

機関番号：34517

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590166

研究課題名（和文） 味センサ及び摩擦感テスターを利用した経口ジェネリック薬の服用性評価システムの構築

研究課題名（英文） Development of a new evaluation system for generic drugs using taste sensors

研究代表者

内田 享弘（UCHIDA TAKAHIRO）

武庫川女子大学・薬学部・教授

研究者番号：70203536

研究成果の概要（和文）：

本研究ではドライシロップ製剤、口腔内崩壊錠等の薬剤の苦味を評価した。クラリスロマイシンドライシロップ製剤の苦味強度と薬物溶出濃度の間には良好な相関性を認めた。味覚センサ測定による主成分分析の結果より算出したファモチジン口腔内崩壊錠のユークリッド距離は、服用性と良好な相関を示した。口腔内崩壊錠の評価法として、官能評価、溶出性の評価に加えて、崩壊性についての新たな評価法を導入し、製剤の性質を総合的に評価した。

研究成果の概要（英文）：

We evaluated the bitterness of dry syrup or orally-disintegrating tablet. Bitterness intensity and dissolved Clarithromycin concentration were well correlated. In the study of Famotidine orally-disintegrating tablet, there was a good correlation between the taste predicted by principal component analysis and the Euclidean distance obtained by the taste sensor, and bitterness intensities obtained in the human gustatory tests. Finally, we evaluated the comprehensive behavior of drugs using a new disintegration testing apparatus in addition to gustatory test and dissolution test.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2009年度	400,000	120,000	520,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	4,000,000	1,200,000	5,200,000

研究分野：医療系薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：苦味強度、薬物溶出、味覚センサ、主成分分析、官能試験、崩壊性

1. 研究開始当初の背景

ジェネリック医薬品は医療費抑制のため使用促進がなされているが、ジェネリック医

薬品の中には苦味強い製品や、服用性が悪い製品もある。服用性の悪い医薬品は患者のノンコンプライアンスを招く恐れがあり、特

に医薬品を服用する意味が理解できない小児では医薬品の味や服用性が重要な問題となる。従来から行われてきた、パネラーと呼ばれる熟練者による医薬品の苦味の官能試験では、個人差や体調などにより再現性や客観性を得ることが困難である。また、安全性の確認されていない新規化合物の官能試験にはリスクを伴うことも事実であり、このような問題を克服し、医薬品の苦味を客観的に評価するシステム開発が必要である。

2. 研究の目的

本研究では小児用抗菌薬ドライシロップおよび、バリアフリー製剤としての口腔内崩壊錠をモデルとして先発品と後発品の服用性、苦味・甘味強度を味覚センサにより定量的に評価し、服用性に優れた製剤を選択するシステムを構築することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) クラリスロマイシンドライシロップ 12 製剤について、酸性スポーツ飲料に 30 秒間懸濁した試料の苦味強度を評価し、同試料中のクラリスロマイシン濃度を HPLC 法で測定した。また、クラリスロマイシンドライシロップ製剤の水懸濁試料を口に含み口腔内から排出後、1 分経過後にムコダインドライシロップ水懸濁試料を口腔内に 5 秒間含んだ場合の苦味強度をヒト官能試験で評価し、同試料中のクラリスロマイシン濃度を HPLC 法で測定した。

(2) ファモチジン速崩壊型錠剤およびそのジェネリック製剤 10 種について、錠剤 1 錠を口腔内条件を想定した 37°C の恒温槽中で穏やかに振とうし、10, 20, 30, 60 秒後の溶出液中の薬物濃度とアスパルテーム濃度を HPLC 法にて測定し、味覚センサを用いて主成分分析を行った。

(3) 口腔内崩壊錠の崩壊時間を測定するシ

ステムとして、錠剤の底面を水表面に浸し、上から降りてくる重りの圧力による錠剤の崩壊時間を測定した。

4. 研究成果

(1) ヒト官能試験による、クラリスロマイシンドライシロップの実測苦味強度と薬物溶出濃度には良好な相関性が認められた。このことより、ここで用いた簡易的 *in vitro* 試験法は、服用時にヒトが感じる苦味評価に有用な評価法であることが示された。また、酸性スポーツ飲料に懸濁した場合はクラリスロマイシンドライシロップ製剤間に苦味の相違があること、クラリスロマイシンドライシロップ製剤のほとんどが強い苦味を呈することが評価できた。さらにクラリスロマイシンドライシロップとムコダインドライシロップを続けて服用する場合にはクラリスロマイシンドライシロップ製剤の種類が最も苦味に影響し、両製剤の服用順も苦味強度に影響することが明らかとなった。

(2) ファモチジン含有口腔内崩壊錠の薬物放出性およびアスパルテーム放出性の検討では、先発品と比較して放出性が増大する後発品がいくつか存在した。味覚センサ測定より得られた主成分分析 (図 1) から算出したユークリッド距離は、服用性との間に相関性を認めた。

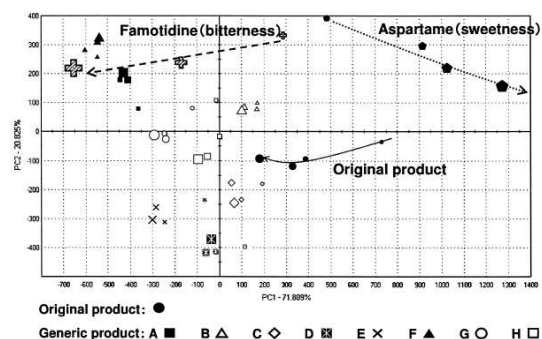


図 1

(3) さらに口腔内崩壊錠の崩壊時間を測定することで、薬物の服用性と薬物溶出に加え、新たに導入した崩壊性の試験器(図2)を用いた崩壊時間の予測を行い製剤の性質を総合的に評価した。

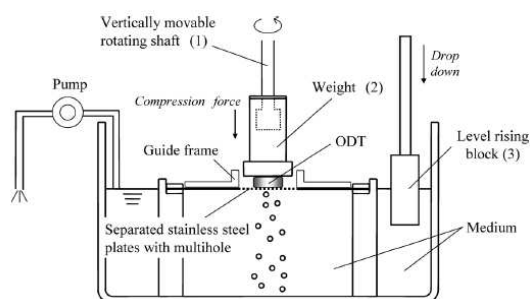


図2

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計8件)

- 1) M. Yoshida, T. Uchida et al. Influence of swallowing aids on the adsorption and palatability of Kremezine® Chem. Pharm. Bull. 査読有 59(4) 434-437, 2011
- 2) T. Haraguchi, T. Uchida et al. Synergic effects of sour taste and low temperature in suppressing the bitterness of Aminoleban®EN. Chem. Pharm. Bull. 査読有 59(5) 536-540, 2011
- 3) M. Yoshida, T. Uchida et al. Bitterness suppression of Kampo medicine Orenge dokuto using flavored feliess. Chem. Pharm. Bull. 査読有 58(4), 449-453, 2011
- 4) T. Harada, T. Uchida et al. A new method for evaluating the bitterness of medicines in development using a taste sensor and disintegration testing apparatus. Chem. Pharm. Bull. 査読有 58(8), 1009-1014, 2010
- 5) T. Harada, T. Uchida et al. Effect of physical properties of orally disintegration tablets on disintegration times as determined by a new apparatus. J. DRUG DEL. SCI. TECH. 査読有 20(5), 377-383, 2010
- 6) 樋川舞、内田享弘 他 クラリスロマイシンドライシロップ製剤の酸性スポーツ飲料併用時およびムコダイン®DS 併用時の苦味予測 (医療薬学 査読有 36(4), 262-269, 2010)
- 7) E. Tokuyama, T. Uchida et al. Famotidine orally disintegrating tablets: Bitterness comparison of original and generic products.

Chem. Pharm. Bull. 57(4), 382-387, 2009

- 8) 内田享弘 他 新しいアムロジピン®OD錠 (SUITAB-NEX®/アムロジピン口腔内崩壊錠) の服用性の定量評価 (新薬と臨牀査読有 58(5), 854-862, 2009)

[学会発表] (計10件)

- 1) 内田享弘: 味覚センサを用いたアムロジピン OD 錠 10 製剤の苦味予測 日本医療薬学会年会 2010 年 11 月 13 日千葉
- 2) 吉田都: クレメジン®細粒の吸着性と服用性に関する検討 第 60 回日本薬学会近畿支部大会・総会 2010 年 10 月 30 日摂南大学
- 3) 樋川舞: アムロジピン OD 錠の苦味評価—崩壊性および溶出性について— 日本薬剤学会第 25 年会 2010 年 5 月 12 日徳島
- 4) 内田享弘: 経口製剤に見る LCM とその利点 日本薬学会第 130 年会 2010 年 3 月 30 日岡山
- 5) 杉野友香、内田享弘 (5 番目): クラリスロマイシンドライシロップ製剤の酸性スポーツ飲料併用時及びムコダイン®DS 併用時の苦味予測 第 3 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム 2009 年 11 月 14 日福岡
- 6) 内田享弘: クレメジン®細粒の吸着性と服用性におよぼす市販嚙下補助ゼリーの影響 第 19 回日本医療薬学会年会 2009 年 10 月 24 日長崎
- 7) 樋川舞: クラリスロマイシン DS の粒度別評価 第 19 回日本医療薬学会年会 2009 年 10 月 24 日長崎
- 8) 杉野友香、内田享弘 (5 番目): アンブロキソール錠 10 製剤の苦味評価: 温度の影響 第 19 回日本医療薬学会年会 2009 年 10 月 24 日長崎
- 9) 内田享弘: 製剤学的見地から医薬品を考える 第 12 回日本医薬品情報学会総会・学術大会 2009 年 7 月 18 日福岡
- 10) 内田享弘: アムロジピン口腔内崩壊錠の服用性の評価 日本薬剤学会第 24 年会 2009 年 5 月 21 日静岡

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

臨床製剤学研究室ホームページ
<http://ph.mukogawa-u.ac.jp/~rseizai/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

内田享弘 (UCHIDA TAKAHIRO)
武庫川女子大学・薬学部・教授
研究者番号：70203536

(2) 研究分担者

()
研究者番号：

(3) 連携研究者

吉田都 (YOSHIDA MIYAKO)
武庫川女子大学・薬学部・講師
研究者番号：20369028

櫛川舞 (HAZEKAWA MAI)
武庫川女子大学・薬学部・助手
研究者番号：10509186

原口珠実 (HARAGUCHI TAMAMI)
武庫川女子大学・薬学部・助手
研究者番号：10550741