

岐阜薬科大学博士（薬科学）学位論文

経口ゼリー剤の新形態
ドライゼリーに関する研究

垣野 由佳理

2018年

目次

緒論	1
第1章 新剤形ドライゼリーの開発とそのゲル化に及ぼす影響因子	5
第1節 諸言	5
第2節 ドライゼリーに加水してゼリーを形成する条件と処方設計	6
第3節 ドライゼリーに配合する成分のゼリー物性への影響	9
第1項 ゼリー物性に対するペクチンのDMの影響	9
第2項 ゲル化とそのゼリー物性に対するペクチン濃度の影響	12
第3項 ゲル化とそのゼリー物性に対するGDL濃度の影響	14
第4項 ゲル化とそのゼリー物性に対するDCPH濃度の影響	17
第4節 小括	19
第2章 ドライゼリーの機能評価	21
第1節 諸言	21
第2節 ドライゼリーから調製したゼリーの物性制御	21
第1項 ドライゼリーから調製したゼリーの物性維持	21
第2項 ドライゼリーに加える水に含まれる成分の影響	22
第3項 ドライゼリーに加える水の量の影響	24
第3節 薬物を含むドライゼリーから調製したゼリーの物性と溶出性の評価	25
第1項 薬物を含むドライゼリーから調製したゼリーの物性評価	25
第2項 反応時間が異なるゼリーからの薬物の溶出性評価	27
第4節 小括	28
第3章 ドライゼリーの顆粒化検討および物性の評価	30
第1節 緒言	30
第2節 ドライゼリーの乾式及び湿式造粒による顆粒化	30
第3節 顆粒の物性測定	35
第4節 顆粒から調製したゼリーの物性評価	36
第5節 顆粒の安定性	41
第6節 顆粒から調製したゼリーからの薬物放出制御	43
第7節 小括	45
第4章 総括及び考察	47
実験の部	50
略語表	62
謝辞	63
引用文献	64

緒論

日本人の死因別死亡率の中で肺炎は第3位で、中でも65歳以上の高齢者は死因が肺炎となる比率が高い¹⁾。高齢者が発症する肺炎は誤嚥性が多い。これは、高齢者は、加齢に伴って嚥下機能が低下し、誤嚥しやすいためである。世界的に高齢化が進んでいるため、嚥下機能が低下した嚥下困難者の割合は今後増加していくことが予想される。高齢者は、加齢に伴う様々な疾患で複数の薬を服用していることがある。病気の治療を目的とした薬であっても誤嚥すれば誤嚥性肺炎の原因となる。こういった背景から嚥下困難者でも嚥下しやすい製剤の提供は重要であると言える。

日本においてゼリーは嚥下しやすい物性の食品として認知され、嚥下が苦手な高齢者の栄養補助食品から乳幼児の菓子類にいたるまで、多くの食品が販売されている。医薬品においては、1995年に初めて経口ゼリー剤が発売されて以来、2011年の第十六改正日本薬局方製剤総則への収載を経て、現在70品目程度の製造販売承認が取得されている。経口ゼリー剤は水を必要とせず服用でき、携帯性に優れていること、服用しやすいかたさに調整できること、拒薬対策としても有用であることなどのメリットがある²⁾。しかし、経口ゼリー剤は錠剤などの固形製剤と比較すると嵩張るので保管スペースの確保が必要であること、まとまった期間処方された場合（例えば30gのゼリーを1日3回服用する場合、1箇月分の重量は2,700g）は持ち帰る際に大変重いこと、微生物制御と離水（ゼリーから水分が染み出すこと）の懸念から個包装になっており細かな用量調整ができないといった様々な問題点が挙げられる。また、従来の経口ゼリー剤の工業的製造工程では有効成分に高分子ゲル基剤及び適切な添加剤を高温条件下で均質なゾルとし、これを気密容器に充填し、充填後は冷却を行うことで適切な形状に成形される²⁾。このため、従来の経口ゼリー剤は水や熱に

弱い有効成分を製剤化することは困難であった。

こうした問題を解決できる新たな経口ゼリー剤を開発することを目標として検討を行った。本研究では、保存時は水を含まず、服薬直前に水を加えると経口ゼリー剤となる用時調製の新規な剤形を「ドライゼリー」と称することとした。ドライゼリーは、ゼリーの服用し易いという利点を有し、従来の経口ゼリー剤で問題とされる多くの点を改良することが期待できる。ドライゼリーという名称は、既に広く認知されているドライシロップ（日本薬局方に収載されているシロップ用剤；水を加えて溶解させるとシロップ剤になる剤形）という名称を参考に、水を加えるとすぐに経口ゼリー剤となる剤形であるという点から名付けた。調査した限りでは本研究以外にドライゼリーのように粉末に水を加えるだけでゲル化する用時調製の経口ゼリー剤を開発しようとした研究報告はない。ドライゼリーのゲル基剤として使用できる成分にはペクチン、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、キサンタンガム、カロブベーンガム、グァガム、タラガムなどが挙げられる³⁾。これらのうちペクチンは医薬品の添加物としても広く使用されている。また、最近では有効成分を含んだマイクロサイズのカルシウムペクチンゲルビーズなどによるドラッグデリバリーシステムに関する研究^{4)~6)}、ペクチンをマイクロニードル基剤として利用する⁷⁾など数多くの新たな研究例もある。ペクチンは、かんきつ類の果皮やリンゴの搾り粕に含まれ、古くからゲル基剤として使われてきた⁸⁾。ペクチンは、米国食品医薬品局では GRAS 物質 (generally regarded as safe) として認められており、一般的に安全性の高い食品として知られている⁸⁾。ペクチンを摂取することによって総コレステロール値を下げる効果⁹⁾や、癌や心血管疾患リスクを低減する効果、血糖値をコントロールする効果¹⁰⁾があるなどの研究報告もあり、ペクチンは健康によい食品であるという良いイメージにも繋がっている。このよ

うな背景から、食経験が長く、安全な食品という良い印象のペクチンをドライゼリーのゲル基剤に使用することで、ドライゼリーの価値を高め、安心して服用できると考え、ドライゼリーのゲル基剤として最も好適な素材としてペクチンを中心に検討した。

以上のような観点で、保存時は水を含まず、服薬直前に水を加えるだけで経口ゼリー剤となるペクチンをゲル基剤とした用時調製の新規な剤形（ドライゼリー）を創製するための検討を行った。ペクチンのゲル化機構に着目し、配合成分、ペクチン、グルコノ- δ -ラクトン (GDL)、第二リン酸カルシウム (DCPH)、スクロースの4成分を混合した系を決定し、最適処方を見出した。また、用時調製における課題に関しても、硬水（硬度約 304 mg/L）であってもゲル化する処方を検討し、水の添加量とゲルの硬さについても評価した。さらに、最適処方を顆粒化することで、医療機関で取り扱いのしやすい製剤とし、実用上問題のない安定性を有することを明らかにした。また、従来の経口ゼリー剤では難しかった用量調整や溶出性の制御を容易に可能にした。以下、各章にわたり、その研究経緯及び成果を詳述する。尚、本論文はすでに公表した論文を中心に、関連する結果をまとめて総括したものである。

1) Gelation Factors of Pectin for Development of a Powder Form of Gel, Dry Jelly, as a Novel Dosage Form.

Kakino Y., Hishikawa Y., Onodera R., Tahara K., Takeuchi H., Chem. Pharm. Bull., 65, 1035 - 1044 (2017).

2) 乳幼児に適した製剤としてのドライゼリーの検討

—ドライゼリーの顆粒化検討および物性の評価—

垣野由佳理, 堀崇晴, 菱川慶裕, 田原耕平, 竹内洋文, 薬剤学, 78, 317 - 327 (2018).

第1章 新剤形ドライゼリーの開発とそのゲル化に及ぼす影響因子

第1節 諸言

ペクチンの主な構造はガラクチュロン酸が $\alpha(1\rightarrow4)$ 結合によって直鎖状に結合したポリガラクチュロン酸であって、ガラクチュロン酸のカルボキシル基がメチルエステル化、アミド化、アセチル化、したものを含む。また、ガラクチュロン酸以外にもガラクトースやアラビノースなどの中性糖も含まれている⁸⁾。一般的にペクチンはメチルエステル化度(DM)が50%以上のハイメトキシル(HM)ペクチンと50%未満のローメトキシル(LM)ペクチンに分類され、DMがペクチンの性質に影響する⁸⁾。HMペクチンは共溶媒(可溶性固形分)が存在するとき(通例55%以上のスクロース濃度)低pH(約pH 3.6以下)でゲル化する¹¹⁾。一方、LMペクチンは、カルシウムイオンなどの2価の金属カチオンの存在下でゲル化し、分子中のカルボキシル基とカルシウムイオンがエッグボックスモデルで説明されるジャンクションゾーンを形成してゲル化する^{12), 13)}。LMペクチンでは、ジャンクションゾーンが多くなるDMが低いペクチンの方が、ゲル化性が強くなるとされている。また、ペクチンの物性はDMだけでなくガラクチュロン酸のメチルエステル化のパターンも物性に影響を与える¹⁴⁾。このようなペクチンの特性の他に、その他の一般的なゲル基剤と同様にゲル化条件が整った状態では、溶解しないという特性もある¹³⁾。ペクチンゼリーはほとんどの場合、熱をかけて溶解し、冷却することでゲル化する¹³⁾。また、ペクチンは、ゲル化温度、ペクチン濃度、pH、可溶性固形分、カルシウム濃度など適切な条件でなければゲル化しない¹³⁾。このため、ペクチンを今回目指す用時調製の経口ゼリー剤のゲル基剤に使用するためには、ゲル化条件をどのようにコントロールすべきか影響因子を明らかにする必要がある。本章ではゲル化に影響するLMペクチン、グルコノ- δ -ラクトン(GDL)、第二リン酸カルシウム(DCPH)、スクロースの4成分のみを混合した

単純な系において、各成分の影響を評価した。本章では加水した状態のゼリーの物性を評価した。なお本論文では、加水前の状態を「ドライゼリー」、加水してゼリー状にしたものを「ゼリー」と表現する。

第2節 ドライゼリーに加水してゼリーを形成する条件と処方設計

本研究の基本処方 Table 1-1 に示したとおり、ペクチン、GDL、DCPH、スクロース、水である。LM ペクチンはカルシウムイオンと反応することによりゲル化する^{12), 13)}。また、ペクチンはその他の一般的なゲル基剤と同様にゲル化条件が整った状態では、溶解しないという特性がある¹³⁾。実際に、ペクチンに酸性の水溶液を加えた時またはカルシウムイオンを多量に含む溶液を加えた時、ペクチンが溶解しないことは簡単に確認できる。また、ペクチンは水に溶解すれば粘度が上昇するので、溶解したことも容易に判断できる。本研究では使用前に水を加えるだけで簡単にゼリーを作るために、前述の性質を利用して、外観変化を観察しながら基本処方の検討を行った。

Table 1-1 Basic Formulation

Components	Contents (%(w/w))
Pectin (degree of methoxylation: DM39.8%)	1.5
Dibasic calcium phosphate hydrate (DCPH)	2.0
Glucono- δ -lactone (GDL)	2.0
Sucrose	19.5
Purified water	75.0

ペクチンは、食品ゼリーの工業的製造に用いられ、デザートゼリーの用途とされていた製品を選び、DMを測定したところ 39.8%であった。用時調製して使用するため反応開始から1分でゲル化することを目標に設定した。早くゲル化させるため、ペクチンの配合率はメーカー推奨よりやや多い 1.5%に固定し

て加えることとした。ペクチンを効率良く溶解させるために適量のスクロースで分散させることにした。ペクチンは水に直接接触れると継粉（ままこ）を形成し溶解しにくくなる¹³⁾ため、継粉形成防止のためにスクロースを加えることは良く知られている方法である。ペクチンはカルシウムイオンと反応し、カルシウムイオンが多量に含まれる水には溶解しない特性がある。このことから、カルシウムイオン源に DCPH、酸性成分として GDL を加えることとした。DCPH は水にほとんど溶解しないが、酸性で溶解する¹⁵⁾。このため、ペクチンと共に配合してもペクチンの溶解性を妨げない。ペクチンが溶解した後に DCPH を効率よく溶解させ、カルシウムイオンを放出させるために、水に溶解すると加水分解してグルコン酸に変化し、pH を徐々に低下させる特性がある GDL¹⁵⁾ を配合することにした。これらの成分が含まれるドライゼリーに加水してゲル化するまでの理想的な反応イメージを Figure 1-1 に示した。なお、酸性成分は GDL 以外にも検討したが、少量の添加で急激な pH 変動があるクエン酸は扱いにくく、溶解度が低いフマル酸やコハク酸、アジピン酸は DCPH を 1 分ではほとんど溶解させることができなかつたためゲル化しなかつた。1 分でゲル化することを目安に、DCPH と GDL 濃度を検討し、Table 1-1 を基本処方とした。なお、スクロースはペクチンの溶解を助けるだけでなく、ドライゼリーの量を一定にする賦形剤としても使用した。これによって、ドライゼリーと水を常に 3:1 の割合で混合することができ取扱いやすくした。基本処方のペクチンと DCPH と GDL の濃度の時に、スクロースと水の配合比率を変化させた場合、スクロースを加えなくてもゲル化し、スクロースを 14.5 %(w/w) ~ 22.0 %(w/w) の範囲で加えた時には、得られる物性値に影響を及ぼさないことを確認した。以降の検討においてスクロースを増減させ、水を一定量加えているが、ゼリー物性への影響はほぼ無視できる範囲となっている。

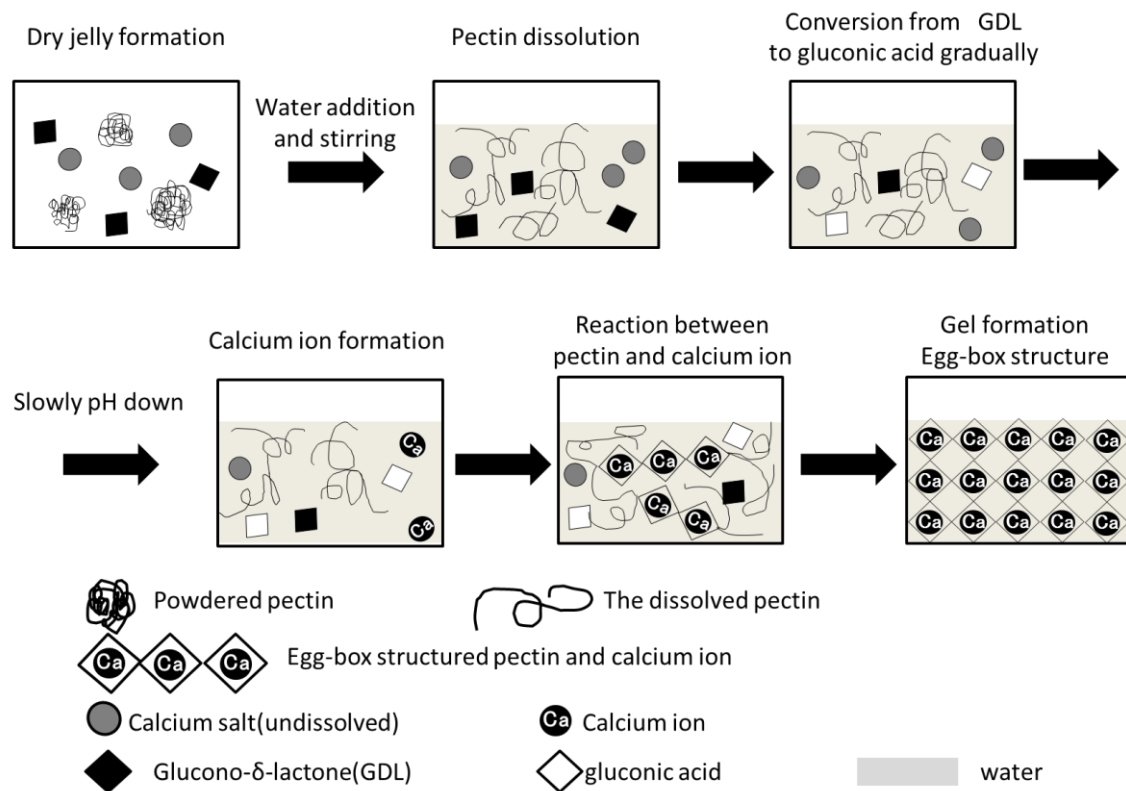


Figure 1-1 Conceptual diagram of jelly formation from dry jelly

Shown is the ideal process to form a jelly from the dry jelly by adding water. The egg box structure of pectin and the dissolution of pectin shown in various schematic diagrams are described in many papers^{8), 12), 16)}. The schematic here was constructed in a similar way.

本研究において目標とする製剤は用時調製であり、可能な限り短時間でゲル化することが望まれる。実際の調製時を想定して、水添加後 1 分後にゲル化可能な処方を目指とした。また、何らかの理由で直ちに服用しない可能性もあることから、ゼリーの状態を 30 分間維持することを安定性の指標とすることとした。

第3節 ドライゼリーに配合する成分のゼリー物性への影響

第1項 ゼリー物性に対するペクチンのDMの影響

8種類の市販ペクチンについて、DMを測定した結果 Table 1-2 のような結果が得られた。8種類中1種類のみ DM 60.9%のHMペクチンで、残り7種類はLMペクチンであった。Table 1-1 に示した基本処方 of ペクチンをこれら8種類のDMを測定したペクチンに変更し、水を除いた成分をあらかじめ混合し

Table 1-2 DM of pectin, (mean value, n=3)

Pectin	DM (%)
A	15.2
B	19.1
C	35.3
D	39.8
E	38.7
F	46.6
G	41.6
H	60.9

たドライゼリーに対して水を加え、直ちに30秒間攪拌した後、静置し、ゲル化の評価を行った。その結果、ゲル化していると判断した範囲は、LMペクチンであるDM 15.2%~46.6%で、HMペクチンであるDM 60.9%は、ゲル化していないと判断した。ゲル化していると判断したゼリーについて容器中のゼリー物性を評価し Figure 1-2 (a) の結果が得られた。DM 19.1~46.6%は概ねDM値が低いとかたさが高くなる傾向が認められた。しかし、DM 15.2%はDMが低いにもかかわらず極端にかたさが低くなる傾向が認められた。容器から取り出したゼリーの評価も行ったところ、かたさは同様な傾向を示した (Figure 1-2 (b))。一方、歪については、DM 15.2%が歪34%、DM 19.1%が歪45%、DM 35.3~46.6%はすべて歪50%台となり、DMが低いほど歪は小

さかった。

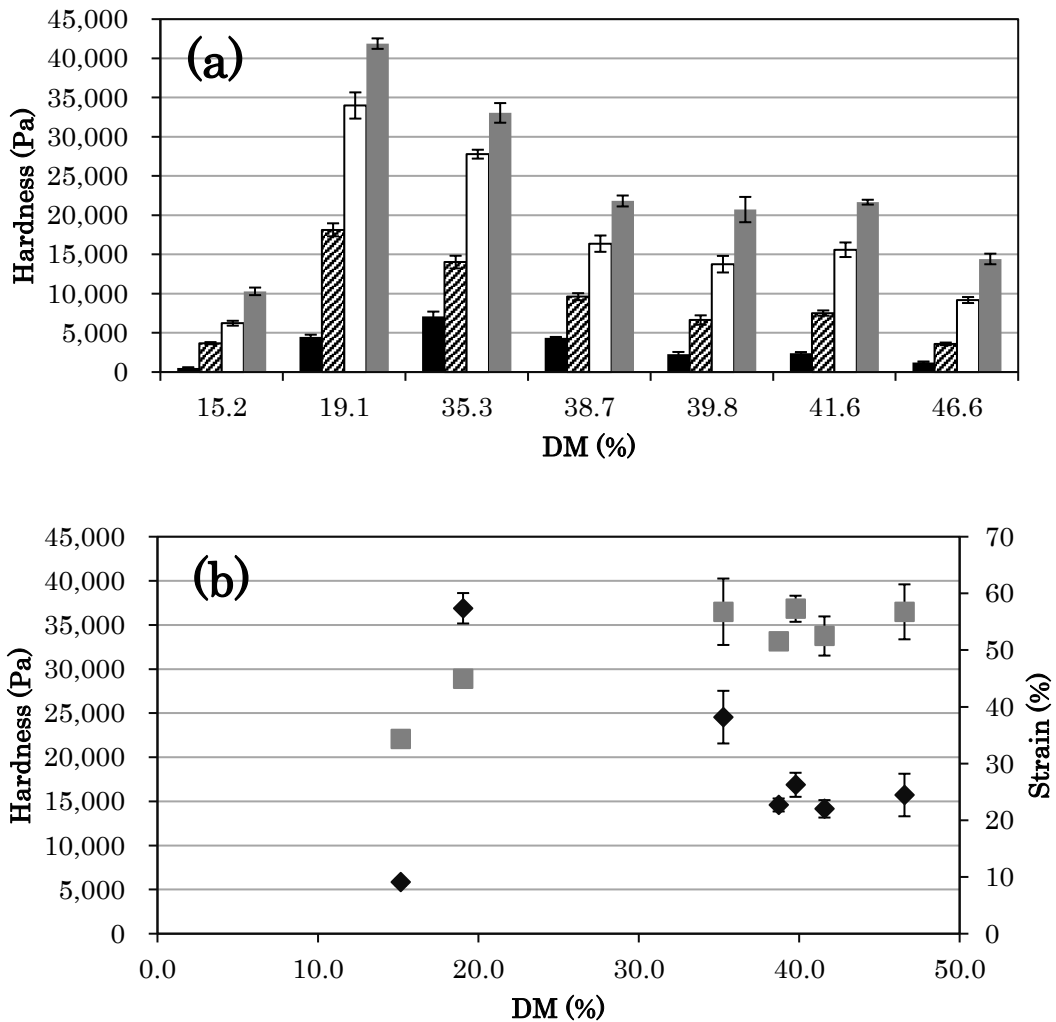


Figure 1-2 Hardness values of pectin jellies with different DM in a container Jellies were prepared by adding water to dry jellies produced with pectin having different DMs.

(a) The hardness values were measured over time in a container. Values are the mean \pm standard deviation of five measurements.

■ means at 1 min, ▨ means at 5 min, □ means at 15 min, and ■ means at 30 min.

(b) The hardness and strain values were measured at 30 min after the jellies were taken out of a container.

◆ mean hardness values, and ■ mean strain rates. Values are the mean \pm standard deviation of five measurements.

LM ペクチンゲルは 2 本のペクチン鎖のカルボキシル基とカルシウムイオンの架橋によって形成されることから、ペクチンゲル形成能力は DM が低くなるに従って増すことが知られている^{8), 17)}。ペクチンのゲル化は、理論混合比 R (式 1) で定義されている。

$$R = 2 [Ca^{2+}] / [COO^-] \cdots \cdots \cdots \text{(式 1)}$$

$R = 0.5$ の時、理論的にすべてのカルシウムがエッグボックス構造に寄与する⁸⁾。しかし、過剰なカルシウムは局所的に速すぎるゲル化が相分離現象、離水、ペクチン鎖の沈降の原因となり、かたさの低下につながると報告されており、逆に極端にペクチンの濃度が高い場合についてもかたさが低下することが知られている^{8), 18), 19)}。これらの報告から、 R が適切でなければ、ペクチンとカルシウムの局所反応が起こり、均質なゲル構造が構築できないと考えられる。 DM 15.2 %では、過剰なカルボキシル基と過剰なカルシウムとの局所反応によって不均一なゲル構造となり、低い歪で崩れる脆いゼリーとなったと考えられる。ドライゼリーの処方カルシウムが全て溶解した場合、 $R = 0.5$ を明らかに超えているため DM が 19.1 %以上であっても、ペクチンとカルシウムの局所反応は起こると考えられる。しかし、 DM が高い場合カルシウムと反応するカルボキシル基が減少するので局所反応の発生頻度が低下し、より均質なゼリーを構築したと考えられる。このことから、 DM が高くなるとかたさは低下するが、歪は一定になったと考えられる。以上の結果から、 DM が低いペクチンゼリーはゲル構造が不均一な脆いゼリー、 DM が高いペクチンはゲル構造が均一な弾力性の高いゼリーになったと考えられる。一般的なペクチンゼリー

の調製と同様にドライゼリーについてもペクチンとカルシウムの反応を制御することは重要であることが示唆された。今回試験した DM の範囲の場合 LM ペクチンであれば 1 ~ 30 分の間ゲル化していることを確認した。

第 2 項 ゲル化とそのゼリー物性に対するペクチン濃度の影響

Table 1-3 に示す処方でゲル化の評価を行った。その結果、1 ~ 30 分の間、ゲル化していると判断した範囲は、ペクチン 1 ~ 10 %(w/w) の範囲であった。ゼリー物性を測定した結果、容器中のゼリーと容器から取り出したゼリー共に、ペクチン濃度に応じて経時的にかたさが高くなった。容器から取り出したゼリーのかたさと歪について Figure 1-3 に示した。Figure 1-3 (b) の歪を確認すると、

Table 1-3 Formulations that examines the effects of pectin concentrations

Components	Concentration (%(w/w))							
	A	B	C	D	E	F	G	H
Pectin (degree of methoxylation: DM39.8%)	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	5.0	10.0	22.0
Dibasic calcium phosphate hydrate (DCPH)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Glucono- δ -lactone (GDL)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Sucrose	21.5	21.0	20.5	20.0	19.5	17.0	12.0	0.0
Purified water	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0

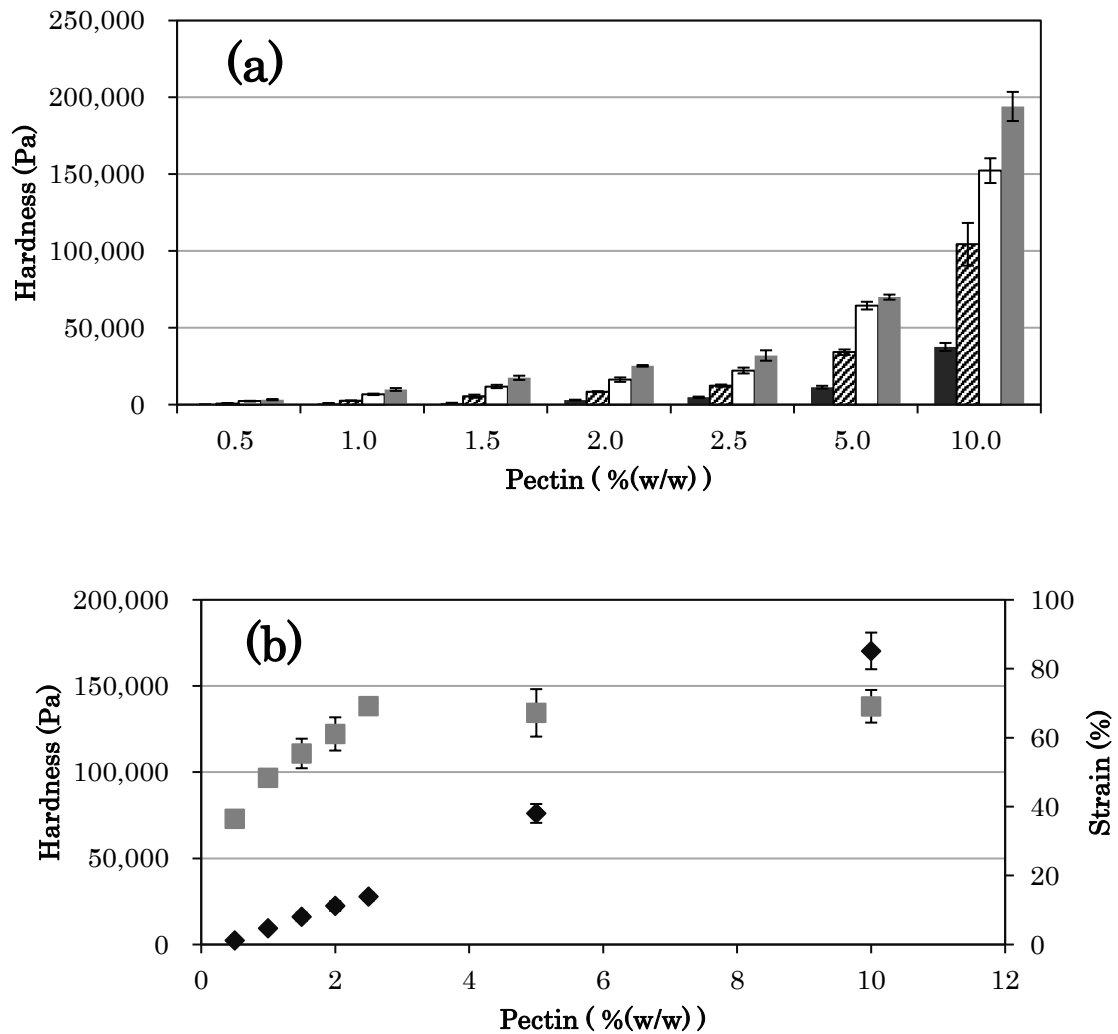


Figure 1-3 Hardness and strain values of jellies with different concentrations of pectin.

Dry jellies were prepared with different concentrations of pectin and were converted to jellies by adding water.

(a) The hardness values were measured over time in a container. Values are the mean \pm standard deviation of five measurements.

■ means at 1 min, ▨ means at 5 min, □ means at 15 min, and ■ means at 30 min.

(b) The hardness and strain values were measured at 30 min after the jellies were taken out of a container. ◆ mean hardness values, and ■ mean strain rates. Values are the mean \pm standard deviation of five measurements.

ペクチン濃度 0.5 ~ 2.5 %(w/w) までは濃度に応じて歪が高くなるが、ペクチン濃度 2.5 ~ 10 %(w/w) の歪は 70 %前後ではほぼ一定であった。

流動性評価においてペクチン 0.5 %(w/w) の時、1 分ではゲル化せず、5 分以降はゲル化した。ペクチン 22 %(w/w) の時、ペクチンが吸水して大きな継粉を形成したためゲル化していないと判断した。本検討において、ドライゼリーの分量をスクロースで調整したため、ペクチン濃度を増やすとともにスクロース濃度も減じた。これによって、ペクチン 22 %(w/w) の時、ドライゼリーの大部分がペクチンとなった。ペクチンは水に直接入れて溶解しようとする、継粉を形成し、溶けにくくなることが知られている¹³⁾。継粉形成を抑え水に溶けやすくするためにペクチンをスクロースと混合して水に溶かすという方法はペクチン溶液を調製する手法として知られている。したがって、ペクチン増量に伴いスクロースも増量すればペクチン 22 %(w/w) であっても継粉が形成することなくゼリーになると考えられる。ペクチン濃度は、1 ~ 10 %(w/w) の範囲であれば 1 ~ 30 分の間ゲル化していることを確認した。

第 3 項 ゲル化とそのゼリー物性に対する GDL 濃度の影響

Table 1-1 に示した基本処方のうち GDL を 0 ~ 5 %(w/w) に変更し、ゲル化の評価を行った。その結果、流動性評価と成形性評価で共にゲル化していると判定した範囲は、GDL 0 ~ 3 %(w/w) であった。GDL 5 %(w/w) は流動性評価ではゲル化していると判定したが、成形性評価ではゲル化していないと判定した。GDL を 0.25 ~ 5 %(w/w) 加えた時の pH は GDL 濃度が高いほど pH が低くなり、より早く経時的に pH は低下する傾向があった（1 分後 pH 5.87 ~ 4.88、30 分後 pH 5.56 ~ 3.85）（Figure 1-4）。容器中のゼリーの物性測定結果について同じ反応時間のゼリーのかたさを比較すると GDL 2%(w/w) までは濃度が高くな

るにつれてかたさが高くなったが、GDL 3%(w/w) 以上では濃度が高くなるにしたがって、かたさが低くなる傾向が認められた (Figure 1-5 (a))。これは、GDL 濃度が高くなるほど pH が速く下がり、DCPH の溶解が促進されるため、過剰なカルシウムがペクチンと局所的に反応することで、相分離現象が起こり、かたさの低下につながったためであると考えられる。

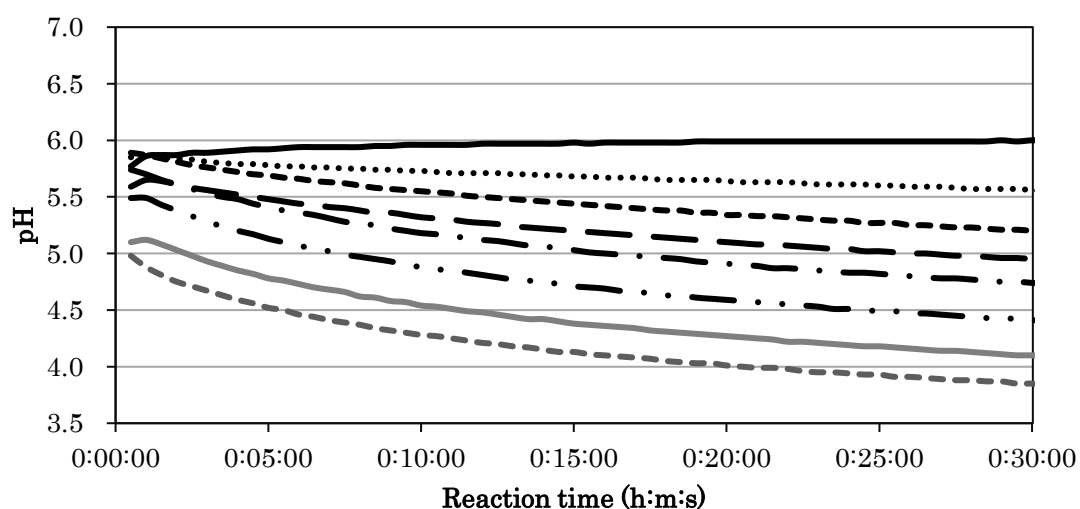


Figure 1-4 pH value of jellies with different concentrations of GDL

The value is a one-time measurement.

— is 0 %, ··· is 0.25 %, - - - is 0.5 %, — — — is 0.75 %, — · is 1 %, — · · is 2 %, — is 3 %, and ··· is 5 %.

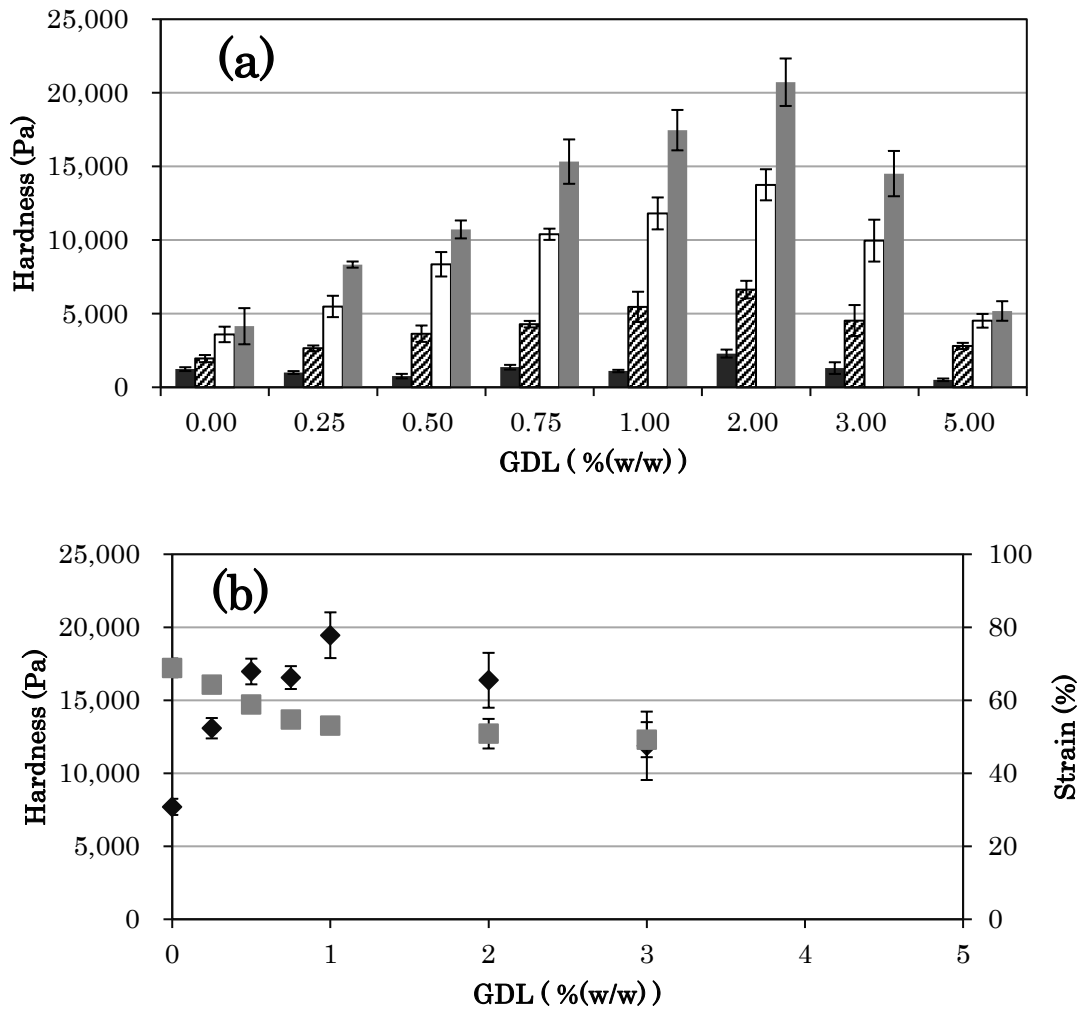


Figure 1-5 Hardness value of jellies with different concentrations of GDL

Dry jellies were prepared with different concentrations of GDL and converted to jellies by adding water.

(a) The hardness values of the resulting jellies were measured over time in a container.

Values are the mean \pm standard deviation of five measurements.

■ means at 1 min, ▨ means at 5 min, □ means at 15 min, and ■ means at 30 min

(b) The hardness and strain values were measured at 30 min after the jellies were taken out of a container. ◆ mean hardness values, and ■ mean strain rates. Values are the mean \pm standard deviation of five measurements.

GDL は pH を徐々に下げて、DCPH を溶解させることを目的に添加したが、GDL 0%(w/w) でもゲル化した。GDL 0%(w/w) のゼリーの pH を測定すると、1 分後 pH 5.86、5 分後 pH 5.92、15 分後 pH 5.98、30 分後 pH 6.00 であった。GDL を加えなくても、ペクチンが溶解してやや酸性となり、それによって DCPH が溶けて pH が上がり、DCPH は徐々に溶解しにくくなり、pH 変化が緩やかになったと考えられる。GDL 0%(w/w) の時、pH の変化に対応するように、1 ~ 15 分はかたさの上昇が認められるが、それに比較して 15 ~ 30 分はかたさの変化は非常に緩やかであった。このことから、GDL は加えない方が物性変化は少ないゼリーとなること、かたさの高いゼリーを得るには GDL によって DCPH の溶解を制御することが有効であると考えられる。GDL 濃度は 0 ~ 3 %(w/w) の範囲であれば 1 ~ 30 分の間ゲル化していることを確認した。

第 4 項 ゲル化とそのゼリー物性に対する DCPH 濃度の影響

Table 1-3 の処方のペクチンを 1.5 %(w/w) に固定し、DCPH を 0.5 ~ 22.5 %(w/w) に変えた処方でゲル化の評価を行った。その結果、流動性評価と成形性評価で共にゲル化していると判定した範囲は、DCPH 1~8 %(w/w) であった。DCPH 0.5 %(w/w) の時、流動性評価において 1 分ではゲル化せず、5 分以降はゲル化した。GDL が加水分解して pH が低下すると、DCPH が溶解するため、DCPH 0.5 %(w/w) の時、ペクチンのゲル化に必要なカルシウムイオンが十分に供給されなかったため 1 分でゲル化しなかったと考えられる。DCPH 22.5 %(w/w) は流動性評価ではゲル化していると判定したが、成形性評価ではゲル化していないと判定した。ゲル化したものについて物性を評価したところ Figure 1-6 のような結果を得た。DCPH 濃度が高いほど、かたさが低くなる傾向が認められた。DCPH 濃度が高いほど、過剰なカルシウムが供給され、ペク

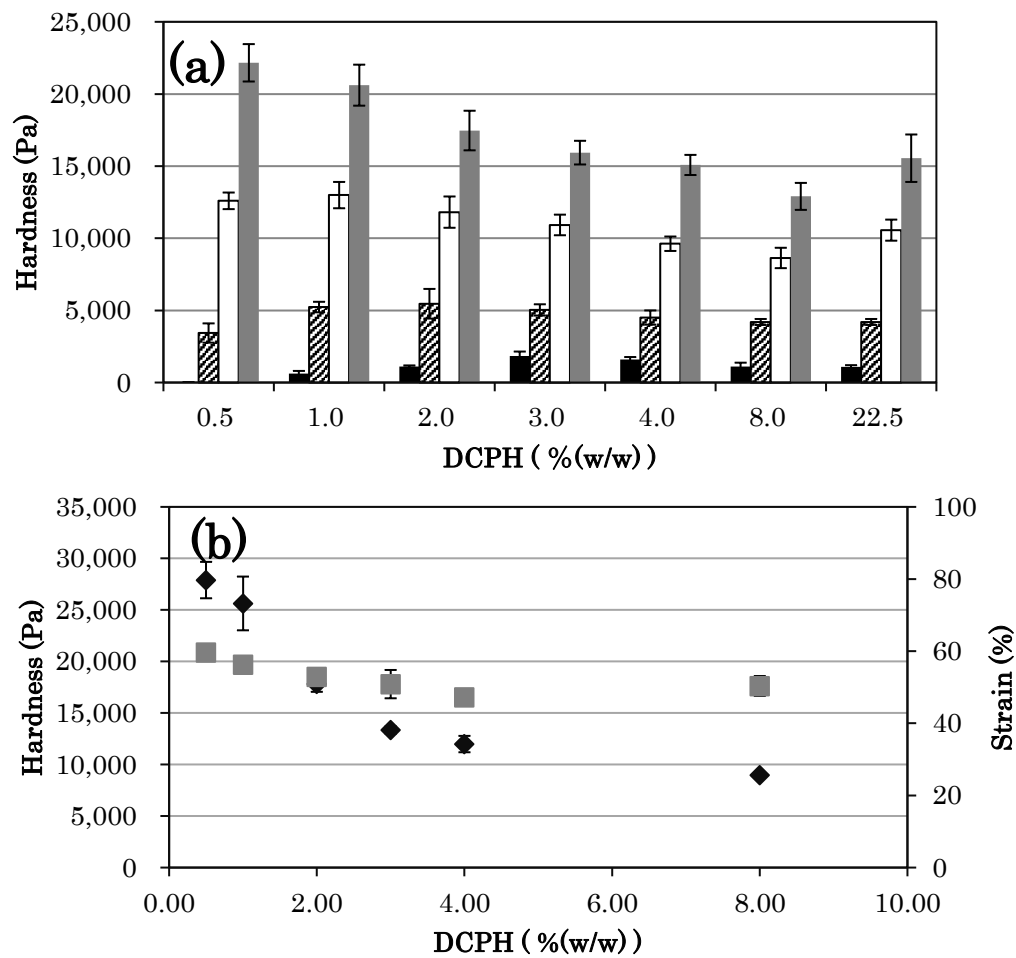


Figure 1-6 Hardness and strain values of jellies with different concentrations of DCPH

Dry jellies were prepared with different concentrations of DCPH and converted to jellies by adding water.

(a) The hardness values of the resulting jellies were measured over time in a container.

Values are the mean \pm standard deviation of five measurements.

■ means at 1 min, ▨ means at 5 min, □ means at 15 min, and ■ means at 30 min.

(b) The hardness and strain values were measured at 30 min after the jellies were taken out of a container. ◆ means stress values, and ■ means strain. Values are the mean \pm standard deviation of five measurements.

チンと局所的に反応することで、相分離現象やペクチンの沈降が起こり、かたさの低下につながったと考えられる。DCPH 濃度は、1~8%(w/w) の範囲であれば1~30分の間ゲル化していることを確認した。

第4節 小括

水を加えるだけでゲル化する用時調製の経口ゼリー剤を目指し、ペクチンをゲル基剤とした新剤形ドライゼリーの検討を行った。ドライゼリーのゲル化に対するペクチンの種類及びペクチン、GDL、DCPH、スクロースの配合量の影響を調べた結果、LM ペクチンを使用し、必要なかたさが得られるペクチン濃度とカルシウムさえ含まれていれば、比較的広い範囲でゲル化することが分かった。本章の基本処方により以下の知見が得られた。

- 1) DM 19.1%が最もかたいゼリーとなり、LM ペクチンはゲル化するが、HM ペクチンはゲル化しない。DM が低いほどペクチンのカルボキシル基が多くなるためカルシウムイオンとの局所反応が起こりやすく不均一なゲル構造をとることで脆くなり、DM が高いほど均一なゲル構造となるため歪の大きい弾力性の高いゼリーとなると考えられる。
- 2) ペクチン濃度は、1~10%(w/w) の範囲で1~30分以内にゲル化し、配合量が多いほどかたいゼリーになる。ただし、極端にペクチンが多い場合は、ペクチンが継粉を形成することで均一なゼリーを調製することが難しくなる。また、ペクチン濃度が少ない場合、ゲル化するまでに1分以上の時間を要す。

3) GDL 濃度は、GDL 0 ~ 3 %(w/w) の範囲で 1 ~ 30 分の間ゼリーとなる。GDL は配合しなくともゼリーを調製することができるが、かたさの高いゼリーを得るには GDL によって DCPH の溶解を制御することが有効である。GDL の配合量が多いとゲル構造が脆くなりゼリーの形状を保持することができなくなる。

4) DCPH 濃度は、1 ~ 8 %(w/w) の範囲で 1 ~ 30 分の間ゲル化する。DCPH の配合量が少ないときゲル化するまでに 1 分以上の時間を要し、DCPH の配合量が多い場合とカルシウムイオンが過剰になりゲル構造が脆くなりゼリーの形状を保持することができなくなる。

第2章 ドライゼリーの機能評価

第1節 諸言

第1章の検討ではドライゼリーのゲル化に対するペクチンの種類及びペクチン、GDL、DCPH、スクロースの配合量の影響を調べた。その結果、比較的広い範囲でゲル化することを明らかにし、また各成分の配合によってゼリー物性に違いがあることを確認した。本研究においてドライゼリーのゲル基剤として用いたペクチンは各種金属イオンがゲル化に影響することが知られている^{20), 21)}。ドライゼリーの実用化を考えるとドライゼリーに自宅の水道水を加えてゼリーを調製し、様々なイオンを含む水を使用することが想定される。また、使用時に水の正確な計量をしない場合も考えられる。本章では様々な使用環境を想定してドライゼリーのゲル化への影響を調べると共に、モデル薬物としてアセトアミノフェンを添加し、アセトアミノフェンのゼリー物性への影響とドライゼリーから調製したゼリーからのアセトアミノフェンの溶出性について確認した。

第2節 ドライゼリーから調製したゼリーの物性制御

第1項 ドライゼリーから調製したゼリーの物性維持

第1章においてドライゼリーがゲル化する処方範囲を調べたが、ほとんどの検討で大きくかたさが変化し続けた。ドライゼリーを実用的に使用することを考えると、あまり大きくかたさが変化し続けると服用性に影響が出る恐れがあり、好ましくないと考える。第1章 第3節 第3項の検討においてGDLを加えない場合、急激なかたさ変化が抑えられていたことを確認した。Table 1-1に示した基本処方をGDLありとして、そこから、GDLを除いてその分量のスクロースの配合を増量した処方をGDLなしとして、120分まで反応時間を延長して容器中のゼリーのかたさ測定を行った。その結果、かたさはFigure 2-1に

示す通り、GDL ありでも 30 分で大きな物性変化からゆっくりとした変化であることを確認した。また、GDL なしではゲル化してから 120 分経過後も物性の変化が緩やかで、柔らかい状態を維持していることが確認できた。

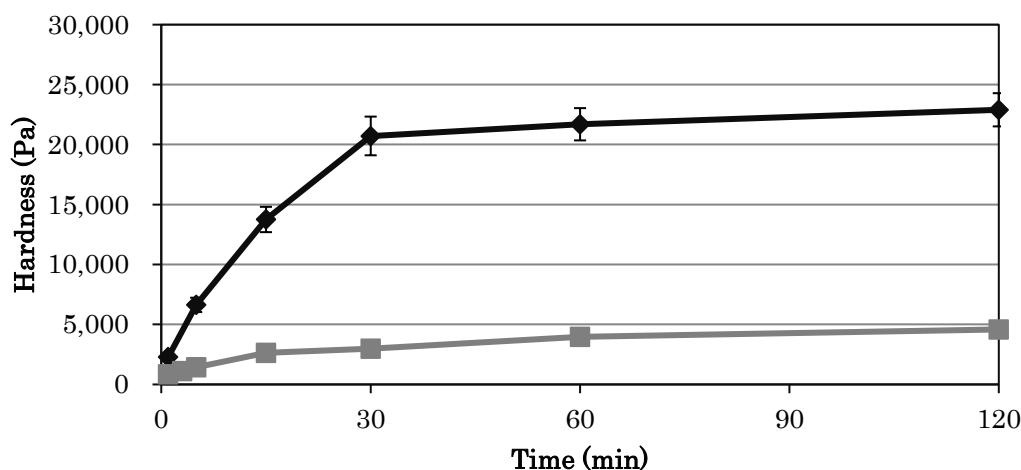


Figure 2-1 Effect of presence or absence of GDL in formulation of dry jelly on hardness of resultant jellies

Dry jellies with and without GDL were prepared and converted to jellies by adding water. The hardness values were measured in a container after the reaction over time.

◆ means with GDL, and ■ means without GDL. Values are the mean ± standard deviation of five measurements.

第 2 項 ドライゼリーに加える水に含まれる成分の影響

ペクチンは、様々なイオンの存在がゲル化に影響を与えることが報告されている^{20), 21)}。本研究の基本処方から GDL を除いた配合 (GDL なし) に対して、pH 3.0 よりも高い pH のクエン酸溶液を加えるとゲル化するが、pH 2.9 のクエン酸溶液と pH 3.0 より高い pH に調整した緩衝液を加えた場合や塩化ナトリウムを加えた場合はゲル化しなくなることを確認した (Table 2-1)。この原因は、pH が低い溶液にペクチンが溶けないこととペクチンがナトリウムの存在でゲ

Table 2-1 Effect of ingredients in water added to dry jellies on jelly formation

Added liquid	pH 2.9	pH 3	pH 4	pH 5	pH 6	pH7
Citric acid Solution ^{※1}	×	○	○	○	—	—
Buffer Solution ^{※2}	×	×	×	×	×	×
Citric acid and sodium chloride solution ^{※3}	—	—	×	—	—	—

× is no jelly formation, ○ is jelly formation, — is not tested.

※1 : The citric acid monohydrate was dissolved in water and diluted to the desired pH.

※2 : 0.1 mol/L Citric acid monohydrate solution and 0.2 mol/L anhydrous hydrogen phosphate solution was mixed so as to be the desired pH.

※3 : Sodium chloride was dissolved in the citric acid solution of pH 4 to be the same as the buffer of pH 4.

Table 2-2 Effect of metal ions in water added to dry jellies on jelly formation

Dry jellies with and without GDL were prepared with purified water or commercially available waters of different hardness. The hardness values of jellies in a container were measured at 30 min after the reaction. Values are the mean ± standard deviation of five measurements.

	Purified water		Commercial item		
	0 mg/L	30 mg/L	304 mg/L	1,468 mg/L	
With GDL	20,820 ± 1,613 Pa	18,808 ± 2,392 Pa	8,245 ± 1,462 Pa		No jelly formation
Without GDL	2,994 ± 209 Pa	3,899 ± 734 Pa	3,093 ± 215 Pa		No jelly formation

ル化性が弱くなるためである¹³⁾。これまでの検討で用いた水は、精製水であったが一般家庭で利用しやすい水道水をドライゼリーに加えてゼリーを調製できることが望ましい。水道水の場合は様々なイオンを含むことが想定されるこ

とから、水道水に含まれる成分がドライゼリーのゲル化に影響を与える可能性がある。そこで、本章 第2節 第1項で述べた GDL ありとなしの2種類の配合でドライゼリーを調製し、市販の硬度が異なる水を用いてゲル化するか確認した。本検討で試験した水の硬度は約 30 mg/L、約 304 mg/L、約 1,468 mg/L である。これまでの検討で使用していた精製水の硬度を約 0 mg/L とし、結果を Table 2-2 にまとめた。最も硬度が高い硬度約 1,468mg/L の水は GDL ありとなしどちらの配合でもゲル化しなかった。硬度約 30mg/L と 304mg/L の水では GDL ありとなしどちらもゲル化した。GDL ありはゲル化しても硬度が高い水ではかたさが低下する傾向が認められた。一方、GDL なしではかたさの変化が少なく、硬度 30 mg/L の水ではややかたさが高めになる傾向が認められた。極端に硬度が高い水ではゲル化しなくなるので軟水を使用することが望ましいが、GDL なしの場合では硬度約 304 mg/L の水であればかたさにほとんど影響することなくゲル化することが分かった。

第3項 ドライゼリーに加える水の量の影響

第1章において各配合成分の濃度の影響は調べているが、実用化を考えると水を正確に計量しにくいことも想定される。そこで、本章 第2節 第1項に記載した GDL ありとなしの配合に対して、標準的な分量の水を加えた時を1としたとき、水の割合を1/2及び2倍とした時の様子を確認した。その結果、水が多いとかたさが低く、水が少ないとかたさが高くなることを確認した (Figure 2-2)。水の計量が正確でなくともゲル化することを確認するとともに、使用者の目的に応じてかたさを調整できることが分かった。

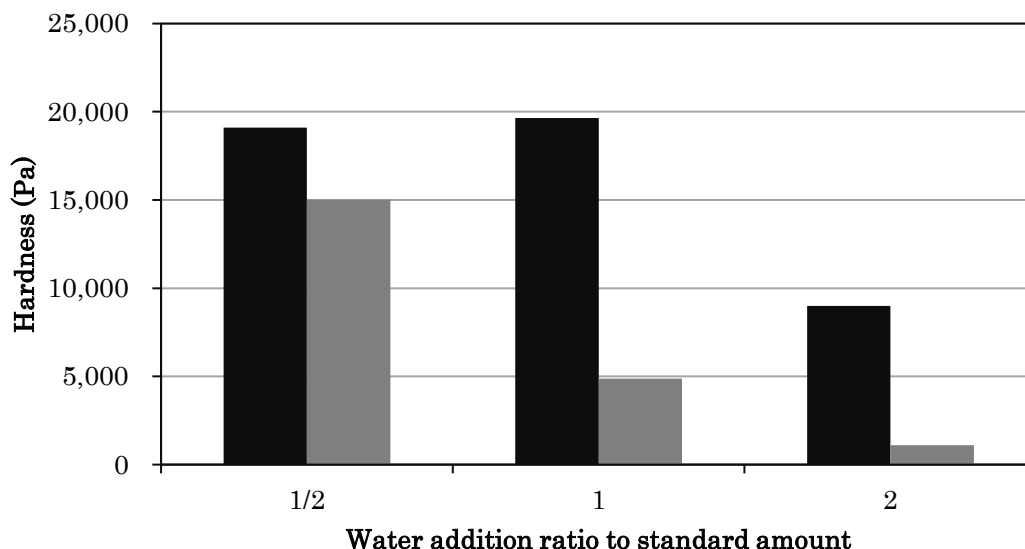


Figure 2-2 Effect of amount of water added to dry jellies on hardness of resultant jellies

Jellies were prepared with a standard amount of water (assigned a value of 1), half amount, and two times the amount of water. The hardness values of jellies at 30 min after the reaction were measured. ■ means with GDL, and ■ means without GDL.

第3節 薬物を含むドライゼリーから調製したゼリーの物性と溶出性の評価

第1項 薬物を含むドライゼリーから調製したゼリーの物性評価

ドライゼリーのモデル薬物として解熱・鎮痛薬として広く使用されているアセトアミノフェンを配合した。医療用医薬品のアセトアミノフェン（カロナール®）は通常成人には1回300～1,000 mgを経口投与、6歳の平均体重に相当する20 kg²²⁾の小児には1回200～300 mgが投与目安とされている²³⁾。また、一般用医薬品の1回最大分量は300 mgとされている²⁴⁾。さまざまな用途を考慮したとき1回服薬量として想定される範囲となる300 mgのアセトアミノフェンをドライゼリー2 g中に配合し、Table 1-1の基本処方ofスクロースの一部を、アセトアミノフェンに置き換え、薬物を含むドライゼリーとした。

薬物を含むドライゼリーに加水してゲル化するか否かとその物性について評価した結果、アセトアミノフェンを加えても流動性、成形性共に問題なくゲル化していた。物性を測定し、これまで検討してきた有効成分を含まないゼリー（プラセボ）との比較を行った。その結果、Figure 2-3 に示す通り容器内のゼリーのかたさはアセトアミノフェン入りの方がプラセボよりもややかたさが低くなる傾向があった。しかし、容器から取り出したゼリーの評価ではかたさと歪いずれにおいてもプラセボとアセトアミノフェンの値に対して t 検定（等分散を仮定した 2 標本による検定）を行うと有意差はなかった。アセトアミノフェンを加えた分量に応じてスクロースの分量を減じているのでややかたさが低下した可能性はあるが、顕著な差は無くアセトアミノフェンを有効成分とした場合もプラセボと同様に問題なくゲル化することが確認できた。

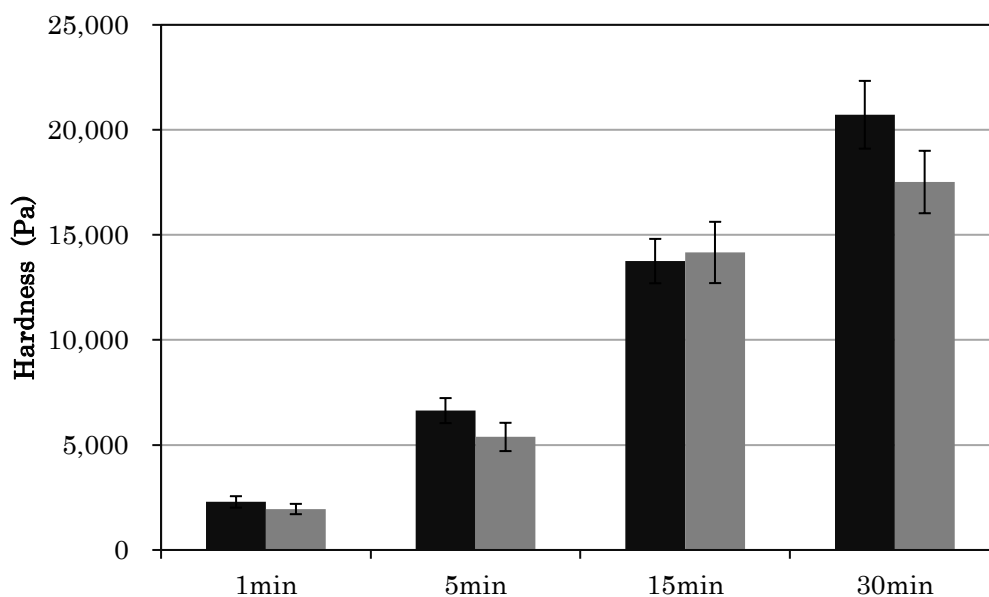


Figure 2-3 Hardness values of jellies with acetaminophen and placebo

Dry jellies were prepared with and without acetaminophen; water was added to initiate gelation, and the hardness values of jellies in a container were measured over time.

■ means for placebo, and ■ means for acetaminophen. Values are the mean \pm standard deviation of five measurements.

第2項 反応時間が異なるゼリーからの薬物の溶出性評価

本節 第1項で物性を測定したアセトアミノフェン入りゼリーのかたさは調製5分後 5,381 Pa、30分後 17,518 Pa となり反応時間によって大きくかたさが異なっていた。これらのゼリーについて溶出試験を実施した。なお、経口ゼリー剤の溶出性はゼリーの形状が影響を与えるという報告があるため²⁵⁾、本研究では一辺が1 cmの直方体のゼリーを調製し、条件を統一して溶出試験をおこなった。その結果、かたさが異なっても同様な溶出カーブを描くことを確認した (Figure 2-4)。過去の研究において、アセトアミノフェンを含むかたさが異なるカンテンゼリーにおいて溶出性に変化が無いことを報告している²⁶⁾。この原因は、ゼリーのかたさが異なってもゲル構造が緻密でなければ、容易にアセトアミノフェン分子がゼリーの構造を通過し、溶出性が制御されないためと考えている。ペクチンの微細構造に関する研究では、500 nm程度の大きな孔があると報告されている²⁷⁾。ペクチンを基剤としているドライゼリーにも大きな孔があると考えられる。このため、ゼリーのかたさに関係なくアセトアミノフェンがゲル構造を通過して溶出したと考えられる。また、濃度を変えたアガロースゼリーの牛血清アルブミン、ビタミン B₁₂、グルコースの透過係数に関する研究では、分子量が小さくゼリーと相互作用を示さないグルコースはアガロースの濃度に影響されることなく透過することが報告されている²⁸⁾。本研究で用いたアセトアミノフェンは、グルコースよりも分子量が小さい中性化合物である。このためアセトアミノフェンはペクチンゼリーのかたさに依存することなく、溶出性に差異が認められなかったと考えられる。このことから、反応させてから物性の変化があっても、薬物の溶出性に影響がないと考えられる。

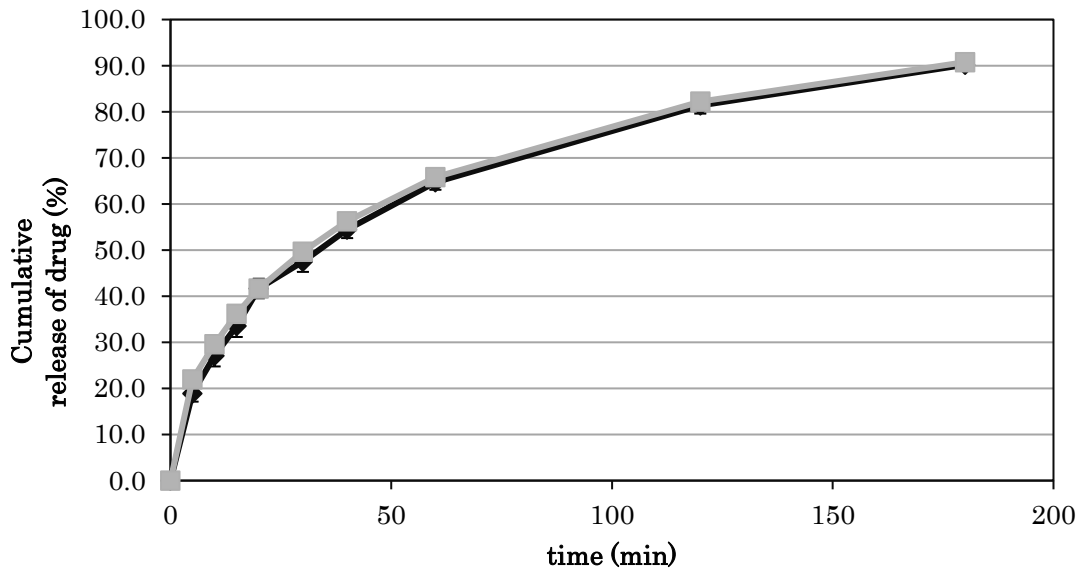


Figure 2-4 Dissolution properties of acetaminophen in jellies at 5 min and 30 min after the reaction

Dry jellies were prepared with acetaminophen; water was added to initiate gelation, and the resultant jellies which were different reaction time were measured cumulative release of drug. ◆ means of the dissolution test results at 5 min after the reaction, and ■ means at 30 min. Values are the mean \pm standard deviation of three measurements.

第4節 小括

ドライゼリーの実用化を考え様々な使用環境を想定してドライゼリーのゲル化への影響を調べると共に、モデル薬物としてアセトアミノフェンを添加し、アセトアミノフェンのゼリー物性への影響とドライゼリーから調製したゼリーからのアセトアミノフェンの溶出性について確認した。本章の結果からドライゼリーの最適処方 は GDL なし処方であり、以下の知見が得られた。

- 1) 基本処方から調製したゼリーは加水後 30 分程度で物性の変化が緩やかとなる。GDL なし処方では、120 分後もやわらか状態を維持している。

- 2) ドライゼリーに加える水は極端に pH が低いもしくは硬度が高いとき、ゲル化を阻害するため、中性の軟水を使用することが望ましい。ただし、GDL なし処方の場合では硬度約 304 mg/L の水であればかたさにほとんど影響がなくゲル化する。

- 3) ドライゼリーに有効成分としてアセトアミノフェンを加えてもゼリー物性に影響を与えない。

- 4) ドライゼリーから得られたゼリーからのアセトアミノフェンの溶出速度はかたさの影響を受けない。

第3章 ドライゼリーの顆粒化検討および物性の評価

第1節 緒言

第1章及び第2章ではゲル化に寄与する成分を混合したペクチンを基剤とするドライゼリーの最適処方を見出した。前述の検討では成分を混合しただけの粉末（散剤）としていたため実用化を考慮すると、製造時あるいは使用時の粉末流動性や飛散性の観点で解決すべき問題が残されている。特に小児用製剤として利用する場合は、用量調整ができることと原薬の味マスキングが強く求められる²⁹⁾。これらの背景から先の検討で見出した散剤の最適処方を顆粒化した乳幼児向けのドライゼリーの開発を目指し本章では研究を行った。最適処方に対してモデル薬物としてアセトアミノフェンを配合し、顆粒化の検討を行った。ドライゼリーとしての特性を有した顆粒の調製に関し、適した造粒方法について検討した。また、得られた顆粒の粉体物性、さらにゼリーにした場合の物性変化、薬物の溶出特性の評価を行った。

第2節 ドライゼリーの乾式及び湿式造粒による顆粒化

ドライゼリーは水に溶解してゼリーにし、すぐに服用できる製剤とすることを目指している。一般的に流動層造粒で得られた顆粒は、かさ密度が低いポーラスな顆粒となるため水馴染みがよくなることが知られていることから、本検討の目的に合致すると考えられる。しかし、流動層造粒は湿式造粒に該当し造粒時に水を使うので、ドライゼリーのゲル化能に影響を与える可能性がある。一方、乾式造粒は、造粒に水を必要としないのでドライゼリーのゲル化能に影響を与えないと考えられる反面、一般的にかさ密度が高い顆粒になるため、溶解しにくくなることが考えられる。造粒方法はドライゼリーのゲル化能と溶解性に影響を与えると考えられることから、湿式造粒と乾式造粒の両者に関して検討を行

った。本研究で調製した代表的な製剤の処方を Table 3-1 に示す。なお、アセトアミノフェンの配合量は、特に乳幼児が服用することを想定し、カロナール® の用法用量を参考として設定した。1歳の平均体重に相当する 10 kg²²⁾ の乳児には 1回 100 ~ 150 mg が投与目安²³⁾ とされており、当該乳児はドライゼリーとして 1 ~ 1.5 g が目安量となる。また、湿式造粒にはフローコーター、乾式造粒にはローラーコンパクター何れもフロイント産業(株)の機器を用いて造粒を行った。

Table 3-1 Formulation prescription

Components	Concentration (%(w/w))				
	Basic formulation	D1	D2	D3	C
Pectin	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
Dibasic calcium phosphate hydrate	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Acetaminophen	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Magnesium stearate	—	0.5	0.5	0.5	—
Hydroxypropyl cellulose	—	—	3.0	—	—
Low substituted hydroxypropylcellulose	—	—	—	5.0	—
Sucrose	76.0	75.5	72.5	70.5	47.8
Ethylcellulose	—	—	—	—	22.7
Triethyl citrate	—	—	—	—	5.5

Formulation C was also prepared with theophylline instead of acetaminophen.

湿式造粒を行った結果、基本処方に水を噴霧することで問題なく造粒させることができた。一方、乾式造粒では基本処方の成分構成の場合、造粒機器に原料が固着するために圧縮ローラーが稼動しなくなる不具合が発生した。このためステアリン酸マグネシウムを加えた処方を乾式造粒の基本処方 D1 とした。D1

に対して、より強い顆粒にするためにヒドロキシプロピルセルロースを配合した処方 D2 と、崩壊性を高めるため低置換ヒドロキシプロピルセルロースを配合した処方 D3 も圧縮した。圧縮して得られたリボンをコーミルで処理すると D2 は解砕するのに D1 と D3 に比べると倍程度の時間を要した。乾式造粒の中でも D2 は結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースを配合したため、硬いリボンになっていたことから解砕しにくくなったと考えられる。得られた顆粒を篩で分級したところ、湿式造粒は 150 μm ~ 300 μm のサイズの頻度が最も高く、微粉や極端に大きなサイズはあまり認められなかったのに対して、3 種の乾式造粒共に最も頻度が高いサイズは 300 μm ~ 500 μm で、75 μm 篩下の微粉が多く認められた。特に D2 は 75 μm 以下の微粉が多かった (Figure 3-1)。D2 はリボンの粉砕に長い時間を要したため、ミルの中で滞留し続ける間に小さな粒子が多くできたと考えられる。得られた顆粒を電子顕微鏡で観察した (Figure 3-2)。湿式造粒では、凹凸や孔がある顆粒が得られた。乾式造粒では、凹凸は少なく鋭利な形状をしており、微粉も多く観察された。造粒方法に応じた形状の顆粒が調製できたことを確認した。

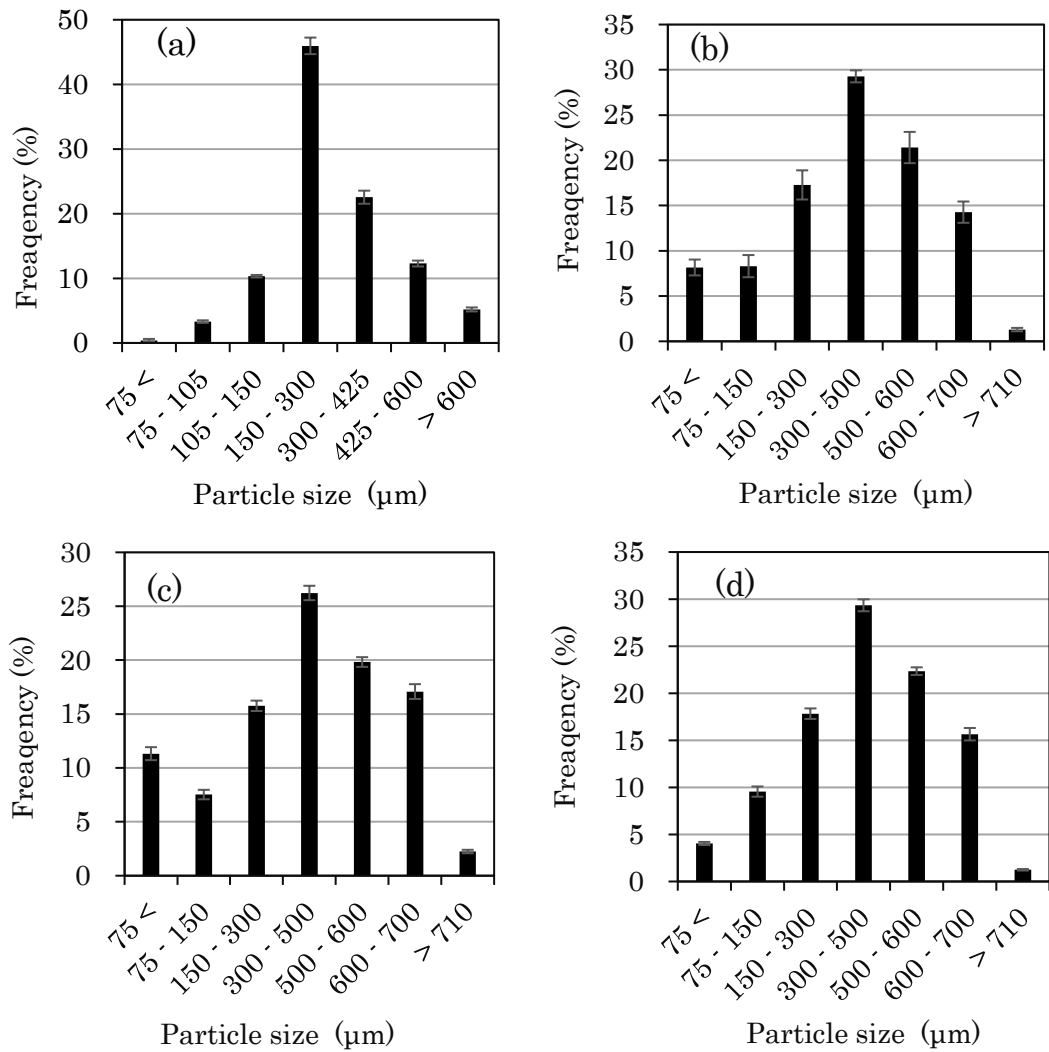


Figure 3-1 Sieve classification

- (a) Wet granulation, (b) Dry granulation D1,
- (c) Dry granulation D2, (d) Dry granulation D3

Values are the mean ± standard deviation of three measurements.

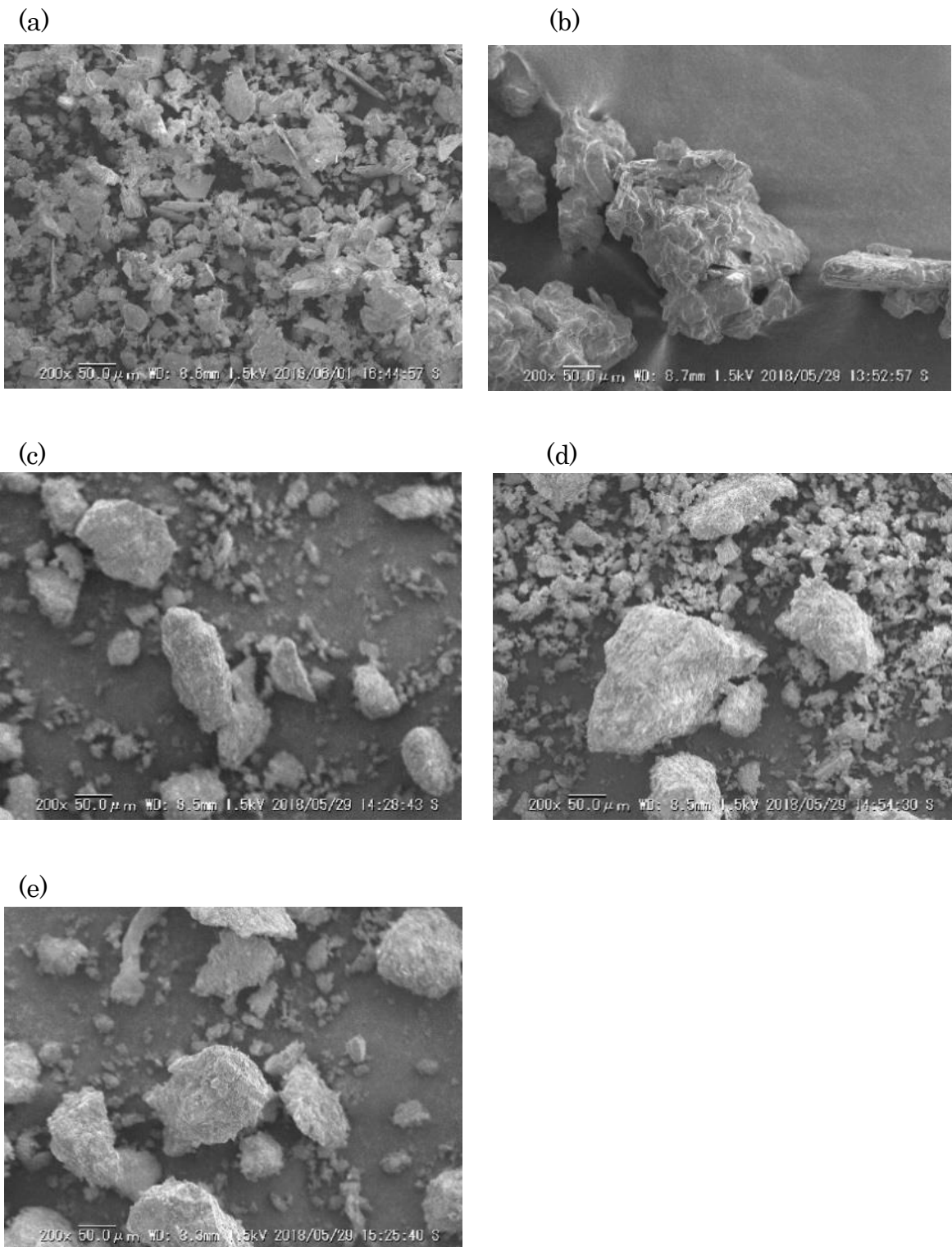


Figure 3-2 Observation of formulations

- (a) Powders, (b) Wet granulation,
- (c) Dry granulation D1, (d) Dry granulation D2,
- (e) Dry granulation D3.

第3節 顆粒の物性測定

ドライゼリーを構成する成分を混合しただけの散剤と本項 第2節で調製した顆粒剤についてパウダーテスターを用いて製剤の粉体物性を測定し、Carrの流動特性の評価指標³⁰⁾に従って評価した (Table 3-2)。その結果、今回得られた顆粒剤は、散剤に比べて流動性が大きく改善し、安息角やスパチュラ角は小さくなった。また、湿式造粒した顆粒は散剤と比較して、固めかさ密度が低い粒子となり、それぞれの造粒法に由来する特徴をもった顆粒が得られた。大熊らはCarrの流動性指数が80程度のとき分包機を用いて調剤する場合に調剤性が良好となることを報告している³¹⁾。今回得られた顆粒はすべて散剤と比較して流動性が改善しており、中でも湿式造粒と乾式造粒D1とD3は調剤性が良好な粉体物性であると考えられる。D2はFigure 3-1に示すとおり75 μm以下の微粉を多く含むため、流動性が悪くなったと考えられる。

Table 3-2 Flow properties and index

Samples	Angle of repose (degree)	Bulk density (g/cm ³)	Tapped density (g/cm ³)	Compressibility (%)	Angle of spatula (degree)	Uniformity /Cohesion	Flowability index	Degree of flowability
Powders	49.3 (12)	0.404	0.666	39.2 (2)	71.7 (12)	-/11.8(12)	38	Bad
Wet granulation	38.4 (18)	0.423	0.459	7.8 (23)	55.4 (16)	2(23)/-	80	Fairy good
Dry granulation D1	39.1 (18)	0.837	0.903	7.3(23)	57.0 (16)	5(22.5)/-	79	Good
Dry granulation D2	43.3(16)	0.817	0.917	11.0 (22)	67.0 (12)	9(19)/-	69	Normal
Dry granulation D3	39.4 (18)	0.839	0.887	5.5 (22)	47.7 (16)	4(3)/-	80	Fairy good

The number in the parenthesis shows each index.

第4節 顆粒から調製したゼリーの物性評価

ゼリー物性の測定には、厚生省（現厚生労働省）のベビーフード指針³²⁾とえん下困難者用食品たる表示の許可基準³³⁾を用いた。ベビーフード指針ではベビーフードを製造販売する場合において関係業者が配慮すべき物性範囲と対象発育時期が明記されているので、その内容を Table 3-3 に示した。ここで、離乳初期は、月齢 5～6 ヶ月、離乳中期は月齢 7～8 ヶ月、離乳後期は月齢 9～11 ヶ月、離乳完了期は 12～15 ヶ月とされている³⁴⁾。また、えん下困難者用食品たる表示の許可基準は、嚥下を容易にし、誤嚥と窒息を防ぐことを目的とした基準で、規定されている物性を Table 3-4 に示した。この基準では許可基準 I がもっとも嚥下しやすい物性である。これらの物性測定法における違いはクリア

Table 3-3 Baby food guideline

Type	2	3	4	5
Target growth season	Beginning delactation	Intermediate term delactation	Latter term delactation	Completion term delactation
Hardness (Pa)	$5 \times 10^3 \geq$ $> 5 \times 10^2$	$5 \times 10^4 \geq$ $> 1 \times 10^3$	$1 \times 10^5 \geq$ $> 5 \times 10^3$	$5 \times 10^5 \geq$ $> 5 \times 10^3$

Table 3-4 Food labeling standard for people with swallowing difficulty

	Permission type I	Permission type II	Permission type III
Hardness (Pa)	$2.5 \times 10^3 \sim 1 \times 10^4$	$1 \times 10^3 \sim 1.5 \times 10^4$	$3 \times 10^2 \sim 2 \times 10^4$
Adherability (J/m ³)	$\leq 4 \times 10^2$	$\leq 1 \times 10^3$	$\leq 1.5 \times 10^3$
Cohesion	0.2 ~ 0.6	0.2 ~ 0.9	—

ランスで、それ以外の測定条件は共通している。ベビーフード指針はクリアランス 1.5 mm、えん下困難者用食品たる表示の許可基準はクリアランス 5 mm である。なお、えん下困難者用食品たる表示の許可基準は本来 10 °C と 20 °C の測定をするように規定されているが、本研究では 20 °C のみを測定した。ドライゼリーは加水するとゲル基剤であるペクチンが溶解し、ペクチンが溶解したことでわずかに pH が酸性になり、それによって第二リン酸カルシウムからカルシウムイオンが放出されペクチンと反応することでゼリーとなる。このため、加水後徐々に反応が進み経時的にゼリー物性が変化することから、ゼリー物性も経時的に測定した。

Table 3-5 にそれぞれの手法に従って測定した物性値と指針と基準に沿ってそのタイプを評価した結果を示した。ベビーフード指針では、すべての測定結果が、タイプ 2 ~ 3、または 3 ~ 5 の物性範囲となった。また、えん下困難者用食品たる表示の許可基準では、許可基準ⅡもしくはⅢの物性となる結果が得られた。

このことから、今回測定した反応後 1 ~ 30 分後のゼリーはどの製剤であつても離乳中期以降すなわち月齢 7 ~ 8 ヶ月以降の乳児が服用して問題ない物性であつて、嚥下困難者の誤嚥や窒息を防止可能な服用しやすい物性であることを確認した。ベビーフード指針に従って測定した際のかたさを Figure 3-3 に示した。30 分後のかたさについて散剤を基準として相対的なかたさを算出すると、散剤 100 %、湿式造粒 91 %、乾式造粒 D1 68 %、乾式造粒 D2 54 %、乾式造粒 D3 106 %であった。乾式造粒 D1 と D2 は散剤に比べてかたさが小さく、加水してゲル化させる際に大きな粒子が容器の底に沈んだ。Table 3-2 に示したように乾式造粒した顆粒は、かさ密度の高い粒子であった。特に乾式造粒 D2 は結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースを加えたことで、溶解しにくくなり、最

もかたさが小さくなったと考えられる。また、同じ乾式造粒であっても崩壊剤として低置換ヒドロキシプロピルセルロースを加えた乾式造粒 D3 は、加水すると

Table 3-5 Properties of the resultant jellies prepared from dry jelly granules

Samples	Reaction time (min)	For baby		For people with difficulty in swallowing			
		Hardness (Pa)	Type	Hardness (Pa)	Adherability (J/m ³)	Cohesion	Permission type
Powders	1	2,114	2 - 3	1,222	269	0.8	II
	5	5,736	3 - 5	4011	448	0.6	II
	15	9,154	3 - 5	6,634	686	0.5	II
	30	10,516	3 - 5	7,652	819	0.5	II
Wet granulation	1	2,139	3 - 5	1,000	267	0.8	II
	5	4,921	2 - 3	3,584	595	0.6	II
	15	8,302	3 - 5	5,736	892	0.6	II
	30	9,601	3 - 5	6,926	1,128	0.5	III
Dry granulation D1	1	1,241	3 - 5	535	228	0.8	III
	5	3,400	2 - 3	2,209	591	0.6	II
	15	6,182	3 - 5	4,215	780	0.6	II
	30	7,181	3 - 5	5,016	838	0.6	II
Dry granulation D2	1	764	3 - 5	382	164	0.8	III
	5	2,648	2 - 3	1,534	470	0.6	II
	15	4,539	3 - 5	2,897	613	0.6	II
	30	5,679	3 - 5	3,533	771	0.5	II
Dry granulation D3	1	1,579	3 - 5	777	306	0.8	III
	5	5,984	3 - 5	3,298	846	0.6	II
	15	10,340	3 - 5	5,663	1,097	0.6	II
	30	11,128	3 - 5	6,226	1,187	0.5	III

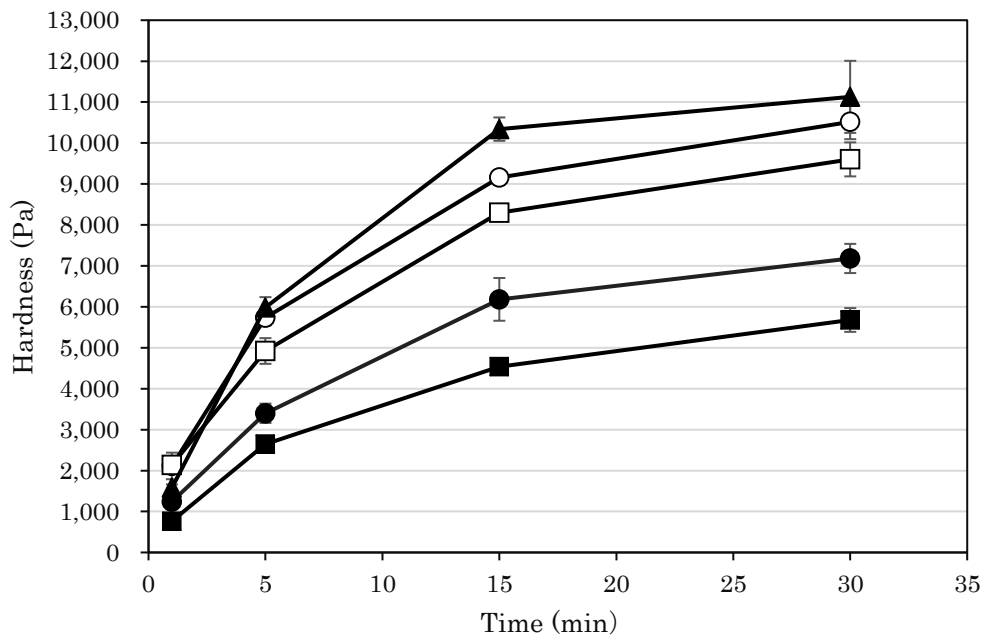


Figure 3-3 Effect of different dry jelly formulations on hardness of the resultant jellies

The hardness values were measured after the reaction over time.

○; Powders, □; Wet granulation,

●; Dry granulation D1, ■; Dry granulation D2, ▲; Dry granulation D3.

Values are the mean \pm standard deviation of five measurements.

崩壊しやすいことから他の乾式造粒処方と比較してゼリーのかたさが高くなったと考えられる。ただし、乾式造粒 D3 の 1 分のかたさは散剤や湿式造粒よりも低い。5 分後以降において散剤や湿式造粒と同程度のかたさとなっている。これは、顆粒に水が浸潤して崩壊した後にゲル化することから、かたさに反映するまでにラグが生じたためと考えられる。Figure 3-1 に示すように顆粒は、粒度分布が異なるため、顆粒のサイズが初期のゼリーのかたさに与える影響について確認した (Figure 3-4)。造粒物に加水した様子を観察すると、すべての乾式造粒において $75 \mu\text{m} \sim 150 \mu\text{m}$ と $150 \mu\text{m} \sim 300 \mu\text{m}$ のサイズは早い粘性の上昇が認められ、分級しないときのかたさよりも分級したかたさの値が顕著に高くな

ったのに対して、300 μm 以上のサイズでは粘性は上昇せず顆粒が容器の底に沈んでほとんど溶解せず、かたさは分級しないものより低い値を示した。乾式造粒ではこれらの溶解性の異なるサイズの顆粒が混在することで取り扱いやすさと物性が保たれると考えられる。湿式造粒では 300 μm 以上のサイズであっても直ぐに水になじんで水に分散し白濁した液が得られた。乾式造粒と比較すると湿式造粒の方がかたさに及ぼす粒子径の影響は小さい傾向が認められた。ただし、どちらの造粒方法であっても 300 μm 以上のサイズとなると初期のかたさへの寄与は小さくなることから、目的とするかたさのゼリーを得るためには顆粒の大きさを制御することが重要であることを確認した。

以上の結果から、湿式造粒と乾式造粒問わず得られた顆粒いずれであっても、加水するとゲル化することを確認した。ただし、顆粒のサイズや処方がゼリーの物性に影響を与え乾式造粒の場合は、適切な添加剤を加えることによってゼリーのゲル化能を保った顆粒を得ることができることがわかった。

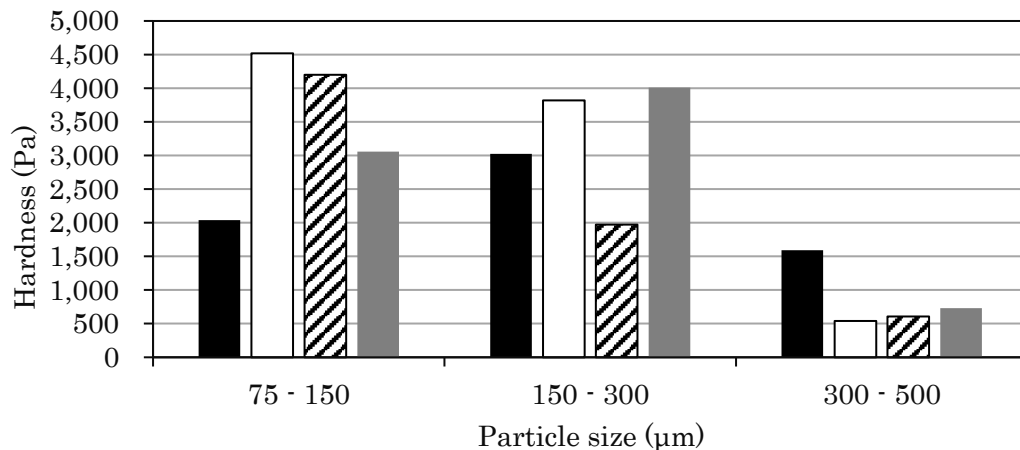


Figure 3- 4 Effect of particle size in dry jelly on hardness of resultant jelly

The hardness measured at 1 min after adding water to sieve-classified dry jellies.

■; Wet granulation, □; Dry granulation D1, ▨; Dry granulation D2, ■; Dry granulation D3

第 5 節 顆粒の安定性

本研究の目的の一つは用量調整ができる製剤を創製することにある。そこで、医療機関の自動分包機で汎用されている分包用包材で分包した場合とバルク容器から一部を使用する状況を想定した安定性試験を行った (Figure 3-5、Figure 3-6)。その結果、バルク容器に保存したものは外観上の変化はなかったが、分包したものは保存 2 週間後から凝集塊の形成が認められた。この凝集塊は分包を動かすとたやすく崩れた。凝集した状態のまま安息角測定に供すると落下時に凝集塊は崩れ保存形態や期間にかかわらず安息角の経時変化は認められず、顆粒の流動性に影響を与えなかった。なお、Table 3-2 と Figure 3-5 の安息角には差異がある。これは本項目の安息角測定を少量の検体で行うことを目的に、Table 3-2 と Figure 3-5 では異なる測定器具を用いたことに起因している。乾燥

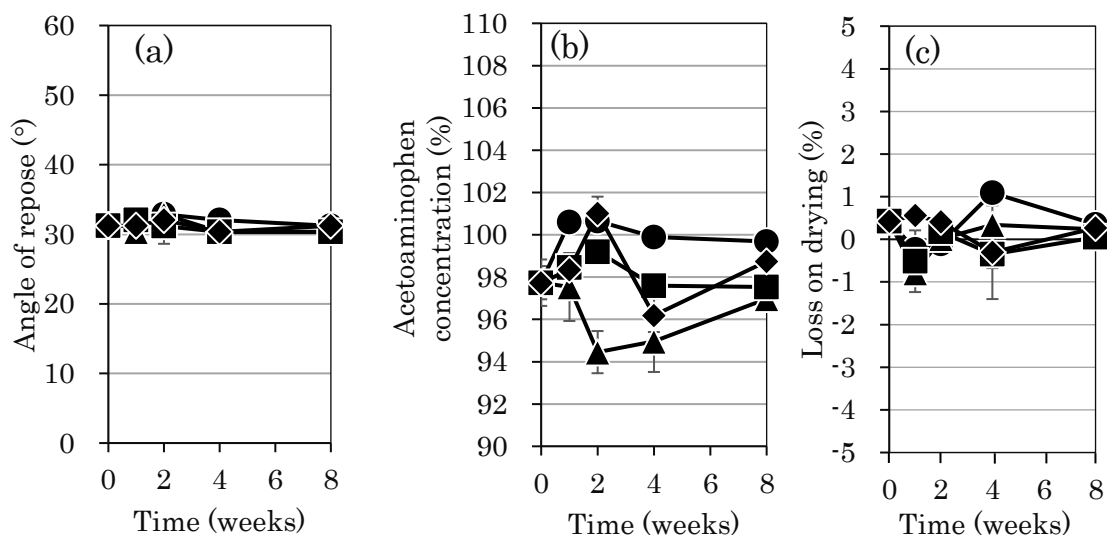


Figure 3-5 Results of stability tests of granules

(a) Angle of repose, (b) Acetaminophen concentration, (c) Loss on drying

●; Wrapped with film, ▲; Opened bottle, ■; Opened bottle with drying agent, ◆; Unopened bottle with drying agent.

Values are the mean \pm standard deviation of three measurements.

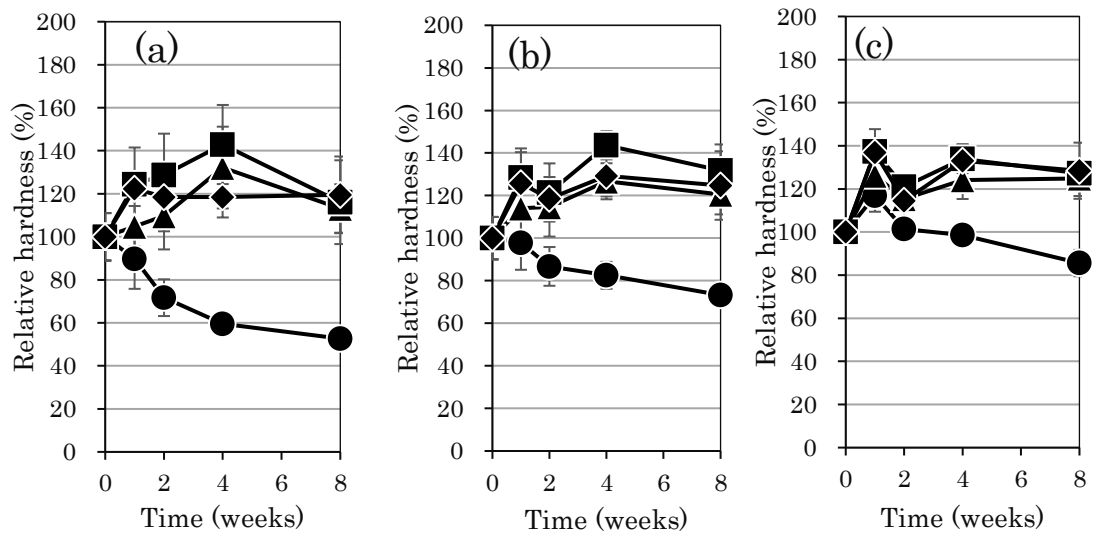


Figure 3-6 Relative hardness of resultant jelly in stability tests

The figure shows each reaction time. The value of the figure shows the temporal change in the relative value at the start of the stability test.

(a) 1 min, (b) 5 min, (c) 30 min.

●; Wrapped with film, ▲; Opened bottle, ■; Opened bottle with drying agent, ◆; Unopened bottle with drying agent.

Values are the mean \pm standard deviation of five measurements.

減量は、一定の傾向が無くプラスとマイナスの値が散見された。バルク容器で保存して蓋を開放した条件では、蓋付近の顆粒は水分を吸水しやすく、乾燥剤を封入していたものは乾燥剤付近の顆粒は脱水しやすかったと考えられる。分包したものは、包材の付近にあった顆粒は吸水しやすかったと考えられる。本検討で用いた包材はメーカーの情報によると透湿度 $35 \text{ g/m}^2 \cdot 24\text{h}$ ($40 \text{ }^\circ\text{C}$ $90\%\text{RH}$) であり、防湿性はあまり高くない。詳細な結果は示していないが、プラセボ顆粒を本検討と同じ条件である $25 \text{ }^\circ\text{C}$ $75\%\text{RH}$ において無包装と分包の状態とで保存した場合、いずれも1週から4週で0.3%程度の重量変化が認められることと、完全な防湿性のアルミ包装では重量変化がないことを確認している。これらのことから顆粒が容器中のどの位置に存在したかによって吸水しやすい場所と脱水

しやすい場所があり、一定の傾向が認められなかったと考えられる。アセトアミノフェン含量は、多少の変動はあるが顆粒中の含量均一性の影響によるものであって顕著な含量低下は認められなかった。一方、同じ反応時間におけるかたさを比較すると、分包は経時的に低下する傾向にあるが、バルク容器で保存した場合はほとんど変化しなかった。分包するとかたさは変化するが、1分後にはゲル化しており実用上問題の無いレベルであった。なお、分包するとかたさが低下した原因は水分であると考えている。乾燥減量によって水分吸収の度合いを正確に確認することはできなかったが、ドライゼリーはそのゲル化機構上、水分はゼリー物性の低下をもたらすと考えられる。詳細なデータは示していないが、湿式造粒において水を噴霧してから乾燥させるまでの時間が長くなるほどゼリーのかたさが小さくなることを確認している。これは、造粒時の水分によってペクチンとカルシウムイオンが一部反応した状態になるので、加水した段階でゼリー形成に寄与できる成分の割合が低下するためであると考えられる。バルク容器で保存すると分包した場合より空気中の水分と直接接触する面積が小さくなることから蓋の開閉や乾燥剤の有無はかたさの経時変化に影響を与えなかったと考えられる。

第6節 顆粒から調製したゼリーからの薬物放出制御

従来の経口ゼリー剤は、製剤自体に水を含むので薬物が常に水分にさらされている状態となる。したがって、固形製剤で汎用されているようなコーティング技術を施してもゼリー剤中の水分によってコーティング皮膜から薬物が溶出するため、薬物放出制御が難しい。しかし、ドライゼリーは服用前に加水するため、流通状態は乾燥しておりコーティングによる薬物放出制御が容易に可能となると考えた。そこで、本研究のモデル薬物であるアセトアミノフェンに対してエチ

ルセルロースによる徐放性コーティングを施し、コーティングの有無による溶出性について比較した (Figure 3-7)。また、すでに 6 ヶ月以上の乳幼児が服用できる徐放性製剤が販売されているテオフィリンについても同様なコーティングを行い、溶出性を確認した。なお、前述した通り、ゼリー剤の溶出性はゼリーの形状が影響を与えるという報告があるため²⁵⁾、本研究では一辺が 1 cm の立方体のゼリーを調製し、条件を統一して溶出試験をおこなった。その結果、エチルセルロースでコーティングした製剤は、コーティングしていない製剤と比較して溶出が遅延した。また、同じコーティングを施したアセトアミノフェンとテオフィリンの溶出性に大きな違いは認められなかった。テオフィリンは徐放性製剤が販売されており、たとえばテオドールドライシロップは水 5 時間の溶出率が 70 %程度である³⁵⁾。今回調製したテオフィリンを含むドライゼリーは水 5 時間の溶出率が 40 %に達しない程度で、テオドールドライシロップよりも溶出が遅くなったのでエチルセルロースの皮膜量を調整することで、溶出性は制御可能と考えられる。なお、Figure 3-7 には加水後 30 分後のゼリーについて結果を示したが、ドライゼリーに加水してゼリーにした後、ゼリー中の水分でコーティング粒子から薬物が溶解する可能性があると考え、本試験は加水後 30 分だけでなく 5 分後も試験を行っている。その結果においても加水後の時間経過に関わらず同じ溶出性を示すことを確認した。一方、コーティングしていない原薬を含む製剤は、すべて 5 時間以内に 85 %以上の溶出率に達しコーティングした原薬の結果と比較すると早い溶出性を示した。以上の結果から、製剤化手法、処方、ゼリーの反応時間が溶出性に与える影響は小さく、原薬をコーティングすることによって従来のゼリー剤では達成が難しかった溶出性の制御がドライゼリーであれば比較的容易に施せることを確認した。

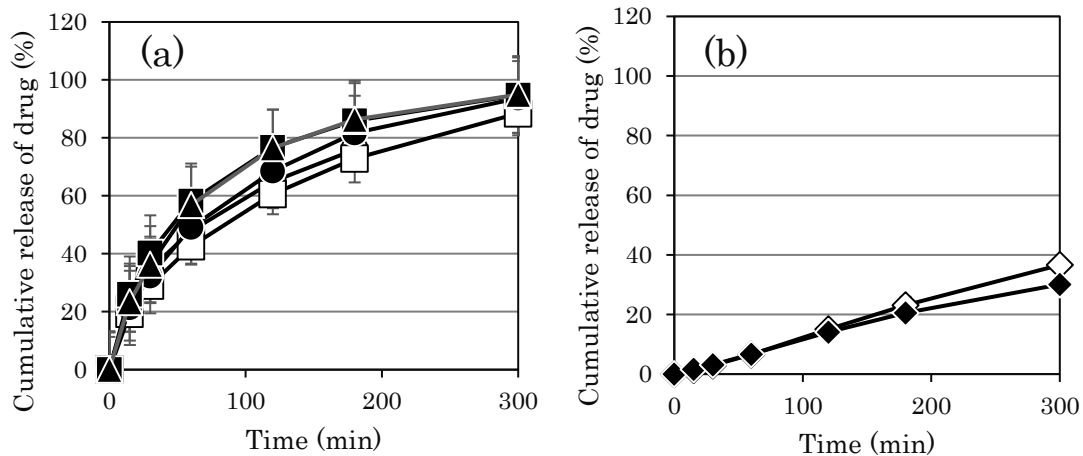


Figure 3-7 Dissolution properties of different formulations

The dissolution rate of the resultant jellies prepared by adding water for 30 min to different jelly formulations measured over time.

(a) No coating on active pharmaceutical ingredients

○; Powders, □; Wet granulation, ●; Dry granulation D1, ■; Dry granulation D2,

▲; Dry granulation D3

(b) Coating on active pharmaceutical ingredients

◇; Wet granulation with a coating of acetaminophen, ◆; Wet granulation with coating of theophylline

Values are the mean \pm standard deviation of three measurements.

第7節 小括

第1章及び第2章で見出した最適処方にモデル薬物としてアセトアミノフェンを配合し、顆粒化の検討を行った。ドライゼリーとしての特性を有した顆粒の調製に関し、適した造粒方法を検討すると共に得られた顆粒の粉体物性、さらにゼリーにした場合の物性変化、薬物の溶出特性の評価を行った。本章の結果から、以下の知見が得られた。

- 1) ドライゼリーは湿式造粒と乾式造粒のいずれにおいても顆粒化が可能である。ただし、乾式造粒においては基本処方に対して適切な添加剤（ステアリン酸マグネシウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース等）を加える必要がある。
- 2) 造粒によって得られた顆粒は、Carr の流動性指数が 80 程度の医療機関において取り扱いやすい流動性が付与された顆粒剤である。
- 3) 造粒方法はドライゼリーからゼリーを調製した際のゼリー物性に多少の影響を与えるが実用上問題はない。乾式造粒の場合は、適切な添加剤を加えることでゼリー物性を担保することができる。
- 4) 得られた顆粒剤は分包後の安定性評価においても製剤として実用化に耐えうる安定性を有している。
- 5) 顆粒化において従来の経口ゼリー剤では難しかった薬物の溶出特性を容易に制御することができる。
- 6) 本顆粒剤から調製したゼリーは、基準・指針で示されている嚥下困難者の誤嚥や窒息を防ぐ物性であり、また離乳中期以降の乳幼児が服用可能な物性として設計することができる。

第4章 総括及び考察

日本においてゼリーは嚥下しやすい物性の食品として認知され、嚥下が苦手な高齢者の栄養補助食品から乳幼児の菓子類にいたるまで、多くの食品が販売されている。医薬品においては、1995年に初めて経口ゼリー剤が発売されて以来、2011年の第十六改正日本薬局方製剤総則への収載を経て、現在70品目程度の製造販売承認が取得されている。

経口ゼリー剤は水を必要とせず服用でき、携帯性に優れていること、服用しやすいかたさに調整できること、拒薬対策としても有用であることなどのメリットがある。しかし、経口ゼリー剤は通常、製剤中に水を含み、製造工程では熱を加えるため、水や熱に弱い薬物については製剤化が難しい。また、通常の固形製剤と比較するとかさ高く、微生物制御等の観点から大入り容器からの小分けや分包品の分割調剤には向かないなどの課題がある。こうした経口ゼリー剤の課題を解決するため、保存時は水を含まず、服薬直前に水を加えるだけで経口ゼリー剤となる用時調製タイプの新規な剤形（ドライゼリー）を創製するために研究を行った。

ドライゼリーのゲル基剤としては、食経験が長く安全な食品素材であり、医薬品添加物としても多くの研究と実績があるローメトキシル (LM) ペクチンを用いた。ゲル化条件をどのようにコントロールすべきか影響因子を明らかにするため、ゲル化に影響する LM ペクチン、GDL、DCPH、スクロースの4成分のみを混合した単純な系において、各成分の影響を評価しドライゼリーの最適処方を見出した。ドライゼリーの最適処方において、ドライゼリーから調製したゼリーの物性特性を評価し、一定の実用性をもった製剤であることを明らかにした。また、ドライゼリーをさらに取り扱いしやすい製剤とするため顆粒化を行い、医療機関で取り扱いやすい顆粒物性、服用時には嚥下困難者の誤嚥や窒息を防

ぎ、乳幼児が服用可能なゼリー物性として設計することができた。

以下に、本研究により得られた知見を要約する。

1. ドライゼリーに配合する成分のゼリー物性への影響

LM ペクチンは、カルシウムイオンなどの 2 価の金属カチオンの存在下でゲル化するが、ドライゼリー製剤としては、カルシウムイオンの放出濃度制御が重要であることを明らかにした。種々の検討に基づき、LM ペクチンの他、グルコノ- δ -ラクトン (GDL)、第二リン酸カルシウム (DCPH)、スクロースを処方した系において目的を達成できることを見出した。さらに、ゼリー物性のコントロールには GDL によるカルシウムイオン生成速度制御が重要なポイントであることを明らかにした。

2. ドライゼリーの機能評価

LM ペクチンをゲル基剤とした場合、水に含まれる金属イオンがゲル化を阻害することがある。本研究の最適処方を用いれば、硬水（硬度約 304 mg/L）であってもゲル化は可能でかたさも変化しないことを見出した。また、水の添加量を変えれば目的のかたさにコントロールできることも明らかにした。さらに、水を添加後、経時的なかたさの変化が観察されたが、その変化は薬物の溶出性に影響を及ぼさないことを確認した。

3. ドライゼリーの顆粒化検討および物性の評価

ドライゼリーの分包化等の調剤時の取り扱い、生産性および原薬の溶出制御を目的とし、製剤を顆粒化することを試みた。湿式造粒と乾式造粒の両者を検討した結果、いくつかの造粒品では医療機関で取り扱いやすい流動性が付与された

顆粒剤とできることが確認できた。本顆粒剤から調製したゼリーは、えん下困難者用食品たる表示の許可基準に定められている嚥下困難者の誤嚥や窒息を起こしにくい物性であり、またベビーフード指針に定められている離乳中期（月齢 7～8 ヶ月）以降の乳幼児が服用可能な物性として設計することができた。さらに顆粒化によって、従来のゼリー剤では難しかった薬物の溶出特性を制御することができた。得られた顆粒剤は分包後の安定性評価においても製剤として実用化に耐えうる安定性を有していた。

以上、服薬直前に水を加えるだけで経口ゼリー剤となる用時調製の新規な剤形の検討を行い、LM ペクチンをゲル基材とした場合の最適処方を見出した。また、最適処方の顆粒は、調剤しやすい顆粒物性で、飲み込みやすいゼリー物性であることを確認した。これらの研究成果は、患者中心の新たな剤形としてのドライゼリーの開発を大きく促進する知見と言える。

実験の部

第 1 章の実験

1.1. 材料

ドライゼリーの調製に用いたペクチンは、CP Kelco (ジョージア) の商品を三晶株 (大阪) にご提供いただいた。その他に GDL (扶桑化学工業株、大阪)、DCPH と無水リン酸水素二ナトリウム (太平化学産業株、大阪)、スクロース (株平野屋、大阪)、クエン酸水和物 (サツマ化工株、鹿児島) を使用した。

試験に用いた水は、Elix 水製造システム (Integral-3; メルク株、ダルムシュタット) で精製した水を使用した。

その他に必要な試薬はすべて和光純薬工業株 (現、富士フィルム和光純薬株) (大阪) のものを使用した。

1.2. 試験方法

1.2.1. ペクチンの DM 測定

USP に従って測定した³⁶⁾。

A 液 : 塩酸 5 mL、2-プロパノール 60 mL に精製水を加えて 100 mL とした。

B 液 : フェノールフタレイン 1 g を 95 % エタノールに溶かして 100 mL とした。

ペクチン 5 g と A 液 100 mL をビーカーに入れ 10 分間攪拌した。これを焼結ガラスフィルターに移し、A 液 15 mL で 6 回洗った。続いて 60 % 2-プロパノールで塩酸がなくなるまで洗った。洗浄後の液に 0.1 mol/L 硝酸銀溶液を 1 滴加え白濁しなくなった時点まで洗った。最後に 20 mL の 2-プロパノールで洗った。105 °C で 2.5 時間乾燥後、デシケーターで一晩冷却お

よび乾燥させた。これを 500 mg とり、250 mL の三角フラスコに秤取、2 mL の 2-プロパノールで湿らせた後、二酸化炭素フリーの水 100 mL を加え、完全に溶解するまで攪拌した。その後 B 液を 5 滴加え、0.1 mol/L 水酸化ナトリウムで滴定し、添加した水酸化ナトリウム溶液の量を V1 とした。さらに 20 mL の 0.5 mol/L 水酸化ナトリウムを添加し、激しく振り混ぜ 15 分静置した。さらに 0.5 mol/L 塩酸 20 mL を添加し、ピンク色が消えるまでよく振り混ぜ、B 液を 3 滴加えた後、0.1 mol/L 水酸化ナトリウムで滴定し、添加した水酸化ナトリウム溶液の量を V2 とした。

次式 (式 2) により計算した。

$$DM (\%) = V2 / (V1+V2) \times 100 \dots \dots \dots (式 2)$$

1.2.2. ドライゼリーとゼリーの基本処方と調製手順

本研究で検討した基本処方 (Table 1-1) に示す配合成分のうち水を除いた成分をポリエチレン製の袋に入れてよく振り混ぜドライゼリーとした。ドライゼリーと水の重量比が 1:3 となるように水を加えて直ちに 30 秒間かき混ぜた後、静置しゲル化させた。ドライゼリーはゲル複数個分まとめて調製した。まとめて調製したドライゼリーからゲル 1 個を調製するのに必要なドライゼリーを秤取してゲル化の評価を行った。検討内容に応じて基本処方の配合比率を一部変更したが、ドライゼリーと水の重量比は常に 1:3 となるようにし、ドライゼリーの量はスクロースの配合割合を変えて調整した。

1.2.3. ドライゼリーの調製とそのゼリー物性の評価

日局の経口ゼリー剤は、流動性のない成形したゲル状の製剤とされており、流

動性がある場合は経口液剤の範疇になると定義されている²⁾。これに基づき、流動性がなくその形状を保っているかを目視で確認することによって、ゲル化しているか定性的に評価した。ゲル化していると判断したものについて、クリープメーターを用いてかたさ-歪曲線を描き、定量的にゼリー物性の評価を行った。ゼリー物性の評価に使用したクリープメーターは RHEONER II RE2-3305C (株山電、東京) である。200 N のロードセルを用い、アンプ倍率を 10 倍に設定した。25 °C で円筒形のプランジャーを 1 mm/sec の速度でゼリーの厚さに対して 90 % 圧縮させた。

1.2.3.1. 容器中のゼリー化とのかたさの評価 (流動性評価とかたさ測定)

容器に入ったゼリーについて評価した。容器 (開口部の直径 40 mm、高さ 30 mm、容量 26 mL、テーパー付ポリプロピレン製容器; ザルスタット(株) ニュームブレヒト) にドライゼリー 2 g を秤取し、水 6 g を加えて直ちにマドラーで 30 秒間かき混ぜた。かき混ぜ終了時点から反応時間を計測した。一定時間が経過した後 (1 分、5 分、15 分、30 分) に内容物の流動性評価を実施した。容器を倒置し、容器から内容物が零れ落ちた場合はゲル化していない、容器から零れ落ちない場合はゲル化していると評価した。零れ落ちないものについて、直径 16 mm、高さ 25 mm の円柱型プランジャーを用い前述のクリープメーターでゼリー物性を測定し、かたさ-歪曲線を描いた。かたさ-歪曲線で明確なピークが得られた場合は、その最大のかたさを記録した。なお、ピークが不明瞭な場合は連続して示したかたさの最大値を記録した。

1.2.3.2. 容器から取り出したゼリーとそのゼリー物性の評価（成形性評価と かたさ-歪測定）

ゼリーを容器から取り出して評価した。容器（直径 26.3 mm、高さ 22.0 mm、円筒形ポリプロピレン製容器；アズワン(株)、大阪）にドライゼリー1 g を秤取りし、水 3 g を加えて直ちにマドラーで 30 秒間かき混ぜた。かき混ぜ終了時点から反応時間を計測し、30 分の時点で、内容物を壊さないように注意して取り出し、成形性評価を実施した。容器から取り出したとき、形状を保っているものをゲル化していると評価し、形状を保っていないものをゲル化していないと評価した。形状を保っているものについて、直径 40 mm、高さ 8 mm の円柱型プランジャーを用い前述のクリープメーターでゼリー物性を測定し、かたさ-歪曲線を描いた。本測定においては得られたかたさ-歪曲線では明確に 1 つのピークが得られたので、ピーク頂点のかたさと歪を調べた。

1.2.3.3. ゲル化の要因となる pH の評価

容器（直径 24 mm、高さ 50 mm、容量 14 mL ガラス製容器；アズワン(株)、大阪）にドライゼリー2 g を秤取りし、水 6 g を加えて蓋をし、30 秒間振り混ぜた。かき混ぜ終了時点から反応時間を計測し、30 秒ごとに pH メーター（本体：D-52 電極：6252-10D；(株)堀場製作所 京都）を用いて測定した。

第 2 章の実験

2.1. 材料

ドライゼリーの調製に用いたペクチンは、CP Kelco (ジョージア) の商品を三晶(株) (大阪) にご提供いただいた。その他に GDL (扶桑化学工業(株)、大阪)、DCPH と無水リン酸水素二ナトリウム (太平化学産業(株)、大阪)、スクロース (株平野屋、大阪)、クエン酸水和物 (サツマ化工(株)、鹿児島) を使用した。

ドライゼリーに添加したモデル薬物にはアセトアミノフェン (シグマアルドリッチ、モンタナ) を使用した。試験に用いた水は、断りのない限り Elix 水製造システム (Integral-3; メルク(株)、ダルムシュタット) で精製した水を使用した。ドライゼリー加える水の硬度の影響を確認するために使用した天然水は、一般のスーパーマーケットにおいて商品ラベルに硬度が記載されているものを購入した。

その他に必要な試薬はすべて和光純薬工業(株) (現、富士フィルム和光純薬(株) (大阪) のものを使用した。

2.2. 試験方法

2.2.1. ドライゼリーの調製

ドライゼリーの配合成分のうち水を除いた成分をポリエチレン製の袋に入れてよく振り混ぜドライゼリーとした。

2.2.2. ドライゼリーに加水してゼリーを調製する手順

容器 (開口部の直径 40 mm、高さ 30 mm、容量 26 mL、テーパー付ポリプロピレン製容器; ザルスタット(株) ニュームブレヒト) にドライゼリー 2 g を秤取

し、水 6 g を加えて直ちにマドラーで 30 秒間かき混ぜた。かき混ぜ終了時点から反応時間を計測しゼリー物性の測定を行った。

2.2.3. ゼリー物性の測定

ゼリー物性の評価に使用したクリープメーターは RHEONER II RE2-3305C (株山電、東京) である。200 N のロードセルを用い、アンプ倍率を 10 倍に設定した。25 °C で直径 16 mm、高さ 25 mm の円筒形のプランジャーを 1 mm/sec の速度でゼリーの厚さに対して 90 % 圧縮させた。かたさ-歪曲線を描き、明確なピークが得られた場合は、その最大のかたさを記録した。ピークが不明瞭な場合は連続して示したかたさの最大値を記録した。

2.2.4. 薬物を含むドライゼリーのゲル化への影響と薬物溶出評価

アルミ複合フィルムを一边の長さが 4 cm の正方形になるようにカットした後、四方をヒートシールして直方体 (正方形の 1 辺が 1 cm、高さ 1.5 cm) の空間ができるように成形した容器を作製した (Figure)。この容器にアセトアミノフェン約 37 mg と基本処方からアセトアミノフェンの分量のスクロースを差し引いた。

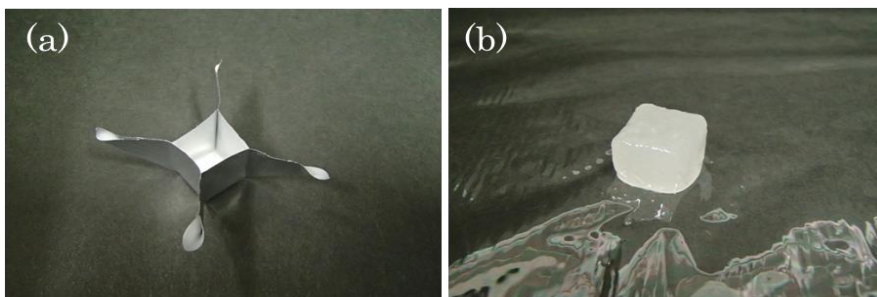


Figure An aluminum composite film and configuration of jelly used for dissolution tests

(a) Mold formed by film; (b) Cuboid jelly

処方ドライゼリー約 0.212 g を加えてよく混合し、薬物を含むドライゼリーとした。その後、水 約 0.75 g を加えて 30 秒間かき混ぜた。かき混ぜ終了時点から反応時間を計測し、5 分と 30 分の時点で形成したゼリーを傷つけないようにアルミ複合フィルムを破いて取り出し溶出試験を行った。溶出試験したゲルは 1 辺が 1cm 程度の立方体であった (Figure (b))。溶出試験は日本薬局方一般試験法に掲載されているパドル法に従って実施した³⁷⁾。溶出試験器は NTR-6100 (富山産業株、大阪) を用いた。試験液は水とし、溶出時間 5 分、10 分、15 分、20 分、30 分、40 分、60 分、180 分の時点でサンプリングした。サンプリングした液は分光光度計 U-2900 (株日立ハイテクノロジーズ、東京) を用いて 242 nm の吸光度を測定し、溶出率を算出した。

第3章の実験

3.1. 材料

ドライゼリーの調製に用いた原料には、ペクチン（三晶株、大阪）、第二リン酸カルシウムおよびステアリン酸マグネシウム（太平化学産業株、大阪）、スクロース（株平野屋、大阪）、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達株、東京）、低置換ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業株、東京）を使用した。モデル薬物としてアセトアミノフェン（八代製薬株、大阪）およびテオフィリン（富士フィルム和光純薬株、大阪）を使用した。薬物のコーティングにはエチルセルロース水分散液（FMC、カリフォルニア）およびクエン酸トリエチル（森村商事株、東京）を使用した。

3.2. 製剤の調製方法

3.2.1. 混合粉末（散剤）

Table 3-1 の基本処方成分をポリエチレン袋に入れて3分間振り混ぜた混合粉末を散剤とした。

3.2.2. 湿式造粒

Table 3-1 の基本処方成分をポリエチレン袋に入れて3分間振り混ぜ、流動層造粒装置（フローコーター型式 FL-MINI、フロイント産業株）を用いて湿式造粒した。吸気温度 70 °C で水を噴霧し適当な大きさとした後、篩過して 1,000 μm 以上の粒子を除き、75 μm の篩に残った顆粒を得た。

3.2.3. 乾式造粒

Table 3-1 の D1、D2、D3 に示す処方成分をポリエチレン袋に入れて 3 分間振り混ぜた。これらをローラーコンパクター（型式 TF-MINI、フロイント産業㈱）で処理し、得られたリボンにクアドロコーミル（型式 197S、スクリーン 813 μm 、㈱パウレック）で解砕した後、篩過して 1,000 μm 以上の粒子を除き、75 μm の篩に残った顆粒を得た。

3.2.4. 原薬のコーティングとコーティング原薬を含む顆粒の調製

流動層造粒装置の吸気温度を 65 $^{\circ}\text{C}$ に設定し、アセトアミノフェンもしくはテオフィリンに対してエチルセルロース水分散液（固形分 30 %）40.3%、クエン酸トリエチル 2.9 %、精製水 56.8 % の割合で混合したものを固形分として原薬に対し 200 % 噴霧した。噴霧後は吸気温度 70 $^{\circ}\text{C}$ で 60 分間乾燥した。得られた粒子は目開き 1,000 μm の篩で篩過し粗大粒子を除いたものをコーティング原薬とした。コーティング原薬の薬物濃度を確認した後、薬物濃度が 10 % となるようにコーティング原薬を配合するために基本処方のスクロースを減じた処方を C とした (Table 3-1)。C 処方のうちペクチン、第二リン酸カルシウム、スクロースをポリエチレン袋に入れて 3 分間振り混ぜ、流動層造粒装置の吸気温度を 70 $^{\circ}\text{C}$ に設定し、水を噴霧して適当な大きさとした後、篩過して 1,000 μm 以上の粒子を除き、75 μm の篩に残ったものをプラセボ顆粒とした。コーティング原薬とプラセボ顆粒を混合してコーティング原薬を含む顆粒を得た。

3.3. 製剤の評価方法

3.3.1. 製剤形状の観察

各製剤の形状は電子顕微鏡（型式 VE-9800、(株)キーエンス）を用いて 200 倍で観察した。

3.3.2. 粉体物性の評価

製剤化したドライゼリーの粉体物性（ゆるめかたさ密度、タッピング後の固めかたさ密度、安息角およびスパチュラ角）についてパウダーテスター（型式 PT-X、ホソカワミクロン(株)）を用いて測定した。粒度分布は篩（710 μm 、600 μm 、500 μm 、300 μm 、150 μm 、105 μm 、75 μm 、45 μm ）を用いて測定し、散剤のみレーザー回折式粒度分布測定装置（マイクロトラック 型式 MT-3200 II、マイクロトラック・ベル(株)）を用いて測定した。

3.3.3. ゼリー物性の評価

直径 40 mm 高さ 15 mm の容器にドライゼリー各 5.4 g を秤取し、水 16.2 g を加えて 30 秒間かき混ぜた。かき混ぜ終了時点から反応時間を計測し、1 分、5 分、15 分、30 分の時点で次の方法で物性測定を行った。直径 20 mm 高さ 8 mm の樹脂製プランジャーを用い、圧縮速度 10 mm/sec、クリアランス 1.5 mm もしくは 5 mm で 2 回圧縮測定した。測定温度は 20 ± 2 °C としクリープメーター（型式 RHEONER II RE2-3305C、ロードセル 200 N、(株)山電）を用いた。

3.3.4. ゼリーからの薬物溶出性の評価

アルミ複合フィルムを一辺の長さが 4 cm の正方形になるようにカットした後、四方をヒートシールして正四角柱（正方形の 1 辺が 1 cm、高さ 1.5 cm）の空間ができるように成形した容器を作製した。この容器にドライゼリー 0.25 g を秤取り、水 約 0.75 g を加えて 30 秒間かき混ぜた。かき混ぜ終了時点から反応時間を計測し、5 分と 30 分の時点でゼリーを傷つけないようにアルミ複合フィルムを破いてゼリーを取り出し試験液に投入した。溶出試験したゼリーは 1 辺が 1 cm 程度の直方体のゼリーであった。ゼリー投入時点から溶出試験の溶出時間計測を始めた。溶出試験は日本薬局方一般試験法に掲載されているパドル法で試験した³⁷⁾。試験液 水 900 mL、パドル 50 rpm、液温 37 °C ± 0.5 °C に設定した。溶出試験器は富山産業(株) NTR-6100 を用いた。経時的に 10 mL ずつサンプリングを行い、サンプリング後は、同量の水を補充した。得られたサンプリング液は分光光度計（型式 U-2900、(株)日立ハイテクノロジーズ）を用いて吸光度を測定し、溶出率を算出した。

3.4. ドライゼリー顆粒の安定性の評価

ドライゼリーを医療機関で分包して使用することを想定し次の条件における安定性を確認した。

- a. 分包：分包紙構成セロファン 20 μm / ポリエチレン 20 μm、
形状 70 mm × 80 mm の三方シール、顆粒量 5.4 g
- b. 開封済み容器：容器構成ポリエチレン、容量 250 mL、顆粒量 120 g
- c. 開封済み容器＋乾燥剤：容器構成ポリエチレン、乾燥剤シリカゲル 5 g、
容量 250 mL、顆粒量 120 g

- d. 未開封容器：容器構成ポリエチレン、乾燥剤シリカゲル 5 g、
容量 250 mL、顆粒量 120 g

すべての検体は保存温度 25 °C、相対湿度 75 %RH で保存した。分包紙と容器は医療機関で一般的に使用されている素材とした。a は分包した状態を想定した。b と c は医療機関で使用されている状態を想定し、平日に 1 時間開放状態にした後再度蓋を閉じることを繰り返した。d は開封しなかった。

保存した評価項目は次の通りとした。

外観：分包紙から内容物を取り出して外観を観察

物性測定：項目 3.3.3.の条件でクリアランス 1.5 mm

乾燥減量：秤量瓶に 0.5 g を秤取り 85 °C 4 時間乾燥後の重量変化率 (%) を
算出

安息角：直径 3.3 cm の基底部に出口高さが 3 cm に設置した漏斗から落下

含量：顆粒を水に溶解し、吸光度を分光光度計（型式 U-2900、(株)日立ハイテク
クノロジーズ製）で測定

略語表

DCPH	: 第二リン酸カルシウム
DM	: メトキシ化度
GDL	: グルコノ- δ -ラクトン
HM	: ハイメトキシ
LM	: ローメトキシ

謝辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました恩師 岐阜薬科大学製剤学研究室 竹内 洋文 教授に深甚なる謝意を表します。

本研究遂行にあたり御指導、御鞭撻を賜りました岐阜薬科大学製剤学研究室 田原 耕平 准教授、小野寺 理沙子 助教（現、熊本大学製剤学研究分野 特任助教）に深謝いたします。

本研究の顆粒化、粉体物性測定において助力をいただいた岐阜薬科大学製剤学研究室 小川 佳之 氏、米倉 千紘 氏ならびに大蔵製薬株式会社 鈴木 祐司 氏に感謝いたします。

本研究全般にわたりご協力いただきました大蔵製薬株式会社 研究開発部 菱川 慶裕 部長、堀 崇晴 氏ならびに研究開発部各位に感謝いたします。

引用文献

- 1) 厚生労働省. “平成 26 年人口動態統計月報年計（概数）の概況”：
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai14/dl/gaikyo_u26.pdf>, cited 1 June, 2017.
- 2) “第十七改正日本薬局方解説書”，廣川書店，東京，2016，pp. A69 - 71.
- 3) 菱川慶裕，蚊谷保崇，用時調製が可能なゼリー状医薬品，特許第 541966 号.
- 4) Marras-Marquez T., Peña J., Veiga-Ochoa M.D., *Int. J. Pharm.*, 479, 265 - 276 (2015).
- 5) Günter E.A., Popeyko O. V., *Carbohydr. Polym.*, 147, 490 - 499 (2016).
- 6) Si L., Zhao Y., Huang J., Li S., Zhai X., Li G., *Chem. Pharm. Bull.*, 57, 663 - 667 (2009).
- 7) Demir Y.K., Kerimoglu O., *Chem. Pharm. Bull.*, 63, 300 - 304 (2015).
- 8) Cindio B. De, Gabriele D., Lupi F.R., “Reference Module in Food Science,” 1st ed., *Encyclopedia of Food and Health*, Elsevier Ltd., Amsterdam, 2016, pp. 294 - 300.
- 9) F. Brouns, E. Theuwissen, *European Journal of Clinical Nutrition*, 66, pp. 591 - 599 (2012).
- 10) L. Wicker, Y. Kim, *Reference Module in Food Science Encyclopedia of Food and Health*, pp. 289 - 293 (2016).
- 11) Oakenfull D. G., *Food Ingredients J. Jpn.*, 167, 48 - 68 (1996).
- 12) Grant G.T., Morris E. R., Rees D.A., Smith P.J.C., Thom D., *FEBS Lett.* 32, 195 - 198 (1973).
- 13) Whistler R. L., BeMiller J.N., “Industrial gums: Polysaccharides and their

- derivatives,” 3rd ed., Academic Press Inc., San Diego, CA, USA, 1993, pp. 257 - 293.
- 14) Fraeye I., Colle I., Vandevenne E., Duvetter T., Van Buggenhout S., Moldenaers P., Van Loey A., Hendrickx M., *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.*, 11, 401 -409 (2010).
- 15) O’Neil M.J., Smith A., Heckelman P. E., Obenchain Jr. J.R., Gallipeau J. A. R., D’Arecca M. A., Budavari S., “The Merck Index,” 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, 2001, pp. 283, pp.793.
- 16) Einhorn-Stroll U., *Food Hydrocoll.*, 78, 109 - 119 (2018).
- 17) Sharma B. R., Naresh L., Dhuldhoya N.C., Merchant S.U., Merchant U.C., *Times Food Processing Journal*, June-July, 44 - 51 (2006).
- 18) Garnier C., Axelos M. A. V., Thibault J. F., *Carbohydr. Res.*, 240, 219 - 232 (1993).
- 19) Grosso C. R. F., Rao M. A., *Food Hydrocoll.*, 12, 357 - 363 (1998).
- 20) Gamonpilas C., Krongsin J., Methacanon P., Goh S. M., *J. Food Eng.*, 152, 17 - 23 (2015).
- 21) Ström A., Schuster E., Goh S. M., *Carbohydr. Polym.*, 113, 336 - 343 (2014).
- 22) 厚生労働省. “身長・体重の平均値，性・年次×年齢別”，
: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/youran/indexyk_2_1.html> , cited 5 July, 2018.
- 23) 添付文書，“カロナール®原末”，2016年1月改定（第8版）。
- 24) “医薬品製造販売指針別冊 要指導・一般用医薬品 製造販売承認基準・申請実務の手引き 2017”，株式会社じほう，東京，2017，pp.51 - 64.
- 25) 安藤正樹，幸崎敏之，樋口文男，市橋隆紀，竹田基宏，水谷由嘉，上坂博，

- 薬剤学, 60, 261 - 270 (2000).
- 26) 菱川 慶裕, 垣野 由佳理, 古川 英光, 田原 耕平, 竹内 洋文, 高分子論文集, 72, 57 - 63 (2015).
- 27) Löfgren C., Walkenström P., Hermansson A.-M., *Biomacromolecules*, 3, 1144 - 1153 (2002).
- 28) 宮本啓一, 中村崇人, 鴫田昌之, 駒井喬, 岩田博夫, 鈴木祐征, 人工臓器, 24, 795 - 799 (1995).
- 29) 石川洋一, 寺門浩之, 赤羽三貴, 小村誠, 齊藤順平, 薬剤学, 76, 324 - 339 (2016).
- 30) R. L. Carr, Evaluating flow properties of solids, *Chem. Eng.*, 72, 163 - 168 (1996).
- 31) 大熊盛之, 大槻恵子, 石川隆康, 大石敦, 河野健治, 高松昭司, 河田圭司, 中島新一郎, 細粒の粉体特性と調剤性の評価, 粉体工学会誌, 33, 643 - 648 (1996).
- 32) 衛新第 56 号, “ベビーフード指針について”, 平成 8 年 6 月 24 日.
- 33) 食安発第 0212001 号, “特別用途食品の表示許可等について”, 平成 21 年 2 月 12 日.
- 34) 厚生省児童家庭局母子保険課長通知, “改定「離乳の基本」”, 平成 7 年 12 月 4 日.
- 35) 財団法人日本公定書協会編, 医療用医薬品品質情報集, No.16, 薬事日報, 133 (2003).
- 36) The United States Pharmacopeial Convention, (Ed.), “USP 26 NF 21,” The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, 2003, pp. 1401 - 1402.
- 37) “第十七改正日本薬局方解説書”, 廣川書店, 東京, 2016, pp. B642 - 663.