

消化管送達錠 “B-ReC”、 口腔内滞留顆粒 “B-MoG”

備前化成(株) まる いさふみ わかまつ じゅんいちろう うりゅう けいすけ
丸 勇史、若松 淳一郎、瓜生 圭介

はじめに

人類は、摂取する食品の固さや消化性、吸収のタイミングなど食品の物性や反応性に合わせて消化管を進化させてきた。一方、近年急速に発展した機能成分の高度濃縮食品、いわゆるサプリメントは、一般の食品と形態が異なるためにヒトの消化・吸収機構に合わせた製剤特性を付与させるべきである。特に、日々開発される機能性素材に合わせた消化管内のデリバリー性や滞留性など素

材機能に合わせた製剤開発が不可欠である。備前化成においても食品機能を最大限に発揮できるよう製剤技術の開発に注力しており、本誌では消化管内デリバリー製剤「B-ReC(Bizen Release-time Control)錠」(図1)および口腔内滞留顆粒化技術「B-MoG(Bizen Mouth-remaining Granulation)」を紹介する。

1. B-ReC錠とは

医薬品では薬理機能と製剤機能を考慮した薬剤学に基づく合理的な製剤設計が行われているが、食品分野では機能成分に関心が高く、体内への吸収についてはなりゆきの場合が多い。例えば、水溶性ビタミンを1日に1回、サプリメントとして摂取した場合、血中濃度が一時的に高まり、その多くが尿中に排出されてしまうことがある。それを防止するために製剤機能によって体内利用率を上げることが望ましい。このように健康増進機能を発揮するためには、機能成分を消化管の適切な場所、適切な時間で溶出可能な機能性製剤の開発が重要であると考えた。そこで私たちは、消化管内デリバリー・徐放システム「B-ReC錠」を開発した¹⁾。B-ReC錠は、機能成分と多糖を配合して打錠化し、耐酸性基剤でコーティングした錠剤である(図2)。一般的に錠剤への多糖の配合は、錠剤強度および表面強度が低下してしまうが、私たちが開発した配合ではそれを克服しており、製剤化する上でのリスクが非常に低いのが特徴である。この錠剤は、胃では溶けず小腸に直接機能成分を届けることがで

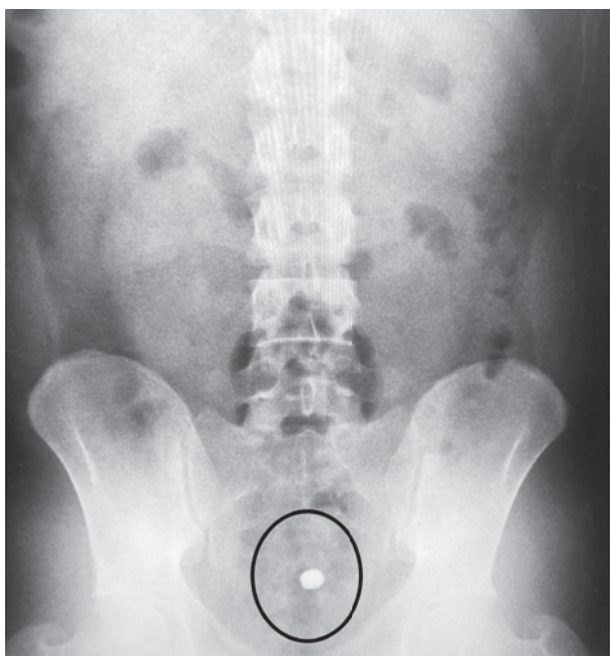


図1 B-ReC錠の体内動態X線撮影(回腸)

回腸送達型B-ReC錠を摂取した6時間後の腹部X線写真。回腸まで届いていることを確認した。

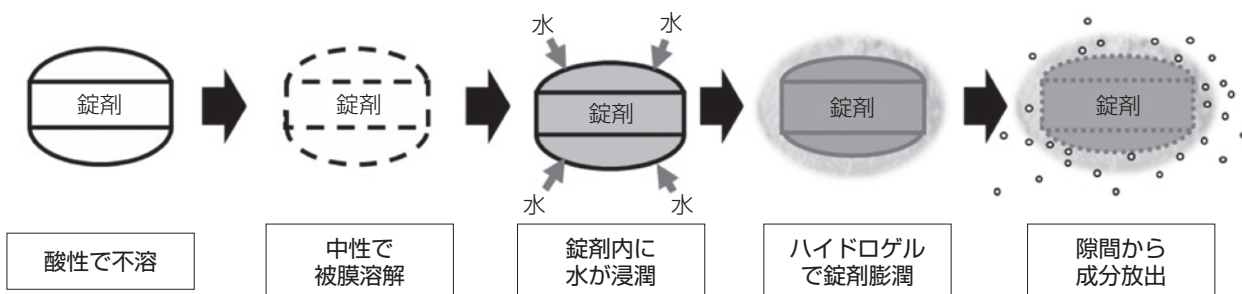


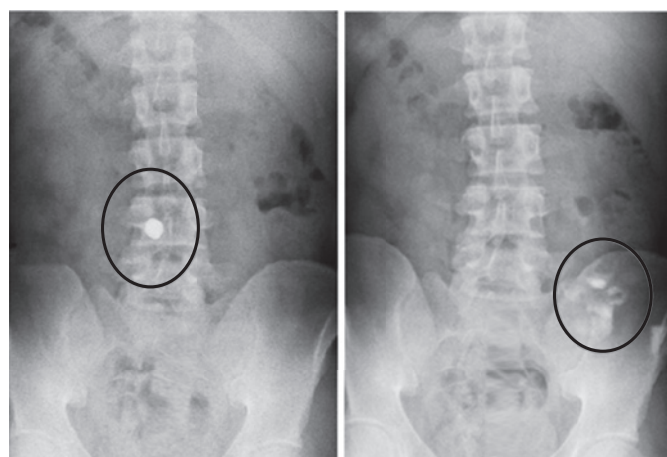
図2 B-ReC錠の溶出制御メカニズム

酸性水溶液の中では崩壊せず、中性になると多糖がゲル化し、錠剤構造を押し広げながらハイドロゲルが錠剤全体で構成され隙間から成分がゆっくり放出される。

きる。小腸に達したB-ReC錠は、多糖の配合量を調整することで小腸上部(空腸)および小腸下部(回腸)に届けることができ、大腸へのデリバリーも可能である。また、B-ReC錠は無味であるが、錠剤の表面(最外層)への味付けやカラーコーティングも可能である。製造価格においても、一般のフィルムコーティング錠とほぼ同程度であり、商品化の妨げになる要因はほとんどない。

1) ヒト体内におけるB-ReC錠のデリバリー機能

B-ReC錠が実際にヒトの体内でデリバリー性があることを検証するため、バリウムを含んだB-ReC錠を男性被験者に摂取していただき、腹部X線撮影を行った。その結果、一般錠剤は90分以内に胃から十二指腸にかけて完全に崩壊したが、空腸崩壊型B-ReCでは、摂取3時間後の空腸では崩壊せず4時間(小腸中部)で崩壊した(図3)。また、回腸崩壊型B-ReC錠では、回腸まで届いていることを確認した(図1)。このようにB-ReC錠は、設計通りに機能成分を消化管の目的部位にデリバリーできる製剤であることが証明された。



摂取3時間後 (小腸上部に存在) 摂取4時間後 (小腸中部で崩壊)

図3 B-ReC錠の体内動態X線撮影(空腸)
空腸送達型B-ReC錠摂取後の腹部X線写真。

2) B-ReC錠による水溶性ビタミンの体内利用率向上

水溶性ビタミンをサプリメントで摂取した場合の体内利用率について、ビタミンC(VC)を含んだB-ReC錠を用いて小腸内持続溶出によるVCの尿中排泄量を基に検証した。その結果、VCを含むB-ReC錠は、一般錠に比べてVCの尿中排泄量が少なくなり、摂取後24時間のVC総排泄量は一般錠の約2分の1に減少した(図4)。本結果は、腸管内においてB-ReC錠のVC溶出が制御さ

れ、血中の急激なVC量の上昇が抑えられたことで尿中へ排泄が抑制されたと考えられる。すなわちB-ReC錠は、一般錠に比べてより多くのVCを体内に留めることができ、体内利用率の向上が示唆された。

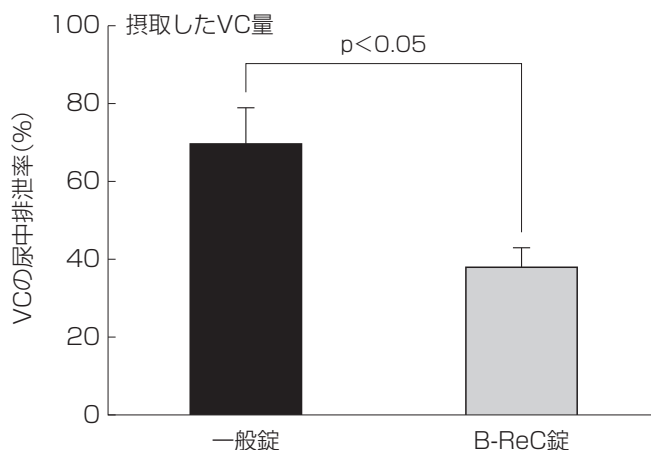


図4 尿中のVC総排泄量

VCを配合した通常のVC錠剤とB-ReC錠を摂取後、24時間で尿中排泄された総VC量(n = 7人/群)。

3) B-ReC錠の用途

B-ReC錠は、消化管内デリバリーや溶出制御を可能にすることで「胃酸の影響を受けることなく小腸に送達(酵素剤、ペプチド、デセン酸)」「戻り臭が発生しないよう機能成分を小腸に送達(ニンニク)」「腸管免疫を司る回腸に送達(死菌体、グルカン)」「大腸に届きにくい成分を大腸に送達(単糖、アミノ酸、脂肪酸、腸内細菌活性化成分)」「生菌を大腸に送達(乳酸菌、ビフィズス菌)」「腸内細菌で代謝されて活性を示す機能成分を大腸に送達(イソフラボン、ポリアミン)」「時間をかけて小腸全体でゆっくり溶出(水溶性ビタミン、グルコース)」など、これまでなりゆきであった機能成分のデリバリー性や溶出をコントロールことができ、食品機能性を最大限に発揮する製剤である。

ビーモグ 2. B-MoG顆粒とは

口は、全身機能の維持やQOLに深く関わっている器官であり、特に歯、歯茎の健康は、老後の食事のみならずメンタルヘルスにも影響を及ぼす。近年、キシリトールをはじめ、さまざまな口腔ケア用素材が開発されているが、その多くが口腔内に滞留することで機能を発揮する。しかし、口腔内では唾液が1日に1~1.5Lも分泌し、せっかくの機能成分も速やかに胃へ洗い流されてしまう。そのような自浄作用を回避するために口腔内徐放

が期待できるチュアブル錠や飴、ガムなどが使用されてきたが、ほとんどが10分以内に口腔内から消失してしまう。そこで私たちは、咀嚼型製剤ではなく無意識のうちに頬の粘膜や舌に機能成分が付着し、口腔内で長時間滞留するB-MoG顆粒を開発した²⁾。B-MoG顆粒は、機能成分を徐放剤でコーティングした粒子と高い粘膜親和性を有する高分子基剤を混合顆粒化したコンポジット粒子である(図5)。当該顆粒は、口腔内の唾液によって内容成分が放出され、まず高分子基剤が口腔内粘膜上の唾液層に溶け込み、粘性が上がった唾液層に機能成分が溶け込むことで持続と徐放機能を発揮する。本来、5分程度しか口腔内に滞留しない機能成分でもB-MoG

顆粒では30分以上の滞留が可能となる(図6)。さらに、B-MoG顆粒はさまざまな粒子径に加工することが可能であるため、顆粒剤としてはもちろんのこと、チュアブル錠をはじめガムや飴、一般食品にも配合が可能である。

1) B-MoG顆粒配合サプリメントの効果

B-MoG顆粒の機能を検証するため、カテキン入りB-MoG顆粒を配合したチュアブル錠と通常のカテキン配合チュアブル錠を咀嚼したところ、B-MoG顆粒配合錠が有意にカテキン効果を持続した。さらに、同カテキン顆粒を用いてマスク着用時の口臭抑制試験を実施したと

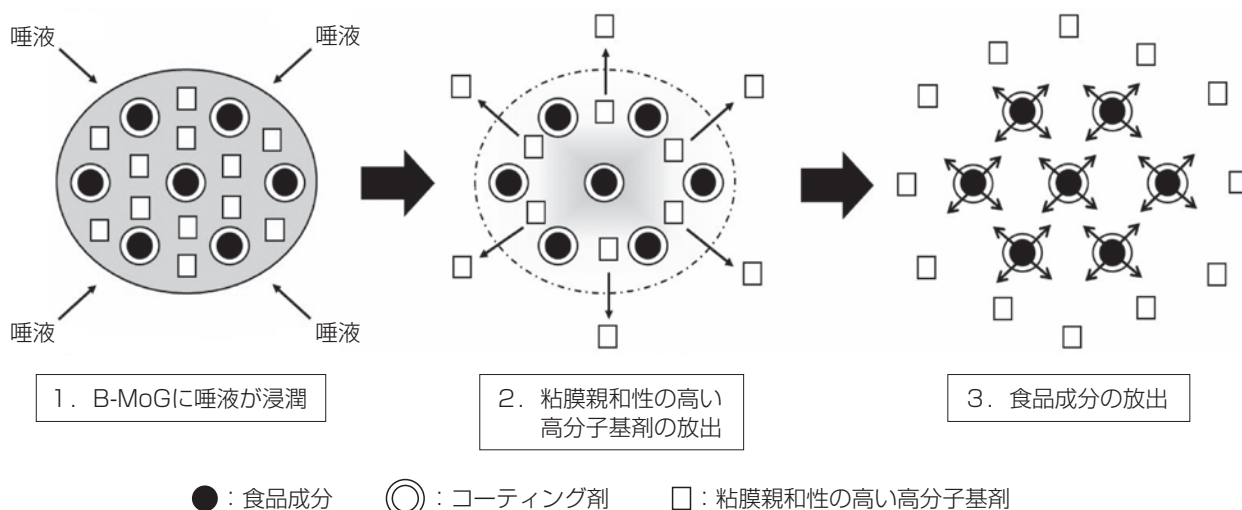


図5 B-MoG顆粒の構造とメカニズム

B-MoG顆粒は、口腔内唾液の浸潤によって高分子基剤が溶解し粘膜上の唾液の粘性を増加させる。その後、唾液層に食品成分が溶解し徐放される。

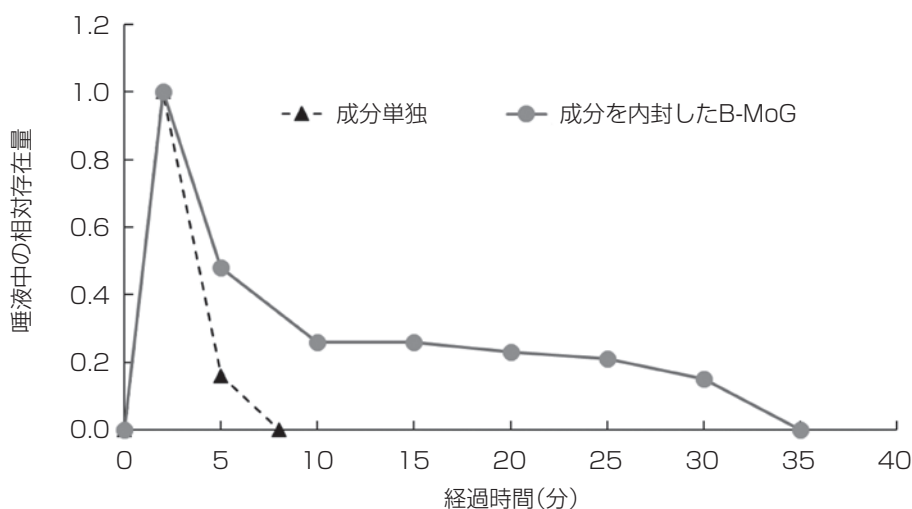


図6 B-MoG顆粒成分の口腔内維持曲線

唾液中の成分を定量分析し、投与後2分の値に対する相対量をプロットした。

ころ、カテキンB-MoG顆粒摂取群で有意な口臭抑制効果を示した(図7)。このようにB-MoG顆粒は、口腔ケア素材の機能を長時間口腔内に滞留させることにより、素材が持つ機能性をさらに向上することを実証した。

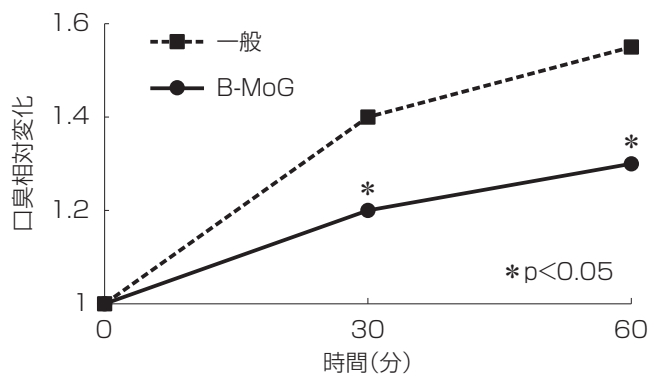


図7 マスク着用下での口臭の変化

カテキンを配合したB-MoG顆粒と一般のカテキン顆粒を摂取した後マスクを着用し、各時間における口臭を口臭測定器で測定した。B-MoG摂取群において30分後、60分後で口臭の有意な低下が認められた。

2) 口腔ケアから呈味改善・向上まで

「抗菌効果を有する食品として、プロポリス、ラクトフェリン、乳酸菌(L8020乳酸菌³⁾)」「歯肉の炎症を抑えるCoQ10、クルクミン」「消臭効果がある緑茶エキス、ポリフェノール含有植物抽出物」「抗う蝕性成分のキシリトール」など、あらゆる成分のB-MoG化が可能である。また、ハイドロキシアパタイトによる歯の再石灰化やグリチルリチン酸ナトリウムや銅クロロフィリンナト

リウムなど、炎症予防や口臭抑制など医薬部外品としての用途も可能である。また、甘味料の持続性向上やタンニン・カテキンなどの渋みの抑制なども可能である。このようにB-MoG化技術は、口腔内で起こる多くのイベントに貢献できる製剤技術である。

おわりに

私たちは、機能性素材のみならず、これら機能性を最大限に高める製剤技術「Bizen Technology」の開発に注力している。今回、B-ReC錠とB-MoG顆粒について紹介したが、さらに新たな製剤開発に着手している。これら製剤技術の発展は、食品素材が持つ機能とのシナジー効果でサプリメントの機能価値を高め、ひいては消費者の健康につながるものと考えている。食品機能を高める製剤技術は、あまり表舞台に出ないものの健康維持に貢献する重要な要素であると考えている。

《《《《 参考文献 》》》》

- 1) 佐藤加奈恵, 久川和歌那, 飯塚 孝, 丸 勇史: フードスタイル21, 23, 27-29(2019)
- 2) 若松淳一郎, 渡部 眸, 平野裕登, 松本美智子, 瓜生圭介, 丸 勇史: フードスタイル 21, 24, 24-26(2020)
- 3) 二川浩樹: 歯科口腔抗菌学, メディア(株)



まる・いさふみ / Isafumi Maru
備前化成(株) 執行役員 研究開発本部長
1988年 高知大学大学院農学研究科 農芸化学専攻 修士課程 修了、2001年 京都大学博士(農学)、2018年 備前化成(株)入社

著書・論文:

- ①食品機能を最大に発揮する製剤を目指した「B-ReC(ビーレック)錠」, フードスタイル21, 23, 27-29(2019)
- ②習慣的飲酒者に対するカキの肝機能改善効果, フードスタイル21, 23, 65-67(2019)
- ③第6章ブルーベリー葉エキスのドライアイ改善効果, 運動機能・認知機能改善食品の開発, シーエムシー出版, p.352(2020)
- ④The effect of *Eleutherococcus senticosus* on metabolism-associated protein expression in 3T3-L1 and C2C12 cells, *Phys Act Nutr*, 24(3), 13-18(2020)



わかまつ・じゅんいちろう / Junichiro Wakamatsu
備前化成(株) 研究開発本部 製剤開発課長
2006年 九州大学大学院農学研究院 資源生物科学部門 修士課程 修了、2018年 ミュン

ヘン工科大学博士(Dr. rer. nat.)、2020年 備前化成(株)入社
著書・論文:

- ①Antioxidative Maillard Reaction Products Generated in Processed Aged Garlic Extract, *J Agric Food Chem*, 67(8), 2190-2200(2019)
- ②Taste-Active Maillard Reaction Products in Roasted Garlic (*Allium sativum*), *J Agric Food Chem*, 64(29), 5845-5854(2016)

うりゅう・けいすけ / Keisuke Uryu
備前化成(株) 研究開発本部 次長