

一般用医薬品への応用を目的とした口腔内適用製剤開発に関する基礎検討

主任研究者 北陸大学薬学部教授 村田 慶史

共同研究者 同 教授 宮本 悦子

(所属機関： 〒920-1181 金沢市金川町ホの3 Tel : 076-229-6184)

要旨

高齢化の進行や薬物治療の多様化による口腔内乾燥症が増加しており、本症状を呈する患者に対する新規な機能性製剤が望まれている。この研究では制限された唾液分泌の条件下で確実に崩壊し速やかに薬物を放出しうる製剤、あるいは口腔内疾患部に対して均一に薬物を塗布しうる製剤のプロトタイプとして、フィルム製剤の設計を試みた。経口摂取可能な天然多糖類を製剤素剤に用いて、薬物の分散性あるいは親和性等を考慮した選択をおこない、製剤の崩壊性、並びに薬物放出挙動を中心に検討した。その結果、ロキソプロフェン含有時には口腔内への適用後、少量の唾液に接することで速やかに崩壊しながら含有成分を放出する嚥下しやすい速溶性製剤が得られた。また、ミコナゾール含有時には、基剤となる多糖類溶液への添加剤修飾により薬物放出速度をコントロールしうるフィルムが得られ、直接、口腔内疾患部へ効率的に薬物を到達させるための製剤となることが示された。さらに、口腔内乾燥症の指標として揮発性硫黄化合物の口腔内濃度に注目し、健常人を対象とした濃度測定を実施した結果、それが薬剤師による服薬指導や受診勧奨に利用できることが示された。これらの研究成果は、機能性を有する口腔内適用製剤を開発する基礎となるものであり、一般用医薬品への応用の可能性が示唆される。

1. 調査研究目的

一般に加齢に伴う唾液分泌量の低下がみられるが、口腔内乾燥症（ドライマウス）の原因として、高齢者では薬物使用時の副作用である場合が多く、シェーグレン症候群や糖尿病等の病態も関与することが知られている¹⁾。特に、断薬できない疾患における薬物の副作用による口腔内の乾燥は、嚥下障害やカンジダ等の口腔内疾患をひきおこすため²⁾、歯科・口腔外科領域のみならず、ドライマウス症状の患者に対する薬物治療において新しい機能性製剤が必要であり、それはより広範囲に使用される一般用医薬品にも期待される剤型である。なお、特定疾患時を除いて医療スタッフ等による唾液分泌量の測定が実施されることは稀であり、患者に関するドライマウスの把握も薬物療法の適切化にとって重要となる。

本研究ではドライマウスの特徴を踏まえ、経口摂取可能な天然多糖類を製剤素材として、完全な水系条件下で加熱等の処理をせずに調製するフィルム製剤の開発を検討した。まず、モデル薬物としてロキソプロフェンナトリウム LXP を用い、少量の唾液で確実に崩壊して含有薬物を速やかに溶出する嚥下が容易な製剤の調製を試みた。また、口腔内カンジダ症の薬物療法として汎用されている抗真菌薬ミコナゾール硝酸塩 MCZ は、現在、ゲル製剤として局所投与されるが、本疾患特有の煩雑な服用法が問題となり³⁾、新しい製剤が望まれている。そこで、口腔内カンジダ症治療を目的とした MCZ 固定化フィルム製剤の調製を試み、薬物放出速度制御を目的としたフィルム修飾について検討した。さらに、本研究では、薬局やドラッグストアなどの医薬品供給現場におけるドライマウスの把握を目的に、市販されている揮発性硫黄化合物 (VSC) 測定機器による簡便な測定法の利用について検討した。

2. 調査研究方法

2.1. 試薬

フィルム基剤としてアルギン酸ナトリウム Alg-Na (ナカライテスク 300cps)、プルラン PUL (林原) あるいは *Bifidobacterium longum* JBL05 由来の多糖 BPS (森下仁丹) を、モデル薬物として LXP (二水和物、薬理研究用 Wako) あるいは MCZ (生化学用 Wako) を用いた。製剤添加物として膨潤性アルギン酸 ALG-S (Wako)、デキストラン (10-20 万、Wako)、カードラン (Wako)、キチン (微粉末 Wako)、キトサン (F、キミカ)、ポリガラクトuron酸 (MP Biomedicals)、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン TO-10MV (日光ケミカルズ) 等を、他の試薬は市販特級品を用いた。

2.2. フィルム調製法

薬物を添加・攪拌した多糖類水溶液 3.0 g を内径 54 mm のディスコ・プラスチックシャーレに滴下し、底部に均一に広げた後、恒温乾燥室 (37°C) にて一日、乾燥し、デシケータ内に保存した。薬物の添加量は各々の常用量を考慮し、LXP では 15 mg/枚、MCZ では 3 mg/枚とし、フィルムがシャーレに付着してはがせない場合には製剤の調製は不可と判断した。

2.3. フィルム性状

フィルムの厚さは水平固定したマイクロメーター (CLM1-150QM、測定力 0.5 N ; ミットヨ) により同一フィルム 10 箇所を測定し、平均値を求めた。また、フィルム強度はレオメーター (SD-700#、サン科学) を用い常法にて測定した⁴⁾。フィルム表面の観察は USB カメラ (MeCan、フジモト) を装着した実体顕微鏡 (カートン) により行なった。

2.4. 薬物溶出試験

37°Cに加温したプラスチックシャーレ上にフィルム1枚を置き、10 mLの生理食塩水を加えてシェーキングキュベーター（37°C、300 rpm；アズワン）にて振とうした。経時的に試料0.3 mLを採取してフィルター（ミリポア0.45 μm；メルク）を通過させた後、その80 μLにメタノール720 μLを加えて攪拌し、遠心分離（7,700 x g、5 min；コクサン）により多糖類を分離した上澄み溶液中の薬物濃度を、HPLCにより定量した。各薬物の測定条件を表1に示す^{5,6)}。

2.5. フィルム崩壊試験

薬物溶出試験時、1 h後に崩壊していないフィルムについては、10 mLの人工胃液（日局第16改正崩壊試験法第1液）に移し、シェーキングキュベーターにて振とうして形状を観察した。

2.6. 口腔内VSC濃度の測定

健康成人女性（22～23歳）3名を被験者とし、通常的生活時における口腔内VSC濃度を、ディスプレイマウスピース（ヨシダ）を装着した自動測定器（ブレストロン、新コスモス電機）を用いて操作マニュアルに従い測定した。測定時刻は朝・昼食の食間時における歯磨き前後について1日2回測定し、経日変動を調査した。

3. 調査研究結果

3.1. フィルム形成とその性状

薬物の種類、並びに添加量は天然多糖類のフィルム形成能に影響を与えることが知られている。薬物無添加時にはいずれもハンドリング可能なフィルムを形成する基剤濃度を用いた場合、LXP（15mg）を含むAlg-Naでは厚さ15 μmの脆いフィルムとなり、また、PULあるいはBPSにおいては乾燥時に亀裂が生じるなど、形状が整わなかった（図1）。ここで、基剤への添加物の配合による修飾を検討した結果、0.5%ALG-Sを配合した2%BPSにおいて形状が安定したフィルムが得られた（表2）。

一方、MCZ（3mg）を添加した場合には、すべての基剤において十分な強度を有するフィルムが得られ、実体顕微鏡観察においてMCZが均一に分散していることが認められた（図2）。また、これらはキトサン、界面活性剤等による添加修飾も可能であった。なお、MCZ含有の各1.2%BPSフィルムは、1.5%Alg-Naを基剤にした場合に比べて破碎しやすい性質を有していた（図3）。

3.2. フィルムからの薬物溶出挙動

水溶性薬物LXPを含むAlg-Naフィルムでは、溶出試験液中において急速な崩壊とそれに伴うLXPの溶出が見られ、ポリガラクトロン酸等の多糖類を添加した場合も、5

～10分後にほぼ全量のLXPを溶出する速崩性フィルムとなった(図4)。また、BPSを基剤としたフィルムにおいても、同様の崩壊性とLXP溶出挙動が観察された。

MCZ(3mg)の含有時には、1.5%Alg-Naや4%PULを基剤としたフィルムで速崩性が認められた。しかしながら、MCZはその低い水溶性から、製剤の崩壊後に徐々に溶解し、例えばAlg-Naフィルムでは試験30分後における薬物溶出率は16%であった。一方、BPSフィルムは試験液中において速やかな膨潤はみられるものの崩壊せず、1時間後も形状を維持したまま含有薬物を徐々に放出し、試験30分後の薬物溶出率は約25%であった。これより、BPSを基剤としたMCZ含有フィルムは唾液との接触後、舌上において製剤自体の急激な崩壊を起こさずに含有薬物を徐放するものと考えられる。さらに、BPSへの界面活性剤添加はフィルムの非崩壊性を維持したままMCZの溶出速度を促進した(図5)。また、キトサン添加時にはMCZ溶出の抑制が認められ、その量に依存した薬物溶出速度の制御が可能であった(図6)。これらの結果より、簡便なフィルム修飾により、MCZの溶出速度をコントロールしうると考えられる。なお、薬物溶出試験後のBPSフィルムは人工胃液中への移行によりその形状が崩れたことから(図7)、嚥下後は胃内において崩壊することが示された。

3.3. 口腔内VSC濃度の経日変動

3人の健常人において、1週(5日)間、ほとんど口臭が認められない値(600ppb以下)を変動した(図8)。歯磨きの前後においても類似した数値となり、口腔内洗浄の影響はほとんど見られなかった。また、同一人による異なる週での試験からも同様の結果が得られ、これらの結果より、市販の装置を用いたVSC測定がドライマウスの簡便なチェック法の1つとして利用しうると考えられる。

4. 考察

健常人における唾液の分泌量は1.5～2.0mL/min(刺激時)とされることから⁷⁾、特にドライマウスの患者に対しては、制限された唾液分泌の条件下で確実に含有薬物を放出しうるフィルム製剤が有用であり、本研究では、まず薬物の含有量や分散性、安定性、さらに唾液に接したときの膨潤・溶解挙動を考慮した製剤素材について検討した。散剤の嚥下補助等のため本邦で汎用されてきたオブラートでは、基剤である澱粉の煮沸による溶解と表面の熱乾燥過程があり、同様に、ゼラチンや寒天を用いた場合にも加熱溶解が必要であるため、いずれも熱に不安定な薬物の含有には不適切である。また、キトサンの場合、溶解過程における酸によるpHの低下や口腔内使用時における不快感(エグ味)が問題となる。そこで、完全な水系条件下で加熱等の処理をせずに薬物等を含有したフィルム形成が可能であり、食品素材としても日常的に摂取されているAlg-NaとPUL、並びに腸内常在菌ビフィズス菌の産生多糖であるBPSを基剤として選択した。

対象疾患に応じた薬物放出挙動を示すフィルム製剤の開発にあたっては、2種類のモ

ゲル薬物を設定した。LXP はスイッチ OTC として上市され、一般用医薬品を利用する多くの患者に対して、より汎用性のある経口投与製剤が期待されている。ここでは、常用量(無水物として 60 mg)の 1/4 を 1 枚に含有したフィルムの調製を試みた。一般に、薬物を添加した場合には基剤のフィルム形成が阻害される現象がみられるが、LXP 含有時にも各種の多糖類単独では安定した形状のフィルムが形成されなかったため、基剤とは異なる多糖類を添加剤として配合することでハンドリングに耐えるものを得た。このフィルムは 10 mL の試験液中、急速に崩壊・溶解すると同時に水溶性薬物 LXP を溶出したことから、少量の唾液で確実に崩壊して含有薬物を溶出する、嚥下が容易な速溶性製剤になると考えられる。

もう 1 つのモデル薬物 MCZ は口腔内カンジダ症に用いる抗真菌薬であり、ゲル製剤が疾患部位への直接作用を期待して局所投与されるが、本疾患特有の服用法「2%MCZ ゲル 10~20 g を 4 回(毎食後・就寝前)に分け、舌や指で口腔内にまんべんなく塗布後、可能な限り口内に保持した後に嚥下する」から、より使いやすい製剤が望まれている。そこで、口腔内カンジダ症治療を目的に、適用部位に滞留する MCZ 含有フィルム製剤の調製を試み、その薬物放出速度をコントロールするための製剤修飾について検討した。フィルム 1 枚に 3 mg の MCZ を添加した Alg-Na と PUL を基剤としたフィルムでは、LXP 含有時と同様に速崩性を示したが、MCZ は製剤崩壊後、徐々に溶解した。一方、BPS を基剤としたフィルムでは崩壊が観察されず、製剤は膨潤しながら MCZ を放出した。また、製剤の非崩壊性を維持したまま、界面活性剤やキトサンの添加修飾によりその薬物溶出速度を制御可能であった。MCZ では消化管吸収後の作用も関与していると推測されることから、今後、適用量を含めた製剤設計が必要になると考えられるが、口腔内カンジダは患者自身だけでなく介護者による薬物投与がなされるケースも多く、フィルム製剤の有用性が期待される。

本研究では医薬品供給現場における患者に関するドライマウスの状況把握が、薬物療法の適切化にとって重要であると考え、市販されている簡易型 VSC 測定機器の利用についても検討したが、特に、技術的な研修を必要とせず、口腔内 VSC 濃度の測定を実施しうることが見いだされた。この装置を用いた VSC 測定値と舌苔付着度の相関性が報告されており⁸⁾、今後、薬局・ドラッグストアとの共同調査により、薬剤師等によるドライマウス患者のスクリーニングや対象者への指導や受診勧奨に応用できると考えられる。

5. まとめ

天然多糖類と添加剤により調製された各種フィルムは、LXP 含有時には少量の試験液中で急速に崩壊して薬物を溶出したことから、本フィルムが経口で摂取されたとき、口腔内において速やかに LXP を放出する製剤特性を有し、現在は錠剤として一般用医薬品で用いられている LXP の嚥下を容易にする剤型となりうることが示された。また、

MCZ 含有時には、基剤の選択により溶液中での膨潤・崩壊挙動が異なり、薬物溶出速度は基剤の添加修飾によって制御可能であった。特に BPS を基剤としたフィルムは限られた唾液分泌下において速やかに膨潤し、その薬物溶出をコントロールする修飾が可能であり、従来、非常に煩雑であった口腔カンジダの患者や介護者にとって薬物の経口適用を容易にする製剤への応用が考えられる。さらに、ドライマウスの指標として口腔 VSC 内濃度の測定を実施した結果、それが本症の簡便なチェック法になりうることが示された。

謝辞： 本研究は公益法人一般用医薬品セルフメディケーション振興財団（佐藤誠一理事長）の平成 25 年度研究助成を受けて実施されたことを記して、深く謝意を表します。また、口腔内 VSC 濃度の測定に御協力いただいた北陸大学薬学部・薬剤学研究室の学生諸氏に心より感謝いたします。

6. 調査研究発表

1) ビフィズス菌産生多糖類のフィルム製剤素材としての特性

○村田慶史・西田典永・釜口良誠・宮本悦子

第 62 回高分子討論会（平成 25 年 9 月 11 日～13 日、金沢市）

2) ビフィズス菌産生多糖類によるフィルム製剤の調製

○村田慶史・磯部隆史・小藤恭子・西田典永・釜口良誠

日本薬学会第 134 年会（平成 26 年 3 月 27 日～30 日、熊本市）

7. 引用文献

1) 柿木保明・西原達次 編、唾液と口腔乾燥症（デンタルハイジーン別冊、医歯薬出版、2003 年）

2) M. Edgar, C. Dawes, D. O'Mullane 著、渡辺 茂 監訳、唾液 - 歯と口腔の健康 - 第 2 版（医歯薬出版、2008 年）

3) C.D. Collins, S. Cookinham and J. Smith, Management of oropharyngeal candidiasis with localized oral miconazole therapy: efficacy, safety, and patient acceptability, *Patient Preference and Adherence*, **5**, 369-374 (2011)

4) Y. Murata, *et al.*, Development of film dosage form containing allopurinol for prevention and treatment of oral mucositis, *ISRN Pharmaceutics*, ID 764510 (2012)

5) K.S. Choo, *et al.*, Simultaneous determination of loxoprofen and its diastereometric alcohol metabolites in human plasma and urine by a simple HPLC-UV detection method, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **25**(3-4), 639-650 (2001)

- 6) L.K. Pershing, *et al.*, *In vivo* pharmacokinetics and pharmacodynamics of topical ketoconazole and miconazole in human stratum corneum, *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **38**, 90-95 (1994)
- 7) B. Nauntofte, J. O. Tenovuo, and F. Lagerlof, Secretion and composition of saliva. In *Dental Caries the Disease and Its Clinical Management*, (O. Fejerskov, and E. A.M. Kidd, Eds. Chapter 2, pp. 7-27, Blackwell, 2003)
- 8) 安川俊之、大森みさき、両角裕子、馬場玲子、五十嵐千里 ブレストロンを用いた口臭測定を検討、日本歯周病学会会誌、**47**(3)、 186-193 (2005)

表 1 薬物の HPLC 測定条件

LXP

Column: Cosmosil 5C18-MS-II、150 x 4.6 mm (nacalai tesque)

Eluent: 10 mM Phosphate buffer (pH 3.0): CH₃CN [13:7]、ambient

Flow rate: 0.8 mL/min、Detection: 230 nm

MCZ

Column: Cosmosil 5C18-MS-II、150 x 4.6 mm

Eluent: 10 mM KH₂PO₄: CH₃CN [1:4]、ambient

Flow rate: 0.8 mL/min、Detection: 230 nm

表 2 天然多糖類を基剤として調製したフィルムの厚さ (n=3、平均±SD)

Film base (15mg LXP)	Thickness (μm)
1.5% Alg-Na	15 ± 1
+ 0.5% polygalacturonic acid	25 ± 2
2% BPS、0.5% ALG-S	37 ± 3
+ 0.5% dextran	36 ± 3
+ 0.5% pullulan	38 ± 8
+ 0.5% curdlan	157 ± 3

Film base (3 mg MCZ)	Thickness (μm)
1.5% Alg-Na	74 ± 4
4% PUL	39 ± 5
1.2% BPS	54 ± 2
+ 0.2% TO-10MV	70 ± 7
+ 0.1% chitosan	81 ± 4
+ 0.1% chitin	70 ± 4

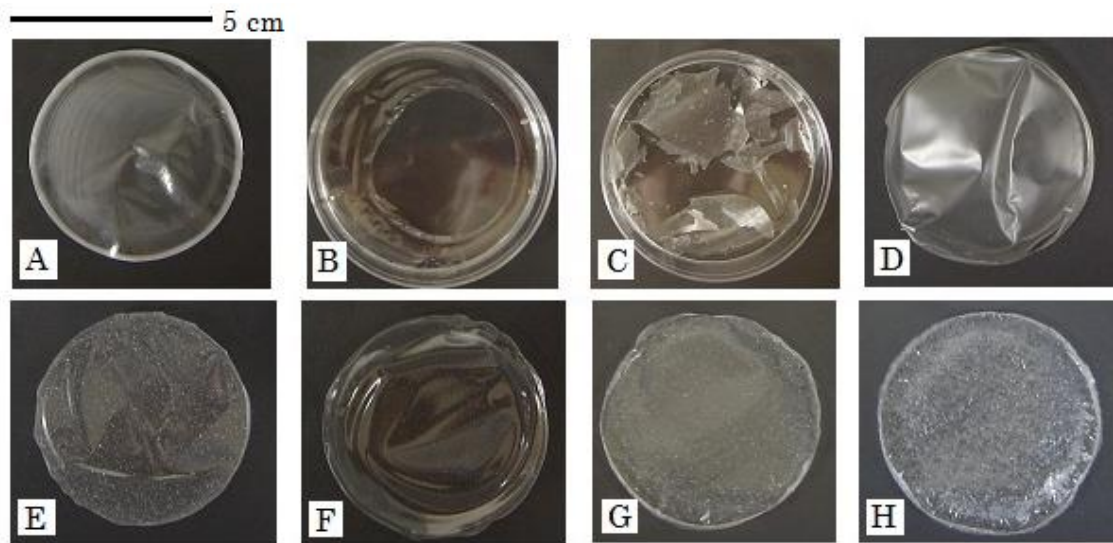


図1 天然多糖類を基剤とした薬物含有フィルムの写真

A: 1.5% Alg-Na (15 mg LXP)、B: 4% PUL (15 mg LXP)、C: 2% BPS (15mg LXP)、
 D: 2% BPS + 0.5% ALG-S (15 mg LXP) 、E: 1.5% Alg-Na (3 mg MCZ) 、
 F: 4% PUL (3 mg MCZ) 、G: 1.2% BPS (3mg MCZ)、
 H: 1.2% BPS + 0.5% TO-10MV (3 mg MCZ)

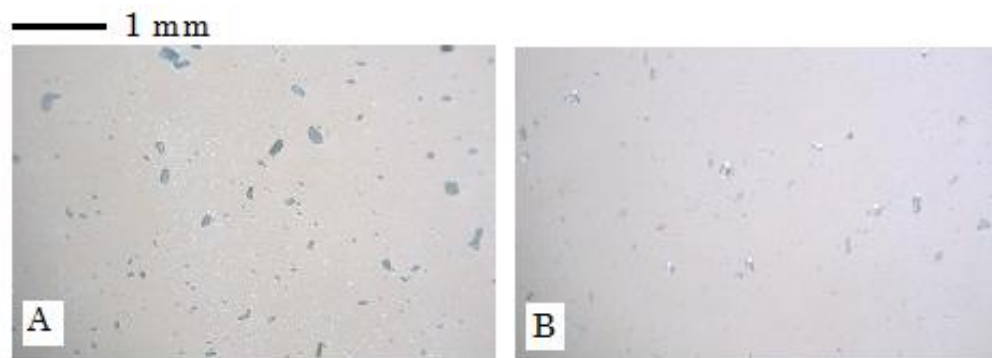


図2 フィルム表面の実体顕微鏡写真

A: 1.5% Alg-Na (3mg MCZ) B: 4% PUL (3mg MCZ)

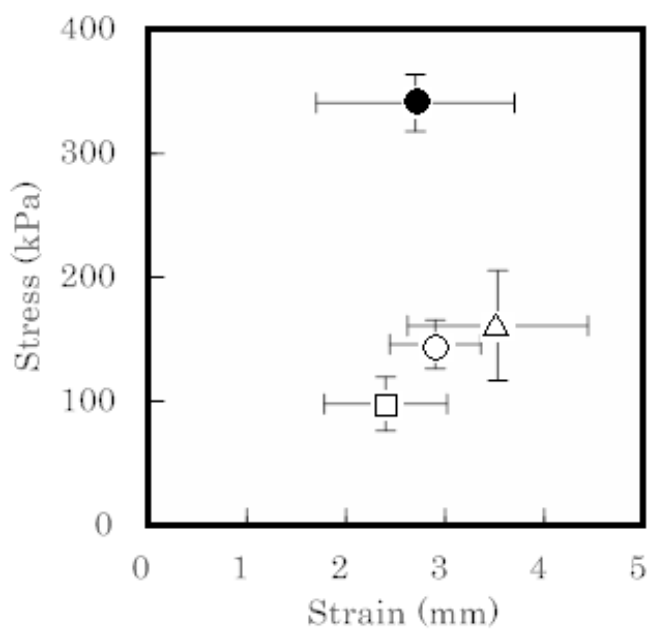


図3 MCZ含有フィルムの強度 (n=3、平均±SD)
 ● 1.5% Alg-Na、○ 1.2% BPS、△ 1.2% BPS + 0.1% chitosan、
 □ 1.2% BPS + 0.2% TO-10MV

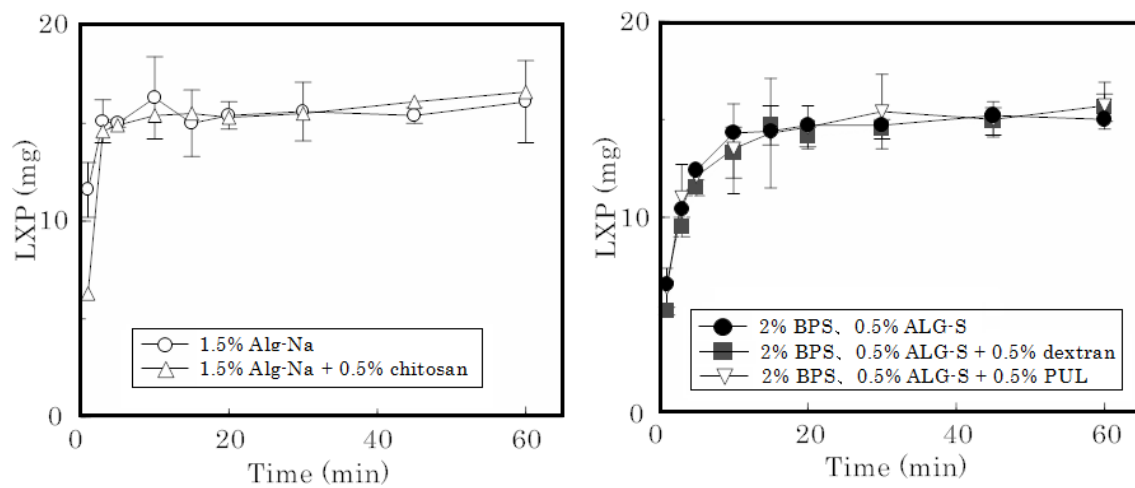


図4 各種フィルムからのLXP溶出挙動 (n=3、平均±SD)

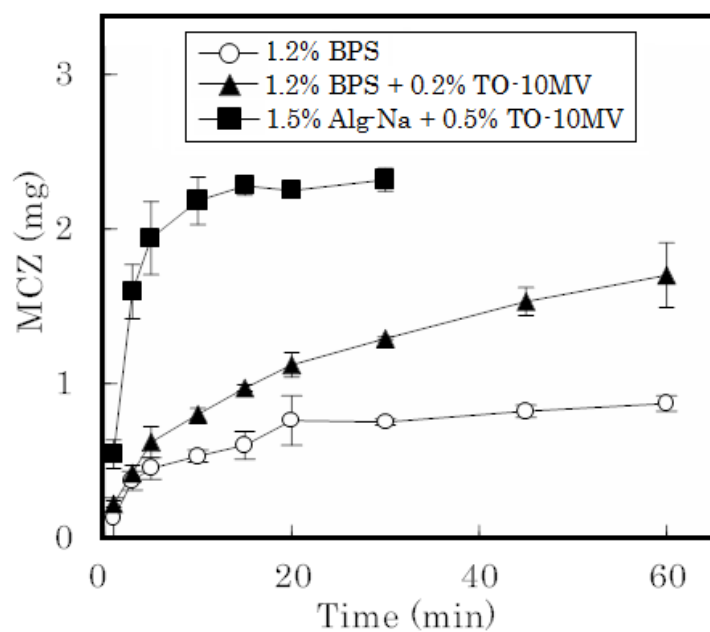


図5 フィルムからの薬物溶出に関する界面達成剤の添加効果 (n=3、平均±SD)

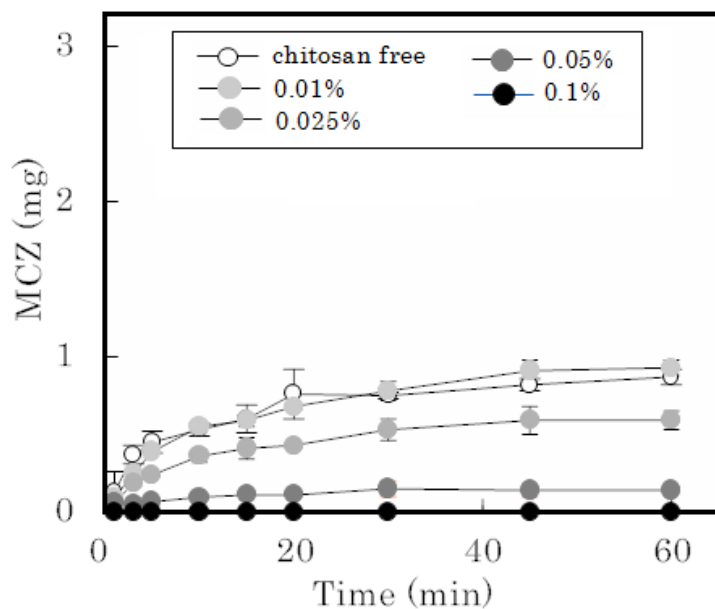


図6 フィルムからの薬物溶出に関するキトサンの添加効果 (n=3、平均±SD)

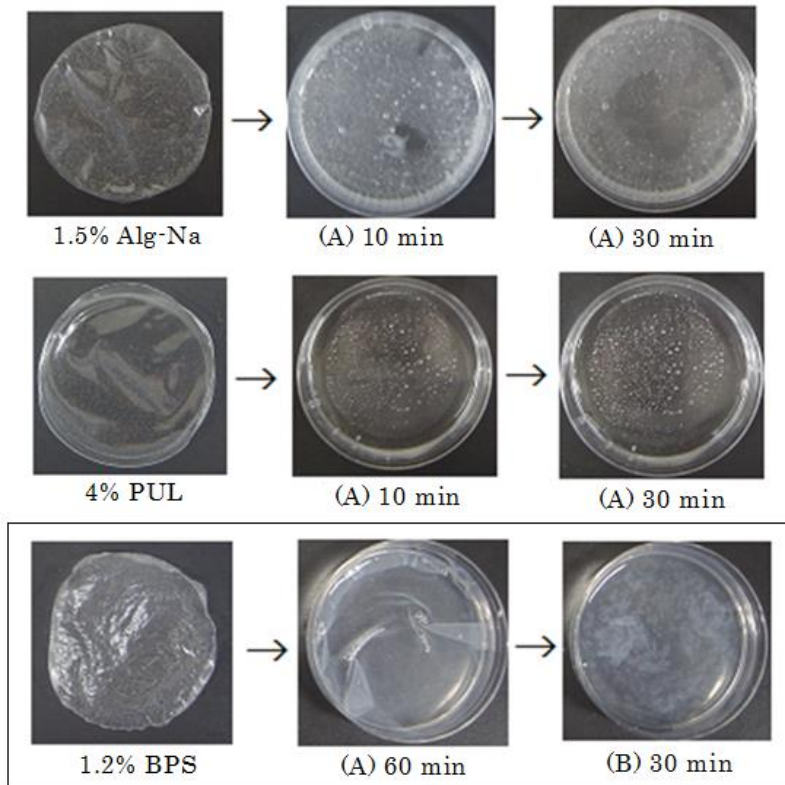


図7 試験液中でのフィルムの変化
 (A) : 生理食塩水、 (B) : 人工胃液

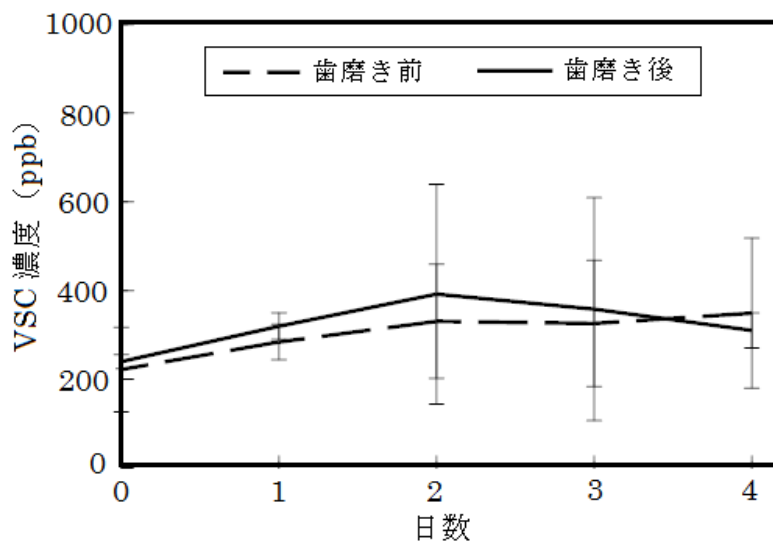


図8 口腔内VSC濃度の経日変動 (n=3、平均±SD)