

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」

備前化成(株)

佐藤 加奈恵、久川 和歌那、飯塚 孝弘、丸 勇史

はじめに

機能性表示食品制度が2015年4月に施行され、併せて食品表示法の施行や食品分野における特許審査基準の変更など、サプリメントを含む機能性食品分野は大きな転換期を迎えた。国民においてもその関心度は高く、食品製造業者は確かな機能性食品を提供する義務がある。一方で、サプリメントの機能成分の有効性や含量担保、錠剤やカプセル剤からの機能成分の溶出や吸収性の証明は各食品業者に委ねられている現状がある。こうした溶出性や吸収性は、その製剤機能によってコントロールされていることが多い。医薬品では薬理機能と製剤機能をよく考慮した合理的な製剤設計が行われているが、食品では機能成分に关心が高く、体内への吸収についてはそれほど关心が高くない

SUMMARY

特定のコーティング剤とゲル化剤の組合せにより、日本薬局方崩壊試験液第1液(pH 1.2)で4時間以上の耐性を有し、崩壊試験液第2液(pH 6.8)で0.5~12時間の徐放性を有するB-ReC錠(Bizen Release-time Controlled Tablet)を開発した。これはヒトの消化管内の滞留時間に合わせたもので、機能成分を小腸上部(空腸)、小腸下部(回腸)及び大腸にデリバリーすることが期待できる。例えば、ビタミンやミネラルの効率的な吸収、乳酸菌や酵素の胃酸からの保護、腸管免疫の活性化、腸内細菌叢の改善など新たな機能性が期待されている。

私たちは、このような食品機能を最大に発揮する製剤を目指した「B-ReC錠」の開発を進めており、健康寿命の延長に貢献していきたい。

現状がある。例えば、水溶性ビタミン等の栄養素を1日に1回、サプリメントとして摂取した場合、血中の栄養素濃度が一時的に高まり、栄養素の多くが尿中に排出されてしまうことがある。そのため製剤技術によって徐

放的に溶出することにより、体内利用率を上げることが望ましいと考えている(図1)。

私たちは、食品機能成分が健康増進機能を発揮するためには、消化管の適切な場所や適切な時間で溶出される「食品デリバリーシステム」の開発が重要であると考えている。さらに機能成分によってデリバリーされる消化管の部位や徐放時間を最適化できるオーダーメイド型製剤が最も理想である。当社では、これらの課題解決を目的に新たな消化管内デリバリー・徐放システムB-ReC錠(Bizen Release-time Controlled Tablet)を開発したので紹介する。

1. 溶出時間をコントロールするB-ReC錠

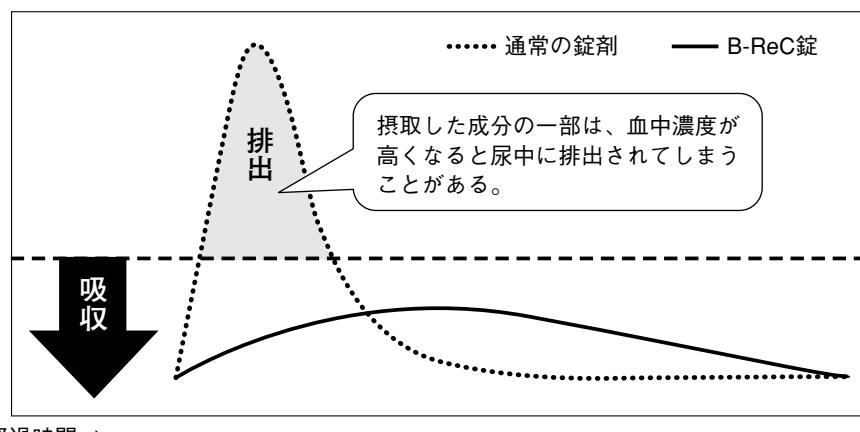


図1 サプリメント等で摂取した栄養素の尿中排出の概念図
水溶性ビタミン等の栄養素をサプリメント等で摂取した場合、摂取した栄養素の多くが尿に排出されてしまうことがある(破線)。消化管内で徐放的に溶出することにより、尿中排出を抑え利用率を上げる概念図(実線)。

溶出時間をコントロールする製剤として、胃では溶けず腸に届いてから

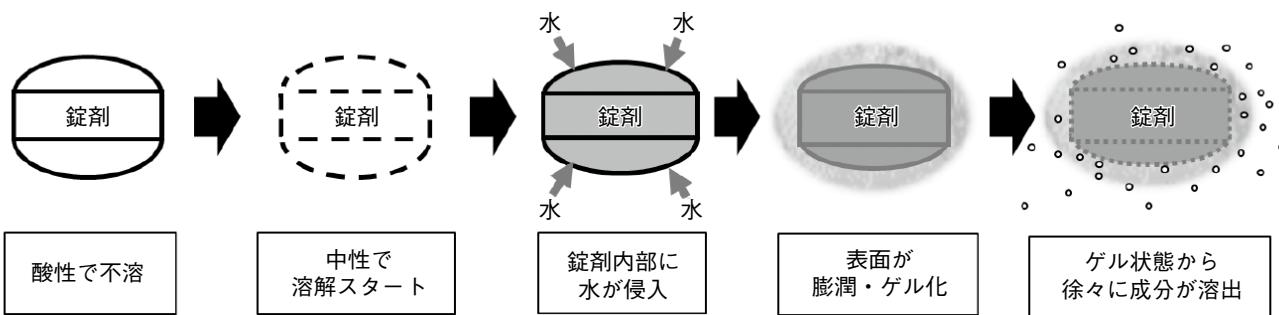


図2 B-ReC錠の仕組み

酸性水溶液の中では崩壊せず、中性になると錠剤表面のゲル化剤が膨潤することにより機能成分の溶出を制御する。

溶解する腸溶製剤があるが、小腸以降の溶出はコントロールされているわけではない。一般的にヒトの消化管の通過時間は、胃で30分から4時間と広い幅がある一方で、小腸では4時間±1時間と比較的通過時間が安定していると言われている。大腸では、12時間から36時間と通過時間の幅がある。従って、胃液に対する耐酸性を錠剤に付与すれば、小腸での溶出時間をコントロールすることにより、小腸上部(空腸)及び小腸下部(回腸)にて錠剤成分を溶出することが可能になる。そこで、種々のコーティング剤や賦形剤を変えて試行錯誤した結果、特定のコーティング剤とゲル化剤の組合せにより、日本薬局方崩壊試験液第1液(pH 1.2)で4時間以上の耐性を有し、崩壊試験液第2液(pH 6.8)で溶出時間をコントロールすることができる錠剤が完成した(図2)。本技術は、溶出時間を自在にコントロールできる錠剤としてBizen Release-time Controlled Tablet “B-ReC錠”(ビーレック錠)と命名し、特許及び商標を出願した。B-ReC錠は、耐酸性コーティングの効果により崩壊試験液第1液では全く溶解せず、第2液中では分厚いゲル状の被膜を形成し錠剤成分の溶出を抑制することができる(図3)。その制御できる時間は、配合する賦形剤の種類や量をコントロールすることにより30分から12時間以上の溶出制御が可能となった(図4)。さらに、消化管液の再現環境である

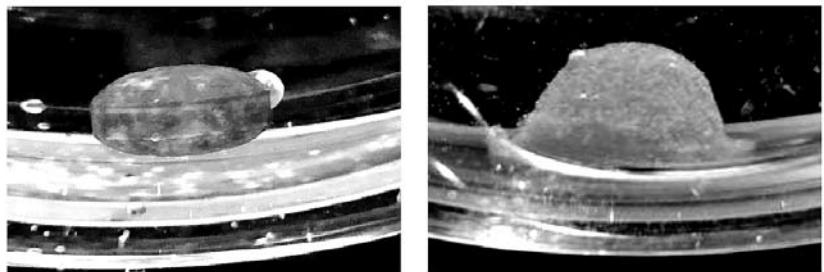


図3 液溶液中のB-ReC錠

B-ReC錠を日本薬局方崩壊試験液第1液に浸漬して2時間後(左)と、更に崩壊試験液第2液に移し変えて2時間後(右)の写真。B-ReC錠は、崩壊試験液第1液では全く溶解せず(左)、第2液中では分厚いゲル状の被膜を形成(右)し、錠剤成分の溶出を抑制することができる。

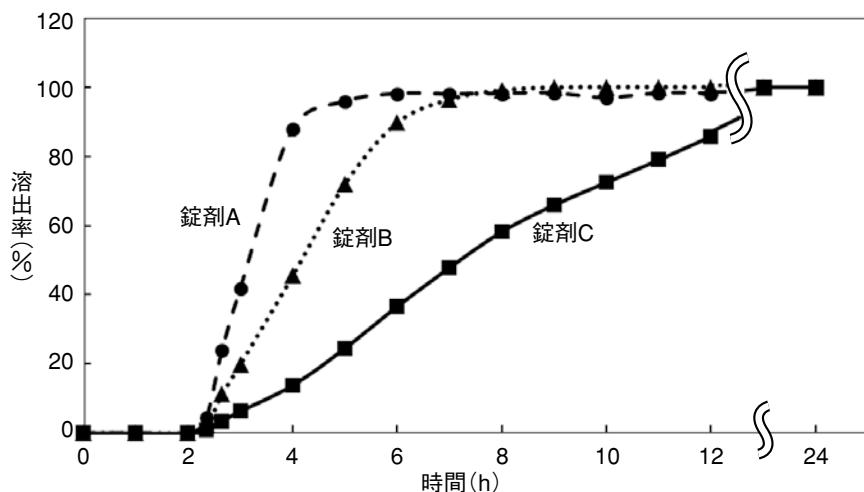


図4 B-ReC錠の溶出パターン

B-ReC錠を日本薬局方崩壊試験液第1液に浸漬し、2時間後に崩壊試験液第2液に移した時の溶出パターン。第1液では全く溶出せず、第2液では4時間後(錠剤A:●)、6時間後(錠剤B:▲)及び12時間後(錠剤C:■)で90%以上の錠剤成分を溶出する典型的な溶出パターンを示した。

FaSSGF(胃液)やFeSSIF(摂食時小腸液)においても日本薬局方崩壊試験液と同等の結果が得られたことから、ヒトの生体内でも再現できる可能性を示唆している。また、B-ReC錠自体は無味であるが、錠剤の表面(最外層)に味付けやカラーコーティングすることも可能であり一般の錠剤と同様の

加工が可能である。製造価格においても、一般的のフィルムコーティング錠とほぼ同等であり、商品化の妨げになる要因はほとんどない。

2. B-ReC錠の用途

B-ReC錠は、37°Cの崩壊試験液第1液(pH 1.2)中で4時間以上崩壊する

ことなく、崩壊試験液第2液(pH 6.8)に移した直後から溶出が開始する特徴がある。その溶出曲線は、第2液に移してから2時間以内に90%以上溶出する錠剤A(図4. (●))、2時間で50%溶出し4時間後に90%溶出する錠剤B(▲)、4時間で40%溶出し10時間後に90%以上溶出する錠剤C(■)を構築することが可能である。これを消化管内の食物の消化時間と合わせると、錠剤Aは小腸上部(空腸)で錠剤成分の90%以上が溶出、錠剤Bは50%が小腸下部(回腸)で溶出、錠剤Cは50%が大腸で溶出することとなる。実際の消化管での溶出は、ヒト試験によって実証する予定であるが、これまでにはない消化管内デリバリーシステムが実現する可能性は大きい。

3. B-ReC錠の応用

消化管内デリバリーが可能になった場合、これまでの機能性成分の機能を更に発揮する可能性を示唆している。例えば錠剤Aは、胃酸の影響を受けることなく小腸上部で大半の錠剤成分を溶出することから、酸で変性や分解しやすいラクトフェリンや酵素類(タンパク質)、デセン酸(ローヤルゼリー)等が適していると考えられる。また、胃からの戻り臭を防ぐために小腸に届けることも可能で、ニンニク製剤も効果的である。錠剤Bは、徐放による栄養素の吸収向上と腸管免疫に係る成分が適している。徐放による吸収向上には、図1に示した尿中に速やかに排泄されるような栄養素や機能成分が対象となる。さらには、グルコースのB-ReC錠は、グルコースを長時間にわたって徐放するため、血糖値スパイクが起こらない。そのため、高血糖者やダイエットを試みている方、スポーツ時の低血糖症の予防にも適していると考えられる。ミネラルB-ReC錠は、熱中症予防にも効果的であると考えられる。

一方、小腸下部(回腸)にはパイエル板が多く存在し、腸管免疫を担っ

ている臓器でもある。従って、乳酸菌(死菌)や β -グルカン、花粉、非変性II型コラーゲン等、腸管免疫に直接働きかける素材は適しているかもしれない。また、錠剤Cは、腸内細菌叢に直接働きかけることが可能となる。すなわち、生きた乳酸菌を直接届けたり、善玉菌を増殖させる栄養素を届けることも可能となる。また、イソフラボンは、腸内細菌によってエクオールに変換されるといわれているため、ダイレクトに腸内細菌の代謝を利用することもできる。大腸の蠕動運動に関連する短鎖脂肪酸を直接届けることで便通改善効果も期待できるかもしれない。

おわりに

水溶性ビタミンの多くが尿中に排出されてしまうので、徐放的に溶出することにより体内利用率を上げたい、胃酸に弱いタンパク質や酵素類、生きた乳酸菌を酸から守りたい、腸管免疫を活性化する成分をパイエル板の多い部位に届けたい、腸内細菌叢の善玉菌を活発にしたい等、サプリメントの機能成分を有効、且つ効率的に機能発現するために製剤技術は重要な役割を果たす。私たちはこのような製剤を実現するために、さらなるB-ReC技術の開発に取り組んでいる。これまでin vitroにおける溶出試験を行い、溶出制御ができるなどを明らかにしてきた。今後、ヒト試験を含むin vivo試験に取組み、更なる有効性を実証していく予定である。

B-ReC錠は、単に規定量の崩壊剤を混合して錠剤化するものではなく、機能性素材や他の賦形剤等、個々の素材との相性も検証しながらお客様と共に作り上げる技術である。実際の商品開発にはin vitro試験はもちろんのこと、必要に応じてin vivo試験も行いながら商品化を進める予定である。これから更なる高齢化が進む中で、健康寿命をいかに生命寿命に近づけるかが課題であり、サプリメン

トの担う役割は大変大きい。そのためにも、機能成分のみならず、製剤化技術にも目を向け、機能成分の機能が100%発揮できる商品づくりを目指している。

● 筆者略歴 ●

さとう・かなえ

Kanae Sato

研究開発本部商品開発課

2018年 備前化成株式会社入社。

ひさかわ・わかな

Wakana Hisakawa

研究開発本部商品開発課

2009年 備前化成株式会社入社。

いいづか・たかひろ

Takahiro Iizuka

研究開発本部商品開発課 係長

1996年 備前化成株式会社入社。

まる・いさふみ

Isafumi Maru

備前化成株式会社 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 備前化成株式会社入社。
研究テーマ:

シアル酸の機能性研究と産業利用

食品の機能性開発研究

機能性サプリメント製剤の開発研究

著書・論文:

鶏足に秘められた膝軟骨ヒアルロン酸産生促進素材「HAS-II」、フードスタイル21, 19, 52-55(2015)

多機能糖『シアル酸』、食のバイオ計測の最前線、シーエムシー出版(2011)

機能成分の確実な効果を狙う



ビ 一 レ ツ ク 錠

「機能」と「効果」は異なります。
せっかくの「機能」成分を適切な場所に届けて、
充分な「効果」を得たいなら

食品機能+製剤機能⇒効果

B-ReC™

小腸の
上部(空腸)に
届けたい

小腸の
下部(回腸)に
届けたい

胃酸の影響を
受けたくない!

Bizen Release-time Control
溶出のタイミングをコントロール

腸内フローラ
を効果的に改善
したい!

- B-ReC錠は、お客様と一緒につくる製剤です。
- お客様ご希望の溶出をプロデュースします。



— 自然素材の力をカタチにするパイオニア —

備前化成株式会社

BIZEN CHEMICAL CO.,LTD.

本 社 〒709-0716 岡山県赤磐市徳富363
TEL 086-995-3311 FAX 086-995-3131

東京支社 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町2-6-1
TEL 03-5643-1055 FAX 03-5643-1056

岡山営業所 〒700-0902 岡山県岡山市北区錦町1-1
TEL 086-232-2193 FAX 086-232-0024



<http://www.bizen-c.co.jp>