させ、ホモジナイザーで20分間攪拌混合を行った後、室温まで冷却した(溶液②)。調製した溶液①と②を混合し、全容量が880gとなるように精製水でメスアップし、180  $\mu\text{m}$ のふるいで篩過を行いコーティング液とした。

#### 処方

アミノアルキルメタクリレートコポリマーE (EUDRAGIT EPO) 水系処方

オイドラギット EPO	100 g	(胃溶性コーティング基剤)
ラウリル硫酸ナトリウム	10 g	(界面活性剤)
ステアリン酸	15 g	(可塑剤)
モノステアリン酸グリセリン	5 g	(滑沢剤)
ポリソルベート 80	2 g	(分散剤)
蒸留水	748 g	
合計	880 g	

#### 2) 微粒子コーティング

微粒子コーティング及び流動層造粒は複合型流動層造粒コーティング装置を用いて行った。装置の操作条件は Table 1 に示す通りである。得られたコーティング品は乾式法により、粒子径分布の測定を行った。

Table 1 微粒子コーティング条件

給気温度	55°C
排気温度	30-33°C
風量	0.75 m <sup>3</sup> /min
スプレーエア一量	50 NL
払い落とし圧力	0.2 MPa
ローター回転数	750 rpm
スプレー速度	3-10 g/min
仕込み量	300 g
コーティング量	コーティング液として 396 g /300 g あたり (乾燥物として 59.4 g / 300 g あたり) (オイドラギット EPO として 45 g/300 g あたり)
ユニット	微粒子コーティング : SFP (ボトムスプレー) 流動層造粒 : FP (トップスプレー)

### 3) 味の評価

検体を希釈する希釈液には 10 mM KCl を用い、2) で作成したコーティング顆粒 316.8mg を測定用カップに入れ、AA の濃度が 50 mM となるように調製した。

## 4. 解析方法

各検体につき味認識装置のプログラムに従って 4 回測定し、最初の 1 回目のデータを除いた計 3 回のデータを以下の解析に使用した。

### 1) 電圧値での評価

得られた 3 回の測定データについて、専用の解析アプリケーションを用いて補完加算処理<sup>※1</sup>し、平均して得られた値を各センサの電圧値として評価した。味認識装置では最初に検体溶液中で測定する先味に加え、各センサを 3 回の洗浄後に基準液中で測定する後味 (CPA 値) の測定も行った。なお、人工脂質膜がプラス荷電である C00 と AE1 は、マイナス側に出力するセンサであるため、結果のグラフは絶対値に変換して比較した。その際、正の値については、0 とみなして表示した。

※1 味認識装置では、測定を重ねるたびにセンサ出力が減少するため、ブランクとして用いた検体 (10 mM KCl) を用いてベースラインの補正を行う必要がある。

### 2) 推定値での評価

推定値は、得られた 3 回の測定データを専用の解析アプリケーションを用いて補完加算処理し、各センサ値に固有の係数を乗じることによって算出される値<sup>リ</sup>であり、1 以上の差で味の差を識別することができる味覚項目として表される。

## 実験結果

### 1. 微粒子コーティング実験(粒子径分布)

微粒子コーティング法および流動層造粒法によって、アセトアミノフェン (AA) のコーティングを実施し、下記の通り平均粒子径の異なるコーティング品を得た。

- |               |                |
|---------------|----------------|
| ①AA微粒子コーティングA | 平均粒子径：307.6 μm |
| ②AA微粒子コーティングB | 平均粒子径：623.9 μm |
| ③AA微粒子コーティングC | 平均粒子径：131.0 μm |
| ④AA 流動層造粒     | 平均粒子径：153.2 μm |

### 2. 微粒子コーティング法による AA のマスクング効果

1.で試作したコーティング顆粒について、懸濁した溶液を味認識装置で評価した。今回コーティングに用いた基剤のうち、ラウリル硫酸ナトリウムが AA の苦味と同じ AE1 センサに応答することが判明した (Table 2) ため、コントロールは AA とコーティング顆粒相当量のコーティング液を添加した検体とした。

その結果、AA の苦味に応答する AE1 センサの電圧値はコーティングを施すことよって低下し、マスクング効果を示すことが確認され、微粒子コーティング顆粒及び流動層造粒顆粒の両者ともに効果が認められた。微粒子コーティング顆粒と流動層造粒顆粒のマスクング効果に顕著な差は認められず、共にコントロールの半分以下にまで苦味を抑制していた (Table 3, Fig. 1)。

また、解析アプリケーションを用いて電圧値を推定値に変換し、味覚項目にて評価した。その結果、AE1 センサ値は渋味として表され、電圧値と同様に、微粒子コーティング顆粒と流動層造粒顆粒の両者にマスクング効果が認められ、コントロールと比較して渋味 (先味) が半分以下に抑制されていた。また、この結果は官能試験による結果とも相関していた (Table 4, Fig. 2)。

Table 2 コーティング基剤に使用した添加剤のセンサへの応答性

電圧値	C00	AE1	CPA(C00)	CPA(AE1)
オイドラギット EPO	8.34	8.96	0	0
ラウリル硫酸ナトリウム+ステアリン酸	164.9	230.13	73.48	114.76
モノステアリン酸 <sup>+</sup> リセロール+ポリソルベート 80	0	7.06	0	0

(各測定値は3回測定した平均値を示す)

Table 3 AA の味覚評価

電圧値	C00	AE1	CPA(C00)	CPA(AE1)
AA 原薬 (参考値)	4.68	26.09	0	0.99
コントロール (AA 原薬+コーティング液)	64.76	62.59	0.00	2.81
AA 微粒子コーティング A	48.88	27.22	0.81	1.58
AA 微粒子コーティング B	52.98	29.27	0.33	1.95
AA 微粒子コーティング C	38.59	23.53	1.44	0.85
AA 流動層造粒	38.77	23.16	2.34	1.14

(各測定値は3回測定した平均値を示す)

Table 4 アセトアミノフェンの味覚評価 (推定値)

推定値	酸性苦味 (先味)	渋味 (先味)	酸性苦味 (後味)	渋味 (後味)
AA 原薬 (参考値)	0.66	4.11	0	0.25
コントロール (AA 原薬+コーティング液)	9.07	9.86	-0.07	0.71
AA 微粒子コーティング A	6.84	4.29	0.17	0.40
AA 微粒子コーティング B	7.42	4.61	0.07	0.49
AA 微粒子コーティング C	5.40	3.71	0.30	0.21
AA 流動層造粒	5.43	3.65	0.49	0.29

(各測定値は3回測定した平均値を示す)

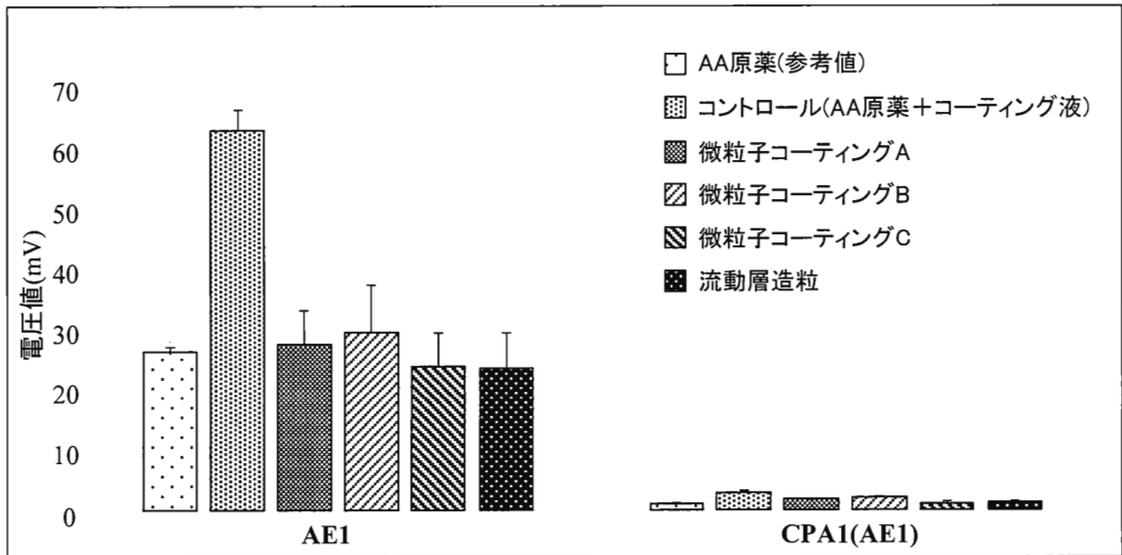


Fig. 1 アセトアミノフェンコーティング顆粒の AE1 電圧値

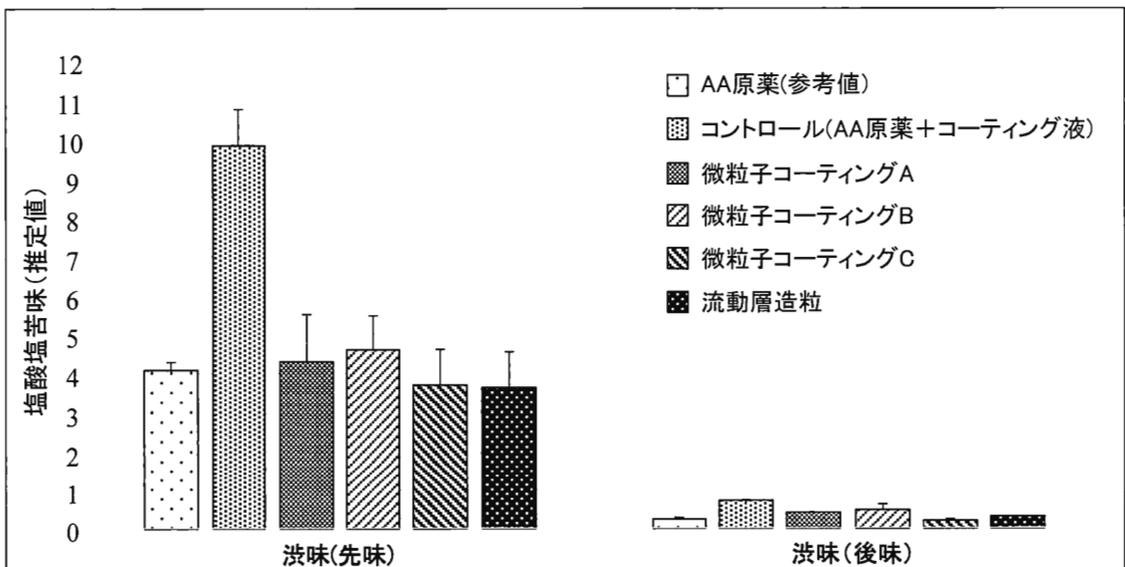


Fig. 2 アセトアミノフェンコーティング顆粒の推定値

## 考 察

今回、我々は口腔内崩壊錠の製剤開発へ応用することを目的として、微粒子コーティング法を用いてアセトアミノフェン (AA) をコーティングし、苦味マスキング効果を味認識装置で評価した。前報において、AA をシクロデキストリン (CyD) で包接化した化学的マスキング法による評価を行い、薬物の 2 倍モル比の $\beta$ -及び HP- $\beta$ -CyD での包接化が有効であることを報告している<sup>2)</sup>。そこで今回は、AA を物理的にコーティングすることにより、苦味をマスキングしたコーティング顆粒での苦味評価を行った。コーティングには微粒子コーティング法を用い、流動層造粒法との比較を行った。

AA (微粉グレード) に胃溶性コーティング基剤を用いて微粒子コーティングを行った結果、粒子径の異なる 3 種類のコーティング顆粒を得た。微粒子コーティング法には流動層内部に整粒機構を備えた複合型流動層造粒コーティング装置を使用した。本装置は、整粒機構により凝集をほぐされた直後の原料粉体に対して、装置底部に設置されたスプレーノズルによりコーティング液を噴霧することで、不要な粒子凝集のない、微小粒径粒子に対するコーティングが可能となる<sup>3)</sup>。その結果、スプレー速度を変えることにより、平均粒子径が 131  $\mu\text{m}$  から 624  $\mu\text{m}$  までの 3 種類のコーティング顆粒を得た。また、同じ装置を用い、流動層造粒法でもコーティングを行い、コーティング顆粒を得た。

得られたコーティング顆粒を用いて、味認識装置により AA の苦味を定量した。測定の際、コーティング溶液に用いたラウリル硫酸ナトリウムが AA の苦味に応答する AE1 センサに誤応答することが判明したため、正確な苦味の評価が行えなかった。このため、今回は AA 原薬にコーティング顆粒に相当する量のコーティング液を添加することにより、簡易的に評価を行った。その結果、微粒子コーティング顆粒及び流動層造粒顆粒の全てにおいて苦味のマスキング効果が認められた。今回の実験では、微粒子コーティング法と流動層造粒法での苦味マスキング効果に差が認められなかったが、この理由として、コーティング量が主薬に対して 15% と少なかったことから、コーティングの膜厚が薄く、マスキング効果が低かった可能性が考えられる。この結果から、少量のコーティング液で苦味マスキングを行うためには、流動層造粒等で、造粒して粒子径を大きくした後にコーティングする方法 (予備造粒法) が有効であると考えられる。

今回の実験により、胃溶性コーティング基剤を用いて、微粒子コーティング法と流動層造粒法によって、苦味マスキング効果が認められることを確認した。今後、AA の苦味マスキング法として、予備造粒後にコーティングする方法の有用性について、詳細に検討を行いたい。

## 文 献

- 1) エボニックジャパン(株)ヘルスケア部、EUDRAGIT を用いて苦味マスキングを施した口腔内崩壊錠の調製、第 4 版 (2015)
- 2) 向勝臣ら、シクロデキストリンを用いた苦味マスキング法の検討と評価、家庭薬研究、35、29-38 (2016)
- 3) 夏山晋、複合型流動層微粒子コーティング・造粒装置 SFP “Super Fine Processor” の開発、製剤機械技術研究会誌、18 (4)、18-24 (2009)

家庭薬研究 NO.37 2018

2018年3月



〒930-8501 富山市新総曲輪 1-7 富山県厚生部くすり政策課  
TEL 076(444)3236 FAX 076(444)3498  
[http://www.pref.toyama.jp/cms\\_sec/1208/index.html](http://www.pref.toyama.jp/cms_sec/1208/index.html)

---

この冊子は再生紙を使用しています。