

高齢者のオーラルケアに向けた
生薬粉末含有口腔内崩壊付着錠の設計と評価

静岡県立大学薬学部 創剤工学研究室 准教授

いわお やすのり
岩尾 康則

**高齢者のオーラルケアに向けた
生薬粉末含有口腔内崩壊付着錠の設計と評価**

静岡県立大学薬学部 創剤工学研究室 准教授 岩尾 康範
研究分担者 静岡県立大学薬学部 創剤工学研究室 教授 板井 茂

(〒 422-8526 静岡県静岡市駿河区谷田 52-1 TEL: 054-264-5612)

1. はじめに

超高齢化社会を迎えた現代では、高齢化とともに肺炎による死亡率が増加している。肺炎死亡者のうち、その9割以上が65歳以上の高齢者であり、かつ高齢者肺炎の約7割が誤嚥性肺炎だと言われている¹⁾。誤嚥性肺炎とは嚥下反射や咳反射の低下により細菌を含んだ内容物などが気管に入ることによって惹起されることが知られており、特に嚥下機能が低下した高齢者では、誤嚥性肺炎を発症しやすい²⁾。したがって、高齢者の口腔内を如何に清潔に保ち、誤嚥性肺炎を予防するかは、極めて重要な課題であり、効率的なオーラルケアの確立は誤嚥性肺炎の予防だけでなく、口腔内疾患及び口腔内疾患から誘因される全身性関連疾患の予防、ひいては高齢者のQOLの向上が期待できる³⁻⁴⁾。オーラルケアの方法として、歯磨き、うがいを始め、洗口剤、オーラルケアサプリメント等があるが、これらは寝たきりの患者、口腔内に水が使えない患者に適應するのは難しい。そこで我々は、水が使えない患者さんにおいても服用できるオーラルケアサプリメントの口腔内崩壊錠化が、その問題を解決しうる手段になると考えた。

近年、我々は、マイクロウェーブ (MW; microwave) 照射による茶粉末を含有した口腔内崩壊錠 (ODTTs) の作製に成功した⁵⁻⁷⁾。その技術を Fig. 1 に示す。茶粉末を含む湿製錠に MW 処理を行うことで、湿性錠中の水分が蒸発し水蒸気を発生させ、この水蒸気が錠剤内部を押し広げ新たな空隙ネットワークが形成する。また同時に水蒸気によって糖アルコールの粒子表面が溶解し、粒子同士が接着することで固体間架橋の形成を誘導できる。新たな空隙ネットワークの形成は錠剤内部への導水をより効率的に行い崩壊時間の改善を、また糖アルコールの固体間架橋は硬度を上昇させる。すなわち、本手法により崩壊性、硬度の両物性が優れた ODTTs の作製が可能となる。特に本手法では、予め水を多く添加する湿性造粒を行うため、流動層造粒など操作条件が煩雑な他のプロセスを考慮する必要もないため、ODTTs を容易に開発できる。また、MW 処理条件をうまくコントロールすれば、有効成分高含有の錠剤が作製可能であり、実際に有効成分として強力な抗炎症作用、抗酸化作用、抗アレルギー作用を有することが言われるチャフロサイド類 chafuroside A

(CFA) および chafuroside B (CFB), その他の有効成分の高含有化も確認している。したがって、本技術を用いることで、余分な抽出操作をせずとも、製造工程中で有効成分を高含有した錠剤の作製が可能である。さらに、本 ODTTs の虫歯菌 *Streptococcus mutans* C に対する抗菌活性を評価した結果、人工唾液と比較し、ODTTs 抽出液は有意な増殖抑制作用を示すことが明らかとなっている。すなわち、MW 処理を行った ODTTs のオーラルケアへの応用が期待される。

このような背景のもと、さらなる検討として、ODTTs に粘膜付着性を付与することで、口腔内で ODTTs が崩壊後、茶粉末が口腔粘膜に付着し、口腔内細菌叢に対して持続的な抗菌作用を発揮し、効率的なオーラルケアが期待できると考えた。本研究では、増粘剤として、医薬品・食品などに広く汎用されている多糖類を添加することで、高齢者のオーラルケアを目的とした新規茶葉含有口腔内付着製剤の開発を試みた。

2. 実験方法

2.1. 多糖類の特性評価

多糖類としてアラビアガム、カラギナン、グァーガム、タマリンドガム、ペクチンそれぞれ 10 mg を 1.68 M Na₂HPO₄ 水溶液 1 mL に溶解させ、12 rpm で攪拌 1 min 後の粘度 (RV DV2T, 英弘精機 (株)) を測定した。測定温度 25° C, 80° C にて、測定を行った。

2.2. 多糖類 1% 含有口腔内付着製剤の作製と物性評価

茶葉を家庭用ミキサー (Teafine, Mutow) にて粉碎後、得られた粉末を目開き 75 μm の篩を用いて篩過した。篩過した茶粉末 32% に、吸着溶媒として 1.68 M Na₂HPO₄ 水溶液を粉体重量に対して 40% 加えた後、均一になるように乳鉢乳棒にて混合した。次に多糖類 1% を加え茶粉末表面に多糖類を吸着させた。賦形剤として D (-)-Mannitol, 崩壊剤として L-HPC NBD-020 を 10%, 結合剤として Kollidon® 25 を 2% 添加した。さらに造粒溶媒として 1.68 M Na₂HPO₄ 水溶液を粉体重量に対し 45% 添加し、乳鉢乳棒にて 1 min 混合した。この混合物を 60 mg 量り取り、圧縮試験機 MPC-100 (岡田精工 (株)) にて 0.43 kN で打錠した。この際、杵は直径が 5 mm のものを使用した。次に調製した錠剤を家庭用電子レンジ (NE-EH226, パナソニック (株)) を用いて 500 W でサーモグラフィ (FLIR i7, (株) チノー) を用いて錠剤表面温度が 140° C になるまで加熱し、その後、乾燥機にて 80° C で 24 h 乾燥させた。過去の検討による最適化処方で作製した ODTTs は多糖類を含まない処方とした (Table 1)。

得られた錠剤は、膨化度 (ABS デジマチックキャリパ (CD-20, (株) ミットヨ), 硬度 (ロードセル式錠剤硬度計ポータブルチェッカー, PC30, 岡田精工 (株)), 摩損度 (錠剤摩損度試験器, FRIABILATOR, 富山産業 (株)), 崩壊時間 (OD-mate, 井元製作所), 錠剤表面形状 (Miniscope® TM3030, (株) 日立ハイテクノロジーズ), 付着性 (MCT-2150, AND (株)) を測定した。

2.3 タマリンドガム含有口腔内付着製剤の作製と物性評価

最も高い付着性を示したタマリンドガムにおいて処方割合を変えて検討を行った。茶粉末、崩壊剤、結合剤の重量割合は変えず、タマリンドガムは粉体重量の0.5, 1, 3, 5%とした (Table 2)。作製方法は前項と同様の方法を用いて、評価方法も前項と同様にして行った。

3. 結果

3.1. 多糖類の粘度

付着性は多糖類の粘度に依存すると考え、今回用いた多糖類の粘度を測定した (Fig. 2)。グァーガム、タマリンドガムは 25° C, 80° C 両温度において他の多糖類に比べて粘度が高いことが明らかとなった。この増粘性は糖類・アルコール類の持つ脱水作用により多糖類分子が凝集すること、また糖類・アルコール類が多糖類分子との水素結合により高次のネットワークを形成することに起因すると思われる。

3.2. 多糖類 1% 含有口腔内付着製剤の評価

次に、多糖類 1% 含有した口腔内付着製剤の膨化度、硬度、摩損度、崩壊時間、付着性を評価した (Fig. 3)。膨化度は処方間で違いはなく、どの処方においても 1 mm 程度、十分に膨化していることが明らかとなった。これは湿性錠に MW 照射をすることで、錠剤内部の水蒸気が蒸発し、錠剤内部を押し広げることによって十分な膨化が起きたと考えられる。硬度はすべての処方において 13 N であり、5 mm 径の錠剤として十分な硬度を有した。またその高い硬度から摩損度もすべての処方で 1% 以下であることが明らかとなった。しかしながら、崩壊時間においては、アラビアガムを添加した F2、タマリンドガムを添加した F5 では、30 s 以下という FDA で言われている口腔内崩壊錠の指標をクリアできたが、カラギナン、グァーガム、ペクチンをそれぞれ添加した F3, F4, F6 では 120 s 以上と崩壊時間の遅延がみられた。そこで、錠剤表面形状を観察したところ、F1, F2, F5 では小さな空隙が多数観察されたのに対して、F3, F4, F6 では空隙がほとんど観察されないことが明らかとなった (Fig. 4)。一般に、空隙が多いほど錠剤内部への導水性が高まり、崩壊時間は短縮し、一方で、空隙が少ないと導水性が妨げられ、崩壊時間は延長することが考えられる。したがって、先ほどの崩壊時間の結果と考え合わせると、F1, F2, F5 では空隙が多く、導水性に妨げられなかったことから、崩壊時間が 30 s 以下であったと考えられる。さらに、付着性は F5 が有意に最も高いことが明らかとなった。これは崩壊時間が 30 s 以下で粘度が高値を示すタマリンドガムの溶解により得られた結果であると考えられる。

3.3. タマリンドガム含有口腔内付着製剤の物性評価

これまでの検討により、多糖類の中ではタマリンドガムを添加することで十分な硬度と速やかな崩壊性を有し、なおかつ付着性を獲得した製剤の開発の可能性が示された。そこで、タマリンドガムの処方割合を変えることで、さらなる付着性の向上ができるのではな

いかと考え、検討を行った。タマリンドガム 0.5%, 1%, 3%, 5% 含有した口腔内付着剤の膨化度、硬度、摩損度、崩壊時間、付着性を示す (Fig. 5)。0.5%, 1% では膨化度は 1 mm 程度十分に膨化したが、3%, 5% と含有量が増加するにつれて膨化度は 0.5 mm 程度まで下がった。硬度はすべての含有割合において 13 N 以上で、その高い硬度を有することから、摩損度においてもすべての処方において 1% 以下であることが明らかとなった。崩壊時間においては 0.5%, 1% では 30 s 以下であったものの、タマリンドガムの含有量が増加するにつれて遅延し、5% 含有時では 120 s 以上遅延することが明らかとなった。そこで錠剤表面形状を観察したところ、0.5%, 1% では大きな空隙が観察されたものの、3%, 5% では 0.5%, 1% の時の錠剤表面に比べ空隙は観察されなかった (Fig. 6)。これはタマリンドガムが増加するにつれて増粘作用が増し、ゲル化することで錠剤表面が覆われ、空隙の形成ができなかったと考えられる。この現象により、錠剤内部への導水が妨げられ、崩壊時間が遅延したと考えられる。付着性に関しては、タマリンドガムの含有量が増加するにつれて増加したが、これは粘度が増加したためだと考えられる。

4. おわりに

以上、多糖類のうち、タマリンドガムを 1% 添加することで十分な硬度と速やかな崩壊性を有し、かつ付着性を獲得した剤の開発が可能なが示された。今後は、実際の *in vivo* における口腔内での付着性を確認することと同時に、マウス口腔内細菌感染モデルを用いて、その治療効果を検討したいと考えている。本剤は、今後、高齢者をはじめ、多くの人々の健康享受に貢献できるセルフメディケーションになることが期待される。

参考文献

- 1) H. Tohara, K. Abe, E. Nakayama, K. Ueda. Treating Patients with Dysphagia; Evaluation and Training for Dysphagia. *Ann Jpn Prosthodont Soc.* 5 (2013) 265-271.
- 2) A. Takayanagi, M. Endoh, M. Takafuta, E. Nishizawa T. Tatsuno, N. Sugihara, T. Nomoto, The positive rate of RSST and subjective symptoms in general adult population. *Health Science and Health Care.* 13 (2013) 31-36.
- 3) S. Tanaka, Y. Izumo, H. Kudoh, H. Kudoh, M. Miyamoto, H. Sasaki, Oral health influences general health in older people. *Health Science and Health Care.* 8 (2008) 3-8.
- 4) J. Aida, K. Osaka, Y. Importance of oral health from the Criteria for a Public Health Problem. *Health Science and Health Care.* 14 (2014) 3-12.
- 5) S. Sano, Y. Iwao, S. Kimura, S. Itai, Preparation and evaluation of swelling induced-orally disintegrating tablets by microwave irradiation, *Int. J. Pharm.* 416 (2011) 252-259.
- 6) S. Sano, Y. Iwao, S. Noguchi, S. Kimura, S. Itai, Design and evaluation of microwave-treated orally disintegrating tablets containing polymeric disintegrant and mannitol, *Int. J. Pharm.* 448 (2013) 132-141.

7) S. Sano, Y. Iwao, S. Kimura, S. Noguchi, S. Itai, Impact of active ingredients on the swelling properties of orally disintegrating tablets prepared by microwave treatment, *Int. J. Pharm.* 468 (2014) 234–242.

Table 1. Tablet formulation using polysaccharides.

		% (w/w)					
		F1	F2	F3	F4	F5	F6
Tea powder	Utonrousousuisen	32	32	32	32	32	32
Polysaccharide	Arabic gum	-	1	-	-	-	-
	Carrageenan	-	-	1	-	-	-
	Guar gum	-	-	-	1	-	-
	Tamarind gum	-	-	-	-	1	-
	Pectin	-	-	-	-	-	1
Excipient	D (-)-mannitol	56	55	55	55	55	55
Disintegrant	Low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC NBD-020)	10	10	10	10	10	10
Binder	Polyvinylpyrrolidone (PVP Kollidon® 25)	2	2	2	2	2	2
Total		100	100	100	100	100	100

Table 2. Tablet formulation containing tamarind gum.

		% (w/w)			
		0.5%	1%	3%	5%
Tea powder	Utonrousousuisen	32	32	32	32
Polysaccharide	Tamarind gum	0.5	1	3	5
Excipient	D(-)-mannitol	55.5	55	53	51
Disintegrant	Low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC NBD-020)	10	10	10	10
Binder	Polyvinylpyrrolidone (PVP Kollidon® 25)	2	2	2	2
Total		100	100	100	100

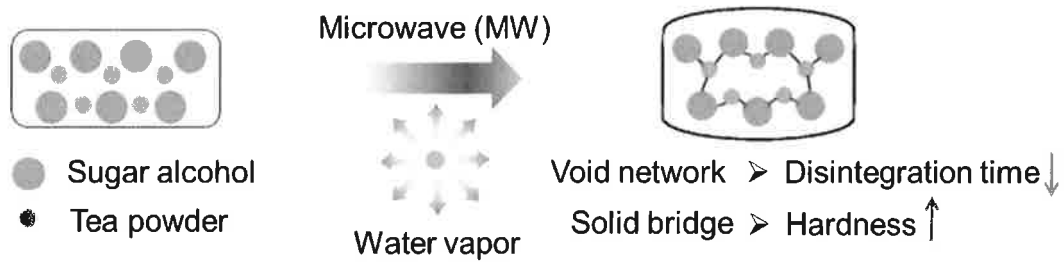


Fig. 1. Illustration of swelling induced by microwave irradiation.

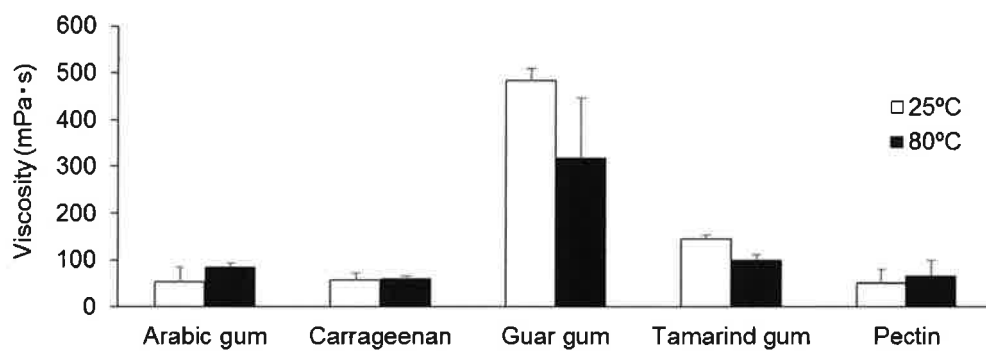


Fig. 2. Viscosity of polysaccharide dissolved in a 1.68 M Na_2HPO_4 solution.
 Each symbol represents the mean \pm S.D. ($n=3$).

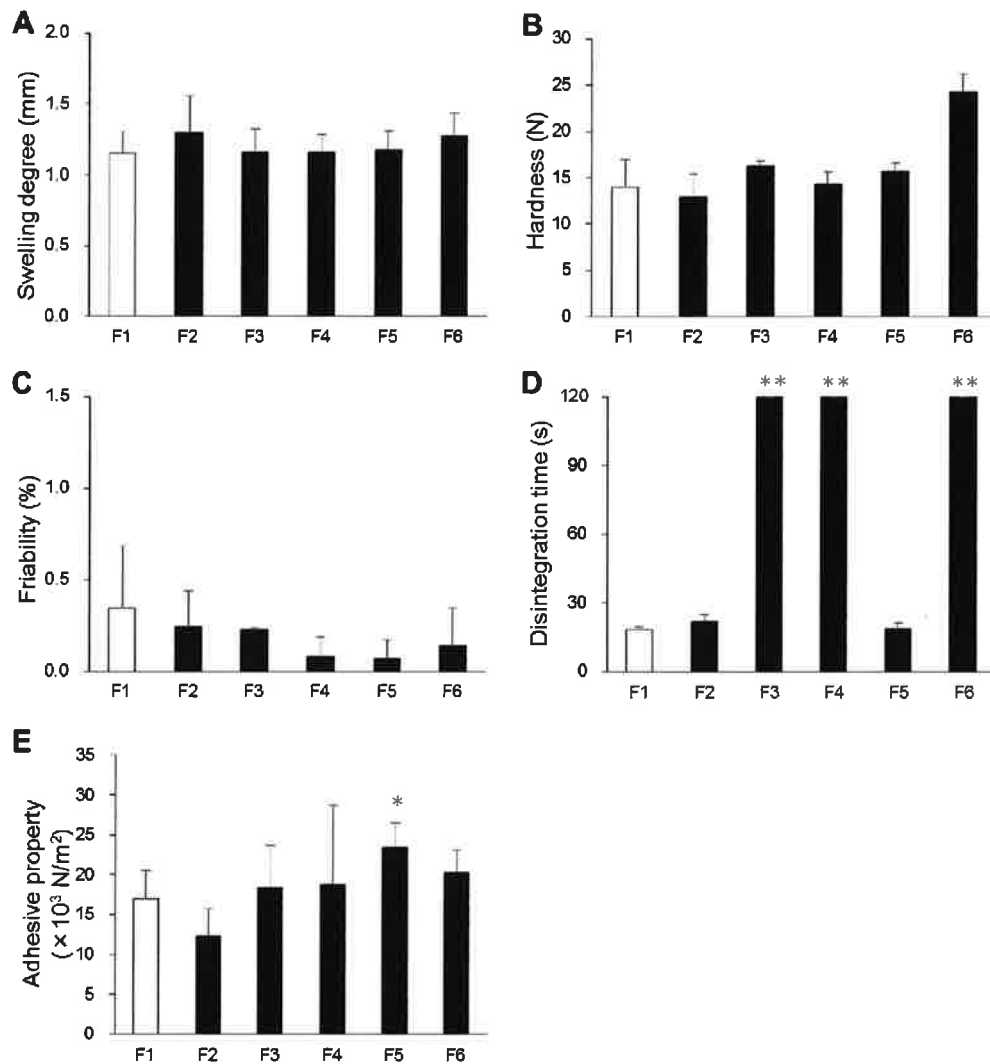


Fig. 3. Tablet properties of orally disintegrating tea tablets manufactured by using polysaccharides. (A) swelling degree, (B) hardness, (C) friability, (D) disintegration time and (E) adhesive property. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ versus the tablets without polysaccharide. Each symbol represents the mean \pm S.D. ($n=3$).

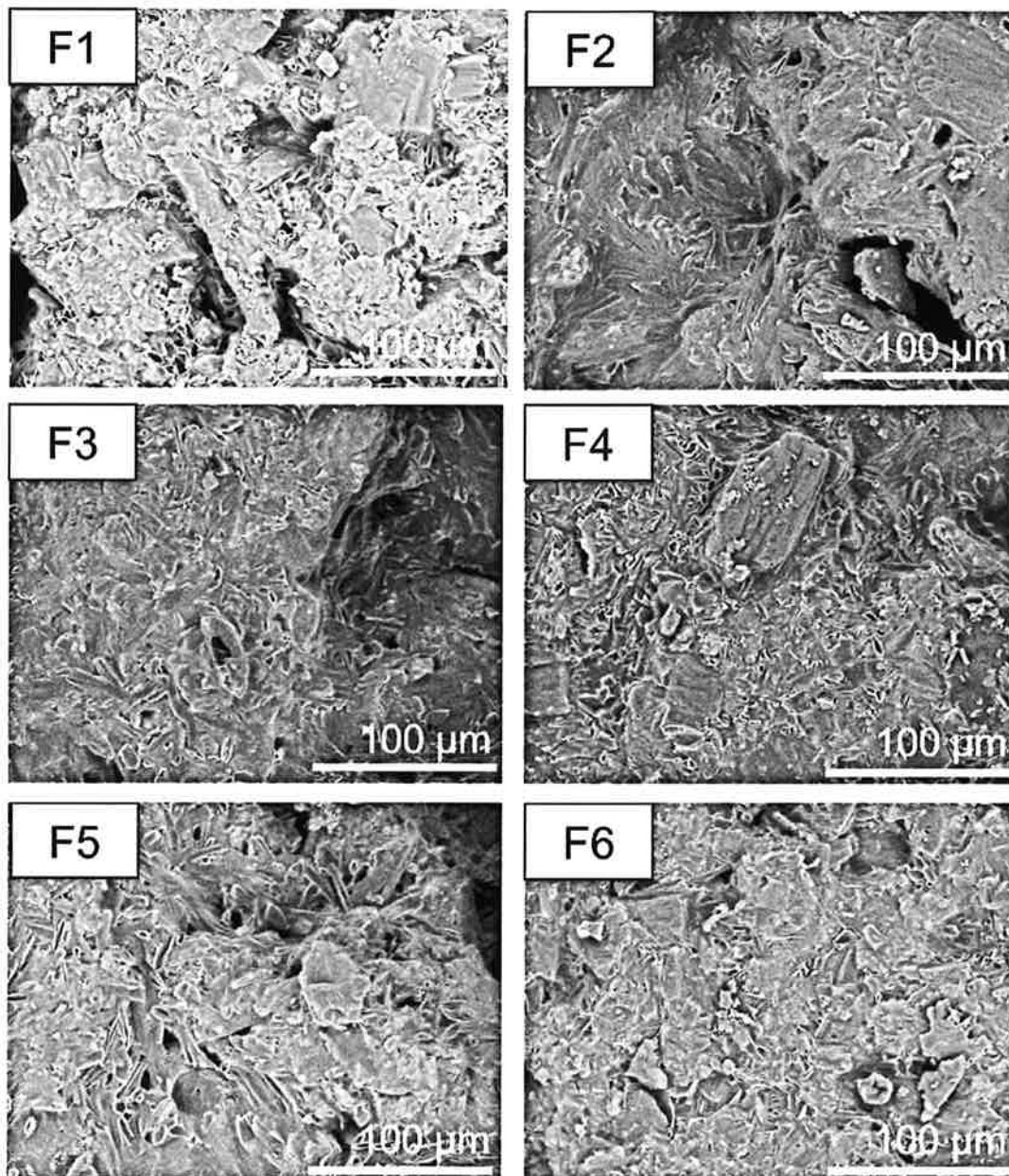


Fig. 4. Scanning electron micrographs of surface of orally disintegrating tea tablets manufactured by using polysaccharides.

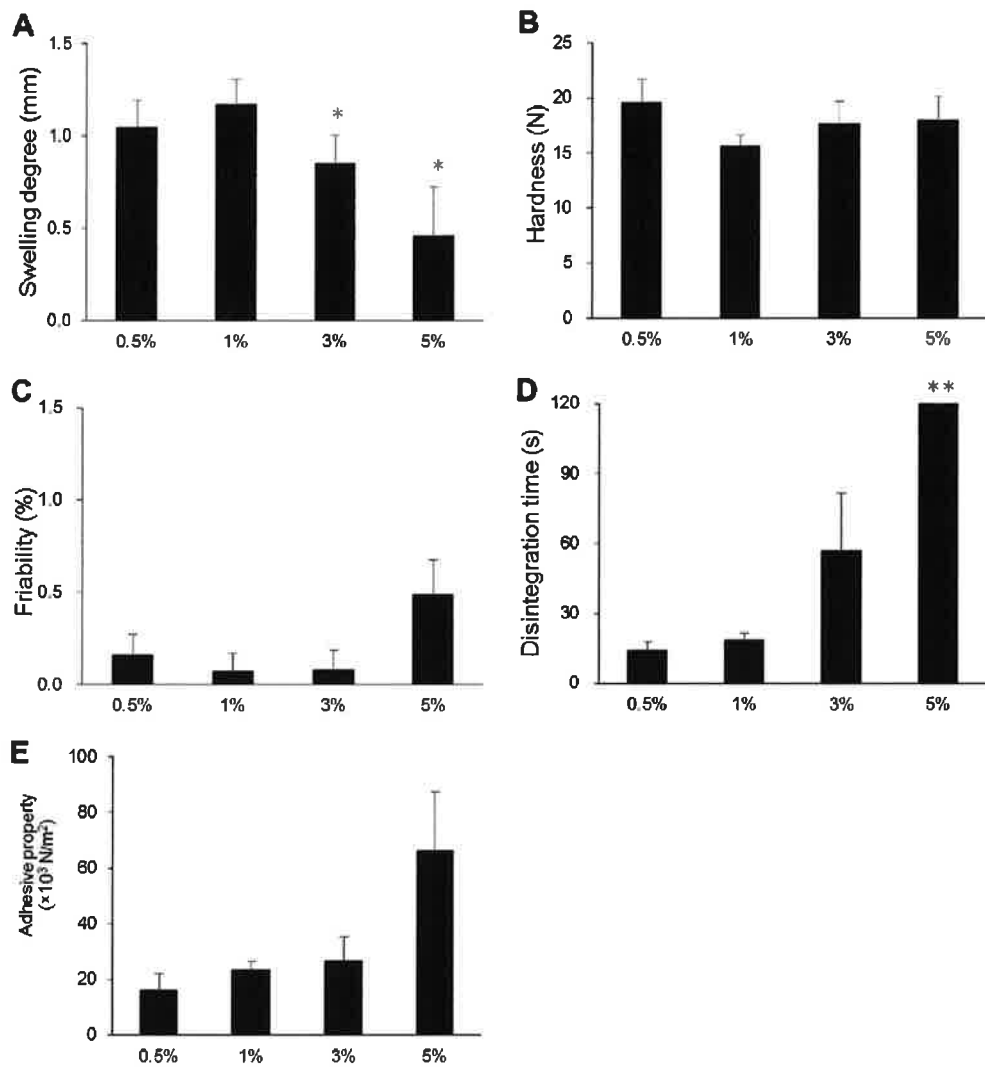


Fig. 5. Tablet properties of orally disintegrating tea tablets manufactured by using tamarind gum. (A) swelling degree, (B) hardness, (C) friability, (D) disintegration time and (E) adhesive property. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ versus the tablets with 0.5% tamarind gum. Each symbol represents the mean \pm S.D. ($n=3$).

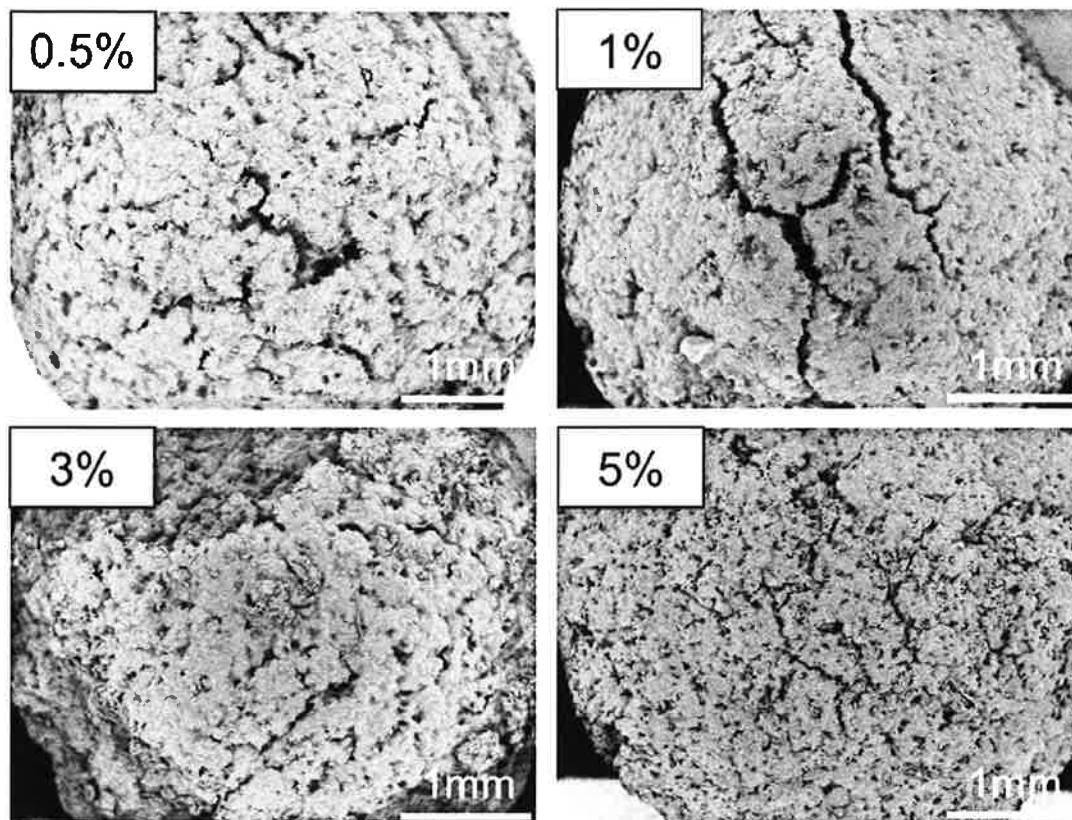


Fig. 6. Scanning electron micrographs of surface of orally disintegrating tea tablets manufactured by using tamarind gum.