

〔一般論文〕

メトホルミン塩酸塩フィルムコーティング製剤の溶出性と味覚評価の関係 Relationship between Dissolution Behavior and Sensory Evaluation of Film-Coated Metformin Hydrochloride Preparations

小林 真理子^{*a}, 渡辺 賢一^b, ソマスンダラム アルムガム^b, 西村 里奈^a,
長谷川 直隆^a, 後藤 智之^a, 上野 和行^a

MARIKO KOBAYASHI^{*a}, KEN-ICHI WATANABE^b, SOMASUNDARAM ARUMUGAM^b, RINA NISHIMURA^a,
NAOTAKA HASEGAWA^a, TOMOYUKI GOTO^a, KAZUYUKI UENO^a

^a 新潟薬科大学薬学部薬物動態学研究室

^b 同大学同学部臨床薬理学研究室

〔 Received June 20, 2016
Accepted November 11, 2016 〕

Summary : The dissolution test and the sensory test of taste were performed with 7 commercially available film-coated metformin products (1 original product and 6 generic products) to evaluate the relationship between dissolution behavior and the sensory test of bitterness. The dissolution test was performed as specified in Dissolution Test, JP, 16th edition, using the dissolution medium, pH 1.2. The sensory test of taste was performed in 67 subjects (age 22.8 ± 1.4 years) who gave written informed consent to the study, and the taste was evaluated immediately as well as 15 seconds after the start of the test by the scaling method. Bitterness was scored from -3 to +3. Results revealed that all the products showed 100% dissolution within 60 minutes after the start of the dissolution test, while the dissolution ratio until 15 minutes showed large differences among the products. In particular, the dissolution ratio in the early stage was smaller in Product D. The sensory test of taste showed significant differences among the products in the taste scores immediately and 15 seconds after the start. Product D in particular showed higher taste scores immediately and 15 seconds after the start than the other products, and the difference between the two scores was smaller. In addition, it was found that the dissolution ratio at the early stage and the taste score was related. These results suggest that the evaluation of dissolution at the early stage will be a useful evaluation method for taste masking.

Key words : metformin, dissolution test, sensory test of taste, generic product, film-coated tablet

要旨 : 市販メトホルミンフィルムコーティング製剤7製剤（先発医薬品1製剤およびジェネリック医薬品6製剤）を用いて、溶出性と苦味の味覚試験との関係性を評価するべく、溶出試験と味覚試験を実施した。溶出試験では日局16改正溶出試験法で、試験液は溶出試験液pH 1.2を用いて実施した。味覚試験では対象として同意が得られた67名の被験者（ 22.8 ± 1.4 歳）にて味覚試験開始直後と15秒後の味覚の評価を尺度法にて実施した。スコアは苦味に応じて-3から+3の程度に等級をつけた。その結果、溶出試験では試験開始60分以内に全ての製剤が100%溶出したが、15分までの溶出率は製剤間に大きな差があることが認められた。特に、初期の溶出率は製剤Dが小さかった。味覚試験では直後および15秒後の味覚スコアに製剤間で有意な違いが認められた。特に製剤Dでは直後および15秒後の味覚スコアが他製剤より高く、かつ直後と15秒後の味覚スコアの差が小さかった。また、初期の溶出率と味覚スコアとの間には関係性が認められた。これらの結果から、初期の溶出性の評価が味覚マスキングの有用な評価方法の一つになることが示唆される。

キーワード : メトホルミン, 溶出試験, 味覚試験, ジェネリック医薬品, フィルムコーティング製剤

はじめに

医薬品は主薬となる原材料の安定性だけでなく、服薬時の味や臭いなどに対する嗜好性を高めるためにも様々な製剤学的工夫が施されている。このよう

* 〒956-8603 新潟市秋葉区東島 265-1
TEL & FAX : 0250-25-5279
E-mail : marikobayashi@nupals.ac.jp

な工夫が施されている製剤の一つにメトホルミン製剤がある。メトホルミンはビグアナイド系経口血糖降下剤であり、糖尿病治療薬として頻用されている。メトホルミンの原薬は塩味に近い苦味が非常に強いことが知られており、その原薬の苦味をマスクすることを目的として、製剤はフィルムコーティングされている。一方、味覚に対する評価試験方法はいくつか報告されており^{1,3)}、筆者らもこれまでメトホルミン製剤の一部に対して味覚試験を実施し、結果を報告してきた^{4,5)}。本研究では、メトホルミン製剤の溶出性と苦味マスクの性能評価との関連を検討した結果、フィルムコーティングによる味覚マスクを目的とした製剤化に関する知見が得られたので詳細を報告する。

方法

1. 試料・試薬類

メトホルミン塩酸塩製剤 (250 mg 含有) を対象薬とし、先発医薬品 1 製剤およびジェネリック医薬品 6 製剤の合計 7 製剤を用いた (Table 1)。メトホルミン原薬は薬理研究用 (和光純薬製)、その他の試薬は試薬特級品 (和光純薬製) を用いた。また味覚試験で用いたパレイショデンプンおよび砂糖は市販食品を使用し、パレイショデンプンは片栗粉 (ホクレン農業協同組合連合会, 北海道)、砂糖は上白糖 (三井製糖株式会社, 東京) を用いた。

2. 溶出試験方法

日本薬局方第 16 改正溶出試験法パドル法に準じて行った。装置は 1 連式溶出試験器 (NTR-1000: 富山産業 (株)) を用い、試験液は日本薬局方収載の第 1 液 (pH 1.2) を用いた。試験液を容器に 900 mL 入れて、超音波にて 5 分間の脱気をし、恒温槽にて $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保った。回転数は 50 rpm であった。サンプル採取量は 3 mL とし、採取後は直

Table 1 試料のロット番号

製剤	Lot No
A	3198C
B	ADJC
C	P8A0015
D	EY036
E	D003
F	15J041
G	L63940

ちに試験液を 3 mL 補充した。経時的に採取した試験液は 3,000 rpm で 10 分間の遠心分離後その上清をとり、適宜試験液にて希釈して、波長 233 nm における吸光度を測定した。本試験は各製剤について 3 回ずつ行い、その平均溶出率を算出した。

3. 味覚試験方法

味覚評価には官能試験法を用いた。すなわち評定尺度法の Structured 尺度⁶⁾を用いて、味覚評価を行った (Table 2)。対象は本研究内容を十分に説明後に承諾が得られたボランティアであり、対象の年齢は 22.8 ± 1.4 歳 (N = 67, 男性 30, 女性 37) であった。本試験では砂糖を +3、パレイショデンプンを賦形剤としてメトホルミン原薬が 20% になるように調整した試料 (苦味試験末) を -3 とし、各製剤の味覚評価をスコア化した。なお、苦味試験末については、15 秒後の苦味が評価できる程度の濃度とした。試験方法は、最初に砂糖を、次に苦味試験末を被験者の舌中央部にスパーテルで約 0.04 g のせ、味覚の判定を行った。その後被験製剤を PTP 包装から取り出し、ランダムに被験者に与えた。評価判定は各製剤を口に含んだ直後と、15 秒後の 2 回行った。味覚試験後は直ちに試料を吐き出し、水で十分にうがいをさせた。各試料の味覚試験の間隔は 5 分とした。本試験は新潟薬科大学倫理委員会にて承認を得て、医師立ち合いのもと実施した (受理番号 008)。

4. 統計

実験結果はすべて平均値 \pm 標準偏差で示した。多群間の比較には Kruskal-Wallis test 法を用い、味覚試験における直後と 15 秒後の味覚スコアの比較では Wilcoxon signed-ranks test 法を用いた。p < 0.05

Table 2 味覚試験における Structured 尺度

-3	-2	-1	0	1	2	3
非常に苦い	かなり苦い	やや苦い	どちらとも言えない	やや甘い	かなり甘い	非常に甘い
↑						↑
メトホルミン						砂糖
20%						
末						

Table 3 経時的溶出率

製剤	サンプリング時間(分)							
	2.5	5	7.5	10	12.5	15	30	60
A	14.1±5.0	29.5±5.9	39.7±7.3	47.2±8.4	53.6±8.4	59.6±9.0	83.2±10.3	99.3±0.7
B	19.5±3.7	45.3±4.9	70.0±3.7	81.3±8.4	93.2±1.6	98.5±1.4	99.7±1.4	99.6±0.6
C	20.6±9.5	46.3±16.0	64.5±18.9	77.2±17.0	85.6±13.3	91.3±10.5	98.2±1.5	98.8±0.5
D	5.7±0.7	18.8±1.7	34.7±1.6	49.1±1.1	60.6±0.4	70.8±0.9	102.2±0.6	101.6±0.8
E	31.4±0.6	62.9±2.5	85.3±2.1	97.0±0.6	100.3±0.5	100.7±0.9	101.0±0.3	101.0±0.6
F	28.7±5.7	60.3±7.3	81.6±7.1	95.1±6.3	100.3±2.8	101.8±0.4	101.1±0.8	98.2±0.8
G	18.3±3.6	40.3±3.9	58.3±4.1	76.2±4.5	85.4±3.1	93.0±0.6	100.3±0.7	100.2±0.9

N=3, 平均値±SD

Table 4 味覚試験結果

製剤	味覚スコア ^{#1}		
	直後	15秒後	差 ^{#2}
A	-0.336±0.730	-1.194±0.981	0.858±1.109
B	-0.067±0.456	-1.269±0.967	1.201±0.970
C	-0.112±0.524	-1.052±0.955	0.940±0.892
D	0.015±0.405	-0.224±0.682	0.239±0.514
E	-0.716±0.825	-1.843±0.947	1.127±0.959
F	-0.037±0.048	-1.015±0.977	0.978±0.987
G	-0.172±0.720	-1.590±0.958	1.418±0.953

^{#1}, 非常に苦い(-3)から非常に甘い(+3)の指標で味覚試験を実施した味覚スコア値(平均値±SD); ^{#2}, 直後の味覚スコアと15秒後の味覚スコアの差

を有意差ありとした。

結果

対象7製剤の経時的溶出率をTable 3に示した。各サンプリング時間における溶出率には製剤間で有意な差があることが認められた ($p<0.05$)。特に15分までの各サンプリング時間における溶出率では、製剤間で25~50%もの差が認められた。製剤Dでは、2.5分の溶出率が著しく低値であった。一方、30分経過後には約85%の溶出が認められ、60分経過後では全ての製剤において100%の溶出が確認された。

Table 4に味覚試験結果を示した。全ての製剤において、15秒後の味覚スコアは直後に比べて有意に低下していた ($p<0.01$)。また、直後および15秒後の味覚スコア、直後と15秒後の味覚スコアの差において、製剤間に有意な差がみられた ($p<0.01$)。特に、製剤Dは直後および15秒後の味覚スコアが最も高く、直後と15秒後の味覚スコアの差が最も小さかったが、製剤Eでは直後および15秒後の味覚スコアが最も低値であった。

各サンプリング時間における各製剤の溶出率と味覚スコアの間をFig. 1に示した。溶出率と直後の味覚スコアの関連性は低いが、15秒後および直後と15秒後の味覚スコアの差には関連性が認められた。すなわち、15秒後の味覚スコアが高いほど

溶出率は低く、直後と15秒後の味覚スコアの差が小さいほど溶出率が低いことが認められた。またFig. 2には、溶出率の変動の大きかった2.5~15分における溶出率と味覚スコアの決定係数を示した。直後および15秒後の決定係数は経時的に減少することが認められ、2.5分における溶出率と15秒後の味覚スコアの関連性が最も高いことが示唆された。

考察

医薬品では様々な製剤学的工夫が施されている。その工夫の一つに医薬品の味に対するマスキングがある。また味覚の評価方法としては、医薬品だけでなく食品においても、味覚センサ活用や官能試験法などが報告されている¹⁻³⁾。本研究では主薬の苦味をマスクすることを目的としてフィルムコーティングが施されたメトホルミン製剤を用いて、溶出性を評価し、また味覚評価法として官能試験を用いた味覚スコアの評価を行い、さらに両者の関係を検討した。

溶出性に関しては、60分後には全ての製剤において100%の溶出が認められたが、15分までの溶出挙動には製剤間で大きな差があることが認められた。製剤AおよびDでは他製剤より低値であり、特に製剤Dにおいては5分までの溶出率が他製剤よりも低値であった。一方味覚の評価においては個人差が大きいことが知られており、官能試験における評価方法が難しい。しかし本研究では対象者が67名であり、比較的多数の対象であることを考慮すれば官能試験としての評価は低くないと考える。Table 4より、全製剤において味覚スコアは15秒後に有意に低下しており、口に含んだ直後に比べ苦味を感じていることが示唆された。しかし、味覚スコアは製剤間で大きな違いが認められた。すなわち、製剤Dでは直後だけでなく15秒後においても味覚スコアが最も高く、その差も小さいことから苦味マスキングにおける評価は高いと言える。一方、製剤Eの苦味マスキングにおける評価は低いことが示唆

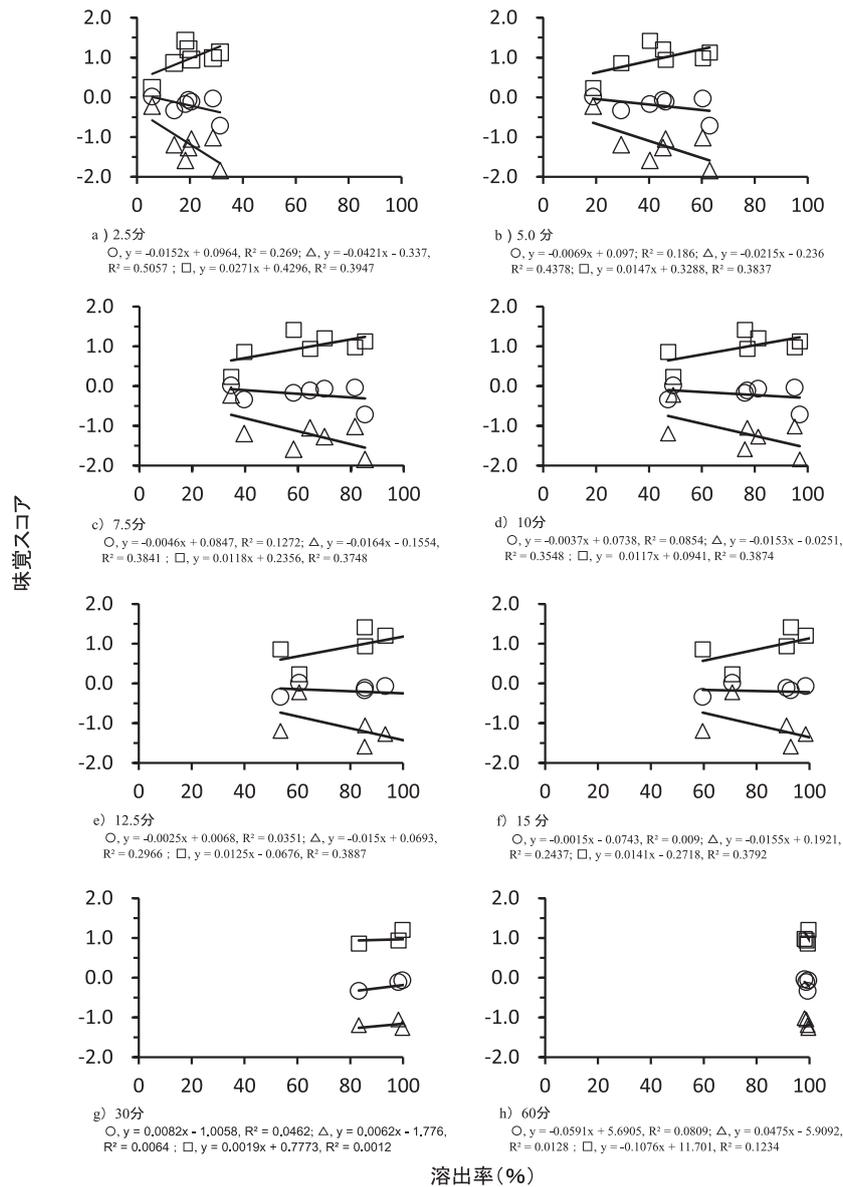


Fig. 1 溶出率と味覚スコアの関係

a) ~ h); 各サンプリング時間における溶出率と味覚スコアの関係 (N=7)
 ○; 直後の味覚スコアの平均値 (N=67), △; 15秒後の味覚スコアの平均値 (N=67),
 □; 直後と15秒後の味覚スコアの差の平均値 (N=67)

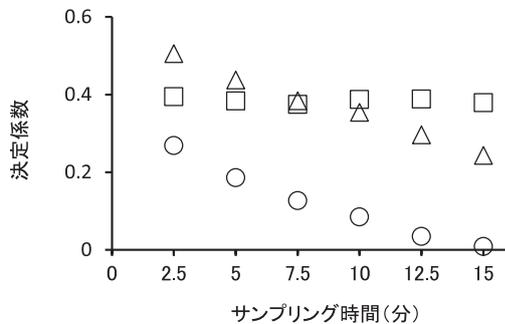


Fig. 2 各サンプリング時間における決定係数
 各サンプリング時間 (2.5~15分) における溶出率と味覚スコア (○; 直後, △; 15秒後, □; 直後と15秒後の差) の決定係数をサンプリング時間ごとに示した。

された。

そこで, Fig. 1 および 2 より溶出率と味覚スコア
 の関係を検討した. 苦味マスキングの評価が高かつ
 た製剤 D では, 2.5分から5分までの溶出率が低く,
 評価が低かった製剤 E では溶出率が高いことが認
 められた. 特に, 2.5分後の溶出率と15秒後の味覚
 スコアとの相関性が最も高く, 苦味マスキングに与
 える影響がより大きいことが示唆された. 一方, 決
 定係数が経時的に減少していることを考慮すれば,
 2.5分より初期の溶出性の評価も必要と考えられた.
 本結果から, フィルムコーティングによる味覚マス

キングには、初期の溶出性を抑制することが重要となる可能性が示唆された。ただし、溶出性を抑制した場合、バイオアベイラビリティに影響を与える可能性が考えられるため、初期以降の十分な溶出性を確保することも重要と考える⁷⁾。製剤Dにおいては初期の溶出性は低いものの、30分以内に100%溶出しており、この点も考慮した製剤設計が施されていると推察された。

本研究はメトホルミン製剤という一つの医薬品を用いた研究であり、必ずしも全ての製剤に通じることにはならないとは考えるが、フィルムコーティングによる味覚マスキングを目的とした製剤化においては、一つの知見が得られたと考える。今後他の製剤での検討も考慮して、溶出試験が味覚マスキングの指標として利用できるか検討していきたい。

利益相反 (COI) の開示

本稿作成に際し、開示すべき利益相反関係はない。

引用文献

- 1) 経済産業省. 平成 21 年度「北海道イノベーション創出共同体形成事業」研究開発環境支援事業, 食品の味評価のためのマニュアル (第 3 版).
- 2) 内田享弘. 医薬品の苦味マスキング—味センサ法・官能試験法を用いた医薬品苦味評価系 (特集 造粒技術). 粉体技術, 2009; 1: 39-44.
- 3) 池崎秀和. 医薬品の評価のための味覚センサ開発. 薬学雑誌, 2014; 134: 313-6.
- 4) 福本恭子, 上野和行. メトホルミン塩酸塩フィルムコーティング製剤の品質試験. ジェネリック研究, 2009; 3: 43-7.
- 5) 小林真理子, 上野和行. メトホルミン塩酸塩フィルムコーティング製剤の味覚試験の比較検討. 診療と新薬, 2015; 52: 1021-4.
- 6) 山口静子. 官能検査入門. 5. 官能テスト. 佐藤信編. 東京: 日科技連; 1986. p.61-75.
- 7) 薬食審査発 0229 第 10 号 (平成 24 年 2 月 29 日), 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン. ジェネリック研究, 2012; 6: 123-38.