

2023年10月24日(火)13:30～13:55

ライブイノベーション 新技術説明会【オンライン開催】

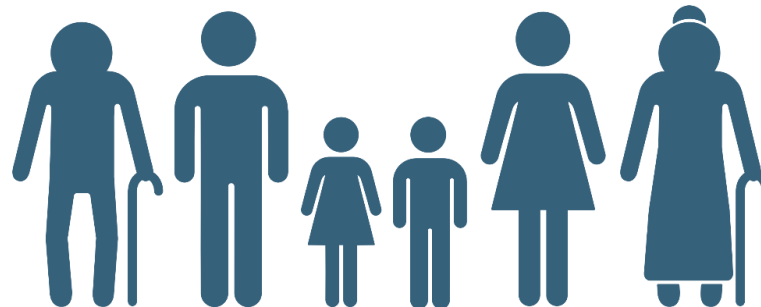
化学療法における口内炎予防を目的とした 口腔内粘膜付着フィルム製剤の開発

岐阜薬科大学 薬学部 製剤学研究室

教授 田原 耕平

tahara@gifu-pu.ac.jp

1. 予防薬(口内炎)
2. フィルム製剤
3. 粘膜付着製剤
4. 院内製剤(ポイント・オブ・ケア製造)



Created with BioRender.com

誰もが服用できる、ユニバーサルな製剤開発

出願日：2022年8月25日

出願番号：特願2022-133963

名称：口腔用フィルム製剤

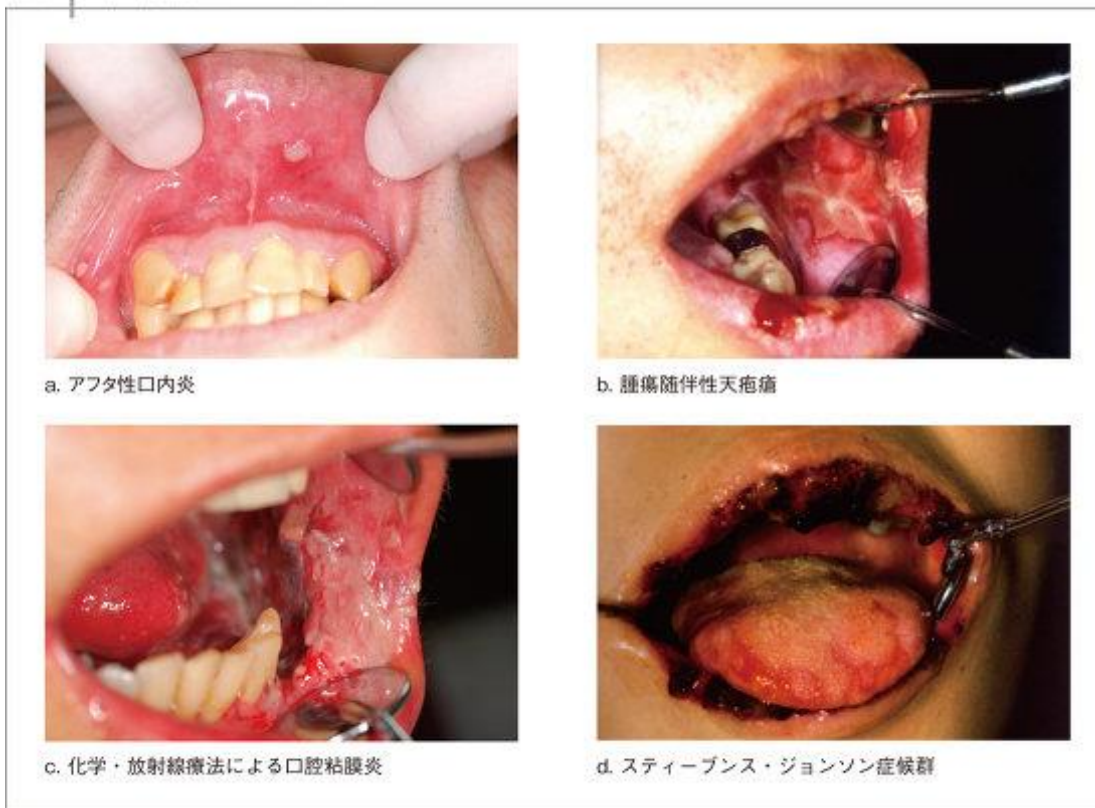
出願人：岐阜市、国立大学法人東海国立大学機構

発明者：田原耕平、伊藤拓哉、鈴木昭夫

鈴木昭夫先生(岐阜大学 医学部附属病院 薬剤部 薬剤部長)との共同研究成果

口内炎は、がん化学療法においてがん患者が最も苦痛と感じる有害事象の一つであり、重篤化すると治療継続が困難となる

図 口腔粘膜炎 (獨協医科大学口腔外科)



日経メディカル 外来診療クイックリファレンス 口内炎
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/series/guideline/202205/575036.html>

がん治療はもちろん、化学療法全般において副作用として発現する薬物性口内炎の予防薬が、多くの患者に望まれている

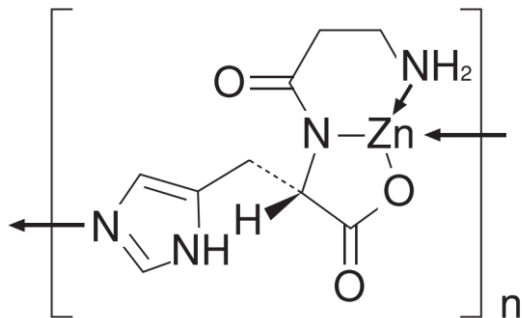
<米国>

ケラチノサイト増殖因子(KGF)のパリフェルミンが、造血幹細胞移植前の大量化学療法による口内炎の予防・治療に適応

<日本>

抗がん薬、放射線照射による重篤な口腔粘膜炎にはポリアクリル酸溶液(アルロイドG)にポラプレジンクを懸濁させた含かん法(うがいた後、飲み込む方法)が有効、1日4~5回

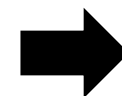
亜鉛錯体 ポラプレジンク
(商品名プロマック)



胃潰瘍治療剤



混合して含嗽剤



5.8 mm



図 2. PZ トローチ剤の外観
(厚さ 5.8mm、直径 16.3mm)

打錠してトローチ剤

口腔内に適用する製剤

バッカルフィルム剤(全身)

臼歯(奥歯)と頬の間で溶解させ→口腔粘膜から吸収

舌下フィルム剤(全身)

舌下で速やかに溶解→口腔粘膜から吸収

口腔粘膜付着フィルム(局所)

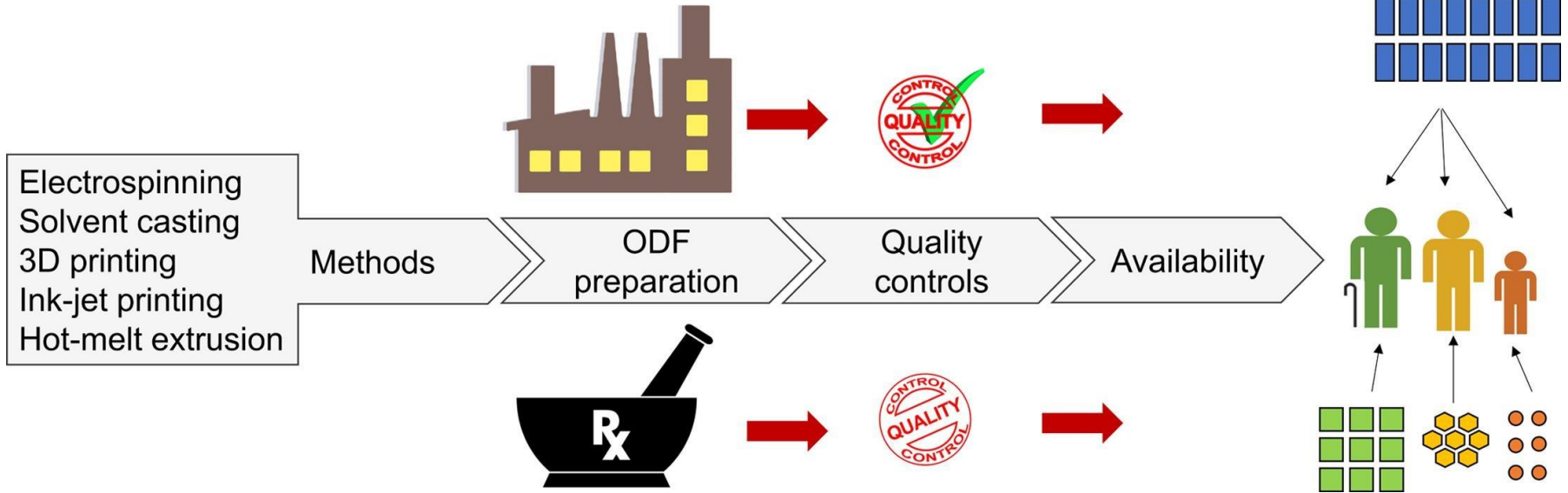
口腔粘膜に付着させて使用

経口投与する製剤

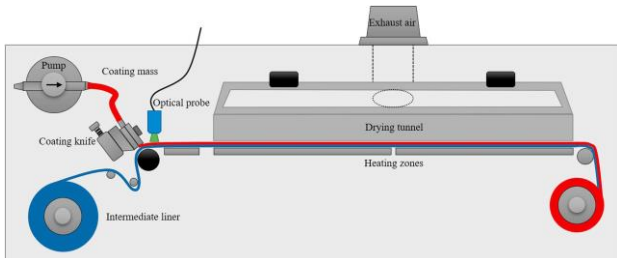
経口(口腔内崩壊)フィルム剤(全身)



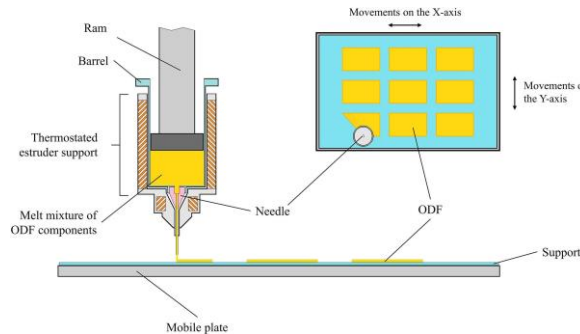
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118963>



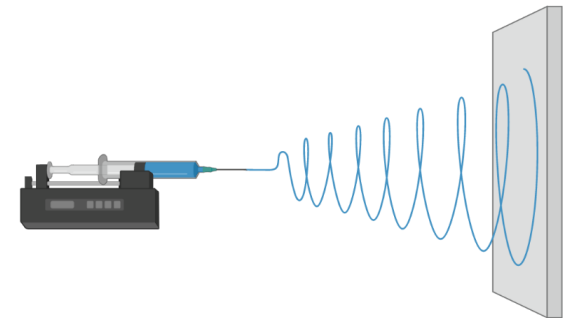
課題: 院内製剤(ポイント・オブ・ケア製造)の品質管理



溶液キャスト法



3Dプリンタ(FDM)



エレクトロスピンニング法
(電界紡糸法)

■ がん化学療法や放射線療法に伴う口内炎

激しい痛み

食事摂取困難

【これまでの研究】

■ **胃潰瘍治療薬ポラプレジンク**の院内製剤

■ アルギン酸ナトリウムへの懸濁化剤

■ トローチ剤

(Hayashi H, et.al. Med Oncol, 2016)
(Funato M, et al. Anticancer Res. 2018)

QOLの低下

治療継続
困難

服用感に問題があり、**小児患者に適用が困難**

■ 口腔内粘膜付着フィルム製剤

薄い高分子フィルムの中に薬物を含有させた製剤

特長

■ 口腔粘膜に付着して**吐き出しにくい**

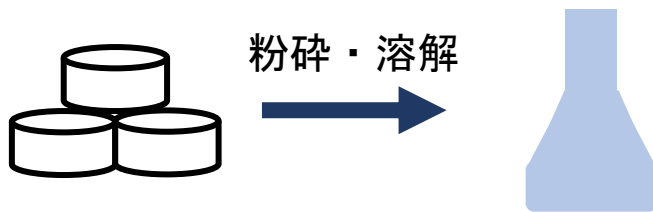
➡ 服薬を拒否しやすい小児患者にも容易に服用可能



院内製剤における 品質管理

高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

- サンプル前処理が必要
- 測定に時間を要する
- 院内の設置スペースの確保

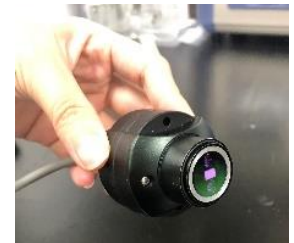


近赤外分光法

近赤外領域の吸収スペクトルを測定
物質の定性的・定量的評価

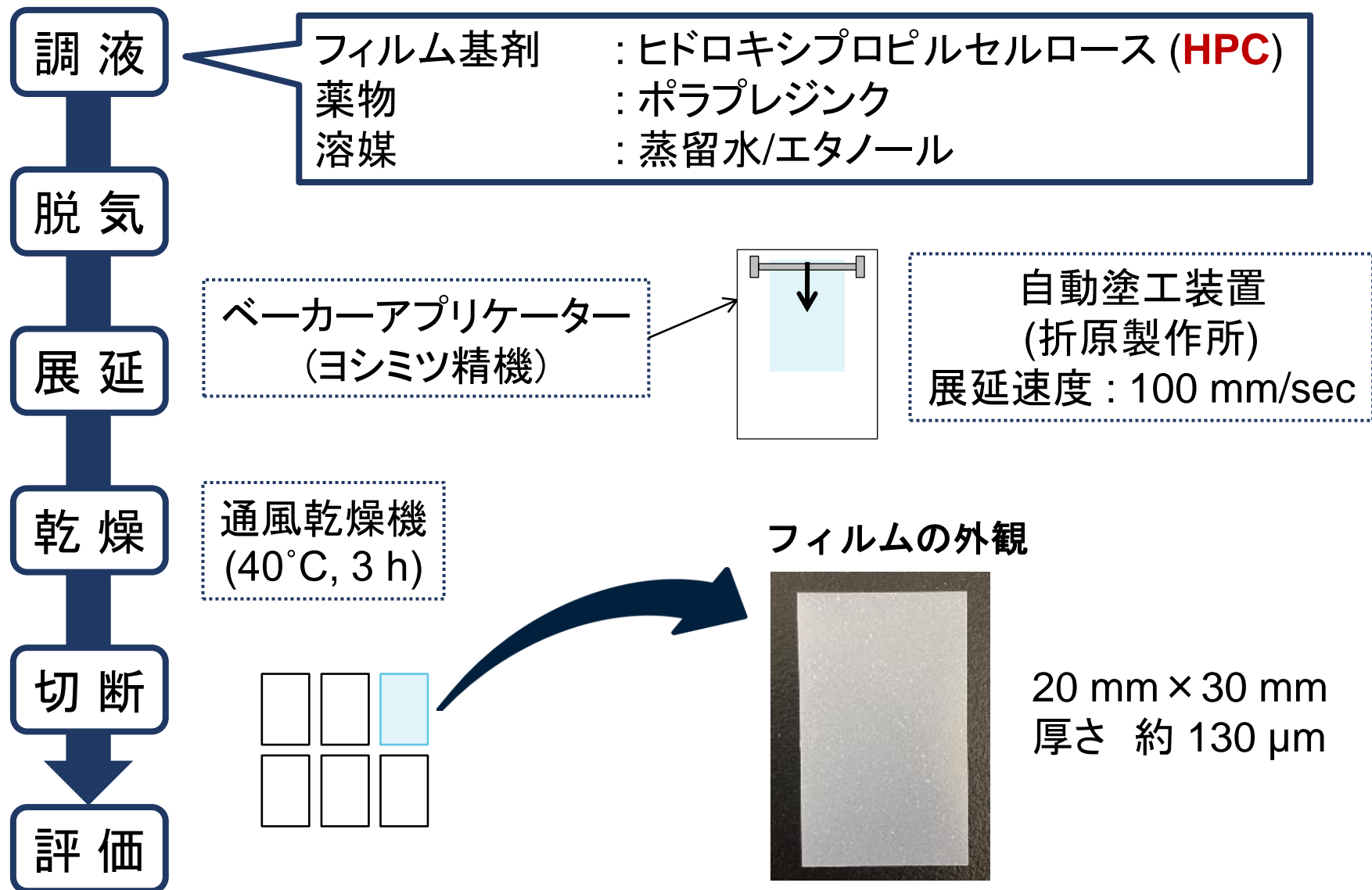
- 非破壊分析が可能
- 簡便かつ迅速な測定が可能
- 携帯型近赤外分光装置は利便性に優れる

携帯型近赤外分光装置
(MicroNIR)



本研究の目的

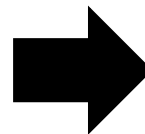
ポラプレジンク含有口腔内粘膜付着フィルム製剤の特性評価
近赤外分光法によるフィルム製剤の品質管理



トローチ剤



PLZ 18.75 mg含有
1日4回服用



トローチ剤の情報を基に設定した
フィルム剤の用法用量

1回18.75 mg/枚、1日4回投与を想定

図 2. PZ トローチ剤の外観
(厚さ 5.8mm、直径 16.3mm)

フィルム1枚 (2 × 3 cm) 中のポラプレジンの固形成分割合を
20% (w/w) とする必要がある、フィルム製剤としては高含量

製剤処方を検討した結果...

ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SL, 日本曹達) 単独を
フィルム基剤とすることで、薬物結晶を20%以上含み、かつ
粘膜付着性を示すフィルム製剤の開発に成功

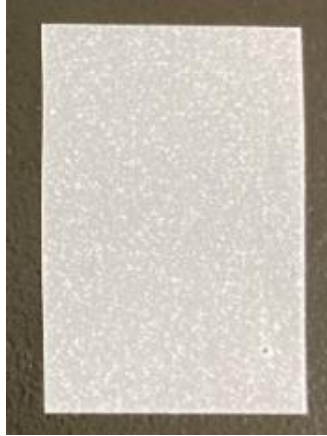
HPMC



HPC



PVA



CMCNa/PVP



PVA(気泡含有)



PVA (薬物含有層)
HPMC/Carbopol® (粘膜付着層)



PVA (薬物含有層)
CMCNa/PVP (粘膜付着層)



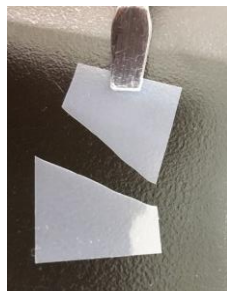
フィルム	成形可否	基剤溶液及びフィルムの状態
単層	HPMC/Carbopol	× キャスト溶液がゲル化し、成形不可であった。
	HPMC	△ 乾燥時の収縮によりフィルムが著しく反り返った。 フィルム表面に凹凸があった。
	HPC	○ 乾燥時の収縮によりフィルムが反り返った。 フィルム表面は滑らかであった。
	PVA	○ 薬物分散性は良好。フィルム表面は滑らかであった。 乾燥時の反り返りはなく、柔軟性にも優れた。
	CMCNa	○ フィルム表面に凹凸が確認された。 ベースフィルムから剥がす際に容易に欠けた。
二層	PVA + HPMC/Carbopol	○ 二層化によりフィルム厚さが増加し、 フィルムが固くなった。
	PVA + CMCNa/PVP	○ 二層化によりフィルム厚さが増加し、 フィルムが固くなった。

問題

薬物含有によるフィルムの

柔軟性低下

- 割れ・欠け
- 乾燥時の反り返り



解決策

可塑剤を添加

フィルムに柔軟性を付与する添加剤

使用物質

■ **グリセリン**

低分子可塑剤として汎用される

表 処方

※%は固形成分割合

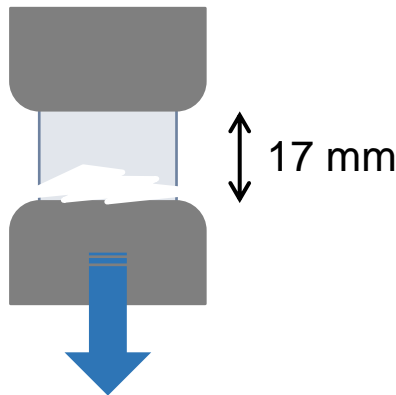
	グリセリン添加量							
	0%		8%		12%		16%	
	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)
HPC	20	80	18	72	17	68	16	64
グリセリン	—	—	2	8	3	12	4	16
ポラプレジンク	5	20	5	20	5	20	5	20
エタノール	20	—	20	—	20	—	20	—
蒸留水	60	—	60	—	60	—	60	—
合計	105	100	105	100	105	100	105	100

引張試験

《条件》

使用機器：クリープメーター (RE-3305S, 山電)

引張速度：0.5 mm/sec



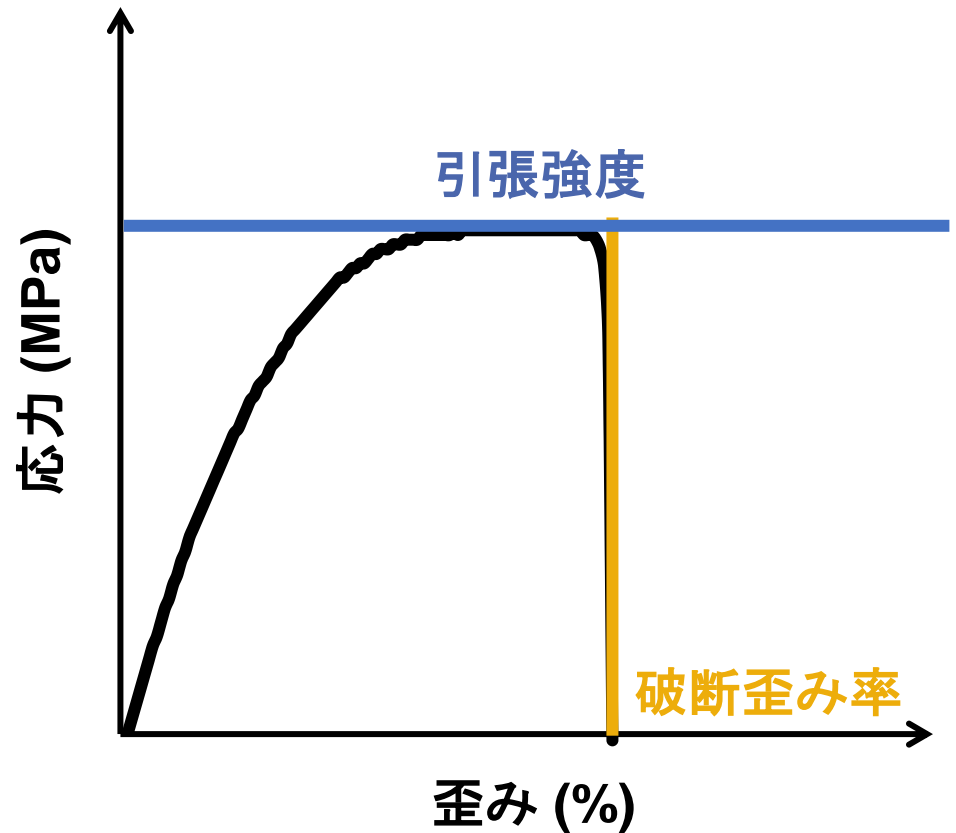
引張強度 (MPa): 目標値 2 MPa

フィルムが破断に至るまでの
最大荷重から算出

破断歪み率 (%)

破断するまでにフィルムが
変形した割合(=伸び)

＜応力-歪み曲線＞



引張試験

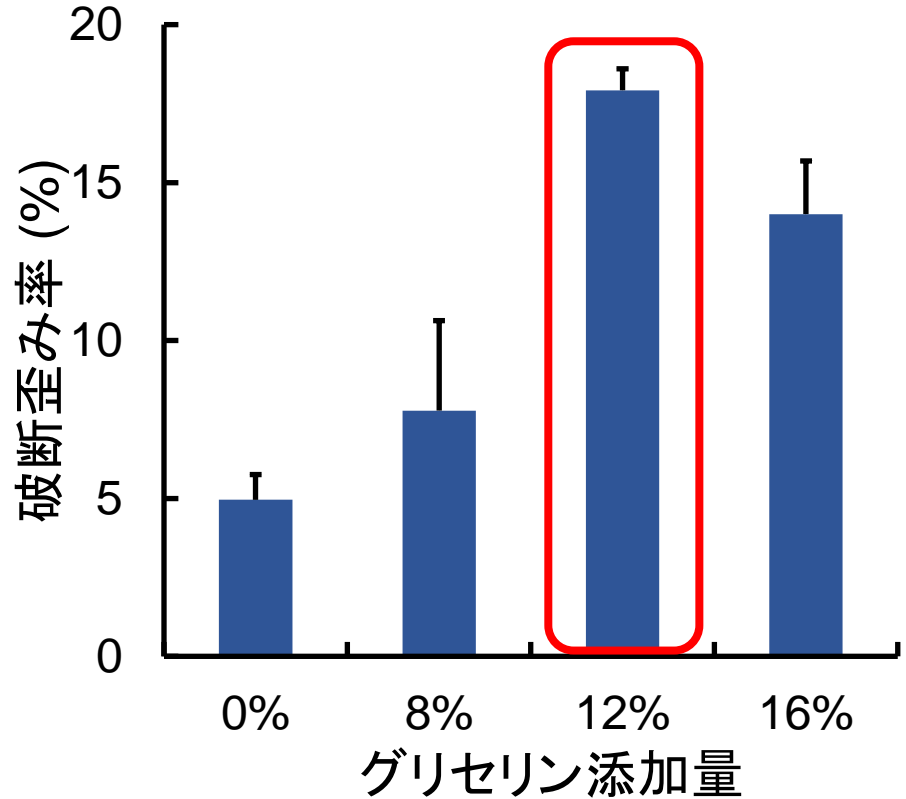
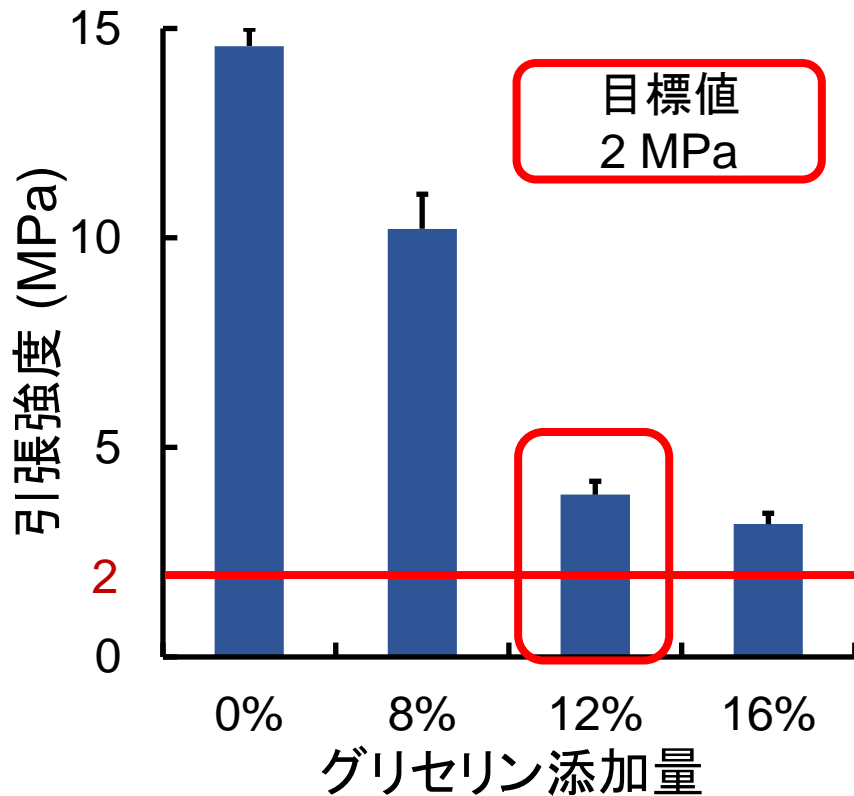


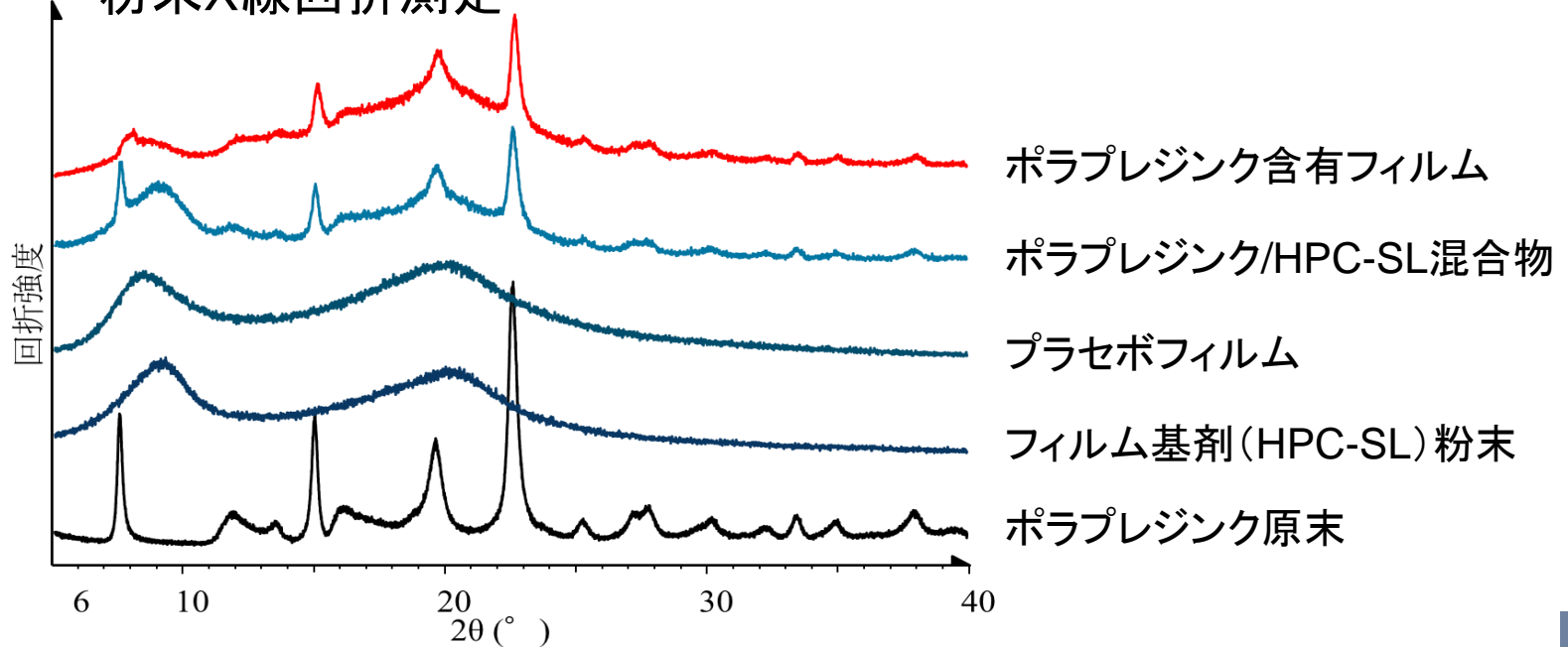
図 グリセリン添加によるポラプレジンク含有フィルムの機械的特性の変化
(mean ± S.D., n = 3)

グリセリン添加によるフィルムの柔軟性改善効果を確認した

偏光顕微鏡観察



粉末X線回折測定



含量均一性評価

判定値が**15%**を超えないとき適合となる。

(日本薬局方第十八改正)

$$\text{判定値} = |M - X| + ks$$

M: 基準値

X: 表示量に対する%で表した
個々の含量の平均

k: 判定係数 (= 2.4)

s: 標準偏差

表 含量均一性試験 (mean ± S.D., n = 10)

理論値	薬物含有率 (%)	判定値 (%)
20%	20.34 ± 0.38	4.72

保存安定性評価

《保存条件》

温度: 室温 期間: 0、4、12、24週

湿度: 常湿 保存容器: ユニパック

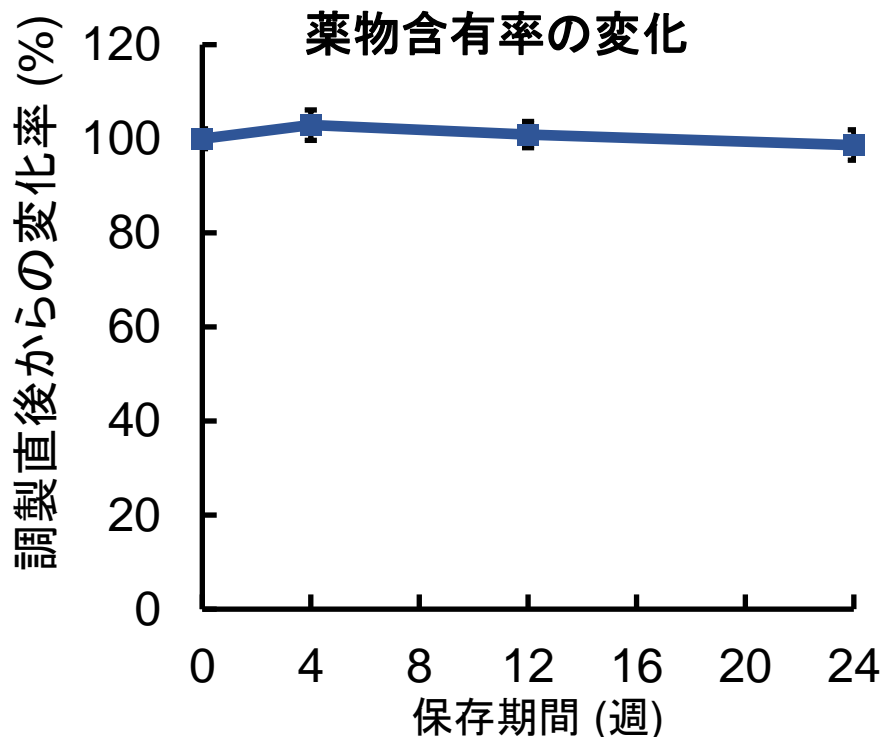
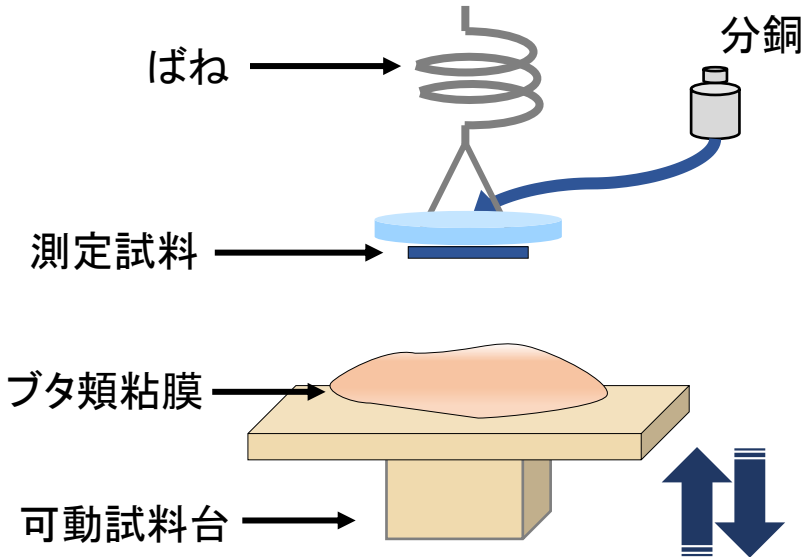


図 保存期間中の薬物含有率の変化
(mean ± S.D., n = 3)

粘膜付着力測定

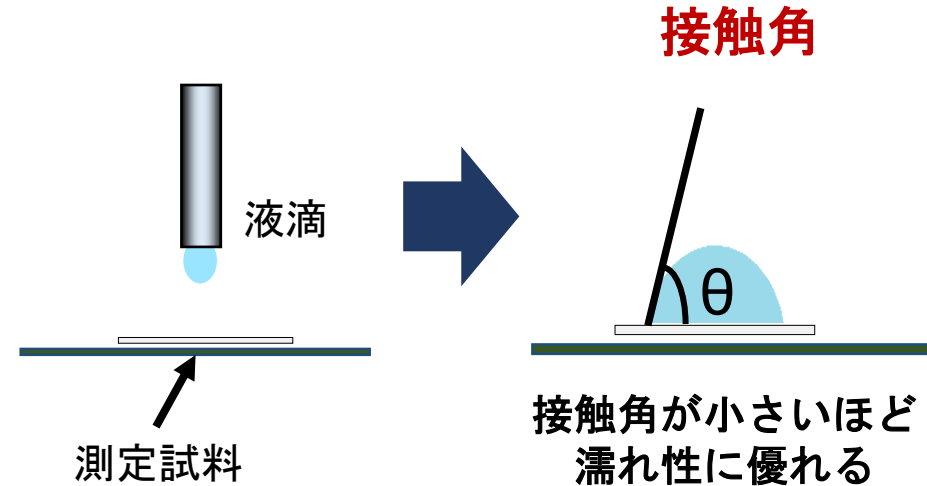


《条件》

使用機器 : ジョリーばねばかり (JS-70A 島津理化)
試験液 : 人工唾液 分銅 : 20 g (0.196 N)
液量 : 100 μ L 接触時間 : 20 sec

測定試料が粘膜から離れた時の
ばねの伸びを測定

濡れ性評価



《条件》

使用機器 : Drop Master (協和界面科学)
試験液 : 蒸留水
滴下量 : 約 2.4 μ L

測定試料と液滴が作る角度
(**接触角**) を測定

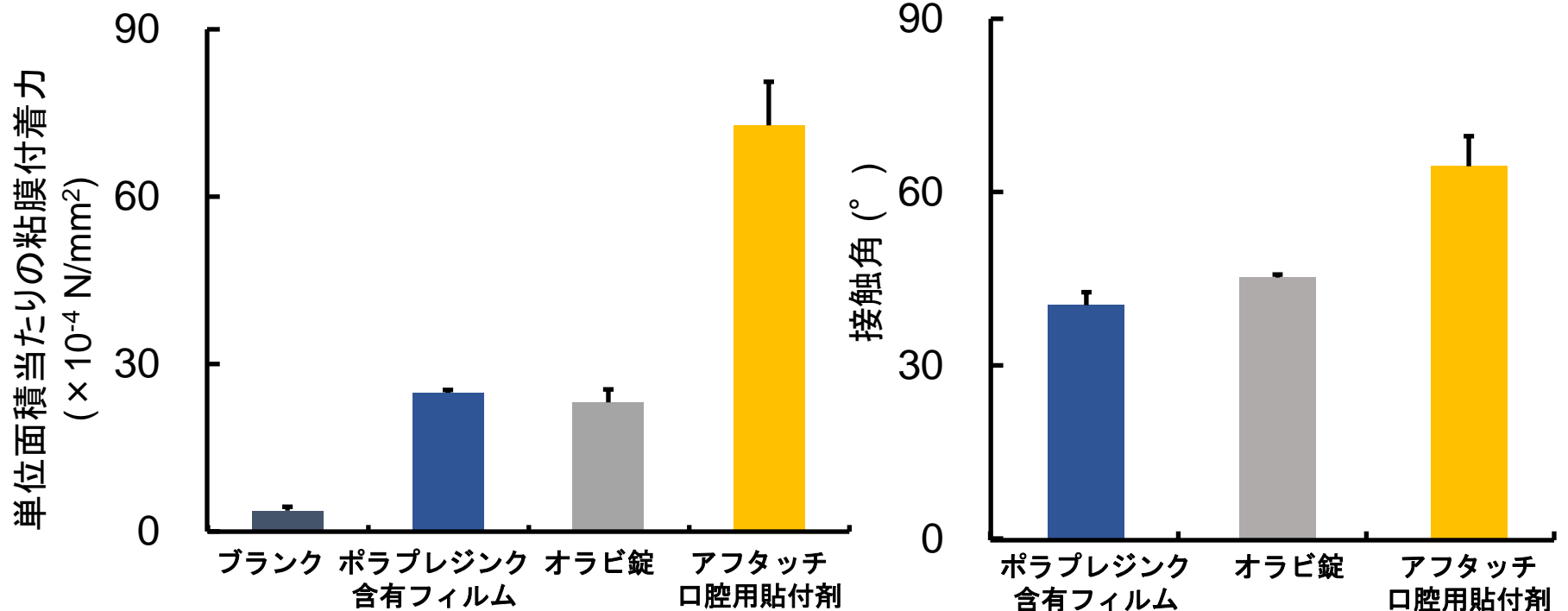


図 フィルム及び市販品の単位面積当たりの粘膜付着力及び接触角 (mean ± S.D., n = 3)

表 市販品口腔用粘膜付着製剤の情報

	オラビ錠	アフタッチ口腔用貼付剤
剤形	口腔用付着錠	口腔用貼付剤
粘膜付着性に 関与する添加剤	ヒプロメロース 濃縮乳タンパク質	HPC カルボキシビニルポリマー

近赤外
スペクトル測定

多変量解析

検量線
モデル作成

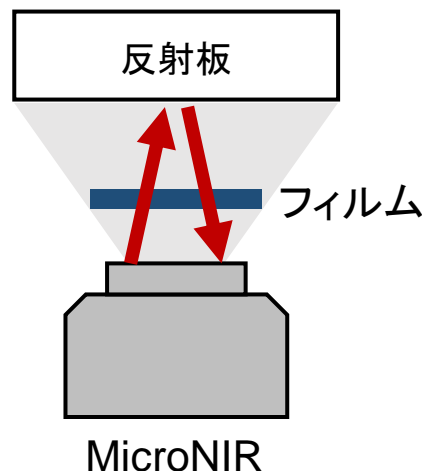
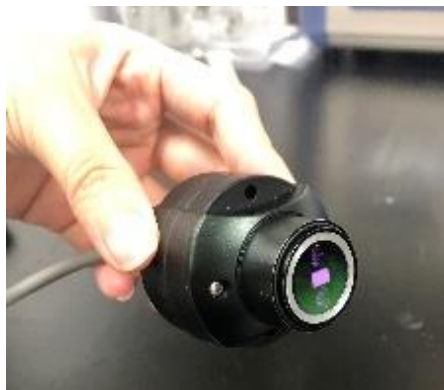
予測精度
評価

■ 測定フィルム
ポラプレジンク添加量
10、15、20、25、30%

予測精度 (目標範囲 : 100 ± 20%)

$$\frac{\text{検量線モデルから算出した予測値}}{\text{HPLCにより測定した実測値}} \times 100 (\%)$$

携帯型近赤外分光装置
(MicroNIR)



《条件》

使用機器

: MicroNIR Pro v2.2
(VIAVI Solutions Inc.)

測定波長

: 950-1650 nm

解析ソフト

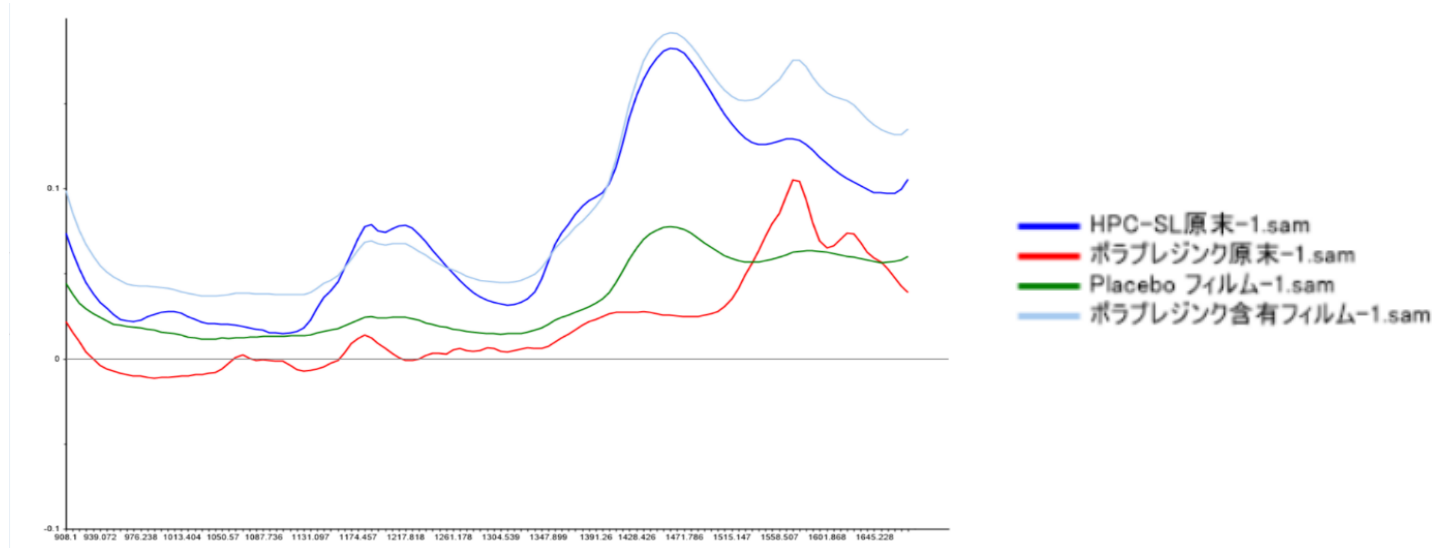
: The Unscrambler X
(カモソフトウェアジャパン)

解析手法

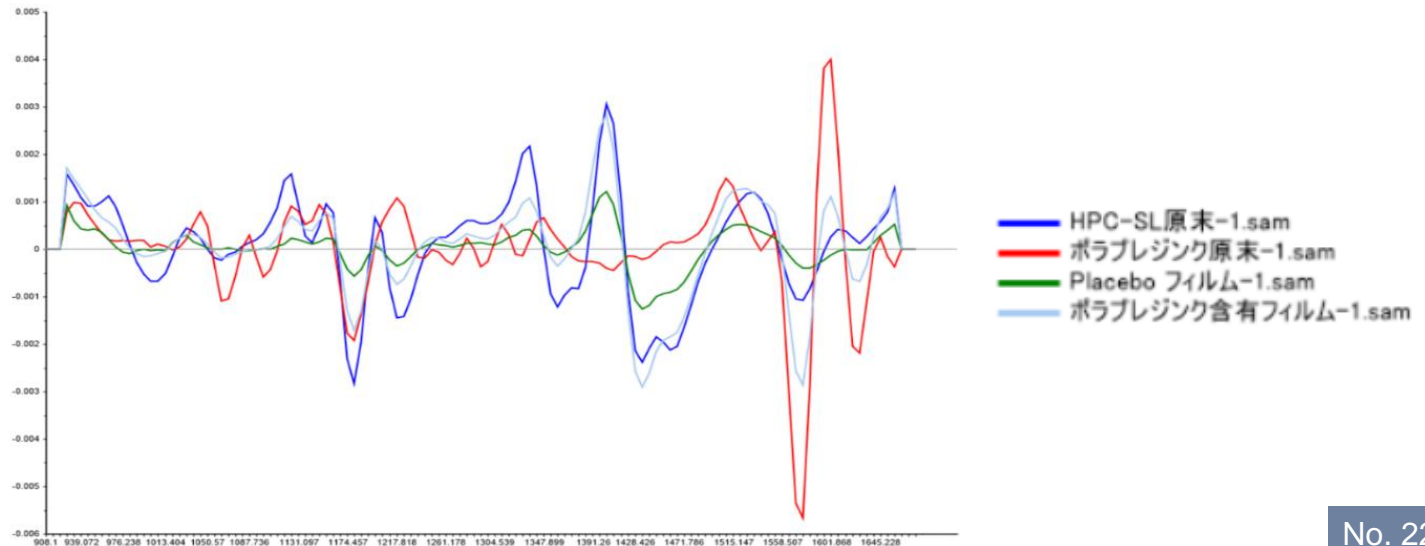
: 部分最小二乗回帰

ポラプレジンク含有フィルム、プラセボフィルム、各原料粉末のNIRスペクトル

近赤外スペクトル



二次微分処理
Savitzky-Golay法



検量線モデル

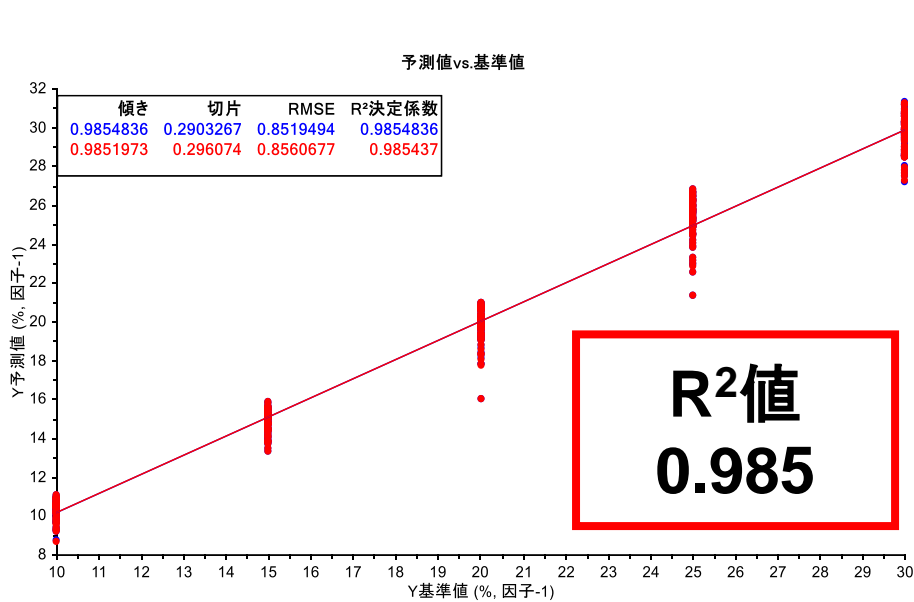


図 検量線モデルの概要
(予測値 vs 基準値プロット)

予測精度評価

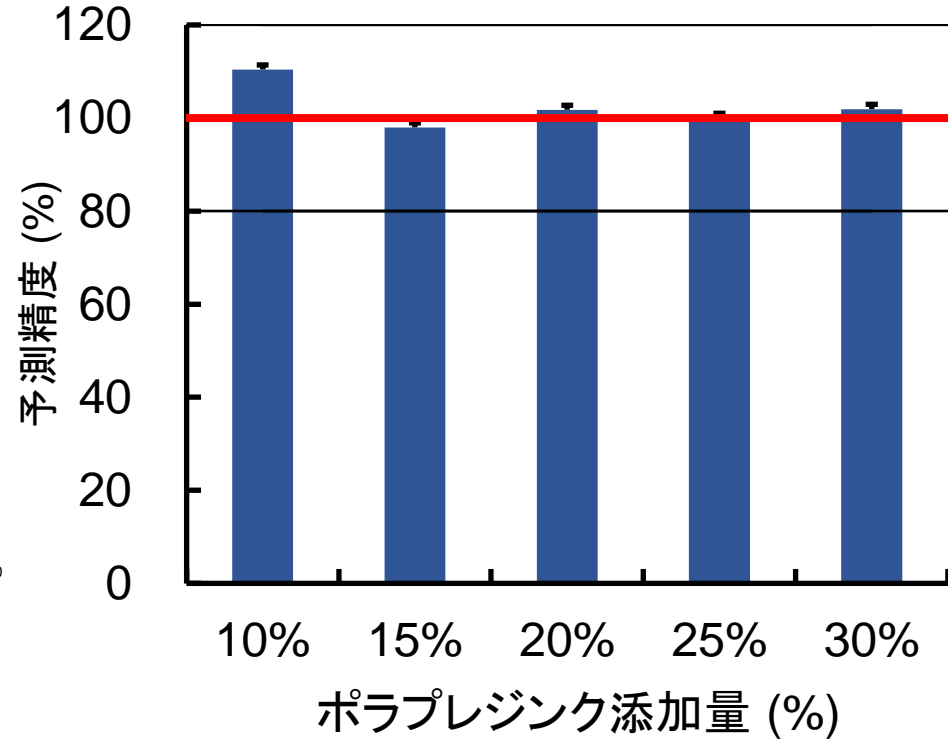


図 検量線モデルの予測精度評価
(mean ± S.D., n = 5)

フィルム製剤中の薬物濃度を高い精度で予測可能

- ポラプレジンク含有口腔内粘膜付着フィルム製剤を調製し、**各種製剤特性を明らかにした。**
- 近赤外分光法によりフィルム製剤中の薬物濃度を**高い精度で予測可能**であった。

ポラプレジンク口腔粘膜付着フィルム製剤は、がん治療だけでなく化学療法における薬物性口内炎の予防薬として応用できる。

本技術は、口腔粘膜付着フィルム製剤のプラットフォームとして、他の薬物や疾患にも応用できる。

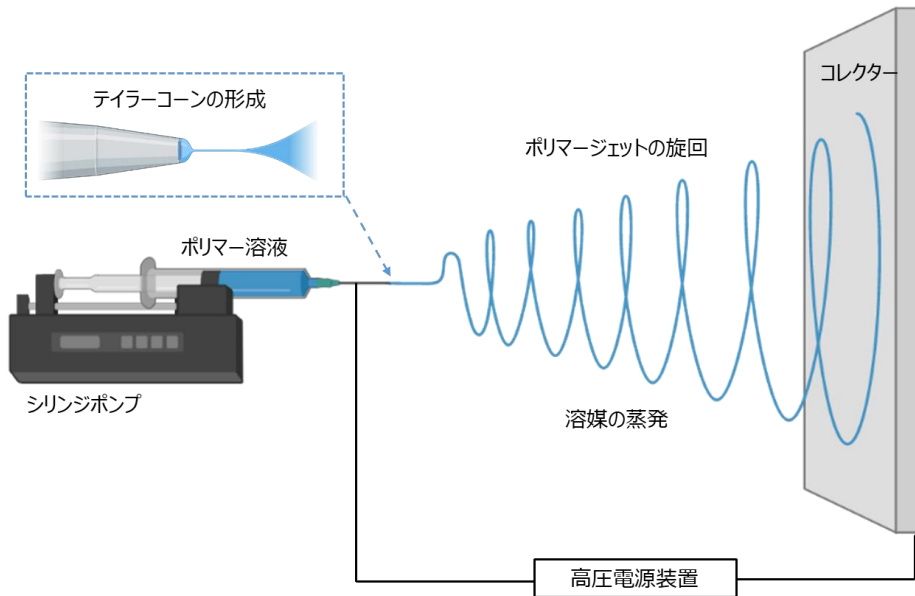
本発表では、ポラプレジंक口腔内粘膜付着フィルム製剤を一緒に開発していただけるパートナーを探していますが...

1. 予防薬(口内炎)
2. フィルム製剤
3. 粘膜付着製剤
4. 院内製剤(ポイント・オブ・ケア製造)

上記キーワードのどれかに引っかかった方は是非お声がけください

電界紡糸（エレクトロスピンニング）法 によるフィルム剤の調製

PVAナノファイバーシート



マスク、フィルター、化粧品など他産業（メディカル以外）において実用化
メディカル分野では、再生医療・組織工学における細胞の足場材料として活用

岐阜薬科大学 ナノファイバー創剤学寄附講座（2022年4月から）

<https://gpu-nanofiber.jp/>

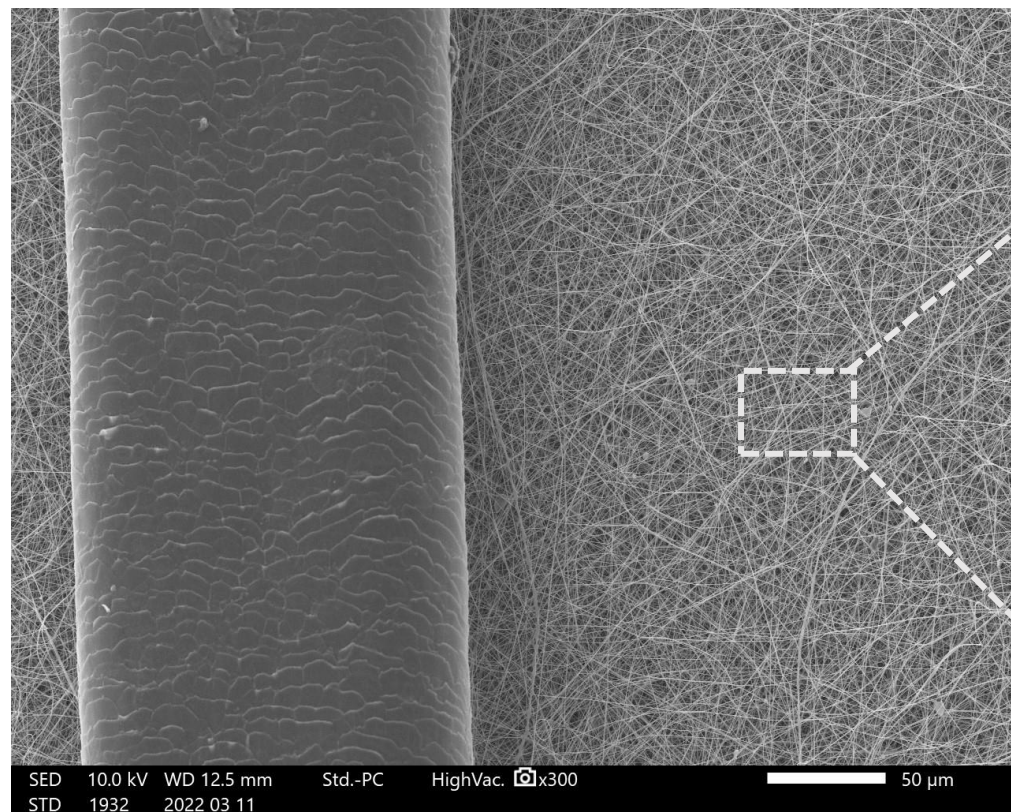
高分子ナノファイバーの中に医薬品の有効成分を組み込むことで、有効成分の安定化や効果の最大化を狙う創剤研究を行っています。高分子ナノファイバーは直径が数百ナノメートル(サブミクロンサイズ)の繊維で、髪の毛の太さの500分の1程度です。

髪の毛の直径
約100 μm

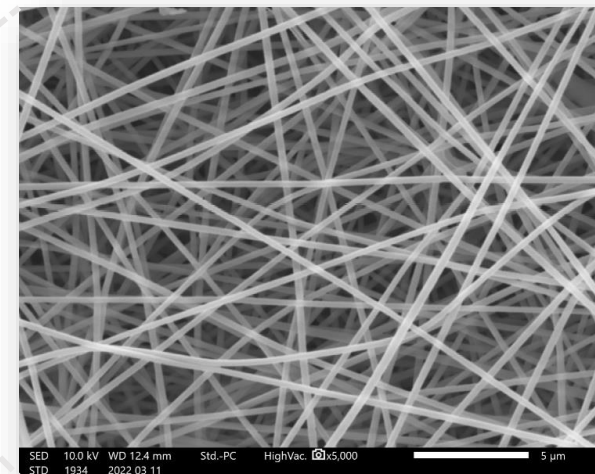
$\frac{1}{500}$

→

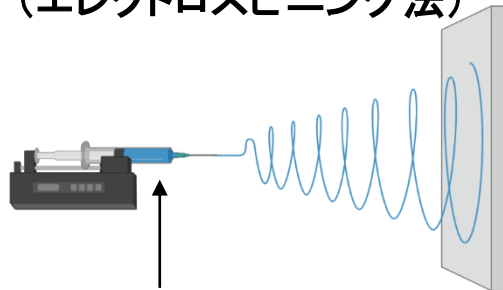
ナノファイバーの直径
約0.2 μm



ナノファイバー拡大画像



電界紡糸法 (エレクトロスピニング法)

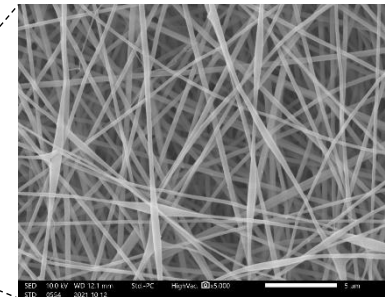


医薬品とポリマーの溶液

医薬品が埋め込まれたナノファイバー



電界紡糸により調製した
ナノファイバーマット



電子顕微鏡による拡大図

ナノファイバーを使ったドラッグデリバリーシステム (DDS)
医薬品の安定化、徐放化、吸収性改善が可能

医薬品の効果を高めたり副作用を軽減できる
内服、外用、注射など様々な剤形に応用が可能

ナノファイバーを使った新しい剤形開発 (創剤) を目指す!

岐阜薬科大学

製剤学研究室 教授 田原耕平

058-230-8115

tahara@gifu-pu.ac.jp

岐阜薬科大学

知的財産評価委員会事務局

058-230-8100

syomuk@gifu-pu.ac.jp