

## 粒剤の苦味マスキングのための最近の製剤化技術と展望

植田真澄

**要約**：薬物の味のマスキングは服薬のコンプライアンスの面から製剤設計上重要な課題になりつつある。基本的な設計コンセプトは、薬物の生物学的利用能を低下させることなく製剤として口内での薬物の初期溶出を抑えることである。味のマスキング技術は物理的、化学的、生化学的及び官能的方法に大別される。薬物の苦味の程度により採用される技術は異なるが、ほとんどの場合物理的方法（マトリックス制御、膜制御等）が用いられる。本総説では、味のマスキング評価法について簡単に触れるとともに特に従来から味のマスキングが困難といわれている散剤及び顆粒剤等の粒剤の最近のマスキング技術について紹介する。あわせて、著者等の開発した新しい苦味のマスキング技術を紹介する。この技術は、芯物質を球形化あるいは粉体物性を改質化するための設計（造粒）とマイクロカプセル化を液中の同一系内で一貫操作することにより、プロセスの簡略・効率化及び収率の向上を目指したものであり、苦味をマスキングした散剤の製剤化を可能にした。

**索引用語**：苦味マスキング；粒剤；マトリックス制御；膜制御；マイクロカプセル化；湿式球形造粒法；破裂型マイクロカプセル；簡易溶出値；溶出速度（文 32）

## Recent Pharmaceutical Techniques and Future Scope for Taste Masking of Granules

MASUMI UEDA

**Abstract** : Masking the bitter taste of drugs has been becoming an important subject in the pharmaceutical design to improve the compliance of patients. The concept of basic design for masking the tastes of drugs is to depress the release rate from the preparations in a mouth for a short time without reducing the bioavailability of drugs. The masking methods are classified into physical, chemical, biochemical and sensual methods. The method used depends on the degree of bitterness of drugs. Most of drugs having a bitter taste can be masked by physical methods (matrix-control, film-control, etc). In this review, the evaluation methods for masking the bitter taste of drugs are summarized and recent topics on masking techniques for powders or granules, which are hardly masked, are described. Further, a new technique developed by present authors is also referred. This technique was developed to simplify the preparation process and to increase the yields of taste-masked granules. It was possible to mask the bitter taste of granules in one continuous process of agglomeration (including the spheronization and the modification of

大日本製薬(株)・製品研究所  
大阪市福島区海老江1丁目5番51号

Pharmaceutical Research Laboratories,  
Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.  
5-51, Ebie 1-chome, Fukushima-ku,  
Osaka 553, Japan

\*本総説は岐阜薬科大学博士論文（乙第192号）の内容を中心にまとめたものである。

physical properties of core particles ) and microencapsulation by using this technique.

**Key phrases :** bitter taste masking; granules; matrix-control; film-control; microencapsulation; wet spherical agglomeration; explosible microcapsule; simplified dissolution value; dissolution rate (Ref 32)

「良薬口に苦し」という諺のごとく‘くすり’は苦いものだと古来から認識されているが、今では苦い‘くすり’は服薬のコンプライアンスの低下につながるため、苦味マスキング等の服用のしやすさを追求した研究が重要になりつつある。薬物の苦味をマスキングした代表的な製剤としては、カプセル剤、フィルム錠及び糖衣錠が古くから知られている。しかしながら、散剤及び顆粒剤といった粒剤の味のマスキングは最も難しく、これまでほとんど開発されていなかった。最近では錠剤等の製剤に加え、薬物の用量の調節が可能なることから散剤の同時開発を望むケースが増えてきているので、苦味のマスキングを取り上げた研究が注目されている。

味のマスキングは具体的には口内での製剤の初期溶出を抑えることである。しかしながら、この技術を困難にしているのは、マスキング処理により消化管内での薬物の溶出までも遅延する機会が多いからである。前述のように経口剤の場合、同一薬物でも同時に複数の剤形を開発することが多く、これらの製剤間には生物学的同等性が保証されなければならない。そのため、味のマスキングには製剤からの薬物の溶出挙動及び生物学的利用能を同時に考慮した製剤設計が望まれる。

以下、粒剤の苦味マスキング技術の最近の話題について紹介し、次いでわれわれが開発した新しい苦味マスキング技術を紹介したい。

## 1. 味のマスキング効果の評価

徐放製剤では処方検討する上で評価法として、実際に薬物の血中濃度及び薬理効果をみる動物での *in vivo* 試験法に加え、簡易的に調べる *in vitro* の溶出試験法がある。これと同様に製剤の味のマスキング効果の評価は実際に口内に含んで調べる官能試験法の他に簡易的に評価できる *in vitro* の手段が必要である。今のところ薬物の溶出試験のような統一的な規格はないが、各研究者が口内での薬物の溶出を想定した簡易溶出試験法ともいべき評価法を確立し、処方検討に用いている。ここに著者らが確立した簡易溶出試験法を紹介する。10ml用注射筒に所定量の製剤を採取後、試験液として体温温度付近の温水またはpH6.0~7.2（唾液の平均的なpH領域）の0.05Mリン酸緩衝液5~10mlを加えた後、30秒間に10回ゆっくり正倒立を繰り返し製剤を試験液に分散させる。その後直ちに試験液をフィルター（ $\phi=0.45\mu\text{m}$ ）でろ過し、そのろ液を吸光度法やHPLC法により薬物濃度（D30sec）を測定する。これを予め求めた薬物の苦味の閾値と比較してマスキング効果を評価する。通常D30sec値が苦味の閾値より小さければ官能的にも苦味は感じられない。紙面の都合上、閾値の求め方については他の文献<sup>1)</sup>に詳しいので、紙面の都合上割愛する。

## 2. マスキング技術の分類

粒剤のマスキング方法は物理的、化学的、生化学的及び官能的方法に大別される (Table 1)。苦味をそれほど感じない薬物は甘味剤や香料のような矯味剤を添加する官能的方法<sup>2)-5)</sup>で処理できるが、単独でこの方法が用いられることは少ない。化学的方法は、塩の選択で無味化する方法や包接化により薬物の苦味を軽減する方法<sup>6)</sup>がこれに

あたる。最近では、生化学的な方法としてリポ蛋白質を用いて苦味受容部位に反応させ、薬物の苦味の応答のみを抑制する試みがある (Fig. 1)<sup>7), 8)</sup>。これは添加剤として配合するだけでマスキング効果があるので、今後の研究が期待される。多くの苦味を有する薬物は物理的手段によるマスキング方法が用いられる。物理的方法是徐放製剤の開発と共通した点があり、マトリックス制御、膜制御、その他に大別される。以下、物理的方法を中心に技術の紹介をしたい。

**Table 1 Masking Methods for Bitter Tastes of Particulate Preparations**

<b>Physical methods</b>	<b>matrix control : agglomeration</b> <b>film control : coating</b> <b>microencapsulation</b> <b>others : adsorption</b>
<b>Chemical methods</b>	<b>salt formation</b> <b>inclusion complex</b>
<b>Biochemical methods</b>	<b>inhibitor of receptor for bitter taste</b>
<b>Sensual methods</b>	<b>addition of sweetening or flavor</b>

### 2-1. マトリックス制御

マトリックス制御はその構造から粒子表面にも一部の薬物が存在するため、苦味の比較的弱い薬物の場合に適している。マトリックス基剤としては、高分子やワックスが用いられる。この方法は、通常の造粒法を用いることができるので比較的容易に工業化が可能である利点がある。水不溶性及び水溶性の高分子の混合系を用いて高速攪拌造粒機により苦味をマスキングした非崩壊型マトリックス細粒を得ることができる<sup>9)</sup>。この中で用いた水不溶性高分子のエチルセルロース (EC) の粒子径が苦味のマスキング効果及び得られる細粒剤の粒子径に影響する重要なファクターとなる (Fig. 2)。低融点物質をマトリックス基剤として配合した例<sup>10)</sup> や核物質として造粒した例<sup>11)</sup> が報告されている。

前者は高速攪拌造粒で密な散剤を調製後、融点付近で流動層乾燥による熱処理で苦味マスキング効果の向上と全体の溶出速度の遅延を防止した。後者は Fig. 3 に示すように、流動層乾燥により低融点物質のまわりに浮遊する主薬や賦形剤等の粒子を結合させて造粒するものである。いずれも粒剤の粒子径が小さいほどマスキング効果が低下するので、製品の粒度とマスキング効果の双方を満足する処方検討が要求される。

### 2-2. 膜制御

この技術は粒子表面を高分子やワックス類等でコーティングすることから確実なマスキングを期待することができる。しかし特に粒子径の小さい細粒剤及び散剤等については、コーティングを芯粒子の粉体特性、例えば粒子径や

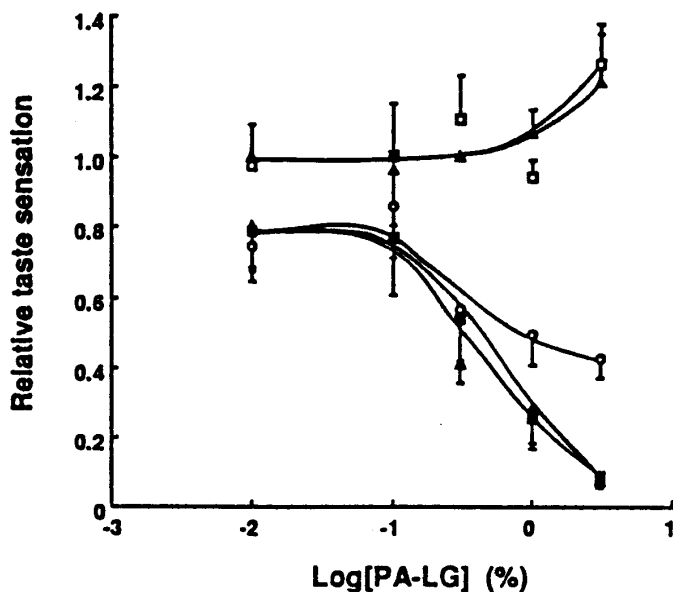


Fig. 1 Masking Effect of PA-LG on the Bitter Taste of Various Drugs  
 □, sucrose; ▲, NaCl; ○, caffeine; △, propranolol; ■, promethazine  
 PA-LG: Phosphatidylcholine -  $\beta$ -lactoglobulin

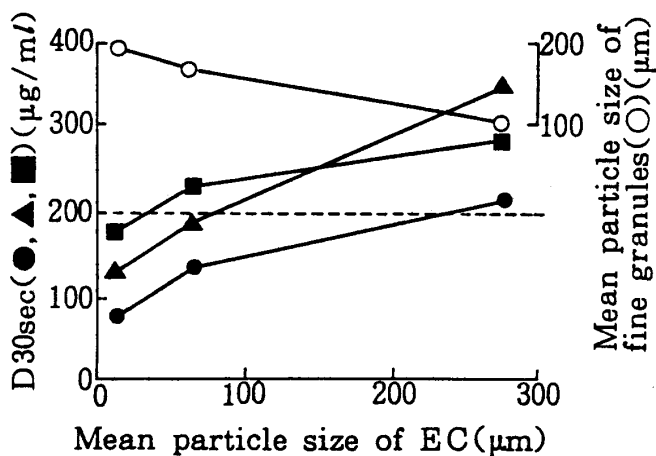


Fig. 2 Effect of the Particle Size of EC on the D30sec and Mean Particle Size of Fine Granules  
 (binder: HPMC/EC=3/7, 6%; solvent: Isopropylalcohol/Dichloromethane=3/1, 12%;  
 spraying rate: 55g/min/Kg; agitation speed: 240 rpm)  
 key: size fraction of fine granules produced  
 ●, 350 - 500  $\mu$ m; ▲, 149 - 250  $\mu$ m; ■, 74 - 106  $\mu$ m  
 (----: threshold value of bitterness)

粒度分布を改変することなく行うのは困難といえる<sup>12)-15)</sup>。コーティング法は、Table 2 に示したように機械的なスプレー法や溶融法から液中で行うマイクロカプセル(MC)化法と様々な方法が知られている。基剤としては、水不溶性高分子、腸溶性高分子、ワックス等が用いられる。タンジェンシャルスプレーコーティング法によりEC、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、酸化チタン及びシヨ糖脂肪酸エステル<sup>16)</sup>の混合皮膜を施した細粒剤を調製することができる。膜中の各成分組成比の調整とその膜量及び芯粒子中に配合する膨潤性の低置換度ヒドロキシプロ

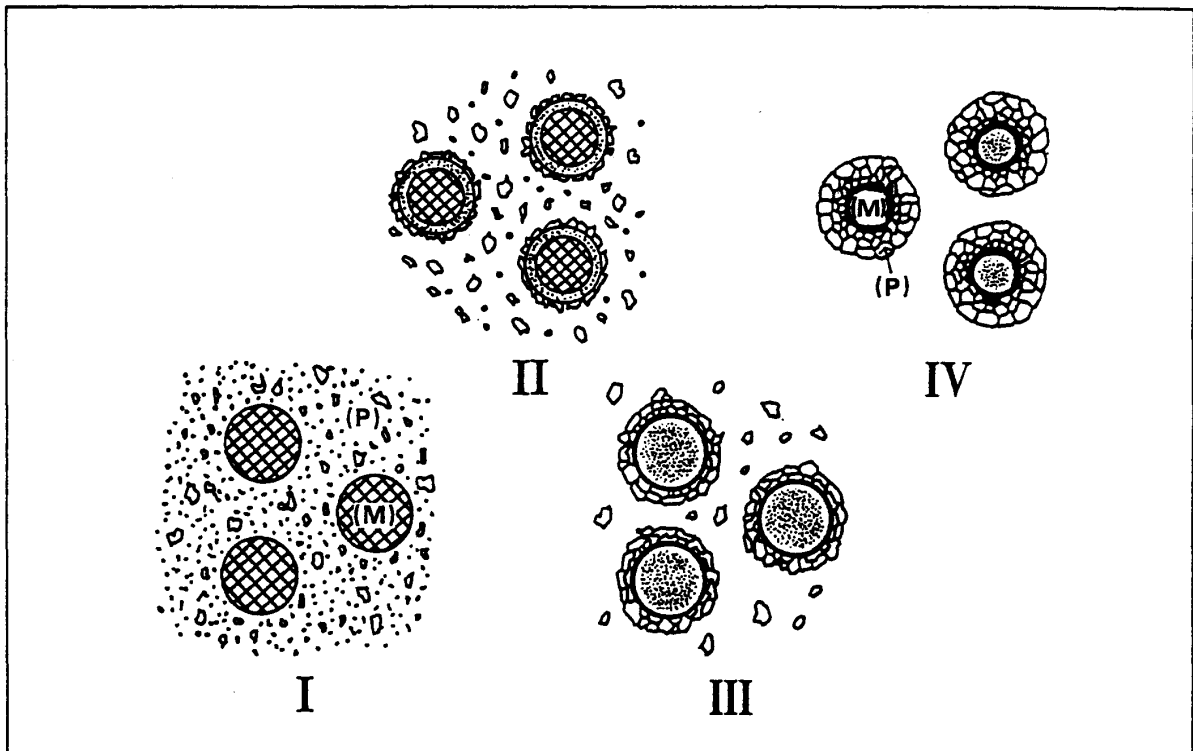


Fig. 3 Proposed Mechanism of the Fluidized Melt-Granulation Process (M), materials with low melting point; (P), adhered materials mixture, start melting, diffusing and granulating, granules

Table 2 Classification of Typical Coating Methods

Coating methods	Liquid system	Spray coating methods Spray drying methods Microencapsulation
	Dry system	Mechanochemical methods Spray cooling methods Melt-coating methods

ピルセルロース(L-HPC)量をコントロールすることにより苦味マスキングと速放出性を共に満足する製剤処方<sup>16)</sup>が確立された<sup>16)</sup>(Fig. 4)。その他転動溶融コーティング法により低融点物質及び水不溶性のタルクなどを用いたコーティング例<sup>11)</sup>や造粒からコーティングまで一貫して溶融法を用いて薬物コアと苦味抑制層からなる時限崩壊型の顆粒剤(TLD-system)を調製した例(Fig. 5)<sup>17)</sup>がある。いずれも低融点物質を使用するときは製剤の物理的な安定性(特に高温保存下での苦味マスキング効果と溶出速度の変化)が十分確保できるか注意し設計することが重要である。

MC化法は、相分離法(コアセルベーション法)や液中乾燥法等によりEC等の水不溶性高分子で苦味をマスキングしている。マレイン酸トリメブチンは苦味マスキングした細粒、錠剤ともセレキノンとして発売されている<sup>18)</sup>。炭

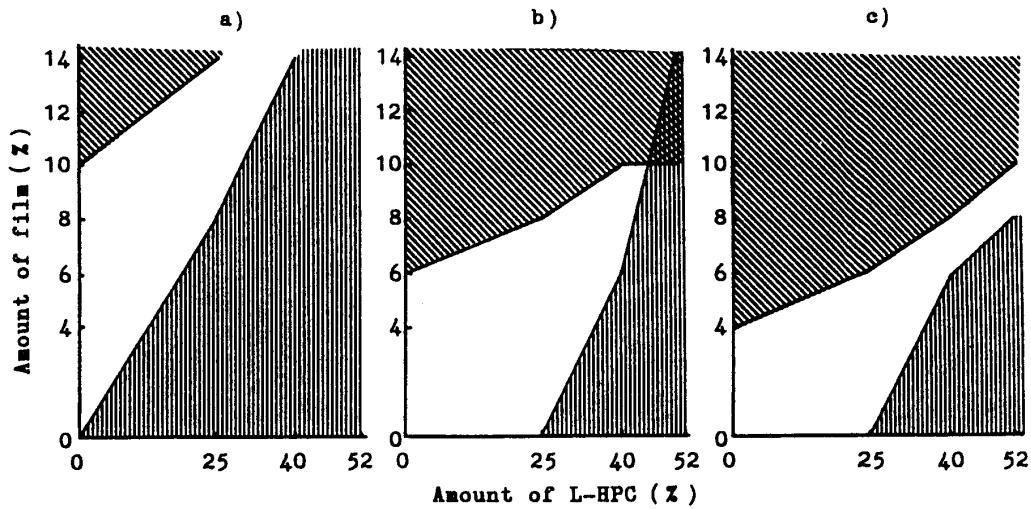


Fig. 4 Relationship between Amount of L-HPC and Amount of Films for Masking Bitter Taste (▨: D30sec<100 µg/ml) and for Rapid Release (▩: D30min>90%)  
EC/HPMC in film: a) 3/3; b) 4/2; c) 6/0

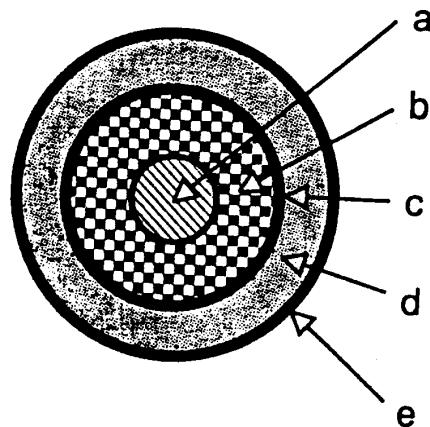


Fig. 5 Structure and Composition of TLD-system Granules  
a: core particles (microcrystalline cellulose-spheres),  
b: drug-containing layer (Benexate · β-cyclodextrin, polyethylene glycol-6000),  
c: medium layer (partly pregelatinized starch, talc),  
d: bitterness-suppressive layer (hydrogenated castor oil, talc, polyethylene glycol-4000, stearyl alcohol),  
e: outer layer (talc)

酸塩を芯に含むECのMCにより溶出を改善し、苦味をマスキングした例<sup>19)</sup>のように液中でのMC化はスプレーコーティング法のような膜成分の混合比による溶出の制御はできないため、苦味マスキング製剤とするためには溶出制御が可能な芯の設計が必要である。

### 2-3. その他

その他として例は少ないが、合成ケイ酸アルミニウム、ノイシリン、シリカゲル及び水酸化アルミニウム等に薬物を吸着させて苦味を軽減させる方法があげられる。

### 3. 造粒とMC化の一貫操作<sup>20)</sup>による苦味マスキング散剤の開発

MCの製造及び機能の安定化には芯物質の制御が必要であることが知られている。しかし、すでに数多くのMC化法が開発されているながらMCの機能及び収率を十分に引き出す芯物質の設計法は見い出されていない。著者らが確立した造粒とMC化の一貫操作は芯物質の球形化あるいは粉体物性の改質化をMC化と同一系内で行うので、プロセスの簡略・効率化及びMCの収率の向上を目指した新規MC化法といえる。この技術を用いて従来では困難であった苦味をマスキングした散剤を開発したので、以下に紹介する。

#### 3-1. システムの概要

モデル薬物として合成抗菌剤のエノキサシン(ENX)を、膜物質としてはアクリル系高分子であるオイドラギットRS(Eud)を選択し、液中の分散粒子の凝集現象を利用した湿式球形造粒(WSA)法と貧溶媒添加による相分離(コアセルベーション)法を応用することにより、これらを同一系内で行う一貫操作技術を確立した<sup>21), 22)</sup>。その概略をFig. 6に示す。WSA法は古くは石炭の硫黄分、灰分の除去プロセス等に應用されており<sup>23)</sup>、それ以後薬学分野においても広く適用されてきた<sup>24)</sup>。WSA法を用いれば、液中に分散した微粒子は分散液とは非混和性でかつ分散粒子と親和性を持つ、いわゆる液体架橋剤を添加することで、凝集を介して造粒される。芯物質(ENX及び親水性物質)の分散溶媒としては続くMC化において有機溶媒からのEudの相分離法を利用するためEudの貧溶媒となるようにn-ヘキサン/アセトンの混合溶媒を、また液体架橋剤としてはアンモニア水及び精製水を選択した。ここでは、WSA

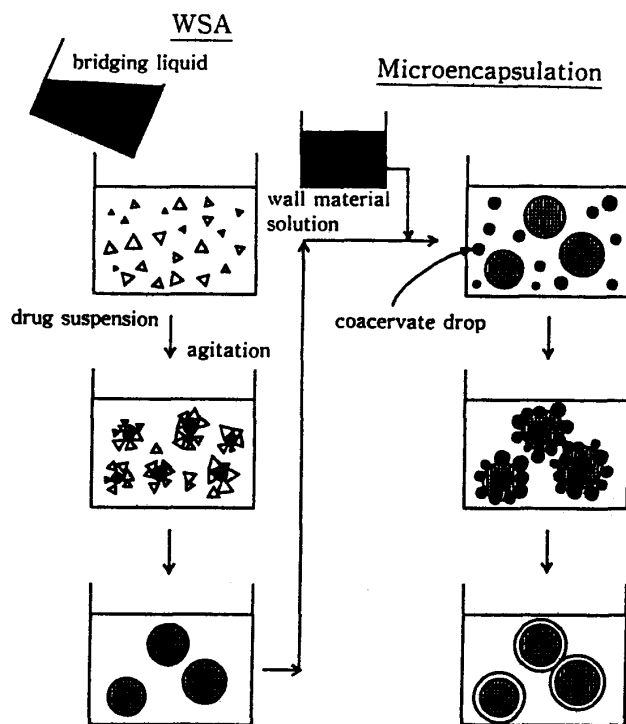


Fig. 6 Scheme of One Continuous Process of the WSA and MC

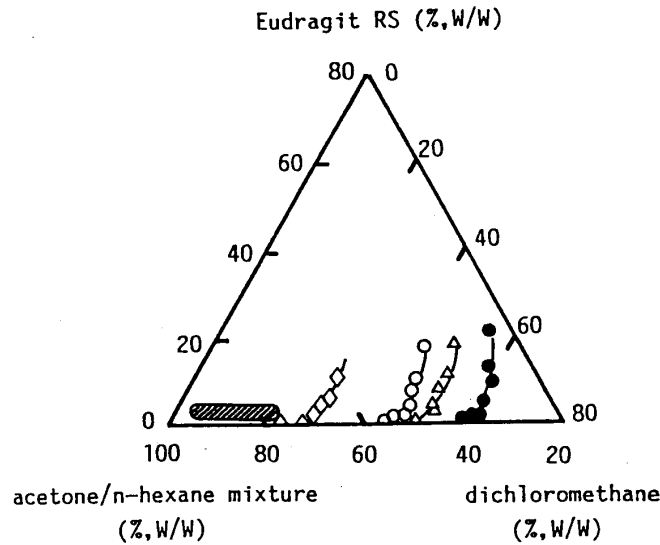


Fig. 7 Triangular Phase Diagram of the Coacervate System, the Eudragit RS-Dichloromethane-Acetone/n-Hexane Mixture  
 A-M ratio: (●) 0, (△) 0.2, (○) 0.3, (◇) 0.5  
 A shaded area shows the optimum encapsulation region for the A-M ratio of 0.3.

法の一般的な概念については他の文献<sup>23)</sup>に譲るとして、MC化に適した芯粒子の製造を紹介するに止めたい。

WSA法は各種添加剤との混合系の造粒物を調製することもできる<sup>25)</sup>。例えば、ENXは両性化合物で水難溶性であるが、乳糖等の水溶性物質及び結晶セルロース（アビセル）等の吸水性物質を配合し、粒子の濡れ、膨潤性、崩壊性あるいは強度等を改質した粒子設計が可能である。この特性は苦味マスキング技術に大いに生かされる。

相分離MC化法は高分子を溶かした溶液の温度を下げたり、貧溶媒あるいは他の高分子を添加する方法等に分類される<sup>26), 27)</sup>。ここではプロセスの連続性を踏まえてWSA溶媒系をそのまま利用するため、Eudの貧溶媒となる溶媒（ENX等の芯物質の分散溶媒）を選択し、これにEudの溶解した有機溶媒溶液を添加して相分離させる通常とは逆の貧溶媒添加法を採用した。Eudを溶かして添加する溶媒（良溶媒）としては水と非混和性のジクロロメタンを選択した。

アセトン/n-ヘキサン混合溶媒中のアセトンの容量比(A-M比)を変えた時のEud-ジクロロメタンの相平衡図をFig. 7に示す。A-M比が高いほど貧溶媒性が低くなるので、ジクロロメタンの添加量は少なくする必要がある。その後、n-ヘキサンを系内に徐々に追加し、Eudを造粒物表面に効率的に沈着させるとともに膜の硬化を期待したプロセスを組み込んだ。実際に確立したプロセスフローチャートをFig.8に示す。

液中乾燥法を用いたMC化において系内にステアリン酸金属塩類を添加することによるMCの凝集防止効果が報告されている<sup>28)-30)</sup>。本技術でのMC間の凝集は芯物質に吸水性物質を配合し、システム内にステアリン酸マグネシウムを添加することにより防止した。

### 3-2. 苦味のマスキング検討<sup>31)</sup>

ENXの苦味をマスキングしたMC散剤を設計するにあたり、散剤は現行の市販の錠剤と生物学的に同等にする必要がある。そのため製剤設計目標は、簡易溶出値をENXの苦味の閾値(15 μg/ml)以下に、薬物溶出速度を市販の錠剤とできるだけ等しく(T50%=5min)することにした。ENXは一日の最大投与量(600mg/day)<sup>32)</sup>から考えて造



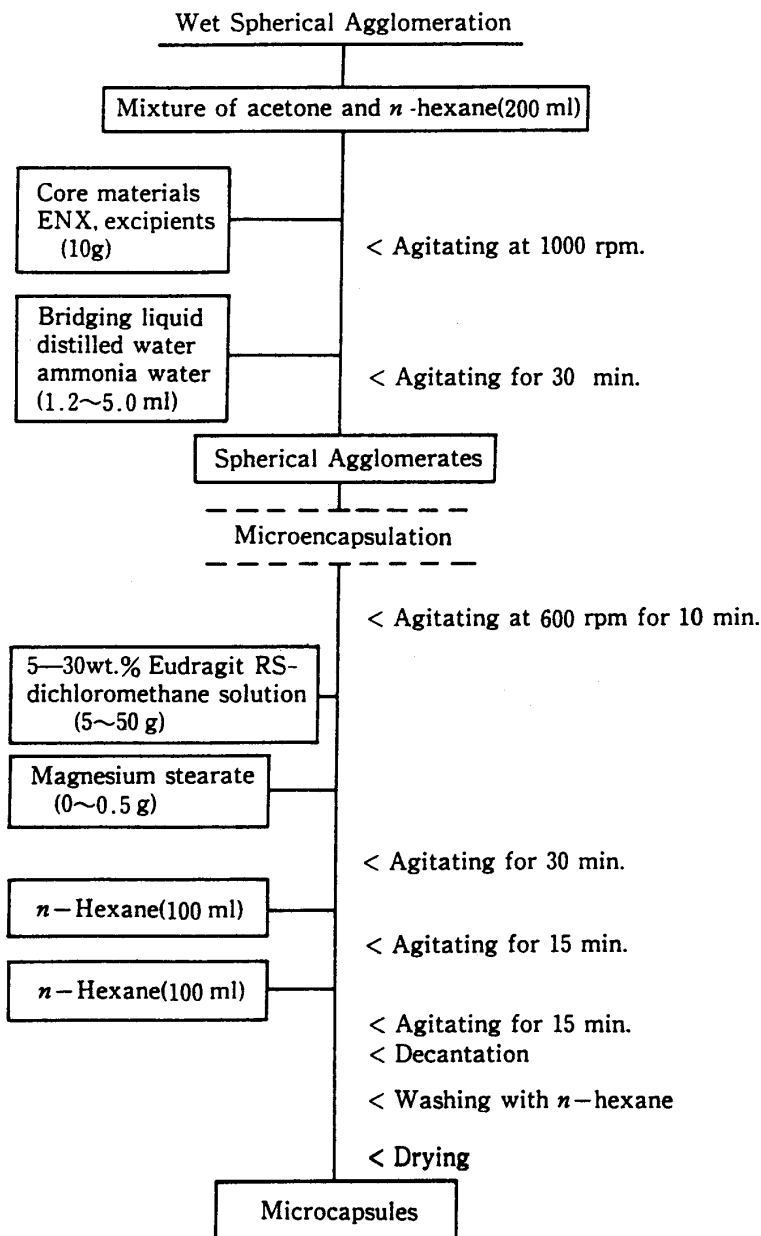


Fig. 8 Flow Sheet of the WSA and Microencapsulation

粒物は10%被覆率のカプセル化粒子ではD30sec値は閾値より高い値であったが、薬物溶出は最も速かった。実用的には20%散が望まれるので、添加剤を用いて全体量を調節した。目的とするMCは口内での薬物の溶出を抑え、消化管では速やかな溶出を示さなくてはならない。そのためMCはある誘導期を経た後、壁膜が破壊されるように先ず膨潤性及び崩壊性に優れた芯物質を処方設計した。検討した処方と造粒物の物性をTable 3に、使用した各種添加剤の一次粒子径と共に示す。使用した添加剤の一次粒子が微細で形が球状であるほど得られる造粒物は球形度が高く、表面も滑らかであった。各造粒物を芯物質とするMC (10%のEud) を調製し、その簡易溶出値 (D30sec) と溶出速度を比較した。各々の結果をTable 4とFig. 9 に示す。

各種崩壊剤を含有するMCからのENXの溶出速度の良否は、Fig. 10 に示すようなMCの膨潤と壁膜の破壊の程度によって説明できる。L-HPC及びアビセル含有MCからの薬物溶出は顕著な遅れが認められた。これは造粒物の

Table 3 Formulations and Characteristics for Spherical Agglomerates Prepared as Core Substances of Microcapsules

Sample	A	B	C	D	E	F	G
<b>Formulation</b>							
<b>Ingredients</b>							
Enoxacin (g)	10	2	2	2	2	2	2
lactose (g)	-	8	5	5	5	5	5
disintegrants (3g)	-	-	L-HPC	Avicel	PCS	Corn starch	Primojel
<b>Bridging liquid (ml)</b>							
ammonia water	2.2	-	-	-	-	-	-
distilled water	-	1.7	3.4	2.4	2.0	2.0	2.9
<b>Agglomerate characteristics</b>							
Mean diameter (μm)	188	253	245	176	181	236	210
$\sigma_g^*$	1.7	1.8	1.6	1.7	1.6	1.6	2.4
Yield (%) **	93.4	97.3	97.3	97.8	94.7	95.8	93.6

Primary particle size of ingredients used; Enoxacin 15 μm, lactose 35 μm, L-HPC 25 μm, Avicel 17 μm, PCS 70 μm, corn starch 10 μm, Primojel 19 μm

\* Geometric standard deviation

\*\* (Weight of core agglomerates in the 100 – 500 μm size range)/(loaded amount of core substances) x 100

マトリックス構造が強く、芯物質の崩壊が伴わないのでMC壁膜は短時間では十分に破壊されなかったためと思われる。また、コーンスターチやPCS含有のMCも芯物質が十分には膨潤しないため、カプセル化粒子では壁膜の破壊が起こらず、期待した速い溶出速度を示さなかった。その中で、膨潤性と崩壊性共に最も優れたプリモデル含有はFig. 10-Dに見られるようにMC化した粒子においてもプリモデルの膨潤と崩壊力により、短時間でMC壁膜が破壊されていることから判る。

次に、造粒物中のプリモデルの配合量、ENXの一次粒子径の大きさ及びMCの被覆率がpH6.5緩衝液中のMCからの薬物溶出速度(T50%)とD30sec値に及ぼす影響をTable 5に示す。プリモデルの配合量が多いほど薬物溶出速度が速く、D30sec値も高くなった。20%の被覆率では苦味はマスキングできたが、プリモデルを50%配合しても、薬物溶出速度(T50%=12.8min)は、市販のENX錠100mg(T50%=5min)に比べて遅かった。ENXをジェットミル粉碎して一次粒子の平均粒子径を従来の15 μmから2 μmに変更することにより、苦味のマスキングを損なうことなく薬物溶出速度はT50%=9.7minとなり、かなり改善された(Sample MG-7)。

以上の結果、ENX粒子を微粉碎化しプリモデルを50%配合した処方では、精製水を用いて調製した造粒物を芯物

Table 4 Simplified Dissolution Values ( $D_{30\text{sec}}$ ) of Microcapsules with Various Additives

Sample	Additives used	$D_{30\text{sec}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )
MA	No additives	6.7 (0.1)
MB	Lactose	6.9 (1.9)
MC	L-HPC, lactose	4.3 (0.1)
MD	Avicel, lactose	4.0 (0.1)
ME	PCS, lactose	2.0 (0.1)
MF	Corn starch, lactose	4.9 (0.2)
MG	Primojel, lactose	23.1 (0.8)

\* coating level ; 10%, ( ) : SD n=3

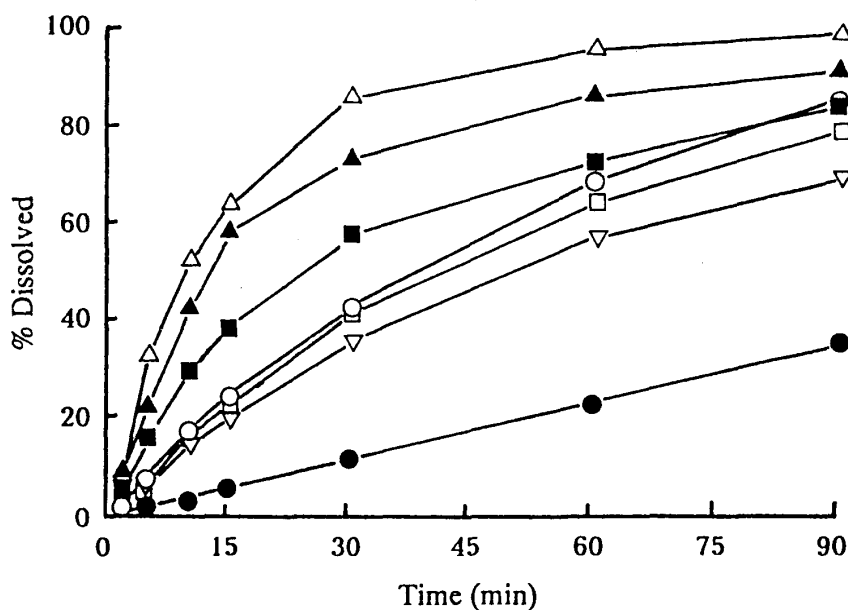


Fig. 9 Dissolution Profiles of ENX from Microcapsules Containing Various Disintegrants with 10% Polymer Coating Level in pH6.5 Buffer Solution  
 (●) Sample MA, (▲) Sample MB, (■) Sample MC, (▽) Sample MD  
 (○) Sample ME, (□) Sample MF, (△) Sample MG

質とし、Eud20%被覆した破裂型MC (Sample MG-7)は苦味マスキング及び薬物溶出速度の目標値をほぼ満足するものであった。

プリモジェル配合の芯物質とその破裂型MC (Sample MG-7)の電子顕微鏡写真をFig. 11に示す。MC表面はENX、乳糖とプリモジェルの一次粒子からなる造粒物表面と異なり、Eudが沈析して滑らかな膜を形成していることが判る。MCの粒度分布は微粉粒子が少ないが、全体として日局の散剤の粒度分布に適合するものが得られた。

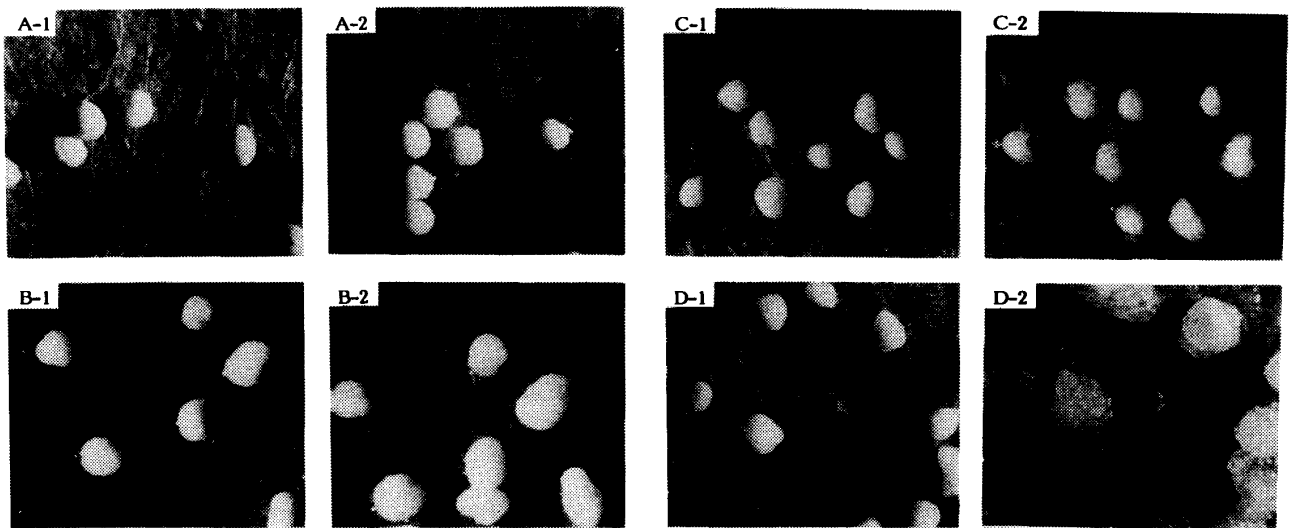


Fig. 10 Appearance of Swelling and Disintegration of Microcapsules Containing Various Disintegrants against Small Amount of Water  
 (A) ENX alone, (B) L-HPC, (C) PCS, (D) Primojel  
 1: initial state, 2: state soaked in water for 10min

Table 5 Effects of Loading Amount of Primojel, Primary Particle Size of Enoxacin and Coating Level on  $T_{50\%}$  and  $D_{30\text{sec}}$

Sample	Primojel content in the agglomerates (%)	Coating level (%)	Particle size of enoxacin ( $\mu\text{m}$ )	Bridging liquid	$T_{50\%}$ (min)	$D_{30\text{sec}}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
MG-1	10	10	15	Distilled water	21.6	14.3
MG-2	30	10	15	Distilled water	9.4	23.1
MG-3	50	10	15	Distilled water	12.2	42.6
MG-4	30	20	15	Distilled water	13.3	7.9
MG-5	50	20	15	Distilled water	12.8	11.2
MG-6	30	20	2	Distilled water	11.1	14.2
MG-7	50	20	2	Distilled water	9.7	14.8

苦味をマスキングした散剤 (Sample MG-7) と市販のENX錠100mg (フルマーク錠100mg) の絶食犬での生物学的利用能を比較評価した (Fig. 12)。MCのCmaxは錠剤に比べて僅かに高かったが、有意差は認められなかった。この破裂型MCは in vitro溶出試験では錠剤に比べて僅かに薬物の溶出が遅れたが、その差はin vivo血漿中レベルにおいてはほとんど影響を及ぼさないことが判った。以上の結果より、本散剤 (Sample MG-7) はビーグル犬におい

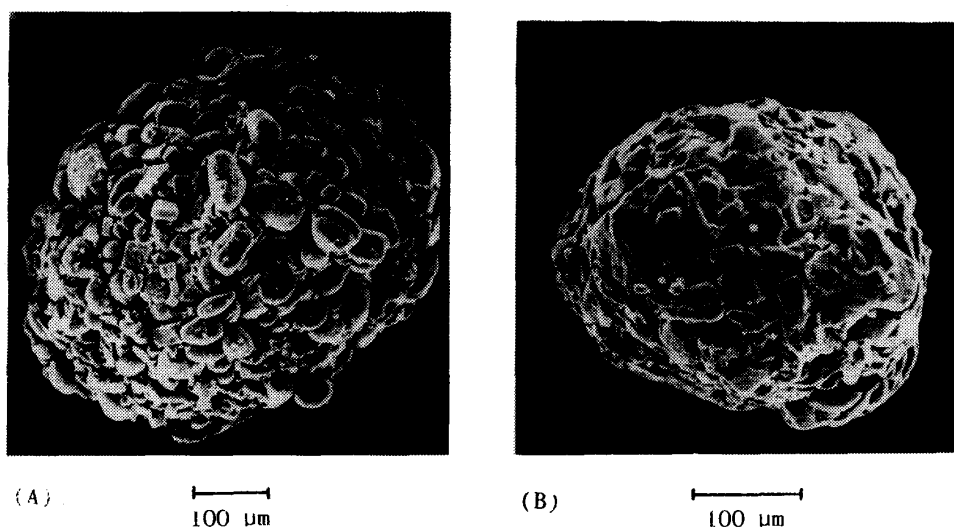


Fig. 11 Scanning Electron Microphotographs of Core Agglomerates(A, Sample G-7) and Microcapsules(B, Sample MG-7)

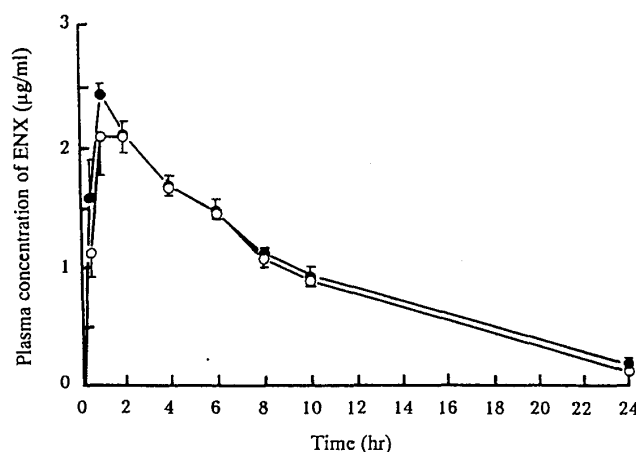


Fig. 12 Mean Plasma Concentration-Time Curves of ENX after Oral Administration of Microcapsules(Sample MG-7) and Tablets to Fasted Beagle Dogs (●) microcapsules, (○) tablets  
Each value represents the mean  $\pm$  SE of six dogs (dose 100mg/dog).

て錠剤と生物学的に同等であることが明らかとなった。

#### 4. おわりに

従来から味のマスクングが困難といわれる散剤及び顆粒剤等の粒剤の最近のマスクング技術について紹介した。粒剤の苦味マスクングは、研究発表例として少ないが、数多くの特許が報告されており、企業においては関心が高い研究課題と言える。苦味のマスクング技術は、薬物の製剤からの初期溶出と全体の溶出をバランス良く制御させなくてはいけないので、徐放製剤の放出制御と同様に奥の深い研究と受けとめている。今回は技術的なものを中心に述べたが、マスクングした粒剤はさらに他剤との混合性あるいは調剤時のマスクングの低下等はないかを確認することも忘れてはならない。今後もこの分野の研究がますます発展し、蓄積されていくことにより評価及び技術が普遍

的なものになることを期待する。

#### 引用文献

- 1) 中村康彦, 牧田浩和, 今里雄, *Pharm. Tech. Japan*, **6**(7), 841 (1990).
- 2) 高川登, 高倉勇, 成田弘和, 高野俊太郎, 特開平2-25428.
- 3) 古木昭夫, 小笠原栄男, 佐藤弘, 特開昭61-148129.
- 4) 清水久義, 田畑哲朗, 西勝年, 特開昭69-246325.
- 5) 松原良光, 川尻昭男, 石黒文子, 特開平2-56416.
- 6) 田中照和, 各務泉, 木挽光昭, 今里雄, 特開昭61-130219.
- 7) Y. Katsuragi and K. Kurihara, *Nature*, **365**, 213 (1993).
- 8) 桂木能久, 杉浦陽子, 大辻一也, 栗原堅三, 第16回生体膜と相互作用シンポジウム講演要旨集, p25 (1994).
- 9) 山村直, 森正昭, 丹孝司, 井筒康夫, 中村康彦, 牧田浩和, 今里雄, 粉体工学会誌, **28**(1), 4 (1991).
- 10) 植田眞澄, 中村康彦, 牧田浩和, 特開平2-96516.
- 11) 孕石愛雄, 北沢義夫, 粒子設計と製剤技術, p129, 薬業時報社 (1993).
- 12) Y. Fukumori, T. Fukuda, Y. Hanyu, Y. Takeuchi, and Y. Osako, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**(7) 2949 (1987).
- 13) 大迫義文, 福森義信, *Pharm. Tech. Japan*, **6**(9), 1089 (1990).
- 14) K. Lehmann and D. Dreher, *Pharm. Tech.*, **3**, 53 (1979).
- 15) K. Lehmann and D. Dreher, *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, **2**(4), 31 (1981).
- 16) Y. Shirai, K. Sogo, K. Yamamoto, K. Kojima, H. Fujioka, H. Makita, Y. Nakamura, *Biol. Pharm. Bull.*, **16**(2), 172 (1993).
- 17) 鈴木裕介, 小倉敏弘, 高岸靖, *Pharm. Tech. Japan*, **9**(9), 999 (1993).
- 18) 鮫島政義, 平田五一, 鯉田義之, 特開昭57-150612.
- 19) 鮫島政義, 粉体工学会誌, **26**(12), 843 (1989).
- 20) 植田眞澄, 粉体と工業, **24**, 36 (1992).
- 21) M.Ueda, Y.Nakamura, H.Makita, Y.Kawashima, *J. Microencapsulation*, **10**(1), 25 (1993).
- 22) M.Ueda, Y.Nakamura, H.Makita, Y.Kawashima, *J. Microencapsulation*, **10**(2), 171 (1993).
- 23) 川島嘉明, 高木宏明, 竹中英雄, C.E.Capes, 粉体工学研究会誌, **14**, 352 (1977).
- 24) 川島嘉明, 竹内洋文, 表面, **22**, 719 (1984).
- 25) 竹中英雄, 川島嘉明, 米山尚志, 粉体工学会誌, **16**, 534 (1979).
- 26) 近藤 保, 小石眞澄: “マイクロカプセル—製法, 性質, 応用”, 三共出版 (1977).
- 27) 近藤 保: “マイクロカプセル”, 共立出版 (1985).
- 28) 後藤 茂, 川田昌和, 中村正宏, 青山敏信, 薬学雑誌, **105**(11), 1087 (1985).
- 29) 後藤 茂, 川田昌和, 中村正宏, 青山敏信, 薬学雑誌, **106**(1), 60 (1986)
- 30) O.L.Sprockel, and J.C.Price, *Drug Devel. & Ind. Pharm.*, **16**(2), 361 (1990).
- 31) M.Ueda, Y.Nakamura, H.Makita, Y.Kawashima, *J. Microencapsulation*, **10**(4), 461 (1993).
- 32) 大日本製薬社内資料