

小児向け剤形の開発に関する研究(第6報) グミ製剤の基剤変色抑制による保存安定性の向上†¹

並木徳之*†², 湯浅 宏†³, 石倉豊昭†⁴, 永田文子†⁴, 鐘ヶ江穰†⁵

東京慈恵会医科大学附属第三病院薬剤部†²

東京薬科大学薬学部†³

明治製菓株式会社薬剤研究所†⁴, 同菓子開発研究所†⁵

Studies on Development of Dosage Form for Pediatric Use (No.6) Improvement of Stability of Gummi Drug under Storage Avoid Change of Gummi Base in External Appearance†¹

Noriyuki Namiki*†², Hiroshi Yuasa†³, Toyooki Ishikura†⁴, Fumiko Nagata†⁴ and Minoru Kanegae†⁵

Department of Pharmacy,

The Jikei University School of Medicine Daisan Hospital†²

School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy & Life Science†³

Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha LTD.†⁴

Confectionery R&D Labs., Meiji Seika Kaisha LTD.†⁵

[Received March 9, 2001]
[Accepted June 29, 2001]

The gummi base investigated demonstrates a color change (browning) during long periods of storage, which is considered to be caused by the Maillard reaction between sugars and gelatin. This change poses a problem in guaranteeing the quality of pharmaceutical medicines in hospital. Therefore, the starch syrup and sugar, components which caused the browning reaction in the gummi base, were replaced by hydrogenated maltose starch syrup which has no aldehyde as a functional group in the structure. The new gummi base using hydrogenated maltose starch syrup displayed fewer color changes than the gummi base so far at 35°C for 2 months. These results suggest that replacing the sugar in the gummi base by sugar alcohol increases the stabilization in the appearance of the gummi base during long periods of storage while still maintaining suitable sweetness and texture.

Keywords — gummi base, Maillard reaction, sugar alcohol, hydrogenated maltose starch syrup, starch syrup, gelatin

†¹ 本報の一部は、日本薬剤学会第14年会(岡山, 1999年3月)で発表した。

†² 狛江市和泉本町4-11-1; 4-11-1, Izumi-Honchou, Komae-shi, Tokyo, 201-8601 Japan

†³ 八王子市堀ノ内1432-1; 1432-1, Horinouchi, Hachioji-shi, Tokyo, 192-0392 Japan

†⁴ 横浜市港北区師岡町760; 760, Morooka-cho, Kohoku-ku, Yokohama-shi, Kanagawa, 222-8567 Japan

†⁵ 坂戸市千代田5-3-1; 5-3-1, Chiyoda, Sakado-shi, Saitama, 350-0289 Japan

緒 言

近年、ファーマシューティカルケアの観点から、薬物治療におけるノンコンプライアンスの原因は、患者側だけではなく医薬品製剤側にも問題があると指摘されるようになってきた。これに伴い、病院薬剤師をはじめとする多くの製剤研究者により、高齢者、成人を対象とした口腔内速溶錠、口腔内崩壊錠などの各種剤形の研究、開発が行われ¹⁻¹⁷⁾、すでに市販された製剤もあり^{18,19)}、患者のQOLの向上に大きく貢献している。一方、小児においても例外ではなく、医薬品製剤側の原因によるノンコンプライアンスは依然として薬物治療上の問題点となっており、現行の小児向け剤形にはまだ多くの改善の余地があると考えられる。そこで筆者らは、患者にとって有益な製剤学的付加価値を盛り込み、服用上の患者、あるいは介護者の負担を軽減させた患者指向型の院内製剤の研究を行ってきた。その一環として、水を必要とせず咀嚼して服用でき、甘味料だけではなくフレーバーにより薬物由来の苦味を緩和し爽快感を与え、小児に受け入れられやすい食感を有するアセトアミノフェン含有グミ製剤の開発を試みた^{20,21)}。

ここでグミとは、水飴、白糖等の糖質を煮詰めたシロップに、ゲル化剤としてゼラチンを加えた後、冷却固化して得られるゲル化菓子のことであり、このグミに薬物を添加しゲル化して調製した製剤がグミ製剤である。そして、これまでにグミ製剤の調製^{22,23)}、有効性²⁵⁾、安定性²⁴⁾、ならびに安全性²⁶⁾について検討、ならびに報告を行ってきたが、このうち安定性においては、含有成分である白糖、水飴とゼラチンとのメイラード反応²⁷⁻³⁰⁾によると考えられる変色が生じ、院内製剤として外観の長期保存安定性の確保に問題があった²⁴⁾。

そこで本報では、グミ製剤の経時的な変色を抑制し保存安定性を向上させる目的で、グミ製剤の基剤となるグミベースの改良を行い、グミベース中のメイラード反応に関与すると思われる成分を別の添加物に置換した。その結果、当該変色反応は有意に抑制され、本変色反応がメイラード反応に起因するものであることを間接的に検証できたので報告する。

実験の部

1. 試料および試薬

ゼラチン (S-1204, 分子量約3~70万, 平均分子量約10万, (株)ニッピゼラチン (静岡)), 水飴 (ハイマル, 参松工業 (東京)), 白糖 (日局, 日本甜菜製糖 (東京)), 還元麦芽糖水飴 (アマルティー, 東和化成工業 (東京)), 無水クエン酸 (日局, 高砂香料 (東京)) を用

いた。また、他の試薬等は試薬特級品を使用した。

2. グミベースの調製

水飴 (主成分マルトース), ならびに、白糖 (主成分ショ糖) を配合した従来処方²²⁾のグミベース (A) と、さらに、還元麦芽糖水飴 (主成分マルチトール) を配合した新処方のグミベース (B) とを調製し、経時的な色調変化について比較観察を行った。なお、これまでに報告したグミ製剤には食感の向上の観点から、果汁、香料、ならびに、色素を配合してきたが²²⁾、本研究では、変色、ならびに、変色の抑制の機構を明らかにするために、これらの成分無添加のグミベースを用いて実験を行った。

1) グミベース (A) の調製

グミベース (A) は、Table 1-a の処方に従い、Fig. 1 に示した前報に準拠した方法²²⁾により調製を行った。ビーカー①にゼラチンを秤量し加水、膨潤させた後、60℃で溶解させた。ビーカー②に水飴、白糖を秤量混和し加水した後、加熱して白糖を溶解させた。溶解後も引き続き加熱することで水分が蒸発し、沸点上昇して125℃を示すまで加熱した。そしてこの間随時、屈折計 (N-3 E, アタゴ社製 (東京)) を用いてブリックス値を測定し、あらかじめ作成したブリックス値と含有水分量との相関曲線から含有水分量を求め、含有水分量が16-20%となるように糖質シロップを調製した。さらに、ビーカー③にクエン酸を秤量加水し60℃で加温溶解させ

Table 1-a. Formula of Gummi Base (A).

Component	Content (g)
Gelatin	7.0
Sucrose	40.0
Starch syrup	47.0
Citric acid	0.7
Water	q.s.
Total	100.0

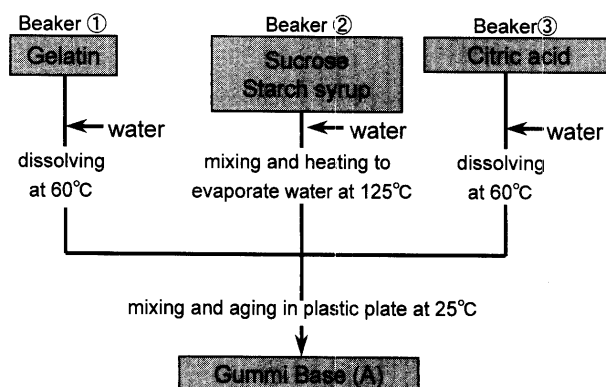


Fig. 1. Preparation Method of Gummi Base (A).

た. そしてこれらゼラチン溶液, 糖質シロップ, ならびに, クエン酸溶液を約50℃で混和し, Table 1-a の処方に従い全量調整を行い, グミベース溶液を調製した. このグミベース溶液をプラスチックプレート (塩化ビニル製, 厚さ0.35mm, くぼみの大きさ20×20×10mm) に定量的 (1個5g) に分注し, アルミピローでシールした後ステンレス板に水平に乗せ保冷库で25℃, 24時間放置してグミベース(A)を調製した.

2) グミベース(B)の調製

グミベース(B)は, Table 1-b の処方に従い, Fig. 2 に示した方法により調製を行った. なお, グミベース(B)における還元麦芽糖水飴の配合量は, 加熱し水分を蒸発させた後に最終的にグミベース中に残る糖質の固形分量が, 従来処方のグミベース(A)の場合と同じ比率となるように設定し, 同程度の甘味が得られるようにした. ビーカー①のゼラチン溶液, ならびにビーカー③のクエン酸溶液は, Fig. 1 と同様に調製した. ビーカー②に還元麦芽糖水飴を秤量し, 135℃で加熱し水分を蒸発させ前述と同様の方法で水分量の調節を行い糖質シロップを調製した. その後は, グミベース(A)の場合と同様の方法でグミベース(B)を調製した.

3. 色調変化の観察

グミベース(A), ならびに(B)を水分透過性のないプラスチックプレートにアルミピローでシールした状態

Table 1-b. Formula of Gummi Base (B).

Component	Content (g)
Gelatin	7.0
Hydrogenated maltose starch syrup	107.0
Citric acid	0.7
Water	q.s.
Total	100.0

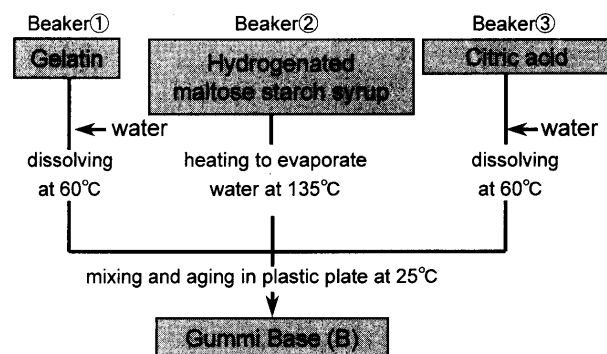


Fig. 2. Preparation Method of Gummi Base (B).

Table 2. Comparison between External Appearance and ΔE .

External Appearance	ΔE (National Bureau of Standards)
trace	0~0.5
slight	0.5~1.5
noticeable	1.5~3.0
appreciable	3.0~6.0
much	6.0~12.0
very much	>12.0

で, 35℃下, 2カ月間保存し, 色調変化を肉眼で経時的に観察するとともに, 写真撮影を行った. また, 色差計 (ND-1001DP, 日本電色工業製 (東京)) を用いて Lab 表色系による測定を各3回行い, それぞれの色差 (ΔE 値) の平均値を求め, 変色の度合いを比較検討した. ここで, Lab 表色系とは, 1931年 CIE (国際照明委員会) で決定されたより人間の感覚に合致した ΔE 値の表現方法である. すなわち, L (明度指数, 白—黒), a (クロマティックネス指数, 赤—緑), b (クロマティックネス指数, 青—黄) の3要素を総合して ΔE 値を測定・算出する方法である. なお, 当実験では ΔE 値を NBS 単位 (National Bureau of Standards) を用いて表し, Table 2 に示した ΔE 値と感覚との関係の概略²⁷⁾により変色の度合いを評価した.

4. グミ製剤の硬さを反映する応力の測定, ならびに官能試験

グミベース(A), ならびに(B)の硬さを, 硬度測定器 (Texture Analyzer TA-XT 2, Stable Micro System 社製 (イギリス)) のプローブ先端が針入時に受ける応力によって評価し, 経時的な硬さの変化を測定した. すなわち, 保存時間の経過に伴い応力が大きくなるとグミベースの硬さが増すことを意味する. 測定温度は25℃, プローブは先端の形状が6.25mm ϕ 球形のステンレス製を使用し, 針入速度10mm/min, 針入度4mmとし, 針入時のプローブ先端での応力を3回測定し平均値を求めた.

また, 上記の応力測定時に3名の健常人による官能試験を行い, 硬さ, 歯触り, 歯切れの良さについて, 一定時間保存後のグミベースと調製直後のグミベースとをそのつど比較する一対比較法 (paired comparisons) を用いて, 評価尺度を設定し食感の評価を行った.

結果および考察

1. グミベース(A), ならびに(B)の色調変化

Fig. 3 に, 35℃下, 1カ月, ならびに2カ月間保存後

のグミベース(A), ならびに(B)の経時的な色調変化を写真で対比して示した. 肉眼観察で, グミベース(A)では, 1カ月間保存で明らかな黄色を呈し, 経時的に色調が濃くなり, 2カ月後には褐色へと変色を示した. 一方, グミベース(B)では, 2カ月間保存後でもほとんど変色が認められなかった.

Table 3にグミベース(A)ならびに(B)の ΔE 値の経時変化を示した. 変色の度合いは, このTable 3と先のTable 2 (ΔE 値と感覚との関係の概略)とを対比して評価した. グミベース(A)では, 上述の肉眼的な色調変化に呼応するように1カ月間保存で ΔE 値の増大が認められ, 1カ月保存で $\Delta E=5.8 \pm 0.2$ となり, 2カ月後でもほぼ同様の値を示した. この ΔE 値は, Table 2の“appreciable(めだつほどに)”に相当し, 肉眼的な色調変化に呼応する.

一方, グミベース(B)では, 上述の肉眼的な色調変化とは必ずしも一致しない ΔE 値の増大が認められ, 2カ月間保存後で $\Delta E=2.9 \pm 1.4$ を示したが, Table 2の“noticeable(感知せられるほどに)”に相当するわずかな変化といえる. このようにグミベース(B)で, わずかといえども ΔE 値の増大が認められた原因として以下のことが推察される. 今回試験に供したグミベース(B)は, 実験室にて簡便に調製したものである. グミベースの調製過程には粘稠な糖質溶液とゼラチン水溶液とを混合する工程があり, その際に混入した気泡がグミベース中に残留した. これらの気泡は, 長期保存試験期間中にグミ

ベース内を移動(浮上)および一部会合した. これらの変化が肉眼的な色調変化に与える影響は認められなかったが, 計測による ΔE 値に与える影響としては軽微でないと思われ, これが ΔE 値の増加につながったものと考えられる. また, Fig. 3に示したように, 実験者の色彩感覚として, 測定における3要素, すなわち, 明度(lightness)・彩度(saturation)・色相(hue)のいずれが変化したのか, 特定は困難であると考えられる. これは, 前述した調製上の問題, すなわち, グミベース中に混入した気泡の位置および大きさの変化に起因していると推察された.

このように, 保存期間中における肉眼的な色調変化および計測による色差変化の度合いをグミベース(A)および(B)間で比較すると, グミベース(B)に関してはいず

Table 3. Comparison of Color of Gummi Base (A) and (B) after Storage for 1 and 2-Month at 35°C by Using Colorimeter.

Time	Initial	1-Month	2-Month
Gummi Base (A)			
Color (ΔE): mean	0	5.8	5.7
SD (n = 3)	0	0.16	0.58
Gummi Base (B)			
Color (ΔE): mean	0	1.5	2.9
SD (n = 3)	0	0.48	1.41

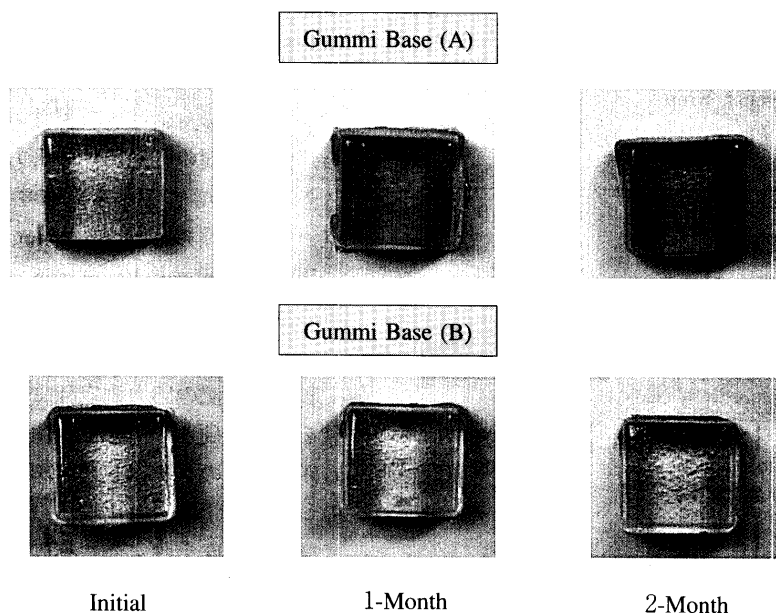


Fig. 3. Comparison of Color of Gummi Base (A) and (B) after Storage for 1 and 2-Month at 35°C.

れも変化が小さいことが認められた。以上から、従来処方 Gummi ベース (A) において認められる経時的な変色は、新処方の Gummi ベース (B) により改善されたと考えられた。

2. Gummi ベース (A) の変色の原因、ならびに Gummi ベース (B) の変色抑制の機構

Gummi ベース (A) における変色の機構、ならびに Gummi ベース (B) における変色抑制の機構について、それぞれ配合されている水飴および還元麦芽糖水飴の主成分であるマルトースおよびマルチトールを例として Fig. 4 に示した。マルトース水溶液中では、還元末端グルコース残基の 1-位アルデヒド基と 5-位水酸基間での分子内ヘミアセタール形成およびその壊裂は可逆反応である。したがって、ピラノース環状構造の開環体 (α -および β -アノマーの 2 種類) と鎖状構造の開環体とは常にある一定の割合で混在する化学平衡にある。

Gummi ベース (A) 中においてもマルトースは同様の化学平衡にあるものと推定される。一方、タンパク質であるゼラチンは構成アミノ酸としてのリジン側鎖および N 末端にそれぞれアミノ基を有する。Gummi ベース (A) においては、アミノ基を有するゼラチンとアルデヒド基を有するマルトースとが共存している。したがって、マルトース分子内でアルデヒド基と水酸基がヘミアセタールを形成するのと同様に、マルトースとゼラチンとの分子間でアルデヒド基とアミノ基がシッフ塩基を形成し得る。このシッフ塩基は、メイラード反応における変色の原因色素であるメラノイジンの生成に関与していると報告されている²⁸⁻³¹⁾。

一方、Gummi ベース (B) にはマルチトールを主成分とする糖アルコール混合物である還元麦芽糖水飴が配合されており、アルデヒドやケトンを有する成分は配合されていない。すなわち、Gummi ベース (A) のようにゼラチンとシッフ塩基を形成する成分が配合されていないので、Gummi ベース (B) ではメイラード反応が進行しないと考えられ、結果として経時的な変色が抑制されたものと推定された。

3. Gummi ベースの硬さ、食感の経時変化

Table 4 に、Gummi ベース (A)、ならびに、(B) の保存による硬さの変化について示した。Gummi ベース (A) は経時的に応力の減少が認められ、保存時間の経過に伴い柔らかくなる傾向が認められた。一方、Gummi ベース (B) では 2 カ月保存で僅かな応力の増加が認められたがほぼ一定の値を示したことから、硬さにほとんど変化はないものと考えられた。しかしながら、健常人による官能試験

Table 4. Comparison of Hardness of Gummi Base (A) and (B) after Storage for 1 and 2-Month at 35°C by Using Texture Analyzer.

Time	Initial	1-Month	2-Month
Gummi Base (A)			
Hardness (g) : mean	144.2	114.1	111.9
SD (n = 3)	4.78	2.63	6.29
Gummi Base (B)			
Hardness (g) : mean	149.0	140.6	170.2
SD (n = 3)	2.59	3.58	33.72

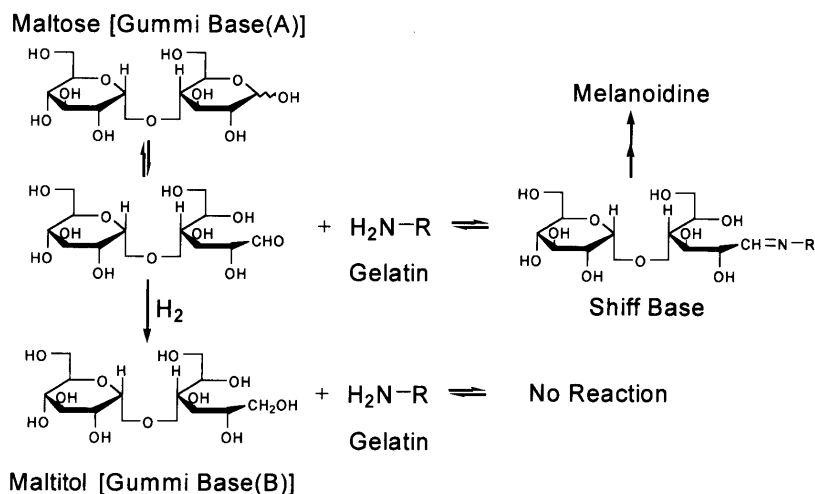


Fig. 4. Mechanism of Change in Color of Gummi Base (A), and No Change in Color of Gummi Base (B).

では、グミベース (A)、および、(B) のいずれも硬さ、歯触り、歯切れの良さ等の、食感の経時変化はほとんど確認できなかった。

以上から、本グミベース (B) を用いることにより、メイラード反応によるものと考えられる変色を抑制することができた。また、処方内容の変更を施しても、グミ製剤がもつ本来の硬さ、歯触り、歯切れの良さの食感を有していたことから、35℃、2 カ月間の苛酷な保存を経ても、基剤自体による経時的な変色や食感の変化を呈することのないグミベースの調製が可能となった。そして、当該グミベースを用いることにより、グミ製剤を臨床使用可能な院内製剤として供給するための端緒を開くことができた。

引用文献

- 1) 渡辺敦, 杉原正泰, 高压蒸気処理カゼインナトリウムを用いた高齢者向け新規剤形, 薬剤学, **52**, 69-78(1992).
- 2) 渡辺敦, 花輪剛久, 杉原正泰, 高齢者に適する剤形の開発—水不要口腔内速溶解錠—, 薬剤学, **54**, 103-110(1994).
- 3) 渡辺敦, 花輪剛久, 杉原正泰, 高齢者向け経口製剤としてのグリセロゼラチン, 薬剤学, **54**, 77-87(1994).
- 4) A. Watanabe, T. Hanawa, M. Sugihara, K. Yamamoto, Release profiles of prenytoin from new oral dosage form for the elderly, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1642-1645(1994).
- 5) 伊東明彦, 土橋結花, 小幡かおり, 杉原正泰, 高齢者向け吸水膨潤型圧縮コーティング錠の検討, 病院薬学, **20**, 41-49(1994).
- 6) 伊東明彦, 杉原正泰, 高齢者向け新規剤形の開発—ゼラチンで調製した乾燥ゲル層の吸水膨潤に及ぼす要因, 病院薬学, **20**, 368-374(1994).
- 7) A. Watanabe, T. Hanawa, M. Sugihara, K. Yamamoto, Development and pharmaceutical properties of a new oral dosage form of theophylline using sodium caseinate for the possible use in elderly patients, *Int. J. Pharm.*, **117**, 23-30(1995).
- 8) T. Hanawa, A. Watanabe, T. Tsuchiya, R. Ikoma, M. Hidaka, M. Sugihara, New oral dosage form for elderly patients: Preparation and characterization of silk fibroin gel, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 284-288(1995).
- 9) T. Hanawa, A. Watanabe, T. Tsuchiya, R. Ikoma, M. Hidaka, M. Sugihara, New oral dosage form for elderly patients: Release behavior of benfortamine from silk fibroin gel, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 872-876(1995).
- 10) 伊東明彦, 杉原正泰, 高齢者向け経口製剤の検討—クエン酸ナトリウム添加ゼラチン乾燥ゲル錠の物理的性質に及ぼす添加剤の影響, 病院薬学, **21**, 448-453(1995).
- 11) 伊東明彦, 福岡雅子, 若泉保江, 杉原正泰, 高齢者向け製剤の開発—カラギーナンを用いて調製した乾燥ゲルシートの吸水膨潤性, 病院薬学, **22**, 52-59(1996).
- 12) M. Ansseau, A. Doumont, J.-L. Cerfontaine, H. Mantanus, J.-C. Rousseau, M. Timsit-Berthier, Self-reports of anxiety level and EEG change after a single dose of benzodiazepines, *Neuropsychobiology*, **12**, 255-259(1984).
- 13) G.B. Smith, D.G. Hughes, V. Kumar, Temazepam in dispensing dosage form as apremedication for children, *Anaesthesia*, **40**, 368-371(1985).
- 14) W.J. Brampton, O.M. Plantevin, Double-blind cross-over study of the efficacy and acceptability of oxazepam expidet tablets compared to placebo in patients undergoing gynaecological surgery, *J. Int. Med. Res.*, **13**, 169-173(1985).
- 15) C.G. Wilson, N. Washington, J. Peach, G.R. Murray, J. Kennerley, The behavior of a fast-dissolving dosage form (expidet) followed by γ -scintigraphy, *Int. J. Pharm.*, **40**, 119-123(1987).
- 16) C.G. Wilson, N. Washington, S. Norman, J.L. Greaves, J.M. Peach, K. Pugh, A gamma scintigraphic study to compare oesophageal clearance of "expidet" formulations, tablets and capsules in supine volunteers, *Int. J. Pharm.*, **46**, 241-246(1988).
- 17) N. Washington, C.G. Wilson, J.L. Greaves, S. Norman, J.M. Peach, K. Pugh, A gamma scintigraphic study of gastric coating by expidet, tablet and liquid formations, *Int. J. Pharm.*, **57**, 17-22(1989).
- 18) 今井康彦, 渡辺隆, 樋口三郎, 関野久之, 中道昇, 健康人におけるファモチジン口腔内崩壊錠の生物学的同等性試験および口腔粘膜吸収試験, 薬理と治療, **24**, 615-620(1996).
- 19) 佐々木隆之, 斎藤昌三, 庵政志, 鶴沼直雄, 高アンモニア血症に対するゼリー状ラクトコース製剤 SK-802 (カロリールゼリー) の有用性 服薬コンプライアンスの向上について, 新薬と臨床, **44**, 1139-1161(1995).
- 20) 高木宣行, 並木徳之, 医療の現場での薬の開発, 治療, **77**, 2957-2959(1995).
- 21) 並木徳之, 小児向け剤形としてのグミ製剤の開発, *PHARM. TECH. JAPN.*, **14**, 1063-1071(1998).
- 22) 並木徳之, 高木宣行, 湯浅宏, 金谷芳雄, 小児向け剤形の開発に関する研究 (第1報) ゼラチンを用いたグミ製剤の調製, 薬剤学, **57**, 86-94(1997).
- 23) 並木徳之, 高木宣行, 湯浅宏, 金谷芳雄, 小児向け剤形の開発に関する研究 (第2報) グミ製剤からのアセトアミノフェンの放出性, 薬剤学, **57**, 109-113(1997).
- 24) 並木徳之, 高木宣行, 湯浅宏, 金谷芳雄, 小児向け剤形の開発に関する研究 (第3報) グミ製剤の

- 保存安定性, 薬剤学, **57**, 145-151 (1997).
- 25) N. Namiki, N. Takagi, H. Yuasa, Y. Kanaya, Studies on development of dosage form for pediatric use (No. 4) Time courses of plasma concentration of acetaminophen after oral administration of gummi drug and powder preparation in dogs, *J. Pharm. Sci. Technol. Jpn.*, **57**, 215-219 (1997).
 - 26) N. Namiki, N. Takagi, H. Yuasa, Y. Kanaya, Studies on development of dosage form for pediatric use (No. 5) Oral mucosal irritation study of gummi drugs in hamster cheek pouch, *Biol. Pharm. Bull.*, **21**, 87-89 (1998).
 - 27) “色に関する事柄”, 日本電色工業株式会社, 東京, 1978, p. 7.
 - 28) “生化学辞典”, 第1版, 東京化学同人, 東京, 1984, pp. 260-261.
 - 29) “生化学辞典”, 第1版, 東京化学同人, 東京, 1984, p. 1256.
 - 30) 藤巻正生, “改訂新版食品化学”, 朝倉書店, 東京, 1989, pp. 105-108.
 - 31) N.R. Jones, “The Science and Technology of Gelatin”, Academic Press, New York, 1977, pp. 372-373.