

# 医薬品吸収に及ぼす消化管動態に関する研究

## — In vitro 3D 胃排出試験に組み込む口腔内投与モジュールの開発 —

学校名 学校法人佐藤学園 大阪バイオメディカル専門学校

所属学科 バイオ学科3年 ○福家萌乃, 逢坂絢菜, 大前海斗, (担当教員 田川公造)

### 1. 背景と目的

医薬品製剤の口腔内崩壊錠 (以下, OD 錠) は口腔内ですぐに溶けるため, 水なしで服用できる. OD 錠は多く開発されているが, 水なし服用した際の薬の消化管内動態は不明な点が多い.

そこで, 本研究では in vitro 3D 胃排出試験 (2019年に開発済み) <sup>1)</sup> に組み込む口腔内投与モジュールを新たに開発した. モデル製剤として市販ラムネを用いて, 口腔内の崩壊/溶解過程を明らかにし, 生体内挙動を反映する試験条件を設定することにより, 医薬品の OD 錠の処方設計におけるコストや期間の効率化を図る.

### 2. 使用材料と方法

口腔模型, 点滴装置, 漏斗, 舌模型などを組合せた装置を作製した (図 1). グルコース粉末 100 mg を主成分として, OD 錠用コプロセス賦形剤 200 mg, 滑沢剤シヨ糖脂肪酸エステル 8 mg を混合し, プレス機 (1 トン) を用いてグルコース OD 錠 (直径 10 mm) を試作した. 装置妥当性の調査として, グルコース定量キット (グルコース CII テストワコー) を使用し, 吸光度法にてグルコース OD 錠溶解液の容量測定とグルコース濃度測定を行い, 回収率を求めた. また, 並行してグルコース定量キットの性能評価も実施した.

市販ラムネは「クッピーラムネ」(カクダイ), 「ラムネいろいろ」(カスガイ), 「ブドウ糖ラムネ」(千歳精糖) の 3 種類を採用し, それぞれの形状 (重量, 直径, 厚さ) を調査した.

各種ラムネにおける in vivo 崩壊時間を水なしかつ嚙まない条件にて測定した. その後, in vitro 崩壊時間の舌圧による変化を調査し, in vivo 崩壊時間と比較した. なお, 口腔内投与条件は溶媒として人

工唾液を用い, 流速 1~2 mL/分, 圧力は 1 秒間隔でかけ, 室温 25°C で行った.

#### (A) 口腔内投与モジュール (全体写真)



#### (B) 口腔内模型 (拡大写真)



図 1 口腔内投与モジュール

① 点滴装置, ② 口腔模型, ③ 舌模型, ④ 漏斗, ⑤ ラムネ

■Moeno Fuke, Junna Osaka, Kaito Omac  
Kozo Tagawa  
■k-tagawa@obm.ac.jp

### 3. 結果

装置妥当性としては、容量測定ならびに濃度測定  
の両方で回収率 80 %以上をクリアしており、グル  
コース定量キットの真度および精度は変動係数  
25 %以内であった。

In vivo ラムネ崩壊時間は「クッピーラムネ」で平  
均 19 秒、「ブドウ糖ラムネ」で平均 58 秒、「ラムネ  
いろいろ」で平均 57 秒という結果になった。

また、in vitro における圧力なしでの崩壊時間と  
圧力ありでの崩壊時間とでは、圧力ありの方が速く  
崩壊した。各種ラムネにおける in vivo 崩壊時間に  
類似した時の圧力は「クッピーラムネ」と「ラムネ  
いろいろ」で 10 kPa 以上、「ブドウ糖ラムネ」で 30  
kPa 以上となった (表 1)。

この結果を基に、圧力を最適化してグルコース製  
ラムネ 2 種について装置投与を行い、回収したラム  
ネ溶液をグルコース定量キットにて回収率を求め  
ると、「ブドウ糖ラムネ」は平均 83.2%、「ラムネい  
ろいろ」は平均 87.5 %となった (表 2)。

表 1 In vitro 崩壊時間 (秒)

n=3平均(秒)	0kPa	10kPa	15kPa	20kPa	25kPa	30kPa
クッピー	137.6	18.6	10.6	14.9	14.1	13.6
ブドウ糖	1534.9	188.2	162.8	143.6	108.7	92.5
いろいろ	1444.2	33	35.1	33.9	33.6	36.8

表 2 グルコース回収率 (%)

回収率%	1	2	3	MEAN	S.D.	CV%
ブドウ糖40kPa	79.0	83.0	87.7	83.2	4.3	5.2
いろいろ25kPa	84.7	87.5	90.3	87.5	2.8	3.3

### 4. 考察と今後の展望

ラムネの崩壊挙動は、圧力を増やすほど崩壊時間  
が短くなった。ラムネの硬さや組成によっては、圧  
力よりも流速に依存していた。また、in vivo 崩壊時  
間との近似値が得られた圧力条件における回収率  
が 80 %以上となったことから、このモジュールで  
の口腔内再現性はあると考えられる。

今後は、in vitro 3D 胃排出試験への組み込み導入  
を行う他、アムロジピン OD 錠を用いた装置投与実  
験を行い、崩壊/溶解挙動を観察し、定量的な解析  
を行う (日本薬物動態学会第 37 回年会, ポスター  
発表予定, 横浜, 2022 年 11 月 8 日)。

### 5. 謝辞

研究に際し、弊社オープンキャンパスに参加して  
ラムネ in vivo 崩壊試験のデータを提供していただ  
いた体験者の方々、実験の作業やアイデア出しをお  
手伝いいただいたバイオ学科機能性評価コース 2  
年生の IVIVC サポートメンバー、そして適切なア  
ドバイスやご支援をいただいた田川先生をはじめ  
とする教員の皆様に感謝を述べる。

#### 〈参考文献〉

- 1) Kozo Tagawa et al., Development of  
Dissolution Evaluation System for Drug  
Absorption (II): Improvement of In Vitro 3D  
Gastric Emptying Model and Dissolution  
Evaluation System in Human  
Gastrointestinal Tract, 36th Annual Meeting  
of Japanese Society for the Study of  
Xenobiotics (JSSX), Takasaki (2021)

#### 〈キーワード〉

口腔内崩壊錠 (OD 錠), 吸光度法, in vivo 崩壊,  
in vitro 崩壊, In vitro 3D 胃排出試験, IVIVC