

令和 4 年 6 月 30 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K14952

研究課題名（和文）院内製剤チアマゾール及びレボチロキシンの新規製剤の開発

研究課題名（英文）Development of new formulations of thiamazole and levothyroxine as hospital preparation

研究代表者

柏倉 康治（KASHIWAGURA, YASUHARU）

静岡県立大学・薬学部・講師

研究者番号：70746403

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、甲状腺機能低下症治療薬であるレボチロキシナトリウム（LT4）をモデル薬物として選択した。それらの薬物についてLT4錠や原末を用いた経皮吸収型製剤（クリーム製剤およびテープ製剤）、さらに高齢者などの嚥下機能が低下している患者に対して服用が容易な剤形を増やすという観点から、LT4含有フォーム製剤の開発することを目的とした。その結果、LT4含有クリーム製剤およびテープ製剤を調製することができ、そのin vitro皮膚透過性を評価することができた。また新規の投与剤形としてLT4含有フォーム製剤の開発を考案し、その基剤となるフォーム製剤の製剤学的特性を明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

レボチロキシンの製剤は主に経口製剤（錠剤および散剤）を用いた薬物治療が行われているが、嚥下困難な高齢者や小児では服薬できないことで治療に支障をきたすことがある。近年発売された注射剤があるが、侵襲性による痛みを伴い、かつ自己投与できないために在宅で使用できないなどの問題点がある。本研究では甲状腺機能低下症患者のレボチロキシンの在宅での治療を見据えた投与剤形の開発であり、患者の病態に合わせた治療薬の剤形選択の幅を広げることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we prepared cream and tape formulations containing levothyroxine with the aim of developing transdermal formulations for the treatment of hypothyroidism as alternatives to oral formulations. In addition, we aimed to develop a foam formulation of levothyroxine that would be easier to swallow for patients with dysphagia. Our results indicate that formulations of cream and tape containing levothyroxine could be prepared, and their in vitro skin permeability could be evaluated. A new dosage form, a foam formulation, was also developed. We were able to clarify the formulation characteristics of these new dosage forms.

研究分野：医療系薬学

キーワード：レボチロキシンの院内製剤、クリーム製剤、テープ製剤、フォーム製剤

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### 【研究の学術的背景】

甲状腺機能低下症は主に慢性甲状腺炎(橋本病)が原因であり、女性や高齢者(65歳以上)に多い。その臨床所見として無気力、易疲労感や抑うつなどがあり、これらの症状は患者の Quality of Life の低下につながり、大きな問題になっている。甲状腺機能低下症の治療には、原因疾患に関わらず甲状腺ホルモン製剤により不足分を補うホルモン補充療法が主に行われている。日本における甲状腺機能低下症の薬物治療には、乾燥甲状腺および T3 製剤、T4 製剤の3種類がある。中でも T4 製剤は半減期が約7日であり、血中濃度を長く維持できることから1日1回の投薬回数で済み、化学的に安定している合成剤という特徴から、甲状腺ホルモン補充療法時の第一選択薬として用いられる。通常、嚥下困難な高齢者や小児に対しては散剤や液剤などが投与されることがあるが、甲状腺機能低下症の経過が長い場合に生じる粘液性水腫性昏睡などでは意識障害や消化管出血等により経口投与ができない場合がある<sup>4)</sup>。しかし、T4 製剤は経口製剤(錠剤および散剤)のみが市販されており、他剤形の製造や販売が行われていない。よって、嚥下困難を含めた経口投与が不可能な患者にとってベネフィットの高い選択肢となる製剤開発が必要である。

医療現場の薬物療法では、患者の病態やニーズの多様性に対して市販の製剤では十分に対応できないことが存在する。病院においてはそのような場合に、院内製剤として対応している。T4 を含有した院内製剤として、注射剤や坐剤の調製および投与が実施されている。注射剤には消化管を経由せず直接血管内に投与できるため吸収不良な患者に投与可能であり、坐剤には調製が簡便であり自宅での投与が可能となるという利点がある。しかし、注射剤は侵襲性があり、かつ自己投与できないために在宅で使用できないこと、坐剤では吸収過程で消化管を経由するため消化管に障害のある患者には十分な効果が期待できないなどの問題点がある。すなわち、患者のニーズに合わせて、経皮、直腸、口腔内などを介した投与製剤の開発は、患者ベネフィットを左右する要因となると推察する。

### 2. 研究の目的

本研究では、甲状腺機能低下症である合成 T4 製剤であるレボチロキシナトリウムをモデル薬物として選択した。それらの薬物についてレボチロキシナトリウム錠を用いた経皮吸収型製剤(クリーム製剤およびテープ製剤)を調製することを目的とした。

また、高齢者などの嚥下機能が低下している患者に対して服用が容易な剤形を増やすという観点から、フォーム製剤の開発することを目的とした。

#### 1. レボチロキシシン含有経皮吸収型製剤(クリーム製剤およびテープ製剤)の開発

合成 T4 製剤であるレボチロキシナトリウムをモデル薬物とし、これに種々の添加剤を施して製したクリーム製剤及びテープ製剤を用いて、ラット皮膚に対する *in vitro* での皮膚透過性を評価した。

#### 2. レボチロキシシン含有フォーム製剤の開発

レボチロキシシン含有フォーム製剤の開発を目的に、その基剤となるフォーム製剤の基礎検討として、異なる濃度及び粘度グレードのメチルセルロースを用いたフォーム製剤を調製し、その製剤学的評価を行った。

### 3. 研究の方法

#### 1. レボチロキシシン含有経皮吸収型製剤(クリーム製剤およびテープ製剤)の開発

アルコール類やエステル類、エーテル類などの医薬品一般皮膚外用剤使用例のある各種溶媒(22種)に、レボチロキシナトリウム錠剤を粉砕して得られた粉末を溶解過剰量となるように添加し、レボチロキシシン含有溶液を調製し、溶解度を測定した。最も溶解度の高かった N-メチル-2-ピロリドンを追加したレボチロキシシン含有溶液に o/w ベースの基剤の親水クリームを 1:9(重量比)の割合で混和し、クリーム製剤を調製した。また、有機溶媒(アセトン:エタノール:イソプロパノール=9:5:1)にレボチロキシナトリウム原末を添加し、プロピレングリコール 60 mg、クエン酸トリエチル 150 mg 及び EUDRAGIT E100 300 mg を混合し、その溶液をポリ塩化ビニルの台紙に流し込み、有機溶媒を蒸散させ、テープ製剤を調製した。各製剤におけるレボチロキシシンの含量測定を測定した。次に、レボチロキシシン含有テープ製剤(7.5, 15, 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )を用いて、ラット腹部皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過性試験(塗布面積:3.14  $\text{cm}^2$ )を行った。さらに、皮膚透過性向上を目的にミリスチン酸イソプロピル、ジイソプロパノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ジイソプロパノールアミンおよび N-メチル-2-ピロリドンを加え、テープ製剤を調製した。

#### 2. フォーム製剤の開発

基剤のメチルセルロース(メトロース、信越化学工業株式会社)において、粘度グレード及び濃度は SM-4(1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 w/w%), -25(0.2, 0.6, 1.0, 2.0, 3.0 w/w%), -100(0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 w/w%), -400(0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 w/w%), -4000(0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 w/w%) の5種類を用いた。調製したフォーム溶液はポンプフォーマー容器(F7、大和製罐株式会社)に入れ、

吐出することにより、フォーム製剤を調製した。そのフォーム製剤において、溶液の粘度（4, 23）、泡密度、泡吐出質量、消泡率について製剤学的評価を行った。

#### 4. 研究成果

##### 1. レボチロキシ含有経皮吸収型製剤（クリーム製剤およびテープ製剤）の開発

22 種各種溶媒を用いて調製した各レボチロキシ含有溶液は、全て成分が均一に溶解した透明な液であった。レボチロキシの溶解度は N-メチル-2-ピロリドンを含むレボチロキシ含有溶液において 193  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と最も高値となった（Table 1）。

Table 1 30°Cにおける各種溶媒のレボチロキシナトリウムの溶解度

Solvent	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
Buffer	
PBS (pH 4.0)	0.94 $\pm$ 0.46
PBS (pH 7.4)	92.6 $\pm$ 39.7
PBS (pH 8.0)	143.2 $\pm$ 41.4
Alcohols	
エタノール	79.3 $\pm$ 2.44
イソステアリアルアルコール	3.92 $\pm$ 1.20
ラウリアルアルコール	38.8 $\pm$ 2.59
オクチルドデカノール	1.24 $\pm$ 0.24
オレイルアルコール	9.05 $\pm$ 1.76
ベンジルアルコール	161.5 $\pm$ 62.1
Polyols	
プロピレングリコール	2.49 $\pm$ 0.26
ジプロピレングリコール	2.74 $\pm$ 0.12
ポリエチレングリコール 300	2.97 $\pm$ 0.07
グリセリン	191.3 $\pm$ 35.7
Esters	
モノカプリル酸プロピレングリコール	23.4 $\pm$ 3.27
ミリスチン酸イソプロピル	n.d.
アジピン酸ジイソプロピル	n.d.
炭酸プロピレン	n.d.
Ethers	
ポリオキシエチレン(2)オレイルエーテル	2.17 $\pm$ 0.05
Others	
流動パラフィン	n.d.
N-メチル-2-ピロリドン	192.6 $\pm$ 17.9
トリアセチン	n.d.
アセトン	4.98 $\pm$ 6.60

レボチロキシ含有クリーム製剤及びテープ製剤における薬物含量は、レボチロキシ濃度としてそれぞれ 14.1  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、1.62  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  であった。レボチロキシ含有テープ製剤のラット腹部皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過性評価では、濃度依存的に皮膚透過性の向上が認められた（Fig. 1）。さらに、皮膚透過促進作用を目的にミリスチン酸イソプロピル、ジイソプロパノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ジイソプロパノールアミン及び N-メチル-2-ピロリドンを含むレボチロキシテープ製剤（15  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）の皮膚透過性への影響を評価した結果、コントロールと比較して 24 時間後レボチロキシの皮膚透過量の向上は認められなかった。

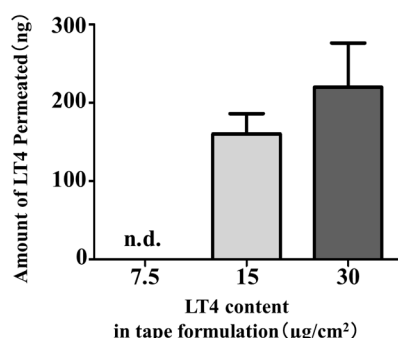


Fig. 1 レボチロキシテープ製剤内の薬物濃度が *In vitro* 皮膚透過性に及ぼす影響

##### 2. フォーム製剤の開発

SM-4（1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 w/w%）、-25（0.2, 0.6, 1.0, 2.0, 3.0 w/w%）、-100（0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 w/w%）、-400（0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 w/w%）、-4000（0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 w/w%）のフォーム溶液の粘度、泡密度及び泡吐出質量の結果を Table 2 に示した。フォーム溶液の粘度は、SM-4（8%）を除いた全ての溶液において、4 に比べ 23 のほうが低値を示した。またメトローズ溶液の濃度が上昇するにつれて、粘度が上昇した。

Table 2 フォーム溶液の粘度 (4°C、23°C)、泡密度及び泡吐出質量

Methylcellulose (%)	Viscosity (mPa·sec)		Foam density (g/cm <sup>3</sup> )	Foam Volume discharged	
	4°C	23°C		Mean (g)	RSD (%)
<b>SM-4</b>					
1.0	3.9±0.09	2.6±0.05	0.079±0.001	0.788	2.73
2.0	6.9±0.05	4.9±0.05	0.077±0.001	0.757	3.06
4.0	17.9±1.45	13.0±0.08	0.082±0.000	0.768	2.59
6.0	39.0±1.42	35.2±0.67	0.151±0.022	0.751	3.84
8.0	72.5±2.28	143.3±6.18	0.219±0.001	0.757	10.5
<b>SM-25</b>					
0.2	2.3±0.00	1.6±0.05	0.180±0.004	0.766	5.50
0.6	4.6±0.33	3.1±0.09	0.082±0.002	0.790	4.84
1.0	8.7±0.25	5.7±0.12	0.082±0.002	0.763	3.20
2.0	30.7±1.22	20.2±0.25	0.180±0.005	0.746	4.58
3.0	82.4±0.82	62.8±1.00	0.442±0.001	0.745	9.41
<b>SM-100</b>					
0.2	2.7±0.26	2.3±0.31	0.167±0.012	0.744	5.07
0.4	4.4±0.08	3.3±0.08	0.095±0.003	0.761	4.73
0.6	10.2±0.25	6.2±0.09	0.095±0.006	0.814	4.02
0.8	13.5±0.82	9.4±0.37	0.129±0.004	0.740	1.30
1.0	21.1±1.03	14.6±0.12	0.223±0.003	0.751	6.17
<b>SM-400</b>					
0.1	2.5±0.14	1.7±0.05	0.231±0.013	0.739	4.84
0.2	4.0±0.14	2.6±0.05	0.102±0.004	0.743	3.35
0.4	8.7±0.57	5.9±0.17	0.103±0.008	0.818	4.71
0.6	15.9±0.25	10.9±0.46	0.152±0.010	0.741	3.44
0.8	26.4±0.29	17.0±0.57	0.257±0.011	0.734	3.71
<b>SM-4000</b>					
0.1	3.5±0.05	2.9±0.65	0.227±0.011	0.756	3.81
0.2	7.1±0.31	4.6±0.19	0.163±0.010	0.738	2.01
0.4	13.3±0.52	9.4±0.21	0.205±0.003	0.754	3.22
0.6	63.0±2.37	40.4±2.19	0.306±0.011	0.741	7.88
0.8	232.7±1.25	103.4±5.01	0.370±0.011	0.722	9.18

泡密度は 0.077-0.442 g/cm<sup>3</sup> の範囲であり、溶液の粘度と泡密度の間に明らかな関係は認められなかった。1 回あたりの泡吐出質量は 0.722-0.818 g の範囲であり、吐出質量の相対標準偏差 (RSD) は 2.01% から 10.5% の範囲であった。

フォーム製剤 (SM-4, -25, -100, -400, -4000) における吐出後 60 分までの消泡率の推移を Fig. 2 に示した。SM-4 を用いたフォーム製剤では、SM-4 濃度が 4% および 6% の消泡率は、各時点で他の濃度の泡よりも最も低い値を示し、泡が安定していることが示された。メチルセルロースの粘度グレードが大きくなるにつれ、各種フォーム内の薬液濃度による消失挙動の影響は小さくなる傾向を示した。このことから、持続する泡を調製するために、至適な粘度と濃度の関係が存在することが考えられた。

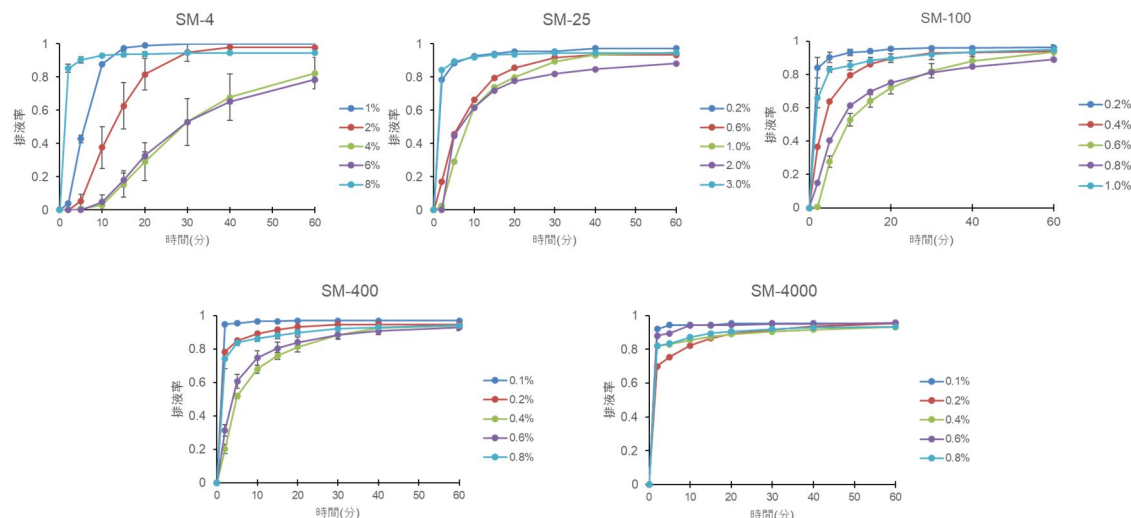


Fig. 2 フォーム製剤 (SM-4, -25, -100, -400, -4000) における吐出後 60 分までの消泡率の推移

以上より、レボチロキシシン含有クリーム製剤およびテープ製剤を調製することができ、その *in vitro* 皮膚透過性を評価することができた。また新規の投与剤形としてレボチロキシシン含有フォーム製剤の開発を考案し、その基剤となるフォーム製剤の製剤学的特性を明らかにすることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 柏倉康治、田中紫茉莉、内田信也、並木徳之
2. 発表標題 院内製剤レボチロキシン経皮吸収型製剤の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------