

氏名	あら かわ よう たろう 荒 川 陽 太 郎
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学位記番号	薬 博 第 572 号
学位授与の日付	平成 17 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	薬学 研究科 医療薬科学 専攻
学位論文題目	口腔粘膜適用フィルム製剤の調製方法ならびに処方設計に関する基礎的 検討
論文調査委員	(主 査) 教授 橋 田 充 教授 高 倉 喜 信 教授 乾 賢 一

論 文 内 容 の 要 旨

口腔粘膜への薬物投与は、局所的に高い薬物濃度が維持でき、全身性の副作用の軽減が期待できることから、局所における炎症抑制や麻酔を目的として利用されている。また、口腔内適用製剤は注射剤に比べ製造操作が簡便だけでなく、非侵襲的かつ投与が容易であるなど患者への負担も少なく、治療上および医療経済学的にも非常に優れている。これまで口腔内適用製剤の剤形としては、軟膏剤、ゼリー剤、スプレー剤が多く選択されてきたが、唾液による希釈や除去を受けるため薬効を十分発揮できないという問題もあり、これを解決する投与形態として最近フィルム製剤が注目されつつある。申請者は、口腔粘膜適用を目的とするフィルム製剤の合理的製造法の開発を目指し、特に製造時における環境負荷の低減および残留溶媒問題の回避を意識して、有機溶媒を使用しない直接打錠法ならびに水溶液乾燥法を検討し、その処方設計について系統的な研究を行った。さらに、治療上有効性を最大限に発揮するために DDS 技術の導入を試み、フィルム製剤からの薬物の放出制御や吸収促進について検討した。

I 直接打錠法および水溶液乾燥法によるフィルム製剤の開発と評価

局所麻酔薬である lidocaine をモデル薬物として選び、直接打錠法によりフィルム製剤を調製して、*in vitro* 溶出試験ならびにハムスター口腔粘膜透過実験により製造条件が薬物の放出および口腔粘膜吸収に与える影響について評価した。フィルム調製時の打錠圧を 400kgf/cm² から 1000kgf/cm² まで増大させたところ、打錠後の臼からの排出性は良くなったが、lidocaine の *in vitro* における溶出速度には大きな変化は認められなかった。また同一組成で重量の異なるフィルムを調製した場合には lidocaine の放出速度は変化しなかったのに対し、フィルム製剤中の lidocaine の重量比を増大させると lidocaine の放出速度が増大し、溶出のコントロールが可能であることが示された。

次に、直接打錠法に代わる有機溶媒を使用しないフィルム製剤調製法として、水溶液乾燥法を考案し、その製剤特性を評価すると共にハムスター摘出口腔粘膜を用いた lidocaine の透過実験により直接打錠法により調製したフィルム製剤と比較した。水溶液乾燥法によって製したフィルム製剤は、直接打錠法によるものよりも柔軟性に富み、使用性に優れることが示された。乾燥操作前の水溶液の pH を 6 から 10 の間で変化させたところ、pH が 8 の時に lidocaine の透過速度が最大となり、lidocaine の非解離型分率と分解速度のバランスが透過速度を決定し、製剤調製時のバッファー溶液の pH を調節することでリドカインの粘膜透過速度を制御できることが示された。

また、直接打錠法と有機溶媒乾燥法の間で、lidocaine の放出速度および摘出口腔粘膜における薬物透過速度を比較すると、lidocaine の粘膜透過速度は、直接打錠法による製剤のほうが小さく、さらに各製剤を溶解した際の pH における lidocaine 非解離型分率と製剤からの溶出速度の積と良好な直線関係を示し、フィルム製剤からの lidocaine 口腔粘膜透過においては、製剤からの非解離型リドカインの溶出速度が律速になっていることが示された。

II 口腔粘膜適用型フィルム製剤への β -シクロデキストリンポリマー添加による薬物放出速度の影響

フィルム製剤からの薬物溶出には様々な因子が関与するが、中でも、製剤中での薬物の存在状態あるいはこれと対応する

熱力学的活動度が大きく影響すると考えられる。そこで、薬物と包接化合物を形成する β -シクロデキストリン (β -CyD) ポリマーをフィルム製剤中に含有させ遊離薬物濃度を変化させることによって、薬物の放出速度を制御することを試みた。 β -CyD ポリマーを lidocaine フィルム製剤に添加すると、in vitro における製剤からの薬物放出が遅延した。蛍光物質を用いた包接置換実験では β -CyD ポリマーによる lidocaine の包接は確認できなかったが、限外ろ過実験においては β -CyD ポリマーの添加量依存的に lidocaine の遊離濃度が減少する傾向が示され、 β -CyD ポリマーは lidocaine と相互作用し活動度を低下させることが明らかとなった。また、示差走査熱量分析において β -CyD ポリマー添加により lidocaine の融点付近での吸熱量が大きくなったことから、 β -CyD ポリマーが lidocaine の結晶化度を増大させることも明らかとなり、この作用も放出速度の低下に一部関与するものと推測された。一方、ketoprofen のフィルム製剤の場合には、 β -CyD ポリマーの添加により放出速度が1.4倍増大し、包接置換実験により ketoprofen が β -CyD ポリマーと包接化合物を形成することが確認されたことから、 β -CyD ポリマーによる ketoprofen の溶解促進が in vitro 放出速度の増大を導いたと考えられた。以上の結果より、 β -CyD ポリマーが主薬との組み合わせによってその薬物放出速度に種々の影響を与え、放出制御の手段として利用可能であることが示された。

III 口腔粘膜適用型フィルム製剤からの薬物吸収に対するシヨ糖脂肪酸エステルの影響

口腔粘膜は、他の粘膜部位に比べバリア機能が高いことが知られており、十分な薬物治療効果を得るためには膜透過性の改善を考慮することも必要である。そこで食品添加物として用いられ、吸収促進効果も報告されているシヨ糖脂肪酸エステルをフィルム製剤に含有させ、モデル薬物である lidocaine の粘膜透過に対する促進効果を評価した。最初に lidocaine を pH の異なる緩衝液に懸濁してハムスター摘出口腔粘膜での透過性を測定したところ、pH に依らず粘膜透過速度は一定であり、非解離型薬物のみが粘膜を透過することが示唆された。一方、シヨ糖脂肪酸エステル添加による吸収促進効果は lidocaine の解離型分率が高い低い pH の懸濁液で顕著に認められたことから、シヨ糖脂肪酸エステルは解離型薬物が主に透過する極性経路に対して作用するものと推察された。次に、シヨ糖脂肪酸エステルを含有するフィルム製剤を調製して lidocaine の口腔粘膜透過実験を行った結果、20% lidocaine フィルム製剤でシヨ糖脂肪酸エステルの添加による透過促進効果が認められた。また、摘出口腔粘膜にシヨ糖脂肪酸エステルで前処理を施した後、シヨ糖脂肪酸エステルを含まないフィルム製剤を適用したところ、透過促進効果は認められず、シヨ糖脂肪酸エステルが組織から比較的速やかに消失すること、また促進効果が可逆的であることが示唆され、安全な吸収促進剤となり得ることが示された。

以上、適切な製剤機能を有する口腔内適用型フィルム製剤の製造法の確立を目指して、薬物放出や吸収制御に関わる調製方法や処方設計の影響について系統的な研究を行い、適用性と放出制御機能に優れる製剤の調製に成功した。本研究成果は、口腔粘膜適用製剤の開発に対して有益な基礎的知見を提供するものと期待される。

論文審査の結果の要旨

口腔粘膜への薬物投与は、高い局所薬物濃度の維持と全身性副作用の軽減が期待できることから、局所での炎症抑制や麻酔を目的として利用されている。申請者は、口腔内適用製剤として最近注目されつつあるフィルム製剤の合理的製造法の開発に取り組み、特に製造時における環境負荷の低減および残留溶媒問題の回避を考慮して、有機溶媒を使用しない直接打錠法ならびに水溶液乾燥法に関して系統的な検討を行った。さらに、製剤機能の向上を目的として、製剤からの薬物の放出制御や吸収促進の方法論の開発を行った。

局所麻酔薬 lidocaine をモデル薬物とし、直接打錠法によりフィルム製剤を調製して、in vitro 溶出試験ならびにハムスター口腔粘膜透過実験により、製造条件が薬物の放出および口腔粘膜吸収に与える影響について評価した。打錠圧の増大や同一組成下での仕込み重量変化は放出速度に影響を与えなかったのに対し、フィルム製剤に包含される lidocaine の重量比を上げると放出速度が増大した。次に、直接打錠法に代わる製剤調製法として、水溶液乾燥法を考案し、その製剤特性と口腔粘膜透過性を、直接打錠法による製剤と比較した。調製した製剤は使用性に優れ、乾燥操作前の水溶液の pH を変化させると、pH8 において lidocaine の透過速度が最大となることから、lidocaine の非解離型分率と分解速度のバランスが透過速度を決定し、調製時の pH 調節により粘膜透過速度を制御できることが示された。また、放出速度と粘膜透過速度を比較すると、各製剤を溶解した際の pH における lidocaine の非解離型分率と製剤からの溶出速度の積との間に良好な直線関係が得

られ、粘膜透過においては、非解離型 lidocaine の溶出が律速になっていることが示された。

フィルム製剤からの薬物溶出は種々の因子の影響を受けるが、中でも製剤中での薬物の存在状態あるいは対応する熱力学的活動度が大きく影響する。そこで、 β -シクロデキストリン (β -CyD) ポリマーをフィルム製剤中に含有させ薬物放出速度の制御を試みた。 β -CyD ポリマーをフィルム製剤に添加すると、in vitro における製剤からの lidocaine 放出が遅延し、限外ろ過実験の結果と合わせ β -CyD ポリマーと lidocaine の相互作用による活動度の低下が示唆された。一方、ketoprofen の場合には、 β -CyD ポリマーの添加により放出速度が増大し、包接による溶解促進の影響が示唆された。次に、食品添加物として用いられ吸収促進効果も報告されているシヨ糖脂肪酸エステルをフィルム製剤に含有させ、lidocaine の粘膜透過に対する促進効果を評価した。最初に、無処置粘膜では lidocaine の非解離型分子が粘膜を透過することを確認し、一方、吸収促進効果は lidocaine の解離型分率が高い低 pH 懸濁液で顕著に認められたことから、シヨ糖脂肪酸エステルは解離型薬物が主に透過する極性経路に対して作用すると結論した。さらに、摘出口腔粘膜に対するシヨ糖脂肪酸エステルの前処理実験より、効果が可逆的で安全な吸収促進剤となり得ることが示された。

以上、口腔内適用型フィルム製剤の製造法の確立を目指して、薬物放出や吸収制御に関わる調製方法や処方設計の影響について系統的な研究を行い、適用性と放出制御機能に優れる製剤の調製に成功した。本研究成果は、口腔粘膜適用製剤の開発に対して有益な基礎的知見を提供するものと期待される。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に、平成17年3月2日論文内容とそれと関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。