

自転公転式造粒法による
新剤形プレゲル顆粒の調製と評価

静岡県立大学 薬学部 臨床薬剤学分野 講師

うちの ともものぶ
内野 智信

自転公転式造粒法による新剤型プレゲル顆粒の調整と評価

静岡県立大学薬学部 氏名 内野 智信

【要旨】

現在、経口剤による治療において錠剤は広く使用されているが、小児や高齢者のような嚥下機能が未熟、もしくは低下している患者には服用が困難となり、アドヒアランスが低下する。このような患者に対して、散剤のように用量調節が可能で服用しやすく、またゼリーのように服薬の負担を軽減可能な剤形を開発することで小児や高齢者への経口剤の新たな選択肢の提供が可能となる。そこで、本研究では服用時に水を添加することで膨潤しゲル化することで嚥下性を改善する「プレゲル顆粒 (PGG)」の開発を行った。モデル薬剤には臨床現場で粉砕して使用されるインデラル[®]錠 10 mg (主薬はプロプラノロール塩酸塩: PLH) の粉砕物 (PGP) を使用し、PGP に賦形剤 (乳糖: 微結晶セルロース = 7:3 の混合物)、結合剤 [ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 6-10 cP]、ゲル化を促進する導水剤 (マクロゴール 4000)、およびゲル化剤である水溶性高分子 (WSSP) [ポリエチレンオキシド (PEO)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) あるいは HPC 1000-5000 cP] を重量比で PGP: 賦形剤: 結合剤: 導水剤: WSSP = 11: 76.5: 5.0: 2.5: 5.0 で WSSP を 5% 添加した。PEO の系では、さらに PEO 含量を 10 および 15% に増量し代わりに賦形剤を減量、導水剤を増量した処方についても検討した。これらの配合比で混合した物理的混合物に、結合剤による架橋を促進する結合液としてエタノールを噴霧し、1200 rpm、45 秒の PCG によって PGG を調製した。得られた顆粒の収率は 89.8-95.9% で、中でも PEO 5 および 10% は d₅₀ が 1 mm 未満、span が 1 未満であり、粒子径が比較的均一で用量調節のしやすい顆粒であった。顆粒強度はいずれも 2.0 N/mm² 以上であり普通錠と同等の取り扱いが可能と考えられた。また、すべての処方で水の添加により顆粒が膨潤し 5 分以内にゲル化した。ゲルの嚥下性の評価では、PEO 5 および 10% の顆粒にて対照としたゼリーと類似した挙動が見られ、嚥下の際に滑りやすいことが示唆された。PLH の含量均一性試験では、全ての顆粒が判定値 15 以下であり基準に適合していたが、溶出試験では、「試験開始 15 分時点で平均溶出率が 80% 以上」という基準に適合したのは PEO 5% の顆粒のみであった。以上より、今回検討したすべての処方の中では溶出試験、含量均一性試験共に適合し、顆粒としてもゲルとしても優れている PEO 5% の処方が最良と考えられた。

今回自転公転式造粒法により調製可能となった PGG は様々な薬剤に適用可能と考えられることから、今後、新剤形としての応用が期待される。

1、調査・研究目的

現在経口製剤による治療では、錠剤が広く使用されている¹⁾。錠剤は多くの患者にとって服用しやすく優れた剤形であるが、小児や高齢者など嚥下機能が未熟あるいは低下している患者にとっては、錠剤の大きさや形状から服薬が困難となり、アドヒアランスの低下が起こりうる²⁾。このような患者に対する改善策のひとつとしては、散剤が使用されている。しかし散剤は服用時に口腔内に広がるため、苦味が出る、水での頻回な嚥下を要するときがある、口腔内にざらつきが残るといった欠点が挙げられる²⁾。散剤以外にも液剤や OD 錠、ゼリー剤などの剤形が使用されることもあるが、散剤と比べて大気中の水分や常時水に接触しているなどの環境による剤形や薬効成分への影響を受けやすい、用量調節が難しい、利用できる薬剤の数が少ないためにそれらの剤形を選択することができないといった欠点がある³⁾。そのほかの方法として服薬補助ゼリーやとろみ剤の利用があげられる。服薬保持ゼリーは薬剤に混合することで嚥下性が改善され、服薬を容易にすることが可能である。しかし、長期投与の患者では費用負担が高額となる、外出先での服薬の際に持ち運ぶ必要がある。また、とろみ剤では服用するために調製者の手技によって粘度に差が生じる欠点がある。

以上のことから、我々は現在の経口製剤による治療において、用量調節がしやすく汎用性の高い、ゼリーのように嚥下しやすい新剤形が切望されていると考えている。そこで、本研究では通常は顆粒として存在し、服薬直前に水を加えることでゲル化しゼリー状となる新剤形、『プレゲル顆粒 (PGG)』の開発を検討した。PGG の開発が達成されれば、服用時に水でゲル化することから服用が容易で、服薬ゼリーやとろみ剤を用いた服用よりも操作が簡便であるため、携帯にも便利である。また、PGG はこのような特徴を有しているため、嚥下機能が未熟、あるいは低下した患者に有用である。

また、小児の薬物療法においては成人用製剤を粉碎してもしくは脱カプセルした散剤に賦形剤を加えて散剤化する現状があるが、この投与では服薬アドヒアランスが低下することも問題となっている。

そこで、本研究では将来的に PGG が薬局内で薬剤師が成人用製剤を錠剤粉碎、もしくは脱カプセルした散剤にゲル化剤を加え、造粒可能となる製剤として発展可能となることを目的として、錠剤粉碎物 (PGP)、結合剤、水溶性高分子、導水剤、賦形剤の 5 成分からなる PGG の開発を行った。モデル PGP 製剤としては、インデラル[®] 錠 10 mg (主成分は:プロプラノロール塩酸塩 (PLH)・[図 1]) を、造粒には、当研究室で湿式造粒の調製実績のあるおくすり miksi[®] による自転公転式造粒法 (PCG) を用いた⁴⁾。

図 1

得られた顆粒について、顆粒特性、粒子画像により評価した。また、PGG に精製水を添加し、精製水添加後の PGG のゲル化挙動、ゲルの硬度、付着性の評価、そして、精製水添加後のゲルからの PLH の溶出性を評価した。

2、調査・研究方法

2-1 試薬

モデル薬剤にはインデラル[®]錠 10 mg (PLH 錠) を使用し、賦形剤として、乳糖、微結晶セルロースを、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース (HPC, 6~10 mPa・s) を用いた。WSSPとしてポリエチレンオキシド (PEO, 500,000)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC, 1000 ~ 5000 cP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を用いた。導水剤にはマクロゴール 4000 を用いた。結合液としては、エタノール (99.5%) を使用した。

2-2 PLH 錠の粉碎物 (PGP) の調製

本顆粒に用いる PGP は、PLH 錠を粉碎し、目開き 300 μm の標準篩を用いて篩にかけ、篩過したものを粉碎物とした。

2-3 物理的混合物 (PM) の調製

PGG の製剤処方、賦形剤、結合剤、WSSP、導水剤、PGP から構成される。Table 1 に今回調製した顆粒の製剤処方を示した。

Table 1

処方で賦形剤、結合剤、WSSP、PGP からなる。粉体の全量を 10 g とし、それぞれの成分を軟膏容器 (UG 58 mL) に秤量し、おくすりmixsiで回転数 1,200 rpm、回転時間を 45 秒の条件で混合したものを PM とした。

2-4 PM の造粒

混合処理を行った PM に霧吹きとマイクロピッターを用いてエタノールを添加し、おくすりmixsiで造粒した。エタノールを添加する際は、PM の入った軟膏つぼをはかりに乗せ、PEO 5% の混合物に 2.4 g、PEO 10% の混合物に 2.0 g、PEO 15% の混合物に 1.2 g、HPMC 5% の混合物に 3.2 g、HPC 5% の混合物に 1.8 g 分のエタノールを添加した。造粒条件は、回転数 1,200 rpm、回転時間を 45 秒とした。造粒後の造粒物は、軟膏容器の蓋を取り外し、定温乾燥機 (ONW-600S, アズワン株式会社, 大阪) で 50 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間以上乾燥した。

乾燥後の造粒物は、造粒物同士が付着するため、乾燥後の造粒物を回転数 600 rpm、回転時間 10 秒の条件で自転公転式ミキサーにて造粒物の剥離・整粒処理を行った。

2-5 顆粒特性の評価

PGG の収率および d_{50} 、span を篩分け法を用いて算出した。JIS8801-1 規格の試験用篩を用いて篩過した。篩上の PGG の質量を測定し、300-3350 μm の篩上を目的の PGG とし、仕込み量 10 g に対する割合から Eq. 1 で示される式を用いて収率を算出した。

$$Yield (\%) = \frac{Granules\ remained\ on\ 300 - 3350\ \mu m\ (g)}{Powders\ loaded\ in\ vessel\ (g)} \times 100 \quad \dots \text{Eq. 1}$$

結果は3ロットの平均値 ± S.D.で示した。

また篩上積算分布から、積算値が10%、50%および90%に相当する粒子径をそれぞれd10、d50 および d90 とし、メジアン径はd50、粒度分布幅 span⁸⁾ は Eq. 2 より算出した。

$$Span = \frac{d90 - d10}{d50} \quad \dots \text{Eq. 2}$$

2-6 円形度の測定

PGG の球形度を評価するために、PGG の二次元投影像の円形度⁵⁾ を算出した。各処方
PGG30 個をデジタルマイクロスコープを用いて撮影し、画像処理ソフトウェア Image J を用
いて面積と周径を算出し、Eq. 3 の式を用いて円形度を算出した。結果は平均値 ± S.D.で示
した。

$$Circularity = 4\pi \frac{area}{perimeter^2} \quad \dots \text{Eq. 3}$$

2-7 顆粒強度測定

顆粒の強度 (N/mm²)⁶⁾ を Eq. 4 の式を用いて算出した。式において、P は平型アタッチメ
ントを取り付けたデジタルフォースゲージを用いて測定した PGG の破壊荷重 (N) である。各
処方につき 30 個の PGG について測定し、結果は平均値 ± S.D.で示した。

$$Granule\ strength\ (N/mm^2) = \frac{4P}{\pi \cdot diameter^2} \quad \dots \text{Eq. 4}$$

2-8 PGG のデジタル粒子画像観察

調製した各 PGG 0.5 g をステージに静置し、デジタルマイクロスコープで撮像した。

2-9 PGG のゲル化挙動

PGG 0.5 g をステージに静置し、精製水添加後直後、0.5 分、1 分、2 分、3 分、4 分、5
分の PGG の湿潤前後の様子を、2-8 と同様の装置を用いて撮像した。

2-10 ゲル化した顆粒の硬度・付着性の評価

試料台に PGG を 0.5 g 静置し、精製水 2.5 mL を添加して 5 分間膨潤・ゲル化させた後、
平型アタッチメントを取り付けたデジタルフォースゲージを 15 mm/min の速さで下降させた。
得られた荷重変位曲線の最大の応力を硬度 (N) として算出した⁶⁾。

また、試料台に PGG を 0.5 g 置き、精製水 2.5 mL を用いて 5 分間膨潤させたのちに平面アタッチメントを取り付けたデジタルフォースゲージを膨潤した PGG のゲル表面に 30 秒間接触させたのち、15 mm/min の速さで上昇させた。得られた荷重変位曲線の負の面積から付着性 (N・mm) を算出した。測定は 3 回繰り返して行い、結果は平均値 + S.D. で示した。なお、比較対象として先行研究で得られた服薬補助ゼリー 100 mg 用いて上記と同様の方法で測定した硬度と付着性のデータを使用した。

2-11 ゲル化した顆粒の滑り性評価

図 2 に Laiho らの方法を改良した膨潤した PGG の滑り性の評価方法の概略図を示した⁷⁾。試料台に PGG を 0.5 g 置き、精製水 1.0 mL を加えて 1 分かけて膨潤させた。膨潤した PGG の上におもり (2 N) を置き、5 秒以上静置したのち、デジタルフォースゲージを用いて 60 mm/min の速度でおもりを水平方向に引いた。15 秒引いた後、測定して得られた荷重変位曲線によりゲル化した PGG の滑り性を評価した。比較として使用した服薬補助ゼリーの測定では、ゼリーを約 10 g 量り取り、上記の方法で測定した。測定は 3 回行い、結果は平均値 ± S.D. で示した。

2-12 PGG からの PLH の溶出性評価

NTR-6100A を用い、日本薬局方一般試験法の溶出試験法パドル法にて溶出試験を行い、標準製剤として PGP に Lac を加え 1 回量を 0.3 g に賦形したものと比較した。PLH 10 mg を含む PGG、あるいは上記標準製剤を、37℃ の精製水 900 mL を用いて、回転数 50 rpm⁸⁾ にて PLH 溶出性評価を行った。PGG は試験開始前に 1 分かけて精製水で膨潤させた後で、試験を実施した。試験開始から 0, 2.5, 5, 10, 15, 30, 60 分に採取した溶出液は孔径 0.45 μm のメンブレンフィルターに通過させ、HPLC で PLH 濃度を測定した。使用した HPLC 条件は Table 3 に示した。

Table 3

3、調査・研究成果および考察

3-1 PGG の調製と顆粒特性の評価

PGG の収率、粒度分布、円形度および顆粒強度の結果を Table 2 に、それぞれの粒子画像写真を図 3 に示した。

Table 2、図 3

収率は 89.8-95.9% であり、中でも PEO 10% の PGG と HPC 5% 系の収率は 95% 以上であった。また PEO 5, 10%, HPC 5% の PGG は span が 1 未満であり、これらの処方を用いた PGG は造粒が進みやすく、粒子径が比較的均一になりやすいと推察された。

一方 HPMC 5% の PGG は検討した 5 つの処方の中で収率が 90% 未満と比較的低値であり、span は 1 以上であった。そのため HPMC 5% の PGG は未造粒画分が他の処方の PGG よりも多く、粒子径のばらつきも大きいと考えられる。d50 は 547.5-1382.3 μm であり、中でも HPMC 5% と HPC 5% の PGG は 1000 μm 以上であったため平均粒子径が大きく他の PGG と比較して用量調節が難しくなると考えられた。円形度は 0.675-0.768 であったが、PEO 15% の PGG のみ 0.7 未満であった。これらの粒子特性値は、図 3 で示した粒子画像を反映しているものと考えられた。

顆粒強度は 2.22-6.42 N/mm^2 といずれの PGG も 2 N/mm^2 以上であり、普通錠と同等の取り扱いが可能であると考えられた。中でも、PEO 5, 10, 15% の PGG では PEO の含量が増加するにつれて顆粒強度の値が上昇した。これは、PEO は硬度が高いため、処方中の PEO 含量増加に伴い顆粒強度が上昇したためと考えられた。HPC 5% の系の顆粒強度は PEO 15% の PGG の強度と同等の値であった。この理由として HPC がエタノールに溶解し、結合剤として使用される高分子でもあることが挙げられた。HPC は他の、エタノールに溶解しない WSSP と異なり、粉体の粒子間の架橋を形成し造粒を促進する。そのため、他の処方の PGG よりも粒子間のつながりが強固であり、顆粒強度が増強された可能性が考えられた。

以上より、いずれ系の PGG も円形度が高く取り扱い上十分な強度を持っており、中でも PEO 5, 10%、HPC 5% の系は造粒が進みやすく粒子径が比較的均一な PGG であることが示唆された。

3-2 調製した PGG のゲル化後の顆粒評価

3-2-1 精製水添加後の PGG のゲル化挙動

図 4 に精製水添加後の PGG の膨潤挙動を示した。

図 4

いずれの系においても精製水を添加してから吸水に伴った顆粒の膨潤が認められた。また、精製水添加から 0.5 分後には PEO15% および HPMC5% の系では顆粒が崩壊していく様子が観察された。一方、PEO5% および 10%、そして HPC5% の系では、5.0 分経過後も顆粒は形状を保っていた。このように、WSSP の種類および添加量によって PGG の吸水挙動が異なることが明らかとなった。

図 5-(a) に水で膨潤させた PGG の硬度の結果を示した。

図 5

HPC 5% 以外の PGG の硬度は 0.0117-0.0230 N であり、対象群として用いたゼリーの硬度である 0.0540 N よりも有意に低値であった。このことから、HPC 5% 以外の PGG は膨潤した際に十分柔軟性のある性質を持っていると考えられる。一方 HPC 5% の PGG が

ゲル化した際の硬度は 0.0660 N であり、唯一ゼリーよりも有意に高値となった。これは、HPC がゲル中で顆粒間の架橋を形成し、硬度を増強された可能性が考えられた。

図 5-(b) に各 PGG を水で膨潤させた顆粒の付着性の結果を示した。ゲルの付着性では、いずれの PGG の付着性も 0.0203-0.0373 N・mm とゼリーの付着性である 0.0532 N・mm より有意に低値となり付着しにくい性質が得られていると考えられた。また、PEO の系では、処方中の PEO 含量が増加に伴い付着性は減少した Table 2. より、PEO 含量が増加するにつれて PGG の平均粒子径は小さくなっていった。このことから、PEO の含量が多い PEO 15% の PGG では顆粒一粒あたりのアタッチメントに付着する面積が小さかったため、アタッチメントに付着しにくくなり、付着性が減少したものと考えられた。

以上より、HPC 5% 以外のいずれの処方の PGG も精製水を添加することで膨潤し、得られたゲルはゼリーよりも有意に付着性が低い性質が得られていることが示唆された。

図 6 に水で膨潤させた PGG のゲルの滑り性評価の結果として荷重変位曲線を示した。

図 6

PEO 5, 10% の荷重変位曲線はゼリーの荷重変位曲線と類似した挙動を取っていた。しかし PEO 15% の荷重変位曲線では、グラフの形状はゼリーと類似しているものの摩擦力の値はゼリーの 2 倍以上であり、口腔内で滑りにくいことが示唆された。HPMC 5% の荷重変位曲線では、摩擦力の値が全体的にゼリーよりも大きく、またばらつきも時間経過とともに大きくなった。HPC 5% の荷重変位曲線では比較的ゼリーと類似した摩擦力の値を取っているが、値が 0 を下回る箇所が複数あった。HPMC 5%、HPC 5% の PGG はともに口腔内で引っかかりやすい、滑りにくい顆粒であると考えられた。

図 7 に PLH 含有 PGG の溶出試験の結果を示した。

図 7

インデラル[®]錠 10 mg の公的溶出規格は、水を試験液として毎分 50 回転で試験を行うとき、15 分間の溶出率が 80% 以上であることとされている⁸⁾。図 7 では、この規格に適合しているのは PEO 5% の PGG のみであり、他の PGG はいずれも規格に適合していなかった。また、PEO 含量の異なる他の処方では、PEO の組成比率が増加するにつれて溶出が遅延が認められた。

このような溶出率の違いには、WSSP の水の保持能力が関係していると考えられる。WSSP は水と接触することで水分子と水素結合を形成し、表面に高度に水和した層を形成するため防汚コーティングに用いられることがある⁹⁾。この水和した層が生じることで、PGG 同士が凝集し PGG 深部への精製水の浸透が遅延することで、溶出の遅延が生じている可能性が考えられた。また規格に適合しなかった 4 つの処方はいずれも、溶出試験時に PGG 同士が凝集し塊を形成して溶出試験機の器の底に滞留している様子が見られた。このように、ゲル化した PGG の表面同士が付着し合って精製水に接触する表面積が減ったこと

も、溶出の遅延した要因と考えられた。

以上より、今回の試験において規格に適合した処方では PEO 5% の系のみであり、その他の PGG は WSSP がゲル化したことで精製水が保持され、溶出が遅延したと考えられた。

4、まとめ

今回調製した PGG のいずれの処方においても PCG による PGG の調製が可能であった。また、調製した PGG の中で PEO 5% の処方がゲル特性、嚥下性において最も優れており、臨床使用可能な製剤特性を有していることが示唆された。水を添加することで服用時にゲル化する PGG を開発し、アドヒアランスの改善が期待される。今後、アドヒアランス改善に重要な課題である苦味マスキングについてさらなる検討を行うことにより、臨床使用が可能になると考えられる。

5、調査・研究発表（口頭又は誌上発表）

該当なし（本研究内容については国際学術論文への投稿準備中である）

6、引用文献

- 1) 内田享弘, 経口製剤・注射剤に関する臨床製剤学的評価, 医療薬学. 45 241-253 (2019).
- 2) 伊東育己, 伊東明彦, 畝崎榮, 服用性の向上を目的とした経口製剤の検討～アルギン酸ナトリウムを用いたゲル化錠剤の調製と評価～, YAKUGAKU ZASSHI 137 969-977 (2017).
- 3) 石川洋一, 公益社団法人日本薬剤学会 小児製剤フォーカスグループ, “小児製剤ハンドブック”. じほう 東京 (2020).
- 4) Eda T., Miyazaki Y., Uchino T., Kagawa Y., *Chem. Pharm. Bull.* **68** 251-257 (2020).
- 5) Sekiguchi I. *J. Soc. Powder Technol. (Jpn.)*. **31** 11 (1994).
- 6) 13) Noh SW., Song DH., Yang NE., Kim HW., *Food Biosci.* **53** 102806 (2023).
- 7) Laiho S., Williams RPW., Poelman A., Appelqvist I., Logan A., *Food Hydrocolloids*. **67** 166-177 (2017).
- 8) インデラル® 錠 10 mg インタビューフォーム, 太陽ファルマ株式会社. 2021年12月改訂(第18版).
- 9) Faustino CMC., Lemos SMC., Monge N., Ribeiro IAC., *Adv. Colloid Interface Sci.* **284** 102230 (2020).

表、図及び写真

Table 1. Formulation of PLH-loaded PGGs using various water-soluble synthetic polymer.

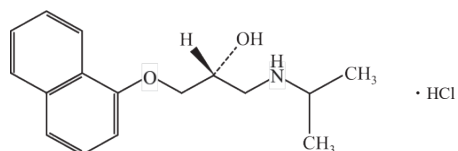
Materials (g)	Water-soluble synthetic polymer			Water conduction agent	Binder	Ground product of PLH tablet	Excipients	Total
	PEO	HPMC	HPC	PEG 4000	HPC		Lac : MCC = 7 : 3	
PEO 5%	0.5	-	-	0.25	0.5	1.1	7.65	10
PEO 10%	1.0	-	-	0.5	0.5	1.1	6.9	10
PEO 15%	1.5	-	-	1.0	0.5	1.1	5.9	10
HPMC 5%	-	0.5	-	0.25	0.5	1.1	7.65	10
HPC 5%	-	-	0.5	0.25	0.5	1.1	7.65	10

Table 2. Yield and granule properties of PLH-loaded PGGs.

Formulation	Yield (%)	d50 (μm)	span	Circularity	Granule strength (N/mm ²)
PEO 5%	94.7 ± 0.68	725.0 ± 39.7	0.957 ± 0.033	0.706 ± 0.048	3.29 ± 0.540
PEO 10%	95.5 ± 0.35	628.6 ± 19.3	0.905 ± 0.062	0.764 ± 0.037	4.69 ± 1.226
PEO 15%	92.0 ± 0.51	547.5 ± 23.9	1.304 ± 0.255	0.675 ± 0.057	6.31 ± 2.011
HPMC 5%	89.8 ± 0.51	1382.3 ± 105.5	1.200 ± 0.042	0.705 ± 0.052	2.22 ± 0.456
HPC 5%	95.9 ± 0.59	1023.3 ± 85.1	0.741 ± 0.054	0.768 ± 0.040	6.42 ± 0.853

Table. 3 HPLC condition.

Condition	Detail parameter
Column	TSKgel ODS-100V 5 μm, 2.0 mm I.D. × 15 cm
Detector	Ultraviolet absorption photometer
Wavelength	290 nm
Column Temperature	45°C
Mobile phase	MeOH : 0.1% Trifluoroacetic acid solution = 65 : 35, v/v
Flow rate	0.2 mL/min
Injection amount	5 μL



および鏡像異性体

図 1 塩酸プロプラノロールの化学構造



図 2 本研究による滑り性評価の模式図 (Laiho らの方法を改変)

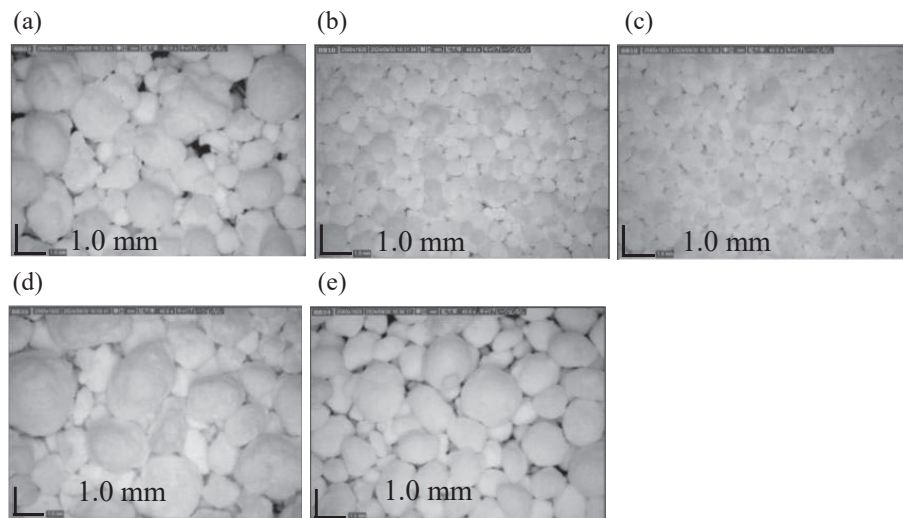


図 3. 調製した PGG のデジタル粒子画像写真

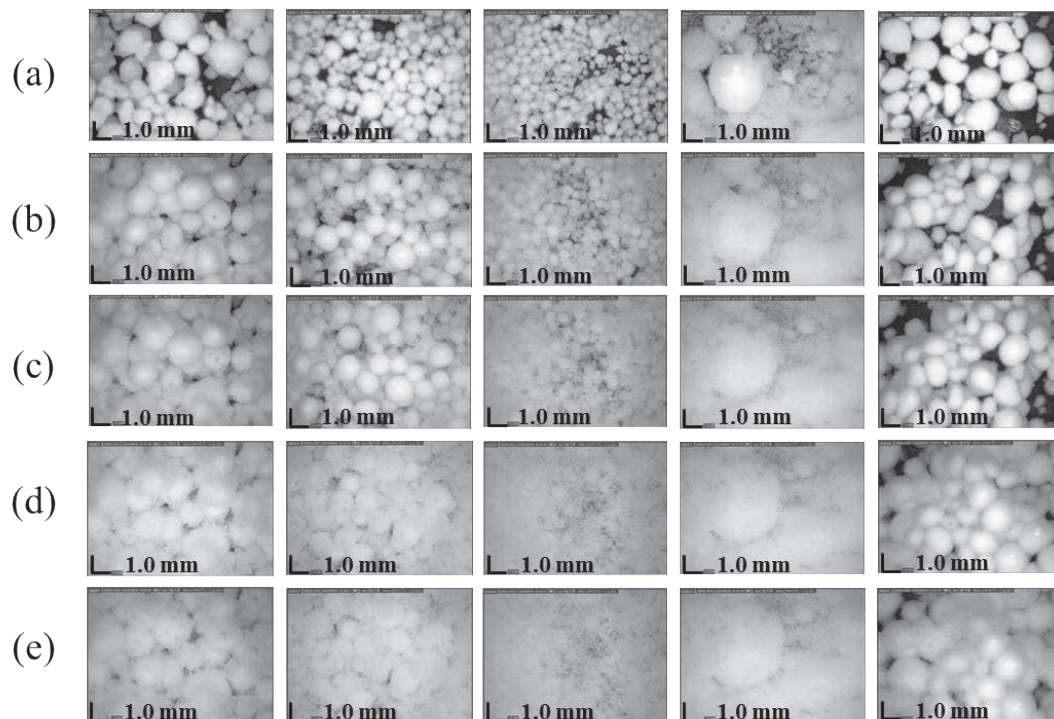


図 4. 精製水添加後の PGG の膨潤挙動

(a) 精製水添加直後, (b) 0.5 分後, (c) 1.0 分後, (d) 3.0 分後, (e) 5.0 分後

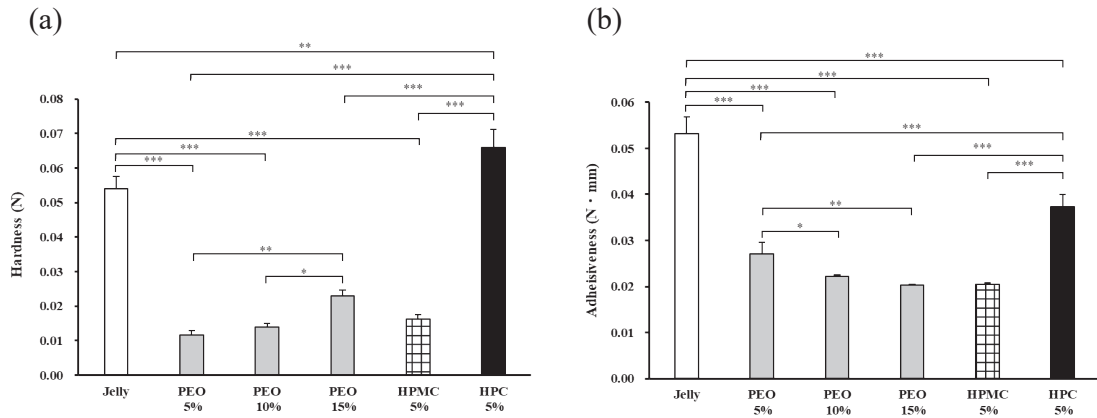


図 5. 各 PGG を精製水で膨潤させたゲルの (a) 硬度および (b) 付着性
 Values are mean + S.D. (n = 3). Tukey's test (***) $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$)

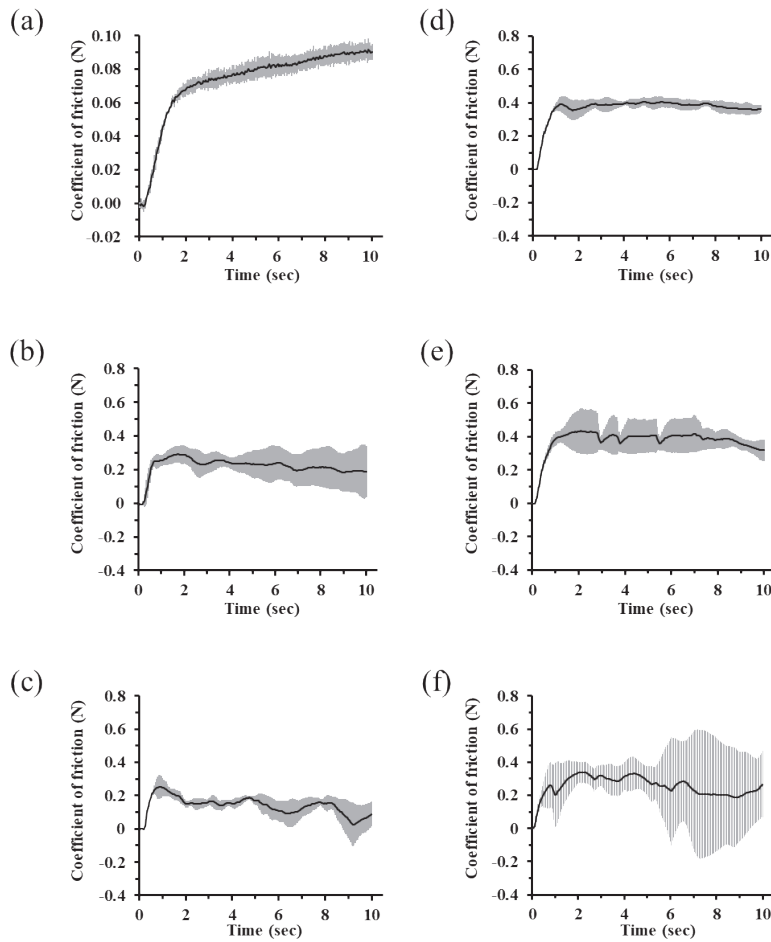


図 6. PGG を精製水で膨潤させたゲルの荷重変異曲線
 (a) 服薬補助ゼリー, (b) PEO 5%, (c) PEO 10%, (d) PEO 15%, (e) HPMC 5%, (f) HPC 5%.

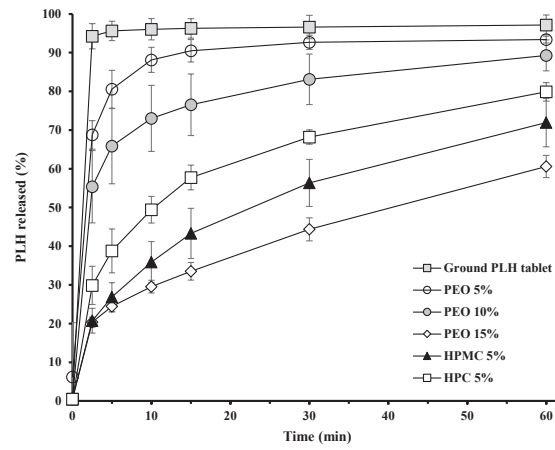


図 7. 各 PGG からの PLH の溶出挙動.

Data are presented as mean \pm S.D. (n = 6).