



○足立 奈緒子, 岩永 一範, 木村 桂子, 岡野 早希,  
宮崎 誠, 永井 純也  
大阪薬大 薬剤学研究室

## BACKGROUND

近年、嚥下困難な患者や高齢者における服薬時の負担軽減を目的として、服薬補助ゼリーを使用する機会が増加している。服薬補助ゼリーは、食品や食品添加物として使用され、安全性が高いと考えられる寒天等を主成分としているが、これを用いて服用した際の薬物の消化管吸収性に及ぼす影響については明らかではない。一方、薬物の消化管吸収性は溶解性と膜透過性の両因子により決定される。したがって、服薬補助ゼリーが薬物の消化管吸収性に及ぼす影響について検討する際には、両因子に対する影響を分離評価することが重要である。

## OBJECTIVES

本研究では、服薬補助ゼリーが薬物の小腸膜透過性および製剤からの溶出性に及ぼす影響について検討を行った。

## MATERIALS AND METHODS

### ○実験材料

Biopharmaceutics Classification System (Fig. 1) に基づき、クラス I (高溶解性-高膜透過性) に属する薬物としてプロプラノロール塩酸塩「インデル®錠 (AstraZeneca)」、アンチピリン「ミグレニン(マルイシ)」、クラス II (低溶解性-高膜透過性) の薬物としてイブプロフェン「ブルフェン®錠 (科研製薬株式会社)」、オフロキサシン「タリビッド® (第一三共株式会社)」、クラス III (高溶解性-低膜透過性) の薬物としてナドロール、アシクロビルを用いた。また、服薬補助ゼリーはモリモト医薬株式会社より提供されたものを使用した。

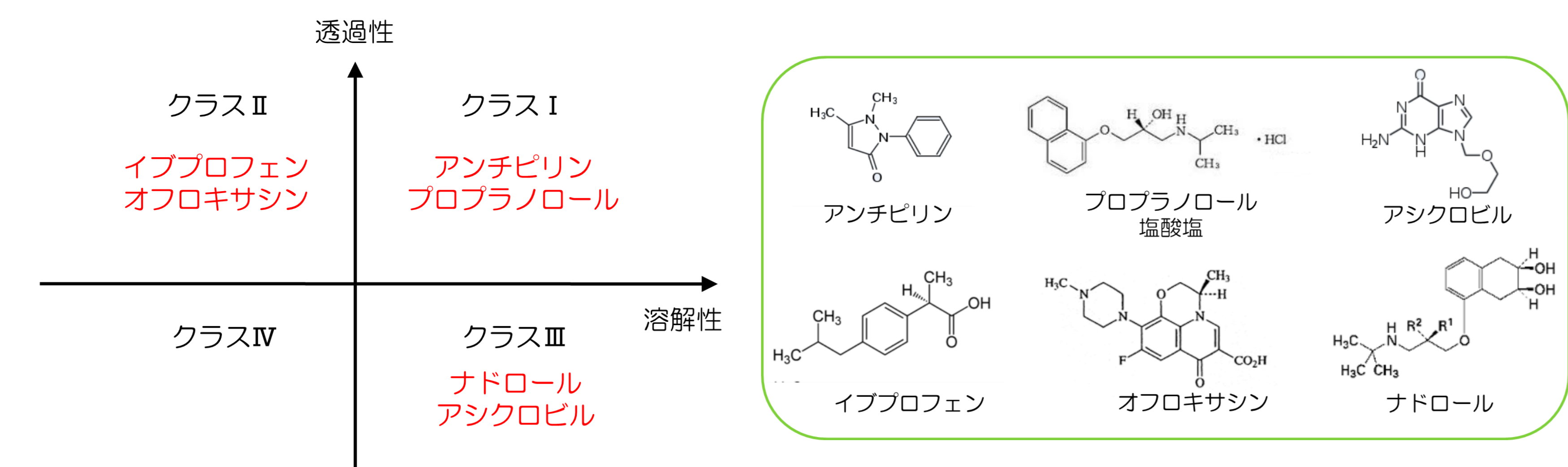


Fig. 1 Biopharmaceutics Classification System Fig. 2 使用薬物の化学構造式

### ○小腸膜透過性の評価

薬物の膜透過性に及ぼす服薬補助ゼリーの影響はラット *in situ* closed loop 法により評価した。

#### <実験動物>

実験開始前20時間絶食させたWistar系雄性ラット (7週齢) を用いた。

#### <使用薬物>

クラス I に属する薬物としてプロプラノロール塩酸塩、アンチピリン、クラス III に属する薬物としてナドロール、アシクロビルを使用した。

#### <投与液の調製>

Control群の投与液は、各薬物濃度が0.25 mMとなるよう Krebs-Henseleit bicarbonate buffer (KHBB, pH=6.5) に溶解した。服薬補助ゼリー投与群の投与液は、control群の投与液に服薬補助ゼリーを5 mg/mLとなるよう添加した。

#### <In situ closed loop法>

ペントバルビタール麻酔下、ラットの小腸上部に10 cmのループを作成した。各投与液1 mLをループ内に注入後、クラス I に属する薬物は10分、クラス III に属する薬物は60分においてループ内容液を回収した。ループ内容液を、3000 rpmにて10分間遠心分離後、得られた上清をサンプルとした。サンプル中の薬物濃度はHPLC-UV法により測定し、各薬物の投与量に対する回収率を算出した。

### ○製剤からの溶出性の評価

製剤からの薬物溶出性に及ぼす服薬補助ゼリーの影響は日局16収載溶出試験法に準じて行った。

#### <使用薬物>

クラス I に属する薬物として、プロプラノロール塩酸塩錠、アンチピリン顆粒剤、クラス II に属する薬物としてイブプロフェン錠、オフロキサシン錠を使用した。

#### <方法>

試験液として水 (control群) または水に服薬補助ゼリーを5 mg/mLになるよう添加した液 (服薬補助ゼリー添加群) を用いた。37°Cに温めた試験液900 mLに1回服用量である錠剤1錠 (顆粒剤0.1 g) を投入後、経時的に1 mL採取した。遠心分離 (12000 rpm, 4分) 後、上清を採取しメンブランフィルターで濾過し、サンプルとした。サンプル中の薬物濃度はHPLC-UV法により測定し、各薬物の溶出率を算出した。

### ○崩壊時間の評価

プロプラノロール塩酸塩錠の崩壊性に及ぼす服薬補助ゼリーの影響は日局16収載崩壊試験法に準じて行った。なお、試験液として水を用い、試験開始から錠剤が完全に崩壊するまでの時間を崩壊時間とした。

### ○サンプル中薬物の定量

#### <HPLC条件>

カラム : Mightysil RP-18GP (5 μm, 4.0 i.d. × 150 mm) (関東化学株式会社)  
温度 : 40°C  
注入量 : 20 μL

薬物	移動相	流速	測定波長
アンチピリン	水:メタノール=7:3	1 mL/min	254 nm
プロプラノロール	10 mM 酢酸アンモニウム aq.:アセトニトリル=7:3	1 mL/min	280 nm
イブプロフェン	50 mM リン酸二水素ナトリウム aq.:アセトニトリル=2:3	1 mL/min	220 nm
オフロキサシン	5% 酢酸 aq. (16.7 mM SDS含有):アセトニトリル=10:13	0.5 mL/min	296 nm
ナドロール	23 mM リン酸二水素ナトリウム aq.:アセトニトリル=9:1	1 mL/min	220 nm
アシクロビル	水:アセトニトリル=97:3	1 mL/min	254 nm

## RESULTS

### ●小腸膜透過性に及ぼす影響

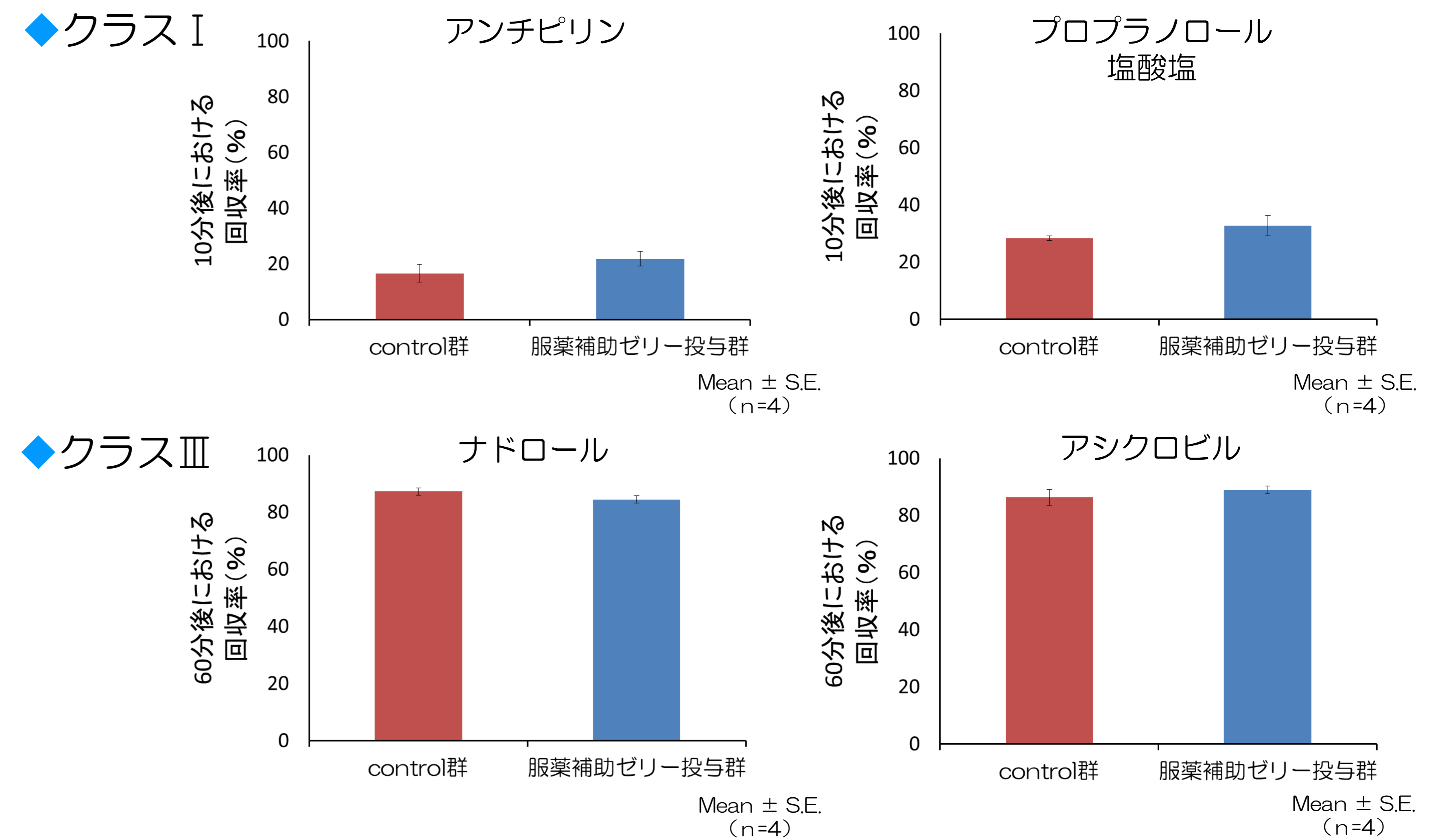


Fig. 3 各薬物の小腸ループからの回収率に及ぼす服薬補助ゼリーの影響

服薬補助ゼリーはクラス I・クラス III に属するいずれの薬物の小腸膜透過性にも影響を及ぼさなかった。

### ●製剤からの溶出性に及ぼす影響

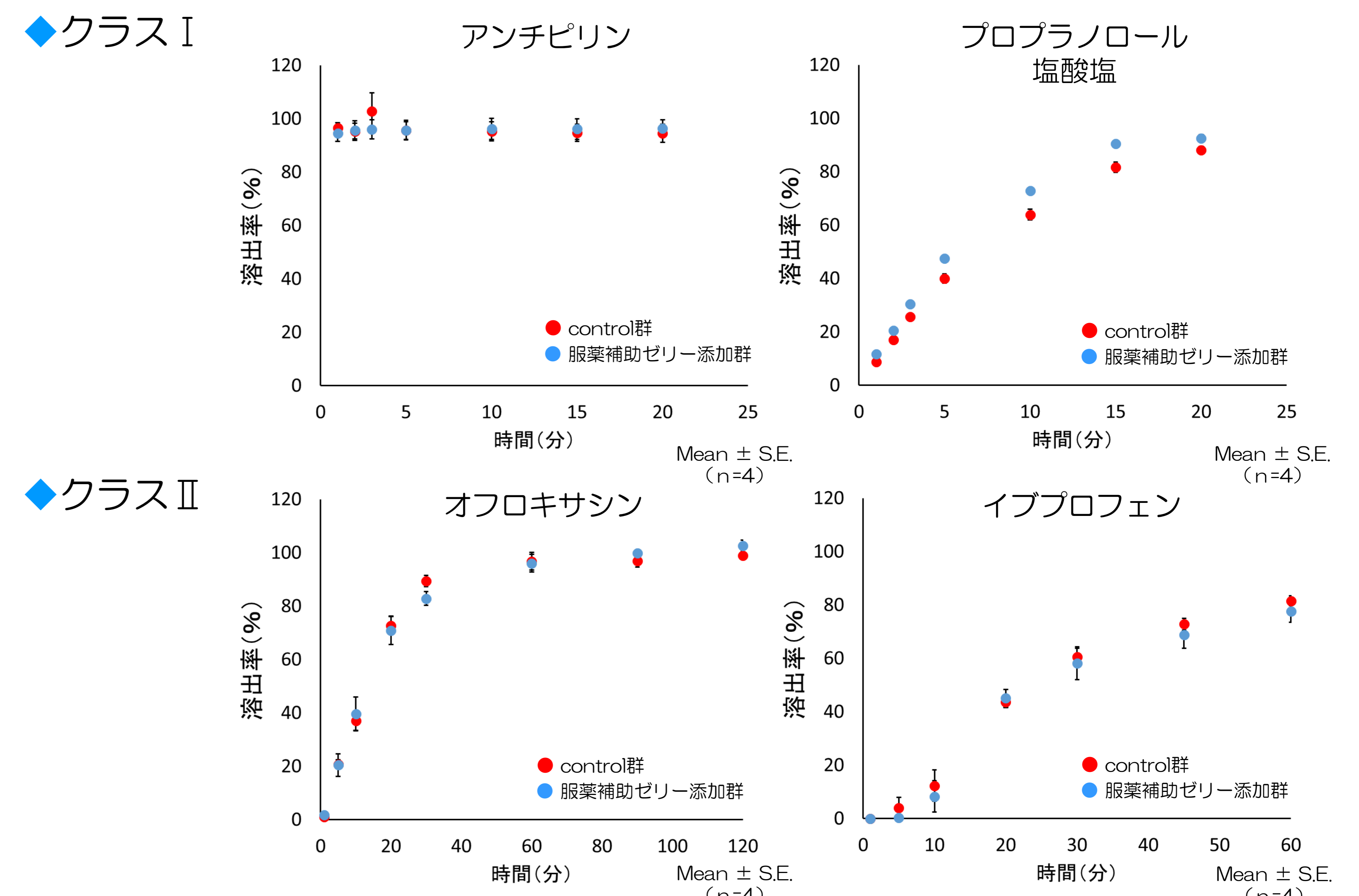


Fig. 4 各薬物の溶出に及ぼす服薬補助ゼリーの影響

服薬補助ゼリーはアンチピリンおよびクラス II に属する薬物の溶出挙動に影響を及ぼさなかったが、プロプラノロール塩酸塩の溶出をわずかに低下させた。

### ●製剤の崩壊性に及ぼす影響

Table 1 プロプラノロール塩酸塩錠の崩壊時間に及ぼす服薬補助ゼリーの影響

崩壊時間	control群	服薬補助ゼリー添加群
時間 (秒)	298 ± 11	267 ± 10

Mean ± S.E. (n=4)

服薬補助ゼリーはプロプラノロール塩酸塩錠の崩壊時間を有意に短縮した。

## DISCUSSION

本研究によって、高膜透過性および低膜透過性いずれの性質を有する薬物の小腸膜透過性に対しても服薬補助ゼリーは影響を及ぼさないことが示された。これは、服薬補助ゼリーの主成分である寒天が、古くから食品添加物等として利用されている安全性が高い成分であることを裏付ける結果であると考えられる。一方、高溶解性および低溶解性いずれの性質を有する薬物の製剤からの溶出性に対しても、服薬補助ゼリーはほとんど影響を及ぼさないことが示されたが、プロプラノロール塩酸塩錠に対してはわずかではあるが溶出速度の増大が認められた。また、服薬補助ゼリーの添加による崩壊時間の短縮が認められた。したがって、服薬補助ゼリーが本製剤のぬれ等に影響を及ぼしたため溶出速度が増大したと推察されるが、その短縮時間は小さく、吸収速度に大きく影響するものではないと考えられる。

## CONCLUSION

服薬補助ゼリーは薬物の消化管からの吸収に大きな影響は及ぼさないと考えられる。

## ACKNOWLEDGEMENT

本研究を行うにあたり服薬補助ゼリーをご提供いただきました株式会社モリモト医薬に深謝いたします。