OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースの新規ゲル基剤としての開発に関する基礎的研究
Author(s)	池田, かおり
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39529
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【 6 】

氏　　名	池田　かおり
博士の専攻分野の名称	博　士（薬学）
学位記番号	第　12075　号
学位授与年月日	平成7年8月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースの新規ゲル基剤としての開発に関する基礎的研究
論文審査委員	(主査) 教授 三村　務 (副査) 教授 真弓　忠範　教授 馬場　明道　教授 大森　秀信

論文内容の要旨

軟膏剤の一種としてのゲル製剤は薬物の経皮吸収性が高く，近年外用剤において研究が進められ，既に実用化もされているが，これらゲル製剤では増粘剤として親水性アクリル系高分子であるカルボキシビニルポリマー（CVP）が広く使用されている。CVPは少量の使用で透明で強固なゲルを形成する優れた高分子であるが，分子内にカルボキシル基を有するために，塩基性薬物とコンプレックスを形成して着色，沈殿を生じたり，薬物の放出が低下してしまうこと，pHにより粘度が変動すること等の欠点も指摘されており，これらの欠点を改善する新しい増粘剤の開発が強く望まれてきた。そこで著者は，非イオン性の水溶性セルロース誘導体であるヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）に長鎖アルキル（LA）基を導入すれば高粘性を示す高分子が得られるのではないかと考え，疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HM－HPMC）を合成し，これをゲル製剤の新規の増粘剤として開発することを目的に，その特性についての基礎的な研究を行った。

HPMCに疎水化変性剤としてステアリルグリシジルエーテルを加熱反応させることにより水酸基の一部にLA基を導入した数種の HM－HPMC を合成することができた。そこでまず，この基礎物性の評価を行った。HM－HPMCの溶液粘度は原料のHPMCに比べて著しく高くなった。また，HM－HPMC 溶液は明確な降伏値を有する非ニュートン性の流動特性を示し，HM－HPMC 溶液の還元粘度はある高分子濃度以上で急激に増加した。これらのことから，HM－HPMC 溶液では，LA基を介する分子間疎水的相互作用により3次元のネットワークが形成されて高粘性が発現すると推測された。さらに，HM－HPMC の溶液粘度は，温度依存性を有するが，pHの影響は受けず，経時的にも安定であった。したがって，HM－HPMC はゲル製剤の増粘剤として応用可能であると考えられた。

そこで，HM－HPMC を増粘剤に用い，薬物を配合したゲル製剤を調製してその評価を行った。HM－HPMC 製剤はCVP製剤とほぼ同等の，ゲル製剤として良好な物性を示した。また，難溶性薬物を配合した場合，溶媒量が少ない組成のCVP製剤で薬物の結晶が析出したのに対し，同組成の HM－HPMC 製剤で結晶析出が認められなかったことから，HM－HPMC は薬物の結晶析出抑制作用を有すると考えられた。また，HM－HP MC製剤ではCVP製剤で配合が制限されている塩基性薬物についても良好な *in vitro* 放出性が得られ，*in vitro* 経皮吸収性も良好であった。さらに，

薬物の安定性にも悪影響を及ぼさないことから，HM－HPMCがゲル製剤の増粘剤として実用化できることが示された。

ゲル製剤の調製において認められた HM－HPMC による難溶性薬物の結晶析出抑制の機構を明らかにするため，モデル薬物としてインドメタシン（IM）を用いて詳細な検討を行った。極低濃度の HM－HPMC 溶液にIMの高濃度溶液を添加した場合，この溶液のIM溶解量は溶媒に比べて著しく高くなったが，IM結晶を直接溶解させた場合は溶媒とほぼ同等の溶解量しか得られなかった。このことから，HM－HPMC はIM結晶の可溶化作用を有するのではなく，IM過飽和溶液からの結晶析出を抑制して過飽和溶液を安定化させる作用を有すると考えられた。過飽和状態から物質が析出する過程は結晶核生成速度と結晶成長速度の両者により支配されることから，HM－HPMC による結晶析出抑制作用をこの2つの過程に分けて速度論的な検討を行った。その結果，HM－HPMC は結晶核生成を僅かに促進するもののその後の結晶成長を強く抑制するということが明らかになった。またこの作用はHPMCの性質を引き継ぐものであるが，HM－HPMC の方が作用が強いことから，IM分子はLA基を介して生じた疎水的な間隙に取り込まれてLA基との間で疎水的相互作用を生じ，結晶の成長が抑制されると考えられた。

HM－HPMC の特性：高粘度の発現および難溶性薬物の結晶成長抑制作用には，導入したLA基を介する分子間の疎水的相互作用が関与していることから，この疎水的相互作用に対する薬物（IM）およびアルコール（イソプロパノール：IPA）の影響について検討した。ピレンを用いた蛍光プローブ法により，IM分子はLA基を介して生じた疎水的な間隙に取り込まれてLA基との間で疎水的相互作用を生じ，これによって HM－HPM C分子間の疎水的相互作用が弱められ，粘度が低下することが明らかとなった。IPA濃度を変化させて HM－HPMC 溶液の還元粘度の高分子濃度依存性を検討した結果，HM－HPMC 溶液ではIPA濃度の増加にともなってHuggins定数が減少，極限粘度が増加したことから，IPAは溶媒の疎水性を上昇させることによって HM－HPMC のLA基を介する分子間の疎水的相互作用を弱め，分子のひろがりを増大させると考えられた。また，この疎水的相互作用が存在する限りにおいては，IPA濃度が増加するほど HM－HPMC 分子間の疎水的間隙が広がるため取り込まれるIM量は増加するが，さらにIPAが添加されて疎水的相互作用が消失してしまうと，疎水的な分子間の間隙が消失してIM分子を取り込むことができなくなるため結晶成長抑制作用は消失すると考えられた。

以上，本研究において，合成した HM－HPMC は，その特性から，CVPの持つ欠点を改善したゲル製剤の新規の増粘剤としてふさわしい，有用な高分子であることが明らかになった。また，LA基を介する疎水的相互作用に対する薬物とアルコールの影響を明らかにしたことで，HM－HPMC の特性をより生かした製剤設計が可能になったと考える。

論文審査の結果の要旨

本研究は従来から用いられているゲル製剤の増粘剤の欠点を改善する新しい増粘剤を開発する目的で新しく疎水化ヒドロキシプロピルセルロース（HPMC）の長鎖アルキル誘導体（HM－HPMC）を合成し，その特性について検討した結果，以下の所見を得ている。

1） 水溶性セルロース誘導体であるHPMCにステアリルグリシジルエーテルを反応させることにより，長鎖アルキル基（LA基）の置換度の異なる数種の HM－HPMC を合成することができた。

2） HM－HPMC の溶液は降伏値を持つ非ニュートン制の流動性を示し，LA基を介する疎水的相互作用により高粘度を発現する。

3） HM－HPMCを用いたゲル製剤は調製が容易であり，ゲル製剤中の薬物の安定性，ゲル製剤からの薬物放出性および経皮吸収性は良好である。

4） HM－HPMC は，インドメタシン（IM）過飽和溶液において，結晶核生成を僅かに促進するがその後の結晶成長を大きく抑制することによって結晶の析出を抑制し，過飽和溶液を安定化させる。

5） IMは HM－HPMC のLA基を介して生じる疎水的な間隙に取り込まれることにより結晶成長が抑制される。ま

た，このことによって，LA基を介する HM－HPMC 分子間の疎水的相互作用は弱められる。

6） イソプロパノールはLA基を介する HM－HPMC 分子間の疎水的相互作用を弱め，HM－HPMC 分子の広がりを増大させる。

以上，新規に合成した HM－HPMC は，その特性から，増粘剤として有用な高分子であり，また，LA基を介する疎水的相互作用に対する薬物とアルコールの影響を明らかにしたことで HM－HPMC の特性をより生かした製剤設計が可能となり，よって博士論文として価値あるものと認める。