

※本報は、武庫川女子大学 薬学部 臨床製剤学講座 内田教授研究室における研究・発表内容をもとに編集させて頂きました。

口腔内崩壊錠（OD錠）は、口腔内で崩壊し、水を必要としないため、嚥下能力の乏しい高齢者や子供にしばしば処方されます。OD錠が崩壊する時、溶出する薬物濃度は、従来の錠剤よりも高くなります。従って、OD錠のマスキングは重要な問題のひとつです。

ファモチジンOD錠は、日本のマーケットにおける最初のOD錠で、特許満了後の現在、8種のジェネリック品がマーケットに存在します。現在の研究では[1]、先発品と8種のジェネリック品の味の違いについて研究されています。本稿では、これらOD錠の味を官能評価と電子味覚システムASTREEによってそれぞれ分析し、マスキング程度の違いを明確にすると同時に、両者の相関関係を評価しました。

電子味覚システム ASTREEによる医薬品の味の評価

ASTREEの動作コンセプトを図1に、システムの構成を図2に示します。

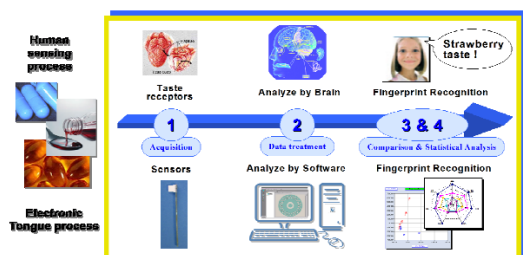


図1: ヒトの味知覚プロセスと比較した電子味覚システムのコンセプト

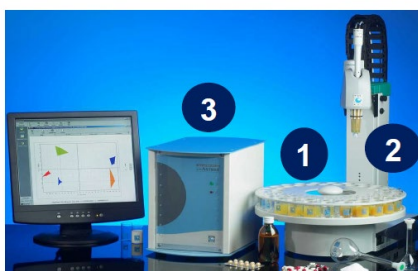


図2: 電子味覚システムASTREEの構成

- ① 16 または 48 ポジションオートサンブラ（試料量：16ポジション⇒80ml、48ポジション⇒25ml）
- ② 相互選択性と部分選択性を持つ7種類の電気化学センサー + 1本の参照電極
⇒電位差測定
- ③ データ取得とオートサンブラの制御を行う本体

分析条件とサンプル

サンプル

錠剤ごとの苦味だけに限らず、嗜好に影響する製品の味全体を比較することを目的とし、先発品をコントロールとした8種類のジェネリック品を用意しました(表1)。

表1: サンプルリスト

サンプル名	内容
OP	先発品
A-H	8種のジェネリック品

官能評価条件

トレーニングされたパネリストの数: 11
 官能評価得点のスケール: 1(弱い) - 5(強い)
 口腔内でのサンプルの保持時間: 30秒
 試験間隔: 20分

苦味の標準として硫酸キニーネ、甘味の標準としてスクロースを用いて、官能評価パネルをトレーニングしました。

電子味覚システム分析条件

- ① 各製品10錠(100mgのファモチジンに相当)をステンレスメッシュのバスケットに入れる
- ② 錠剤を入れたバスケットを100mlの蒸留水の入ったビーカーに入れ、温度コントロールされたウォーターバス中で振盪(37±0.5°C、25rpm)
- ③ 10、20、30、60秒後の懸濁液を減圧濾過

各製剤から得られた、溶出時間の異なる4種類の溶液を電子味覚システムで分析しました。

分析において、苦味と甘味の軸を視覚化するために、数種類の濃度のキニーネとアスパルテーム溶液をサンプルと共に分析しました。

官能評価結果

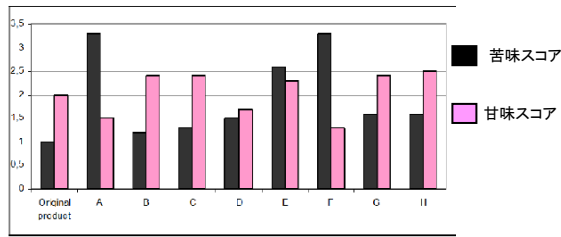


図3: 官能評価による苦味と甘味のスコア

図3は官能評価の結果を示します。先発品の苦味スコアは1.0で、分析したOD錠の中では最も低いスコアでした。ジェネリック品であるA、E、Fは、甘味のスコアについて、先発品と顕著な差は認められなかった一方、先発品よりも顕著に強い苦味を示し、先発品よりマスキング効果が高くないと考えられます。

ASTREE電子味覚システムによる結果

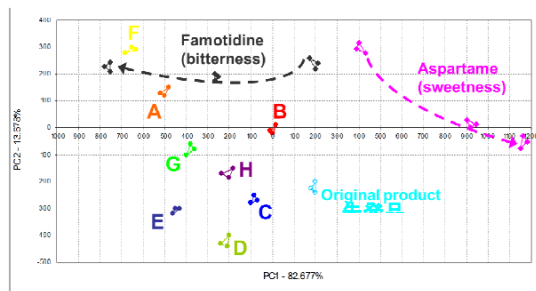


図4: OD錠のジェネリック品(A-H)と先発品、リファレンス溶液(苦味:ファモチジン、甘味:アスパルテム)の主成分分析結果

OD錠の全体的な味のプロファイルをマッピングするために、電子味覚システムのデータについて主成分分析(PCA)を行いました(図4)。先発品が甘味のリファレンス溶液に最も近いポジションを示し、さらにジェネリック品とは識別されました。官能評価との関係を調べるために、先発品に対する各ジェネリック品のユークリッド距離を算出し、官能評価の苦味スコアとの順位を比較しました(表2)。

表2: ASTREEによるユークリッド距離と苦味スコアの順位と比較

官能評価による苦味スコア								
F	A	E	G	H	D	C	B	先発品
3.3±0.3	3.3±0.3	2.6±0.4	1.6±0.3	1.6±0.3	1.5±0.2	1.3±0.1	1.2±0.1	1.0±0.0
ASTREEによるユークリッド距離								
F	A	E	G	D	H	B	C	先発品
977	796	663	577	523	421	348	331	0

一部の順位に僅かな違いがありましたが、溶解している添加剤の違い、または官能評価の変動を考慮する必要があります。ユークリッド距離と官能評価の苦味スコアは、線形回帰モデルにおいて $R^2 = 0.9$ という良好な相関関係を示しました。許容できる苦味の閾値をスコア2とすると、ユークリッド距離では600に相当し、A、E、そしてFは許容し難い味を呈するとみなされます。このように、ASTREEのデータに基づいて算出されたユークリッド距離は、ジェネリックのOD錠の味の評価に有用であると言えます。

結論

ASTREEを用いることで、医薬品の全体的な味を、ひとつのグラフで客観的に比較することができました。本試験を通じて、強い苦味を呈し、患者にとって不快な味となる薬の味の分類、改善を行うツールとしてASTREEの有効可能性が証明されました。

参考文献

- [1] Famotidine Orally Disintegrating Tablets: Bitterness Comparison of Original and Generic Products, E. Tokuyama (a), C. Matsunaga (a), K. Yoshida (b), J.C. Mifsud (c), T. Irie (d), M. Yoshida (a), T. Uchida (a) - (a)Mukogawa Women's University - (b) Primetech - (c)Alpha MOS - (d) Kumamoto University - Chem. Pharm. Bull. 57(4) 382—387 (2009)

本資料は発行時の情報に基づいて作成されており、予告なく改訂することがあります。

2011年7月

