

嚥下困難患者への適応を目的とした医薬品の 乾燥ゼリー製剤化に関する基礎的検討

西村美佐夫^{*1}, 杉山 正², 松浦克彦³, 月岡忠夫¹, 伊藤善規³
株式会社ツキオカ¹, 岐阜薬科大学実践社会薬学²
岐阜大学医学部附属病院薬剤部³

Evaluation of Oral Dried Jelly Preparations - A New Type of Medicine for Patients with Dysphagia

Misao Nishimura^{*1}, Tadashi Sugiyama², Katsuhiko Matsuura³,
Tadao Tsukioka¹ and Yoshinori Itoh³

*Tsukioka Co., Ltd.*¹

*Department of Pharmacy Practice and Social Science,
Gifu Pharmaceutical University*²

*Department of Pharmacy, Gifu University Hospital*³

{ Received August 17, 2007 }
{ Accepted October 12, 2007 }

We conducted a pharmaceutical study to evaluate the quality of oral dried jelly preparations, a new type of medicine for patients with dysphagia. Four kinds of acetaminophen-containing dried jelly preparations (A, B, C, D) consisting of three layers of film were produced. For Preparation A, the outer dried jelly film layers consisted of trehalose and carrageenan, and the inner drug-containing film was gelatin-based. Preparations B, C, and D consisted of gelatin-based outer films and a gelatin-based drug-containing film, gelatin-based outer films and a hydroxypropyl methylcellulose-based drug-containing film, and gelatin-based outer films containing hydroxypropyl methylcellulose and a gelatin-based drug-containing film, respectively.

A content uniformity test showed that the acetaminophen content was close to 100% in all preparations, meeting the criterion of Japanese Pharmacopoeia XV. In an initial dissolution test, Preparation A had the lowest dissolution rate and Preparation B the highest. A stability test in which the preparations were stored in aluminum film packages under the conditions of 40 and 75% RH for 8 weeks showed that the acetaminophen content was more or less stable for all of them. However, in a dissolution test performed after storage for 8 weeks, the dissolution rates for Preparations A, B, and C were significantly lower than they had been previously though most of the acetaminophen had dissolved in the test solution within 45 minutes for preparations B, C, and D.

Among the 4 preparations, Preparation D had the best quality profile as regards stability and dissolution, and our findings overall suggest that oral dried jelly preparations are suitable for clinical use as a new type of medicine.

Key words dried jelly preparation, dysphagia, content uniformity test, dissolution test, stability test

結 言

経口製剤の剤形には、錠剤、カプセル剤、散剤、液剤などがある。このうち、高齢者に最も好まれる剤形は錠剤であると報告されている¹⁾。一方、嚥下障害を伴った患者では錠剤を服用することが困難であり、錠剤の粉碎²⁾、流動食への混合³⁾などの工夫がなされている。しか

しながら、嚥下困難患者への服用支援のための工夫には薬剤師や介護者に大きな負担が伴う¹⁾。このため、嚥下困難な患者でも服薬しやすい剤形あるいは服薬補助剤の開発が進められ、前者では口腔内崩壊錠、速崩壊錠^{4) 5)}あるいはゼリー製剤⁶⁾、後者では服薬補助ゼリー^{7) 8)}が臨床で使用されている。

口腔内崩壊錠あるいは速崩壊錠は、水がなくても、あるいは僅かな水により口腔内で錠剤を崩壊することがで

* 岐阜県各務原市松本町 2 451 ; 2 451, Matsumoto-cho, Kakamigahara-shi, Gifu, 504 0925 Japan

きるため、服用しやすい剤形として評価されている。しかし、薬効成分の味が口腔の中に広がることから、味のマスキングが課題となる。ゼリー製剤あるいは服薬補助ゼリーは「むせ返り」を起こすことなく、また成分の苦味を感じることなく薬剤の服用を補助でき、有用性が高いことが報告されている。これらのゼリーの欠点として、水分を多量に含むため、かさ張ったり重くなったりして、携帯や保管などの取扱いが不便なことが挙げられる。

ゼリーの基剤として使用されるゼラチン、カラギーナン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどは、乾燥した状態では粉末状であり、吸水すると速やかにゲル状に変化する。われわれは、これらの基剤を乾燥状態で医薬品に添加して製剤化し、服用時に僅かな水で医薬品を膨潤させてゼリー状にすることで服用しやすく、薬の持ち運びも容易な製剤ができると考えた。今回われわれは、乾燥ゼリーを用いた新規剤形(以下、乾燥ゼリー製剤と略す)を開発するための基礎検討として、各種基剤を用いた乾燥ゼリー製剤を試作し、その溶出特性ならびに安定性について検討した。

方 法

1. 試料

乾燥ゼリー製剤の成分として使用した試料は、主成分としてアセトアミノフェノン(アステラス製薬(株))、基剤成分として日本薬局方濃グリセリン(花王(株))、シヨ糖脂肪酸エステル(三菱化学フーズ(株))、中鎖脂肪酸トリグリセリド(花王(株))、ラウリル硫酸ナトリウム(東邦

化学工業(株))、イオタカラギーナン(三昌(株))、トレハロース((株)林原商事)、プロピレングリコール((株)ADEKA)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(信越化学工業(株))およびゼラチン(新田ゼラチン(株))を用いた。

2. 乾燥ゼリー製剤の製法

1) 製剤の構造

モデル薬剤としてアセトアミノフェンを用いた。乾燥ゼリー製剤は、アセトアミノフェンを含む薬剤層の上下を乾燥ゼリーを主成分とする皮膜層で挟む3層構造とした。

2) 製剤の組成

薬剤層および皮膜層の基剤組成が異なる製剤 A ~ 製剤 D の4種類の製剤を試作した。各製剤の組成を表1に示した。また、各製剤に用いた添加剤の使用目的を表2に示した。

3) 製剤の製造方法

製剤 A を例に製造方法を図1に示した。皮膜層は各成分を加温したイオン交換水に溶解し、高速攪拌することによって発泡させた後、ガラス板上で薄いフィルム状に調製した。薬剤層はアセトアミノフェンおよび各成分を加温したイオン交換水に溶解し、気泡を除去した後、皮膜層上で薄いフィルム状に積層した。さらに薬剤層の上に同様の手順で皮膜層を積層し、3層フィルムとした。フィルムを乾燥させ、最終の水分含量を10%とした。3層のフィルムを直径約10mmの円盤に切り出した。最終的な製剤には、アセトアミノフェンが約10mg含有するように薬剤層の組成を設定した。

表1. 各製剤の成分組成

	皮膜層		薬剤層	
	添加成分	比率 (%)	添加成分	比率 (%)
製剤 A	トレハロース	70.3	ゼラチン	77.7
	イオタカラギーナン	17.6	グリセリン	2.1
	グリセリン	5.3	シヨ糖脂肪酸エステル	0.2
	ラウリル硫酸ナトリウム	4.4	アセトアミノフェン	20.0
	中鎖脂肪酸トリグリセリド	2.2		
	シヨ糖脂肪酸エステル	0.2		
製剤 B	ゼラチン	89.5	ゼラチン	77.7
	プロピレングリコール	6.0	グリセリン	2.1
	グリセリン	3.0	シヨ糖脂肪酸エステル	0.2
	ラウリル硫酸ナトリウム	1.5	アセトアミノフェン	20.0
製剤 C	ゼラチン	89.5	HPMC	70.0
	プロピレングリコール	6.0	アセトアミノフェン	30.0
	グリセリン	3.0		
	ラウリル硫酸ナトリウム	1.5		
製剤 D	HPMC	48.5	ゼラチン	77.7
	ゼラチン	38.9	グリセリン	2.1
	グリセリン	6.8	シヨ糖脂肪酸エステル	0.2
	トレハロース	5.8	アセトアミノフェン	20.0

HPMC: ヒドロキシプロピルメチルセルロース

表 2. 添加剤の使用目的

添加剤	使用目的
グリセリン	乾燥ゼリーが乾燥しすぎて脆くなるのを防ぎ、フィルムの柔軟性を保つため
ショ糖脂肪酸エステル	乾燥ゼリー層のプラスチックフィルムからの剥離性を高めるため
中鎖脂肪酸トリグリセリド	乾燥ゼリー層のプラスチックフィルムからの剥離性を高めるため
ラウリル硫酸 Na	発泡性を利用して試料溶液を発泡させ、乾燥することによって多孔質のフィルムとするため
イオタカラギーナン	乾燥ゲル層を形成するため
トレハロース	乾燥ゲルの変形を抑え、復元性を高めるため
ゼラチン	乾燥ゲル層を形成するため
プロピレングリコール	フィルムの柔軟性を保つため
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	乾燥ゲル層を形成するため

3. 含量均一性試験

第 15 改正日本薬局方(JPXV)製剤均一性試験法の含量均一性試験に準じて行った。各製剤 10 サンプルずつを用い、各サンプル中に含まれるアセトアミノフェン含量を HPLC により測定した。均一性は JPXV の判定基準に従って判定した。

1) 試料の調製

製剤 1 サンプルに水を加えて超音波処理を行い、さら

に水を加えて正確に 100 mL とした。この液を 3000 rpm で遠心分離後、上清 1 mL に対して内部標準溶液(テオフィリン 50µg/mL)1 mL を加えた溶液を試料溶液とした。

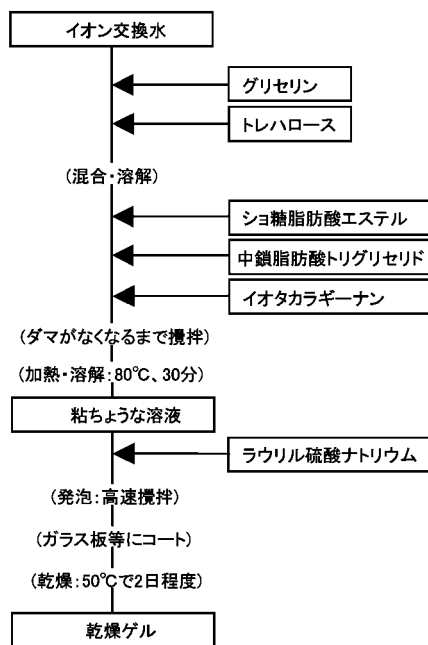
2) HPLC 条件

HPLC システムは LP-VP システム((株)島津製作所)を用いた。カラムは逆相シリカ系カラム(YMC-Pack ODS-A A-302: 4.6 mm x 15 cm, 5µm: (株)ワイエムシイ)を使用し、カラム温度は 30 とした。移動相には 0.05 M リン酸二カリウム溶液(pH 4.7)/メタノール混液(4: 1)を用いた。流速は 0.8 mL/min, 試料注入量は 20µL とした。アセトアミノフェンの検出は測定波長 244 nm の紫外吸光度法にて行った。

4. 溶出試験

JPXV 溶出試験法第 2 法(パドル法)に準じ、溶出試験器(NTR 6000: 富山産業(株))を用いて行った。試験液は JPXV 崩壊試験法第一液(pH 1.2)を用い、試験液量 900 mL, 液温 37 ± 0.5, パドル回転数 50 rpm とした。試験液はオートサンプラー(PAS 615: 富山産業(株))を用い、試験開始 2 分後から 120 分後まで経時的に 10 mL ずつ採取した。採取後はただちに同温同量の試験液を補充した。採取した試験液 1 mL に内部標準溶液(テオフィリン 5µg/mL)1 mL を加えた溶液を試料溶液として、含量均一性試験と同様の HPLC 法にて溶出したアセトアミノフェン量を測定した。

A) 皮膜層の調製



B) 薬剤層の調製

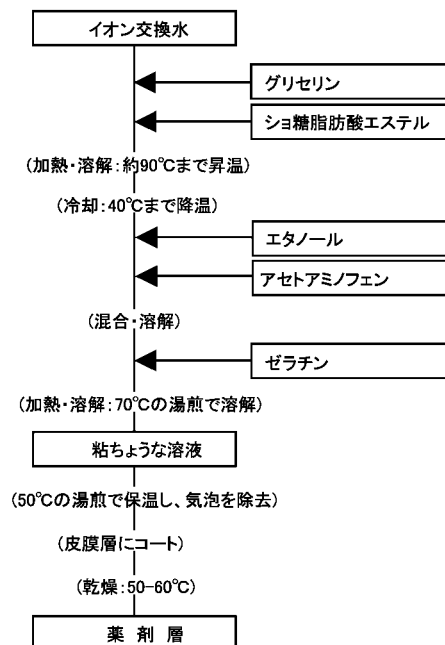


図 1. 製剤 A における皮膜層(A)および薬剤層(B)の調製方法

各製剤6サンプルずつ溶出試験を行い、15分後の溶出率(D₁₅)および溶出率が85%以上に到達する時間(T₈₅)を測定した。なお、T₈₅は溶出曲線から求め、溶出試験終了の120分後においても溶出率が85%に達しない場合には、105分後の溶出率および120分後の溶出率を直線的に外挿して求めた。

5. 安定性試験

各製剤をアルミフィルムで密封包装し、温度40℃、相対湿度75%RHの条件下にて保存した。保存前および保存後4および8週間における各製剤について含量均一性試験および溶出試験を行った。

6. 統計処理

溶出試験において各製剤間のD₁₅およびT₈₅の比較はTukeyの多重比較検定を用いて統計学的検討を行った。各製剤について、安定性試験前に対する試験後のD₁₅およびT₈₅の比較はDunnettの多重比較検定を用いて統計学的検討を行った。いずれの検定も5%の危険率をもって有意な差とした。

結 果

1. 製剤の外観

各製剤の大きさは直径約10mm、厚さ約2mmの円盤上であり、重さは約170mgであった。製剤を水に浸すとただちに膨潤してゼリー状となった。

2. 含量均一性試験

各製剤の平均含量は計算値(表示値)に対してほぼ100%を示した。JPXVの規定に従って判定値を計算した結果、各製剤ともJPXVの基準に適合した(表3)。

3. 溶出試験

各製剤の溶出曲線を図2に示した。製剤AのD₁₅平均値は17.9%であり、他の3製剤のいずれよりも有意に低かった。また、製剤AのT₈₅平均値は137.6分であり、他の3製剤のいずれよりも有意に長かった。製剤B

表3. 各製剤の含量均一性試験

	含有量(%)	判定値(%) [*]	判定 ^{**}
製剤A	99.1±2.9	7.5	適合
製剤B	97.1±4.3	11.8	適合
製剤C	98.2±5.5	13.3	適合
製剤D	99.6±1.6	3.1	適合

各値は平均値(含量計算値に対する実際の含量の比率)±S.D.(n=10)を示す。
^{*}JPXV製剤均一性試験法の規定に基づき計算；^{**}判定値が15%を超えない場合に適合。

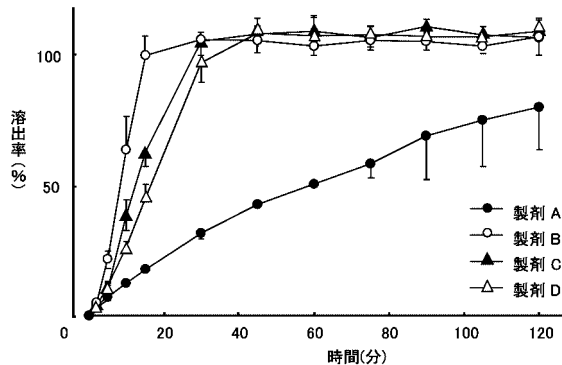


図2. 各製剤の試験液(pH 1.2)でのアセトアミノフェン溶出挙動の比較
 各値は平均値±S.D. (n=6)を示す。

のD₁₅平均値は99.5%であり、他の3製剤のいずれよりも有意に高かった。また、製剤BのT₈₅平均値は12.8分であり、他の3製剤のいずれよりも有意に短かった(表4)。以上の結果から、製剤Bの溶出速度がもっとも速く、製剤Aの溶出速度がもっとも遅いことが明らかとなった。

4. 安定性試験

安定性試験後の各製剤の含量変化を表5に示した。いずれの製剤も試験開始前と比較して試験開始4週間および8週間後のアセトアミノフェン含量は一定しており、ほぼ100%であった。

安定性試験前後における各製剤の溶出挙動の変化を図3および表6に示した。製剤Aでは、試験開始8週間後にD₁₅値およびT₈₅値において有意な溶出の遅延が認められた。製剤Bでは、試験前と比較して試験開始4週間後および8週間後にD₁₅値およびT₈₅値に有意な溶出

表4. 各製剤の溶出特性

	D ₁₅ (%)	T ₈₅ (分)
製剤A	17.9±0.8	137.6±39.0
製剤B	99.6±7.4	12.8±1.3
製剤C	62.6±5.5	22.9±1.9
製剤D	44.9±5.3	26.8±2.3

各値は平均値±S.D. (n=6)を示す。D₁₅: 溶出試験15分後の溶出率；T₈₅: 85%が溶出するまでの時間(溶出曲線から算出) *p<0.05 by Tukey test

表5. 各製剤の安定性試験後の含量比較

	4 週後	8 週後
製剤A	99.6 ± 3.9	99.1 ± 2.9
製剤B	100.9 ± 2.5	101.2 ± 3.2
製剤C	99.6 ± 4.0	105.4 ± 7.4
製剤D	103.0 ± 1.1	102.4 ± 1.5

各値は平均値(安定性試験前の含量に対する比率)±S.D.(n=10)を示す。

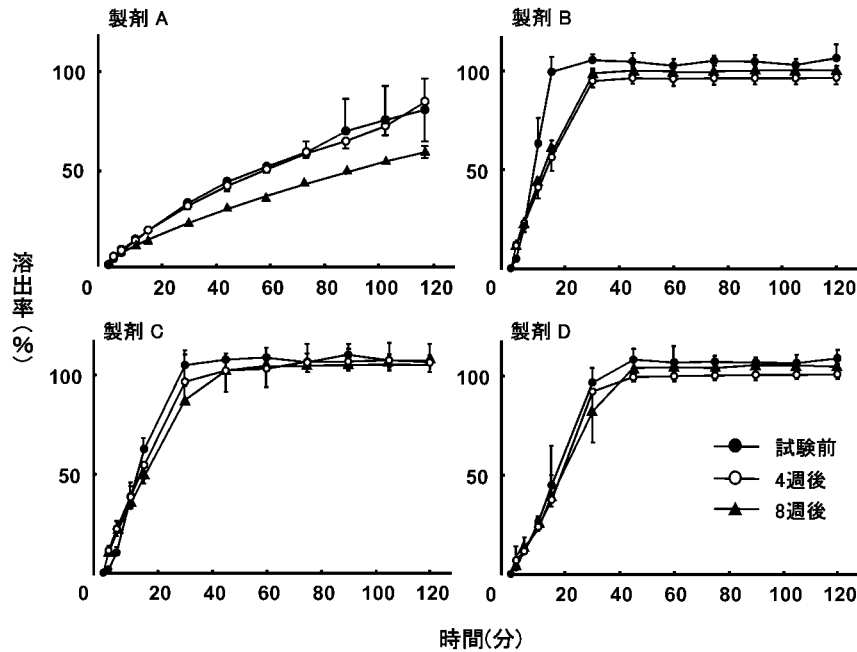


図3. 安定性試験前後における各製剤の試験液(pH 1.2)でのアセトアミノフェン溶出挙動の比較
各値は平均値 ± S.D.(n = 6)を示す.

表6. 各製剤の安定性試験後の溶出特性

	D ₁₅ (%)	T ₈₅ (分)
製剤 A		
試験前	17.9 ± 0.8	137.6 ± 39.0
4 週後	17.6 ± 1.5	131.0 ± 18.5
8 週後	12.9 ± 1.1 *	198.4 ± 29.6 *
製剤 B		
試験前	99.6 ± 7.4	12.8 ± 1.3
4 週後	56.5 ± 6.7 *	26.0 ± 1.3 *
8 週後	61.4 ± 4.2 *	24.4 ± 0.8 *
製剤 C		
試験前	62.6 ± 5.5	22.9 ± 1.9
4 週後	54.3 ± 9.2 *	27.8 ± 7.2
8 週後	48.8 ± 2.3 *	29.4 ± 1.7 *
製剤 D		
試験前	44.9 ± 5.3	26.8 ± 2.3
4 週後	37.3 ± 3.1	28.8 ± 3.1
8 週後	39.7 ± 25.2	30.2 ± 8.6

各値は平均値 ± S.D.(n = 6)を示す. *p < 0.05, 試験開始前値との比較(Dunnett test).

の遅延が認められた。製剤 C では、試験開始 4 週間後には D₁₅ 値に、8 週間後には D₁₅ 値および T₈₅ 値に有意な溶出の遅延が認められた。製剤 D では、試験開始 8 週間後まで有意な溶出の遅延は認められなかった。製剤 B, C, D では、安定性試験開始 8 週間後においても、45 分後にはほぼ 100% の溶出が認められた。

考 察

嚥下困難な患者においても嚥下しやすい新規剤形を目指して、薬物層の上下を乾燥ゼリーを主成分とする皮膜

層で挟み込んだ三層構造を有する新規剤形の開発を試みた。三層構造とした目的は、薬効成分の苦味を皮膜層でマスクすること、および製剤の特性を多くの薬効成分に応用する場合に同じ皮膜層を用いることができると考えたためである。製造方法は、口臭防止剤、口腔内清涼剤などの可食フィルムを製造する手法⁹⁾に準じて各層のフィルムを順に製造し積み上げる積層法で行った¹⁰⁾。試作した 4 製剤について行った含量均一性試験の結果、いずれの製剤も均一性が同方の規定に適合していた。したがって、今回作成した製剤はいずれも均一な製剤であると評価できる。試作した製剤は、主成分の含量が 10 mg に対してその大きさが直径約 10 mm、厚さ約 2 mm の円形で重量は約 170 mg であった。現在、臨床使用されている含量 10 mg の錠剤を無作為に 30 品目抽出し、重量を測定した結果、平均値は 161 mg であった。一方、臨床使用されているゼリー状の内服製剤では、1 個あたりの重量は 0.75 g ~ 25 g と重く¹¹⁻¹⁵⁾、長期投与された場合にはその持ち運びが高齢者に負担になると思われる。今回試作した製剤の重量は市販されている錠剤とほぼ同じ重量であり携帯には障害がないと考えられる。

本研究における溶出試験結果から、溶出速度が最も早かったものは、皮膜層および薬剤層の基剤にゼラチンを用いた製剤 B であり、次いで皮膜層および薬剤層の基剤にゼラチンとヒドロキシプロピルメチルセルロースを組み合わせた製剤 C および製剤 D の順であった。また、皮膜層の基剤にカラギーナンおよびトレハロースを用いた製剤 A は溶出速度が最も遅かった。この原因として、

基剤に用いたカラギーナンが錠剤の徐放化に用いられる添加剤であること¹⁶⁾、カラギーナンはカリウムイオンなどの陽イオンによってゲル化することから¹⁷⁾、pH 1.2の試験液に含まれるナトリウムイオンによってゲル化したことが考えられる。一方、製剤 A の溶出率は時間とともにほぼ直線的に緩やかに増加しており、基剤の配合を工夫することによって徐放化製剤としての可能性も示唆された。さらに、基剤の成分にメタクリル酸メチルコポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース等の腸溶性基剤を用いることにより、腸溶性の製剤を作ることとも可能であると考えられる¹⁰⁾。

各製剤を 40℃、相対湿度 75% RH の条件で安定性試験を行った結果、いずれの製剤もアセトアミノフェンの含量にはほとんど変化を認めず、主薬の安定性は保たれていた。一方、安定性試験後の溶出試験では、いずれの製剤も溶出の遅延が認められた。特に、製剤 A では全量の 85% が溶出するまでの時間が試験開始前では 137 分であったが、試験開始 8 週間後では 198 分であったことから、製剤に変性が生じている可能性が示唆された。一方、製剤 B および C においても溶出の遅延が認められたものの、安定性試験後においては 30 分以内に 85% 以上が溶出していた。後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン¹⁸⁾では、標準製剤が 15~30 分以内に平均 85% 以上溶出する場合には、標準製剤の平均溶出率が 60% および 85% 付近の適当な 2 点において、試験製剤の平均溶出率と標準製剤の平均溶出率との差が 15% の範囲内にあることと規定されている。製剤 B では 10 分後の溶出率が安定性試験開始前には 64% であったのに対して 4 週間後には 40% に低下し、24% の差が認められた(図 3)。これは、製剤 B は溶出速度が極めて速く、長期保存後の僅かな溶出速度の遅延が溶出率の差に大きく反映された可能性が考えられる。しかし、安定性試験 8 週間後においても、30 分後にはほぼ 100% が溶出しており、十分に速い溶出特性を保持していると考えられる。これに対して、製剤 C および製剤 D では安定性試験前後において溶出率に 15% 以上の差は認められなかった。したがって、試験開始前の製剤を標準製剤、開始後の製剤を試験製剤と仮定した場合、製剤 C および製剤 D は溶出率における差が 15% 以内という後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの基準は満していたという点からは、安定性についての品質の評価ができると考えられる。

以上、本研究において、新しい剤形の製剤を開発するための基礎検討を行い、製剤の均一性、溶出性、安定性を評価した。その結果、基剤にゼラチンおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いることによって、均

一で溶出速度が速く、安定な製剤が調製できることが判明した。今後は、各製剤の服用感、および体内動態の比較を行い、嚥下障害を伴った患者においても服用しやすい新規剤形の開発を目指したい。

引用文献

- 1) 杉原正泰, 高齢者に好まれる剤形, *CURRENT THERAPY*, **8**, 333-334 (1990).
- 2) 浜田知久馬, 高橋泰, 中島研, 高齢者の服薬介助における負担度の定量解析の試み, *病院薬学*, **21**, 282-294 (1995).
- 3) 高橋喜統, 西尾浩次, 西尾眞友, 嚥下障害を伴う患者の問題点と服薬支援, *月刊薬事*, **46**, 605-612 (2004).
- 4) 松里軒浩一, 山口正彦, 中田宏, 速崩壊錠に対する軽度嚥下障害患者の評価, *医療薬学*, **29**, 648-651 (2003).
- 5) 並木徳之, 速崩壊錠の技術革新 ハイテク速崩壊錠, *Value-added Generics から院内製剤まで*, *月刊薬事*, **47**, 1969-1977 (2005).
- 6) 前田憲志, 山崎親雄, 天野泉, 渡邊有三, 小川洋史, 平松武幸, 市田静憲, 伊藤恭彦, 古橋三義, 慢性腎不全に伴う高カリウム血症に対する SK 189(アーガメイトゼリー)の臨床的検討, *腎と透析*, **49**, 137-152 (2000).
- 7) 森田俊博, 服薬補助ゼリーの開発, *薬学雑誌*, **123**, 665-671 (2003).
- 8) 福居篤子, 藤井隆太, 砂田久一, えん下補助ゼリーの開発, *薬剤学*, **60**, 62-70 (2000).
- 9) 月岡忠夫, 西村美佐夫, 若林知明, 可溶性フィルム, 特許公開 2005-112957 (2005).
- 10) 月岡忠夫, 西村美佐夫, 松浦克彦, 杉山正, 片桐義博, 特許公開 2007-070344 (2007).
- 11) 医療用添付文書, アーガメイト®ゼリー(三和化学), 2007年2月改訂.
- 12) 医療用添付文書, アシビル®内服ゼリー, テイコクメディックス, 2005年10月改訂.
- 13) 医療用添付文書, カロリアル®ゼリー, 佐藤製薬, 2005年5月改訂.
- 14) 医療用添付文書, ラグノス®ゼリー, 三和化学, 2007年7月改訂.
- 15) 医療用添付文書, シロスレット®内服ゼリー, ゼリア新薬, 2006年12月改訂.
- 16) 永井恒司監修, “医薬品添加物ハンドブック” 薬事日報社, 2001, pp.148-151.
- 17) 柴田敏之, 中村任, 奥村勝彦, 梶尾信治, 長田俊治, ヒドロキシメチルセルロースカプセルの溶出特性, *医療薬学*, **28**, 594-598 (2002).
- 18) 厚生労働省医薬局審査管理課長, 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について, 医薬審発第 786 号平成 13 年 5 月 31 日.