

平成31年 2月 18日

崇城大学大学院
薬学研究科委員会

研究科長 原武 衛 殿

論文審査委員

主査 平山 文俊



論文審査結果の報告（甲）

論文提出者	大久保 尚徳 （ 1531D01 ）		
論文題名	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		
審査委員	主査 教授 平山 文俊	①	
	副査 教授 下野 和実	②	
	副査 教授 山崎 啓之	③	

論文審査結果の要旨

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ーゲル変換システムを構築し、各種製剤への応用を目的とし、1. CyD による HM-HPMC ヒドロゲルの粘性制御と温度応答性ゾルーゲル変換能の評価および変換機構の解明、2. 温度応答性 HM-HPMC / CyD ヒドロゲルの点眼剤への応用、3. 注射剤への応用を企図し、以下の知見を得ている。

1. CyD による HM-HPMC ゲルの粘性制御と温度応答性ゾルーゲル変換システムの構築

HM-HPMC（サンジェローズ® 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 添加により粘度は顕著に低下した。HM-HPMC/CyD ヒドロゲルの粘度変化は温度依存性を示し、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した。この温度応答性ゾルーゲル変換は可逆性を有した。HM-HPMC/CyD ヒドロゲルの温度応答性ゾルーゲル変換機構として、CyD は HM-HPMC のステアシル基を包接して HM-HPMC の擬架橋構造を破壊し、その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回復し、粘度の高いゲル状態へ変化する。低温条件下ではステアシル基の包接が有利になるため、粘度の低いゾル状態へ変化するものと推定された。このように、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。

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

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 ヒドロゲルは、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を改善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

90L HM-HPMC / β -CyD ヒドロゲルは、20℃ では粘度が低く、体温付近で粘度が著しく増大した。インドシアニングリーン (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 ヒドロゲルは、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。

以上の結果より、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-ゲル変換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/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た。

最終試験結果の要旨

本論文は、温度応答性 HM-HPMC/CyD ヒドロゲルの構築と製剤への応用に関する研究であり、研究の目的・背景、実験、結果、考察が明確に記述されている。本研究で得られた結果は新規性、独創性に富むものであり、博士の学位論文としての内容を満たしている。加えて、審査委員会および公聴会における質問に対しても適切に答えていた。以上の結果に基づき、本論文提出者は、博士（薬学）の学位を得る資格を有していると判定した。