

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：32661

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16058

研究課題名（和文）分子相互作用により溶解したカルメロースを用いた新規放出制御粒子の創製

研究課題名（英文）Creation of novel controlled-release particles using Carmelose dissolved by molecular interaction.

研究代表者

伊藤 雅隆 (Ito, Masataka)

東邦大学・薬学部・講師

研究者番号：30792410

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：医薬品原薬の苦味をマスクングする新たな手法として、カルボキシメチルセルロース（CMC）を用いたマスクングを検討した。CMCの膨潤性を生かしたマスクングだけでなく、CMCナノファイバーを用いたより簡便なマスクング粒子の設計も可能であった。最も実用性があったのは噴霧乾燥法を用いてモデル原薬とCMCナノファイバーを噴霧乾燥し調製した粒子であり、原薬の閾値を下回ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品原薬の苦味マスクングは医薬品開発において重要な課題である。医薬品のコンプライアンスおよびアドヒアランス向上に大きく影響を与えるためである。本研究は全く新しいアプローチでこれに取り組んだものであり、製剤開発への意義は大きい。特にCMCナノファイバーを用いた苦味マスクング粒子の設計は有用である。CMCナノファイバーは安全性が高く、CMCは医薬品添加剤として豊富な使用実績があるため、近い将来、医薬品添加剤として利用できる可能性が高い。今後の医薬品開発に貢献するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Masking using carboxymethylcellulose (CMC) was investigated as a new method for masking the bitterness of APIs, and it was possible to design not only masking using the swelling property of CMC but also a simpler masking particle using CMC nanofibers. The most practical particles were those prepared by spray-drying the model API and CMC nanofibers using the spray-drying method, and they were able to lower the threshold of the API.

研究分野：物理薬剤学

キーワード：苦味マスクング 医薬品 口腔内崩壊錠

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

医薬品原薬の製剤化において苦味マスキングは重要である。特に口腔内崩壊錠を設計する場合、口腔内に医薬品原薬が直接触れるため苦味を感じやすくなる。苦味は患者の服薬コンプライアンスに悪影響を与えるため、何らかの方法で苦味をマスキングする必要がある。

現在、汎用されているマスキング技術は3つに大別される。1つは官能的マスキングであり、矯味剤や甘味料、香料を製剤中に添加し、苦味を分かりにくくする方法である。この方法は簡便である一方で苦味を完全に感知しないようにはならず、一定以上の苦味を持つ医薬品原薬には有効ではない。2つ目は化学的マスキングである。例えばシクロデキストリンのような包接分子を用いて医薬品分子を覆い、苦味を感じにくくするものである。この方法はうまく包接できれば効果的である一方で医薬品分子の構造に依存しており、包接可能な部位が少ない分子などでは包接が進まず、効果的でない場合がある。さらに包接させるためには医薬品分子を一度何らかの溶媒に溶解させる必要があり、煩雑であるとともに医薬品分子が溶媒分子と接触することで予期せぬ分解反応などが引き起こされる恐れもある。3つ目は物理的マスキングである。これは原薬粒子の表面にポリマーを付着させコーティングし、物理的に溶出を抑制する方法である。溶出性を低下させるため最も効果的であるが、数十マイクロメートル程度 of 原薬粒子にコーティングするとなると比表面積はかなり大きく、漏れなくコーティングするためには多くの時間と手間がかかる。また、溶出性の低下により吸収性が低下しバイオアベイラビリティに影響する恐れがある。このような状況からより簡便な物理的マスキング手法が求められている。

カルボキシメチルセルロース (CMC) はセルロース誘導体であり、セルロースのヒドロキシ基が一部カルボキシ基に変換されたものである。CMC は医薬品添加剤としてすでに汎用されており、水中で錠剤の崩壊を助けるはたらきをする。CMC は水中において水を吸収、膨潤しゲル状となり、錠剤を内側からの圧力で破壊する。

ナノファイバーは近年注目されている素材である。ナノファイバーは様々な調製方法があり、大きく分けると繊維をゼロから作る紡錘法と素材をナノレベルまで分解して得る方法がある。特にセルロースナノファイバーはセルロースを解繊し、繊維の太さがナノオーダーに達したものを指している。近年の技術革新によりこのようなセルロースを作製可能となった背景がある。またこのセルロースナノファイバーを処理すれば前述の CMC のナノファイバーやキチン、キトサンのナノファイバーも得ることができる。

2. 研究の目的

本研究は医薬品原薬の苦味を物理的マスキングの手法により抑制することを目的としている。特に CMC のゲル形成に注目し、CMC の近傍に医薬品原薬を存在するよう設計することで、口腔内で CMC がゲルを形成し、医薬品原薬の溶出を遅延させることが可能なのではないかと考えた。それを達成するためには CMC と医薬品原薬がともに溶解している水溶液を減圧乾燥、凍結乾燥または噴霧乾燥などにより固体として取り出すことが必要である。CMC は水と接触すると膨潤するものの溶解は非常に遅く、透明な塊としていつまでも残ってしまうことが先行研究において確認されていた。そこで、本研究では塩基性の医薬品添加剤であるメグルミンをあらかじめ水に溶解し、pH を高めておけば CMC が容易に溶解することを前もって明らかにしていた。したがって、本研究ではメグルミン (MEG)、CMC、医薬品原薬を含む水溶液を何らかの方法によって乾燥させ、固形化したものを製剤化し、苦味や製剤物性について調査することとした。

また、可能であればこの設計は汎用されている装置を用いて簡便に行えることが望ましい。一般的な物理マスキングはスケールが大きくなるほどその工程時間は長くなり、非常に煩雑である。そのため、より簡便で効率の良い物理マスキング手法が求められている。

3. 研究の方法

本研究ではモデル薬物としてアセトアミノフェンを用いた。理由は先行研究で苦味閾値が明らかになっているためである。また口腔内における薬物濃度の評価法として簡易溶出試験を行った。これは 10 mL シリンジに pH6.8 のリン酸緩衝液を入れて 37°C に温め、次に粉末試料をシリンジに入れ 30 秒間かけて転倒混和をした後、シリンジフィルターを取り付けてろ過した。この液の吸光度測定によりアセトアミノフェン (APAP) の溶出量を調べた。

その他、試料は粉末 X 線回折測定、赤外吸収スペクトル測定 (IR)、電子顕微鏡撮像 (SEM) 乾式粒度分布測定、X 線 CT 撮影を行った。さらに粉末試料に崩壊剤や滑沢剤を加えて錠剤化し、この溶出試験も実施した。溶出試験においてはマスキングを施していない APAP を含む錠剤を標準製剤とし、それと比較してどの程度溶出性を抑制したかを F2 関数により評価した。打錠は卓上型打錠機を用いた。崩壊剤は口腔内崩壊錠に汎用されているクロスポビドンを用い、滑沢剤にはステアリン酸マグネシウムまたはフマル酸ステアリルナトリウムを用いた。

4. 研究成果

研究代表者は CMC 及び MEG、APAP を水に溶解させ凍結乾燥した。また、CMC と MEG の最適比率も検討済みであり APAP に対して段階的に CMC・MEG 量を変化させ、放出制御機能がどのように変化するか検討した。その結果、APAP に対して 40%以上の CMC を含有する系であれば APAP を苦味閾値以下の濃度に抑制し、放出制御機能を持つ粒子を設計可能であることが確認された。この粒子はシンク条件下における溶出試験で 15 分以内に 85%以上の溶出が確認され、APAP 単独の溶出挙動と同様であった。

水溶液を調製する際、MEG が水中に存在することで CMC は完全に溶解した。CMC の分子内にはカルボキシ基同士の水素結合が存在しており、MEG は酸塩基相互作用により水素結合を切断することで CMC を溶解させていると考えられる。MEG の代わりにアミノ基部分がメチレン基に替わった化合物 (マンニトール) を用いた場合、CMC は溶解せず、放出制御機能のない粒子となった。すなわち、CMC の溶解は放出制御機能を発揮する上で必須であり、CMC をいかに解繊し溶解させ薬物を取り込ませて乾燥できるかが重要であると示唆された。

APAP 濃度は苦味閾値付近まで溶出を抑制可能であったが、まだ閾値付近であるのでより濃度を下回らせる必要がある。そのためには素材と製法を現状よりさらに最適化しなければならない。

次に CMC や MEG よりも効果的な化合物が存在するかどうかスクリーニングを行った。カルメロースナトリウム (CMC-Na)、クロスカルメロースナトリウム (CCMC-Na)、カルメロースカルシウム (CMC-Ca) といった CMC 塩を用いて行った。続いて、CMC の膨潤をより促進する添加剤をスクリーニングするため、MEG の代わりに D-マンニトール (D-man)、クエン酸三ナトリウム、L-リシン、L-アルギニン、L-ヒスチジン、水酸化ナトリウム (NaOH) を用いて行った。塩基性の化合物を多く選択した。ただし、D-man は MEG と化学構造が類似しているが、アミンを持たないため塩基性を持たない。他に CMC 及び MEG を利用して作成条件の検討も実施した。

CMC 塩の検討では CMC-Na を用いた場合のみマスキング効果が得られた。CMC-Na は他の塩よりも水溶性が高いため効果的であったと考えられる。また、添加剤をスクリーニングした結果、NaOH の場合のみマスキング効果が得られた。しかし、NaOH は強塩基であり、医薬品原薬を分解する可能性があり適切でないと考えられる。マスキング効果を得るためには塩基性であるだけでなく、CMC と水溶性の塩を形成する必要があると考えられた。作製条件は MEG を精製水に溶解し、続いて CMC を溶解させ、減圧乾燥した。この粉体が最も効果的であった。

APAP の溶出は APAP に対する CMC の量、CMC-MEG 粒子調製時の固形成分濃度の影響を受けていると示唆されたため、これらの影響を調べた。SEM 撮影、X 線 CT の結果より、CMC-MEG 粒子が多孔質な粒子であることが明らかになった。IR の結果より、CMC と MEG の塩形成が示唆された。調製時の固体成分濃度が小さい CMC-MEG 粒子ほど多孔質な粒子となり、高いマスキング効果を発揮した。多孔質な粒子は比表面積が大きいためリン酸緩衝液との接触面積が大きくなり、粒子の膨潤が速やかに進むと考えられる。膨潤した CMC-MEG 粒子が APAP 粒子を包み、リン酸緩衝液との接触面積を減少させることで、口腔内での APAP 溶出を抑制可能であると考えられた。CMC-MEG 粒子と APAP の混合粒子の 60 分までの溶出は APAP の溶出と類似していたため、CMC-MEG 粒子は APAP の薬効や薬物動態に影響を与えない可能性がある。

続いて、医薬品原薬と添加物を混合し、凍結乾燥を行うことでマスキング粒子の調製を試みた。マスキング粒子を調製するための医薬品添加物として、CMC ナノファイバーを用いた。これまでの研究より、CMC の膨潤性が APAP の苦味マスキングに有効であることが判明しており、CMC ナノファイバーを用いることで親水性や安定性の上昇が見込まれ、より大きなマスキング効果を得られる可能性があったためである。

マスキング粒子の調製はナノファイバー懸濁液に APAP を溶解させ、減圧乾燥することで得た。苦味マスキング効果が十分に認められた粒子は錠剤化し、溶出試験により OD 錠としての性能を評価した。

CMC ナノファイバーと APAP および MEG を水に分散させ、減圧乾燥させた固体試料において APAP と比較して簡易的な溶出試験において溶出性を 69%抑制することができた。SEM で観察するとこの粒子の形状は薄い破片状であり、元の APAP とは異なるものであった。通常の溶出試験では元の APAP と同様の溶出挙動を示しており、吸収性への影響は軽微であると考えられる。しかし、OD 錠とした際には溶出性が遅くなっており、F2 関数は 20.4 となった。

APAP を CMC ナノファイバーの水分散液に溶解させ、BUCHI Mini Spray Dryer B-290 により噴霧乾燥した。CMC ナノファイバーの水分散液において CMC は十分細かい状態で分散していたためこの検討では MEG の添加は行わなかった。簡易溶出試験において APAP の放出を苦味閾値である 1.08 mg/mL 未満に抑制したマスキング粒子の調製に成功した。この試験において、CMC:APAP 比 1:1 のマスキング粒子では溶出濃度を苦味閾値の 58.3%に抑制可能であった。調

製したマスキング粒子を水に濡らした状態で SEM 撮影を行い、粒子が水に溶けて滑らかな膜を形成したことを確認した。溶解時にこの膜が形成されたことで、原薬の放出が抑制されたと考えられる。溶出試験において、マスキング粒子の溶出挙動は対照とした APAP 製剤と類似していると判断された。放出の抑制に成功したマスキング粒子について錠剤化を行い、溶出性について検討したところ、溶出試験では崩壊性の低下により溶出率が下がった。

CMC を用いる場合は MEG を添加して溶解を促進する必要があるが、CMC ナノファイバー分散液を用いる場合は既に十分分散した状態であるため MEG の添加は不要であることが確認できた。また、粉末の状態であれば CMC ナノファイバーを用いて APAP の溶出性を抑制し、苦味マスキングを行うことができた。しかし、錠剤とすると崩壊時間が遅くなり、溶出性が低下することが確認できた。これは CMC の膨潤による錠剤の破壊よりもゲル層の形成による粒子間の架橋効果が大きく、水中で錠剤が壊れにくくなるためだと考えられる。錠剤化においては課題が残ったものの顆粒剤や細粒、ドライシロップといった粉末状の剤形であれば CMC を用いた苦味マスキングは可能である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 内盛 天智, 伊藤 雅隆, 鈴木 浩典, 武田 佳彦, 野口 修治
2. 発表標題 カルメロースを用いた医薬品原薬の苦味マスキング.
3. 学会等名 日本薬剤学会 第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 航, 伊藤 雅隆, 鈴木 浩典, 野口 修治
2. 発表標題 カルメロース類を用いた苦味マスキングの検討
3. 学会等名 日本薬剤学会 第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木 祐莉, 伊藤 雅隆, 鈴木 浩典, 野口 修治
2. 発表標題 CMCナノファイバーを用いた苦味マスキング粒子の調製
3. 学会等名 日本薬剤学会 第38年会
4. 発表年 2023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
---------	---------