

論文要旨

区分	甲	氏名 大久保 尚徳
<p data-bbox="183 562 293 591">論文題名</p> <p data-bbox="225 609 1324 687">温度応答性疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース/シクロデキストリンヒドロゲルの構築と製剤への応用</p> <p data-bbox="183 752 320 781">論文の要旨</p> <p data-bbox="183 801 1385 1216">疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HM-HPMC) は、HPMC のヒドロキシプロピル基の一部に疎水性基であるステアシル基 (C18) を導入した機能性素材であり、化粧品や医薬部外品などのゲル化剤として外用剤に使用されている。本研究では少量で高粘性を示す HM-HPMC に注目し、シクロデキストリン (CyD) と HM-HPMC との相互作用に基づいた新規温度応答性ゾル - ゲル変換システムを構築し、各種製剤への応用を検討した。まず、CyD による HM-HPMC ヒドロゲルの粘性制御と温度応答性ゾル - ゲル変換能の評価および変換機構の詳細を検討した。次に、薬物の眼内移行性向上を目的として、温度応答性 HM-HPMC/CyD ヒドロゲルを点眼剤へ応用した。さらに、生体投与後のタンパク質性薬物の持続放出を目的として、温度応答性 HM-HPMC/CyD ヒドロゲルを注射剤へ応用した。以下に本研究で得られた知見を要約する。</p> <p data-bbox="183 1281 1286 1310">1. CyD による HM-HPMC ゲルの粘性制御と温度応答性ゾル - ゲル変換システムの構築</p> <p data-bbox="183 1330 1385 1886">HM-HPMC (サンジェロース® 60L) ヒドロゲルの粘度は CyD 濃度依存的に低下し、特に空洞径の小さな α-CyD 添加により、その粘度は顕著に低下し、HM-HPMC ヒドロゲルの粘性制御には α-CyD が有用であることが示唆された。次に HM-HPMC ヒドロゲルと各種 CyDs の相互作用を検討した結果、HM-HPMC のステアシル基と CyD の相互作用が示唆された。また、ステアシル基と CyD の相互作用は温度依存性を示し、α-CyD がステアシル基と最も強く相互作用することが示唆された。この相互作用の温度依存性を反映し、HM-HPMC/CyD ヒドロゲルは、温度上昇に伴い粘度が増大し、20℃ ではゾル状態、30℃、40℃ と温度が上昇するとゲル状態へ変化することが明らかとなった。さらに、HM-HPMC/α-CyD ヒドロゲルの温度応答性ゾル - ゲル変換は可逆性を有することが示された。CyD は HM-HPMC のステアシル基を包接することで、ステアシル基間の擬架橋構造に影響し、粘度を著しく低下させる。CyD とステアシル基の相互作用は ΔH 支配であるため、加温すると包接が外れやすくなり、ステアシル基間の擬架橋構造が再び回復し、粘度の高いゲル状態へ変化する。HM-HPMC ヒドロゲルに CyD を添加することで、ホスト - ゲスト相互作用に基づいた温度応答性のゾル - ゲル変換システムを構築可能なことが明らかとなった。</p>		

2. 薬物眼内移行性向上を企図した温度応答性 HM-HPMC/CyD ヒドロゲルの点眼剤への応用

点眼は投与が簡便で非侵襲的であるため、眼科疾患の治療に際し、最も簡便かつ有効な投与ルートである。しかし、薬物の眼内移行性は非常に低く、角膜を通過して眼内組織に到達可能な薬物量は、投与した薬物の 5% 以下であると言われている。そこで、薬物眼内移行性向上を目的として、温度応答性 HM-HPMC/CyD ヒドロゲルを点眼剤へ応用し、その有用性について評価した。非ステロイド性抗炎症薬であるジクロフェナクナトリウム (DCFNa) 含有 HM-HPMC/ α -CyD ヒドロゲルをウサギに点眼投与すると、市販点眼剤よりも薬物の角膜内および眼房水中濃度は有意に高値を示した。これは HM-HPMC/ α -CyD ヒドロゲルが点眼後、眼の表面温度で温められ結膜嚢内でゲル化し、薬物の滞留性が増大したためと推察された。また、HM-HPMC/ α -CyD ヒドロゲルは、市販点眼剤と比較して、DCFNa の眼粘膜刺激性を軽減することが示唆された。温度応答性 HM-HPMC/CyD ヒドロゲルを点眼剤として応用すると、点眼時はゾル状態で点眼しやすく、点眼後はゲル状態に変化することで結膜嚢内における薬物滞留性が改善し、薬物眼内移行性が向上することが明らかとなった。

3. タンパク質性薬物の持続放出を企図した温度応答性 HM-HPMC/CyD ヒドロゲルの注射剤への応用

タンパク質性薬物は物理化学的に不安定であり、消失半減期が短いため、そのバイオアベイラビリティを改善し、投与回数を減らすことは非常に重要な課題である。そこで、タンパク質性薬物の持続放出を目的として、温度応答性 HM-HPMC/CyD ヒドロゲルを注射剤へ応用し、その有用性について評価した。90L HM-HPMC は 60L HM-HPMC よりも粘度が高く、CyD の添加により粘度制御可能であり、注入性に優れたヒドロゲルを調製可能なことが明らかとなった。90L HM-HPMC (0.5 w/v%)/ β -CyD (0.04 w/v%) ヒドロゲルは、20℃ では粘度が低く ($\sim 1 \text{ Pa}\cdot\text{s}$)、体温付近で粘度が著しく増大 (37℃ で約 $4\text{Pa}\cdot\text{s}$) することが示された。蛍光色素であるインドシアニンググリーン (ICG) を封入した HM-HPMC/ β -CyD ヒドロゲルをマウスに皮下投与した結果、投与 24 時間後においても ICG の蛍光が観察され、HM-HPMC/ β -CyD ヒドロゲルは注入後、薬物を持続的に放出することが示唆された。ヒトインスリンを封入した HM-HPMC/ β -CyD ヒドロゲルをラットに皮下投与した結果、投与 2 時間後の血漿インスリン濃度は高値を示し、インスリン単独溶液と比較して、MRT が約 1.6 倍に延長し、見かけの k_d も約 1/2 に減少した。また、血糖降下作用も HM-HPMC/ β -CyD ヒドロゲルでは有意に持続した。HM-HPMC/CyD ヒドロゲルを注射剤に應用すると、注射時はゾル状態で降伏応力が低く、注射シリンジからの注入操作が容易であり、注射後は体温でゲル状態に変化することで、薬物を持続的に放出する温度応答性ゲル基剤として有用なことが明らかとなった。

CyD の包接現象を利用したゾル - ゲル変換システムは、CyD と HM-HPMC の種類・濃度を適切に設定することで、様々な温度でのゾル - ゲル変化能を有する温度応答性ヒドロゲルを調製可能である。HM-HPMC だけでなく、他の疎水化高分子に対しても、高分子自身と異なった温度応答性を付与する可能性を有しており、疎水化高分子/CyD ヒドロゲルは新規温度応答性ゲル基剤として医薬品製剤へのさらなる応用展開が期待される。