

氏名	野上 聡 ^{の が み さとし}
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	甲博薬第2号
学位授与の日付	令和4年2月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Gelatin/腸溶性ポリマー混合系を利用した pH 応答性 経口ゼリー剤の設計に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 永井 純也 (副査) 教授 戸塚 裕一 (副査) 准教授 門田 和紀

論文内容の要旨

超高齢社会を迎えた日本において、高齢者の罹患率が高い生活習慣病は死因の約 6 割を占め、その薬物療法として簡便な経口投与医薬品が頻用されている。しかし、そのほとんどが錠剤やカプセル剤等の服薬しづらい剤形であるため、患者の服薬アドヒアランス向上を目的とした口腔内崩壊錠、フィルム剤、経口ゼリー剤といった易服用性製剤の開発が盛んに行われている。なかでも経口ゼリー剤は、苦味マスキングやテクスチャ制御といった特性を併せ持ち、既に医療用医薬品として流通している。経口ゼリー剤の設計には日本薬局方収載のゲル基剤が必要であるが、その多くは温度可逆性であるため、薬物速放性を有したゼリー剤がほとんどである。薬物の放出特性は吸収性や治療効果に影響するため、放出性を制御することで服用回数の低減や副作用の軽減が可能となる。とくに胃内環境下での薬物放出を抑制する腸溶性製剤は、胃障害を引き起こす薬物や酸性で失活する薬物に適用され、その設計には Hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP)、Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS)、Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (Eudragit® L100-55; Eud-L)などの腸溶性ポリマーが汎用される。しかし、腸溶性ポリマーの主たる用途は固形製剤のフィルムコーティングであり、経口ゼリー剤に適応した例はほとんど報告されていない。

本稿では異なる性質のポリマーを混合することで、個々のポリマーが有する特徴を備えた性質を併せ持つ製剤設計を実現できる点に着目し、高分子ゲル化剤と腸溶性ポリマーを混合し、優れた服用性と pH 応答の薬物放出を有する経口ゼリー剤の設計に関する検討を行った。

第 1 章では、ゲル化剤として Gelatin、腸溶性ポリマーとして HPMCP、HPMCAS、Eud-L を用いて pH 応答性の薬物放出挙動を示す経口ゼリー剤の処方設計を行った。水溶性モデル薬物の Acetaminophen を用いた放出試験 (pH 1.2)において、Gelatin 単独ゼリー剤の薬物放出率は開始 5 分で 100%に達したのに対し、Gelatin/HPMCP 混合ゼリー剤では 2 時間後において 40%まで抑制した。これは、HPMCP が酸性環境下で析出することが要因であると考えられた。酸性環境下での Gelatin/HPMCP 構造を推定するため、分子量が異なる 3 種の Fluorescein isothiocyanate (FITC)-labeled dextran を用いた放出試験を行った。その結果、FITC-Dextran の放出率はいずれも試験時間の平方根に比例し、Higuchi model に適合した。さらに FITC-Dextran の分子量増大に伴い放出速度が低下したことから、Gelatin/HPMCP 混合ゼリー剤は酸性環境下でマトリックス構造を形成していることが示唆された。

第 2 章では、腸溶性ポリマーの混合が Gelatin ゼリー剤のゲル特性に及ぼす影響を評価した。Gelatin 単独ゼリー剤と比べ、Gelatin/HPMCAS ゼリー剤の破断応力は低下したのに対し、Gelatin/HPMCP ゼリー剤および Gelatin/Eud-L ゼリー剤の破断応力は増大した。HPMCAS は Gelatin と相分離したのに対し、HPMCP および Eud-L は Gelatin ゲルネットワーク構造に絡み合っている可能性が示唆された。そこで、これらゼリー剤の薬物放出特性について評価したところ、Gelatin/HPMCP ゼリー剤からの薬物放出速度は、Gelatin/Eud-L ゼリー剤に比べて遅延した。これは、歪み掃引試験において Gelatin/HPMCP ゼリー剤が高い破断歪みを示すことが要因として推察された。さらに、異なる pH 環境下 (pH 1.0~6.0)で Gelatin/HPMCP ゼリー剤の薬物放出機構を Korsmeyer-Peppas model に適応し拡散指数を解析したところ、pH 2.0 以下では薬物の拡散が律速過程にあることが示唆された。

第 3 章では、pH および温度の変化が Gelatin/HPMCP 混合系の構造に及ぼす影響について、透過率や粘弾性などの測定により評価した。pH 8.0~2.0 の Gelatin は、いずれも透明で 100%の透過率であった。HPMCP および Gelatin/HPMCP 混合系は、pH 8.0~5.0 で透明であったのに対し、pH 4.6~2.0 では白濁し透過率は 20%以下まで減少した。白濁した Gelatin/HPMCP 粒子の粘弾性を評価するため、昇温過程 (5°C~75°C)で貯蔵弾性率 (G')および損失弾性率 (G'')を測定したところ、pH 6.0 および pH 5.2 の体温近傍で

は G'' が優位であったのに対し、pH 4.6 では G' が優位であった。さらに Gelatin/HPMCP 混合系は Gelatin および HPMCP 単独系と異なる粘弾性挙動を示し、その性質は固体様の会合体を形成していることが示唆された。動的散乱法により Gelatin/HPMCP 混合系中に生じる析出粒子を測定した結果、pH 6.0~4.8 で約 10 nm に対し pH 4.6 では 100 nm 程度であったことから酸性環境下で凝集体を形成したことが示唆された。以上より、酸性環境下で物理的な障壁となる Gelatin/HPMCP のマトリックス構造を形成し、薬物放出の遅延を誘発していることが示唆された。

人口の高齢化は、先進地域だけでなく開発途上地域においても急速に進展すると見込まれ、易服用性製剤の需要は今後ますます高まると予想される。本検討では、Gelatin と腸溶性ポリマーを混合することで、服用性だけでなく薬物放出性を考慮した経口ゼリー剤の設計に成功した。得られた知見は、経口ゼリー剤の応用範囲の拡大に繋がることを期待され、医療用医薬品製剤の処方設計の一助になると考える。

論文審査の結果の要旨

超高齢社会を迎えた日本において、高齢者の罹患率が高い生活習慣病は死因の約6割を占め、その薬物療法として簡便な経口投与医薬品が頻用されている。しかし、そのほとんどが錠剤やカプセル剤等の服薬しづらい剤形であるため、患者の服薬アドヒアランス向上を目的とした口腔内崩壊錠、フィルム剤、経口ゼリー剤といった易服用性製剤の開発が盛んに行われている。なかでも経口ゼリー剤は、苦味マスキングやテクスチャ制御といった特性を併せ持ち、既に医療用医薬品として流通している。経口ゼリー剤の設計には日本薬局方収載のゲル基剤が必要であるが、その多くは温度可逆性であるため、薬物速放性を有したゼリー剤がほとんどである。薬物の放出特性は吸収性や治療効果に影響するため、放出性を制御することで服用回数の低減や副作用の軽減が可能となる。とくに胃内環境下での薬物放出を抑制する腸溶性製剤は、胃障害を引き起こす薬物や酸性で失活する薬物に適用され、その設計にはHydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP)、Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS)、Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (Eudragit® L100-55; Eud-L)などの腸溶性ポリマーが汎用される。しかし、腸溶性ポリマーの主たる用途は固形製剤のフィルムコーティングであり、経口ゼリー剤に適応した例はほとんど報告されていない。

本論文では異なる性質のポリマーを混合することで、個々のポリマーが有する特徴を備えた性質を併せ持つ製剤設計を実現できる点に着目し、高分子ゲル化剤と腸溶性ポリマーを混合し、優れた服用性とpH応答の薬物放出を有する経口ゼリー剤の設計に関する検討を行った。

第1章では、ゲル化剤としてGelatin、腸溶性ポリマーとしてHPMCP、HPMCAS、Eud-Lを用いてpH応答性の薬物放出挙動を示す経口ゼリー剤の処方設計を行った。モデル薬物のAcetaminophenを用いた放出試験 (pH1.2)において、Gelatin単独ゼリー剤の薬物放出率は開始5分で100%に達したのに対し、Gelatin/HPMCP混合ゼリー剤では2時間後において40%まで抑制した。これは、HPMCPが酸性環境下で析出することが要因であると考えられた。酸性環境下でのGelatin/HPMCP構造を推定するため、分子量が異なる3種のFluorescein isothiocyanate (FITC)-labeled dextranを用いた放出試験を行った。その結果、FITC-Dextranの放出率はいずれも試験時間の平方根に比例し、Higuchi modelに適合した。さらにFITC-Dextranの分子量増大に伴い放出速

度が低下したことから、Gelatin/HPMCP混合ゼリー剤は酸性環境下でマトリックス構造を形成していることが示唆された。

第2章では、腸溶性ポリマーの混合がGelatinゼリー剤のゲル特性に及ぼす影響を評価した。Gelatin単独ゼリー剤と比べ、Gelatin/HPMCASゼリー剤の破断応力は低下したのに対し、Gelatin/HPMCPゼリー剤およびGelatin/Eud-Lゼリー剤の破断応力は増大した。HPMCASはGelatinと相分離したのに対し、HPMCPおよびEud-LはGelatinゲルネットワーク構造に絡み合っている可能性が示唆された。そこで、これらゼリー剤の薬物放出特性について評価したところ、Gelatin/HPMCPゼリー剤からの薬物放出速度は、Gelatin/Eud-Lゼリー剤に比べて遅延した。これは、歪み掃引試験においてGelatin/HPMCPゼリー剤が高い破断歪みを示すことが要因として推察された。さらに、異なるpH環境下 (pH1.0~6.0)でGelatin/HPMCPゼリー剤の薬物放出機構をKorsmeyer-Peppas modelに適応し拡散指数を解析したところ、pH 2.0以下では薬物の拡散が律速過程にあることが示唆された。

第3章では、pHおよび温度の変化がGelatin/HPMCP混合系の構造に及ぼす影響について、透過率や粘弾性などの測定により評価した。pH2.0~8.0のGelatinは、いずれも透明で100%の透過率であった。HPMCPおよびGelatin/HPMCP混合系は、pH5.0~8.0で透明であったのに対し、pH2.0~4.6では白濁し透過率は20%以下まで減少した。白濁したGelatin/HPMCP粒子の粘弾性を評価するため、昇温過程 (5℃~75℃)で貯蔵弾性率 (G')および損失弾性率 (G'')を測定したところ、pH6.0およびpH5.2の体温近傍では G'' が優位であったのに対し、pH 4.6では G' が優位であった。さらにGelatin/HPMCP混合系はGelatinおよびHPMCP単独系と異なる粘弾性挙動を示し、粘弾性固体の性質を示す会合体を形成していることが示唆された。動的光散乱法によりGelatin/HPMCP混合系中に生じる析出粒子を測定した結果、pH4.8~6.0で約10 nmに対しpH 4.6では100 nm程度であったことから、酸性環境下で凝集体を形成したことが示唆された。以上より、酸性環境下で物理的な障壁となるGelatin/HPMCPのマトリックス構造を形成し、薬物放出の遅延を誘発していることが示唆された。

上述したように、本検討では、Gelatinと腸溶性ポリマーを混合することで、服用性だけでなく薬物放出性を考慮した経口ゼリー剤の設計を可能とすることを示す結果が提示された。したがって、本学位論文で示された知見は、将来においてさらに需要が増すと想定される経口ゼリー剤の応用範囲の拡大に繋がることが期待されるとともに、医療用および一般用医薬品製剤の処方設計の一助になると考えられ、患者・生活者に優しい製剤開発の発展に資する成果として高く評価される。

以上により、上記の論文は、博士(薬学)論文として適当と判断する。