

論文審査の結果の要旨

アクリルポリマーを用いたテープ剤の製剤設計および成分間の相互作用に関する研究

Formulation Design of Pharmaceutical Tapes with Acrylic Polymer Based on the Interaction among Components in Adhesive Layer

論文提出者 我藤 勝彦 (Gato, Katsuhiko)

本論文は、患者にとって高い利便性が期待できる剤形としてテープ剤に着目し、アクリル系の粘着性ポリマーを用いた製剤設計ならびに原薬－基剤分子間における相互作用について検討した研究成果である。

テープ剤は、(1) 薬効発現の持続化や肝初回通過効果の回避が可能であること、(2) 投薬の中断が容易であり副作用を軽減できること、(3) 投与および管理が容易で患者の利便性に優れることなど多数の利点を有しているため、超高齢化社会に直面している現状において需要が非常に高まっている。しかしながら、本邦においてテープ剤に用いることのできる粘着性基剤の種類は乏しく、その製剤設計における選択肢は極めて限られているのが実状である。

申請者は、化学構造および物性の異なるアクリルポリマーを用いてテープ剤を調製し、粘着特性や薬物の溶解性、ひいては皮膚透過性について評価した。また、ポリマーと原薬分子間における相互作用について、顕微ラマン分光法や NMR などを駆使して解析し、成分間の相互作用と皮膚透過

性の関係について考察した。さらに、脂肪酸エステル類を配合する製剤設計について検討した。

まず、既存のアクリルポリマーとして医薬品添加物規格 2018 に収載されているアクリルポリマー（アクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体：AO，アクリル酸 2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体：AV1 および AV2）を用いて、消炎鎮痛剤であるフェルビナクを含有するテープ剤を調製した。その結果、AO テープ剤中でのみ結晶の析出が観察され、LF 領域のラマンスペクトルおよび粉末 X 線回折パターンから、市販されているフェルビナクとは異なる結晶形であることを見出した。また、¹H-NMR の測定結果より、ポリマーはフェルビナクのカルボキシ基周辺と相互作用しており、その強度は AV1 > AO であることを明らかにした。この比較的弱い相互作用、すなわち AO を用いたテープ剤の方が、薬物の溶出ならびに皮膚透過性に優れているという知見を得た。

次に申請者は、構成モノマーの構造が異なる新規アクリル酸アルキル共重合体 2 種（C および E）と、モデル薬物にフェルビナクおよびフルルビプロフェンを用いたテープ剤を調製した。いずれのポリマーも両薬物のカルボキシ基周辺と相互作用していること、ならびに、その強度は E > C であることを明らかにした。既存のアクリルポリマーで得られた結果と同様に、相互作用の強度に応じて薬物の結晶状態や溶出プロファイルに差が生じることを見出した。

最後に、実用的な製剤設計を見据えて、脂肪酸エステル類であるミリスチン酸イソプロピルあるいはセバシン酸ジエチルの配合について検討した。溶出および皮膚透過性について評価した結果、添加剤の配合は E テープ剤に対する効果が顕著であることを見出した。このことは、脂肪酸エステル類の添加により、ポリマーと薬物分子間における相互作用が弱められ、

粘着層からの薬物溶出が促進されたこと，ならびに脂肪酸エステル類がテープ剤中から皮膚表面の角層に分配し，細胞間脂質の流動性を向上させたことに起因すると結論づけた．

これら一連の研究で得られた知見，すなわち（１）原薬とポリマー分子間における相互作用の強度が粘着層中での結晶状態，ひいては薬物の溶出および皮膚透過性に影響すること，（２）添加剤の配合により，原薬の結晶状態ならびに製剤学的な特性を制御できることは，アクリルポリマーを用いたテープ剤の製剤設計に活用が期待できる．また，新しい評価手法として（１）NMRによる成分間の相互作用解析，ならびに（２）顕微ラマン測定，特にLF領域のラマンスペクトル測定は，これまで困難であったテープ剤中の原薬評価を可能とする画期的な技術であり，テープ剤の開発および品質管理の技術レベルを向上させる有用な研究といえる．以上の結果から，申請者の研究は，博士（薬学）の学位を授与するのに相応と判断する．

令和 2 年 8 月 27 日

主査 明治薬科大学 教授

深水 啓 朗 印

副査 明治薬科大学 教授

齋 藤 望 印

副査 明治薬科大学 准教授

下 川 健 一 印