

論 文 要 旨

嚥下障害患者における易服用性を考慮した メチルセルロース/アルギン酸混合系による 新規経口徐放性液剤の開発研究

平成 25 年度
下 山 哲 哉

【緒言】わが国では超高齢社会が急速に進行する中、高齢者の QOL の維持、向上が課題となっている。特に嚥下機能が低下した高齢者にとって、錠剤やカプセル剤の服用は困難を伴うことから、優れた服用性と少ない服用回数で薬効を維持する徐放性を兼ね備えた経口製剤が望まれている。当研究室では、高分子多糖のゲル化能を利用した、服用すると胃内でゲル化して薬物放出を制御する経口徐放性液剤の設計を行ってきた。これらの液剤の胃内におけるゲル化因子として、体温、pH、イオンが挙げられるが、個々の患者における胃内環境は多様である。例として日本人高齢者には無酸症が多いことが知られているため、胃酸以外のゲル化因子によってもゲルを形成する液剤であることが望ましい。そこで本研究では、多くの高齢患者に対する服用コンプライアンスの向上を目的に、易服用性を兼ね備えた新規経口徐放性液剤として、温度応答性のメチルセルロースとイオン応答性のアルギン酸の混合液剤を設計し、ゲル形成性、服用性ならびに薬物徐放性を検討した。さらにメチルセルロース/アルギン酸液剤の保存温度、あるいは本剤に添加する薬物の種類がそのレオロジー的性質ならびに薬物放出挙動に及ぼす影響を検討し、実用性を評価した。

【方法】 液剤の調製 メチルセルロース、アルギン酸ナトリウムおよび D-ソルビトールを 70-80℃の超純水中に混和した後、50℃で 1 時間、さらに氷冷下で 1 時間攪拌して溶解、調製した。ゲル化温度 音叉型振動式粘度計を用いて測定した。ゲル形成性 37℃に加温した JP16 崩壊試験第 1 液および第 2 液に滴下し、肉眼的に観察した。粘度 E 型粘度計を用いて 20℃にて測定した。ゲルの破断強度解析 液剤を 37℃で一日静置して調製したゲルを、レオメーターを用いて測定した。In vitro 薬物放出実験 拡散セル法により行った。セルの donor 側に液剤を注入して 37℃で振とうし、receptor 側への薬物放出量を経時的に測定した。In vivo 薬物吸収実験 アセトアミノフェンを含有する液剤を Wistar 系雄性ラットに経口投与後、経時的に採血し、血漿中薬物濃度を測定した。胃酸度調整ラットは胃内 pH を約 5.5 に調整したものをを用いた。薬物の定量 分光光度計および HPLC を用いて定量した。

【結果・考察】 1. メチルセルロース/アルギン酸液剤の設計 2.0%メチルセルロース/アルギン酸液剤のゲル化温度はヒト体温以下で、アルギン酸濃度の増大に伴って低下した。また、メチルセルロース/アルギン酸液剤を pH 1.2 および 6.8 の水溶液に滴下したところ、アルギン酸濃度 0.5%以上で強固なゲルを形成し、本剤は温度およびイオンのいずれにも応答することが示された。メチルセルロース/アルギン酸液剤は準粘性流動を示し、アルギン酸の混合により粘度は相乗的

に増大し、アルギン酸濃度 0.5%以下で服用に適した粘度となることが予測された。さらに、ゲル強度はアルギン酸濃度が 0.5%および 1.0%で増大し、胃内滞留性の向上が期待された。以上のレオロジー的性質の検討より、2.0%メチルセルロース/0.5%アルギン酸を本剤の最適組成とした。*In vitro* 薬物放出試験の結果、メチルセルロース/アルギン酸液剤からのアセトアミノフェンの放出は抑制された。本剤からの薬物放出機構はゲルマトリックスにおける拡散律速であり、メチルセルロース/アルギン酸液剤はゲル化により薬物放出を制御することが示された。アセトアミノフェンを含有するメチルセルロース/アルギン酸液剤をラットに投与したところ、メチルセルロース液剤あるいはアルギン酸単独の液剤と比較して、投与直後の急激な血中濃度の上昇を抑制し、持続的な血中濃度推移を示した。また、胃酸調整ラットに対しても、同様に持続的な血中濃度推移を示した。さらに、いずれのラットにおいても投与 6 時間後の胃内ゲル残存率は、メチルセルロース液剤あるいはアルギン酸単独の液剤と比較して高い値を示した。以上より、メチルセルロース/アルギン酸液剤は胃内 pH に関わらずゲルを形成し、持続的な血中濃度推移を示す、易服用性と薬物徐放性を兼ね備えた経口液剤として有用であることが明らかになった。

2. メチルセルロース/アルギン酸液剤の物性に及ぼす保存温度の影響 メチルセルロース/アルギン酸液剤を 4—30℃で 24 時間静置、あるいは 10—50℃で 24 時間静置後、4℃で 4 時間冷却した。メチルセルロース/アルギン酸液剤は 30℃で保存したときに低ずり速度における粘度およびゲル化温度の増大、ならびにゲル強度の低下が認められたが、*in vitro* 条件での薬物放出挙動には変化は認められなかった。メチルセルロース/アルギン酸液剤は 30℃でゲル化しないため、レオロジー的性質の変化はメチルセルロース分子の熱凝集によるものと考えられた。一方、*in vitro* 薬物放出実験ではアルギン酸のイオン応答性により、薬物放出が抑制されたと考えられた。また、メチルセルロース/アルギン酸液剤を 30℃で保存後 4℃に冷却したところ、粘度、ゲル化温度およびゲル強度はいずれも元の物性にほぼ回復し、液剤からの薬物放出挙動は終始 4℃で保存した液剤とほぼ同等であった。以上より、メチルセルロース/アルギン酸液剤は 30℃に保存すると、レオロジー的性質が変化するが、その変化は可逆的であり、冷却することで加温前の状態に回復することが明らかになった。

3. メチルセルロース/アルギン酸液剤の物性に及ぼす添加薬物の影響 メチルセルロース/アルギン酸液剤に 8 種の薬物(アセトアミノフェン、メキシレチン、メトプロロール、アンブロキシソール、ロキソプロフェン、テオフィリン、ケトチフェン、サルブタモール)を添加し、液剤の物性に及ぼす影響を検討した。その結果、液剤の粘性への薬物の影響は認められなかった。また、メチルセルロース/アルギン酸液剤のゲル化温度はメキシレチンあるいはアンブロキシソールの添加により有意に増大したが、いずれも 37℃以下に留まり、胃内でのゲル形成性に影響を及ぼさないことが示唆された。液剤のゲル強度はメキシレチン、メトプロロール、アンブロキシソール、サルブタモールの添加により低下したものの、その強度は胃内滞留性に問題ない範囲であった。一方、*in vitro* 薬物放出試験では、メチルセルロース/アルギン酸液剤は全ての薬物でゲル化に伴う徐放性を示したことから、本剤の経口投与時の血中濃度推移はアセトアミノフェンを含有する液剤と同様の挙動を示すことが予測された。今回検討した 8 種の薬物の物性は多種多様であったことから、メチルセルロース/アルギン酸液剤は様々な薬物に応用できる可能性が示唆された。

【結論】メチルセルロース/アルギン酸液剤は嚥下障害患者の服用に適切な粘性を示し、また胃酸度によらず薬物徐放性を示すことが示唆された。さらに、メチルセルロース/アルギン酸液剤の薬物徐放性は保存温度の影響を受けず、多様な薬物に応用できる可能性が示唆された。