

《若手研究者紹介》



消炎鎮痛外用剤基剤を目的とした 光架橋型ポリアクリル酸ヒドロゲルの開発

大 貫 義 則 Yoshinori Onuki

星薬科大学薬剤学教室

1. はじめに

高分子が水中で三次元ネットワークを構築することで形成されるヒドロゲルは、その形状を維持しつつ大量の水分を保持できるため、消炎鎮痛外用剤などの基剤として広く用いられている。皮膚への適用を考えた場合、ヒドロゲルには実に多様な性能が要求される。例えば、製剤を皮膚にしっかりと貼ることができる、また適用後は皮膚から容易に剥がすことができるよう、適当な粘着力と保形性が求められる。また、保持する大量の水分により優れた患部冷却作用や角質水和作用が期待されるため、水分保持能は重要な要求物性である。

従来の外用剤基剤の素材には、主にポリアクリル酸やポリアクリル酸部分中和物などの水溶性高分子が用いられ、この水溶液に多価の金属イオンを添加し、高分子同士をイオン結合により架橋させることでヒドロゲルが調製されている。しかしながら、共有結合に比べて結合力が弱いイオン結合による架橋では、十分な保形性を得るために架橋密度を高く保たねばならず、結果として水分保持能の低下などを引き起こす。このように、従来の手法では各要求物性の調節可能な範囲が著しく制限され、すべてを十分に満たすヒドロゲルを得ることは非常に困難であ

る。

そこで著者らは、ゲルの形成に光化学反応を応用した光架橋型ポリアクリル酸ヒドロゲルを開発し、外用剤基剤としての有用性を評価してきた。本稿では著者がこれまでに行ってきた検討結果について述べていきたい。

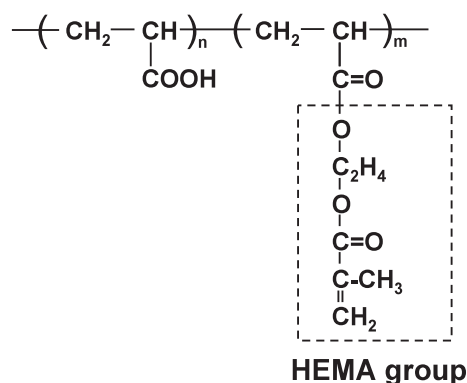
2. 光架橋型ポリアクリル酸ヒドロゲルの概要

光化学反応は、紫外線や可視光線などの光エネルギーを利用して反応を生じさせる手法であり、この手法を用いることでモノマー溶液を高分子の樹脂に硬化させることなども可能である。また、熱エネルギーなどを用いないため、生理的な条件下で反応が行えることや、反応が非常にすばやいことなども利点として挙げられる。

著者らは光架橋性ポリマーとして、2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) を修飾したポリアクリル酸を新たに開発し、検討に用いている (Fig. 1a)。また、ゲルの形成は、反応開始剤を添加したポリマー水溶液に紫外線を照射することでラジカル重合を生じさせ、分子内および分子間で HEMA 基を共有結合により架橋させることで行っている (Fig. 1b)。こうして調製されたヒドロゲルは、従来のヒドロゲルよりも架橋密度を低く抑えることができるため、水分保持能および保形性に優れると考えられる。また、反応は瞬時に完了するため、調製後のエイジングが不要であるなど、様々なメリットが見込まれる。

筆者紹介：1998年3月星薬科大学薬学部卒業。2000年3月星薬科大学大学院修士課程修了。2000年4月よりリンテック（株）研究開発本部研究員。2002年7月より星薬科大学薬学部助手。2006年9月星薬大より博士（薬学）の学位を受ける。2007年4月より同大学助教。研究のモットー：患者の立場に立って製剤の利便性を追及する。趣味：息子と遊ぶこと、ドライブ。

(a)



(b)

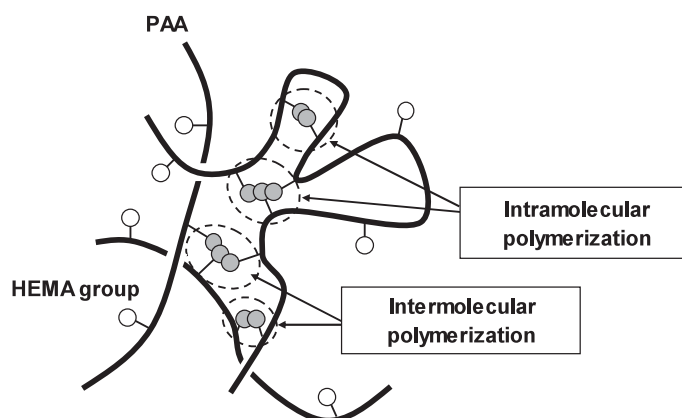


Fig. 1. Photoreactive polymer and photocrosslinked hydrogel: (a) chemical structure of polyacrylic acid modified with HEMA; (b) photogelation mechanism by the formation of crosslinked polymer networks by intermolecular and intramolecular polymerization of HEMA groups.

3. 光架橋型ポリアクリル酸ヒドロゲルの物性に影響する調製条件の解析

光架橋型ポリアクリル酸ヒドロゲルは調製条件を変化させることで物性が大きく変化すると考えられる。こうした調製条件と特性との因果関係を明らかにすることは製剤設計を行う上できわめて重要である。そこで、著者らは実験計画法に基づいて詳細な検討を行った¹⁾。

検討方法としては、L8 直交表に基づいてポリマー濃度、ポリマーへの HEMA 修飾率、開始剤添加量などを変化させたモデル製剤を調製し、種々の特性値（ゲル分率、膨潤度、粘着力）を測定したのち、分散分析による解析を行った。検討の結果、調製条件と物性との因果関係が明らかになり、例えば、膨潤度や粘着力はポリマー濃度や HEMA 修飾率の増大によって増大する傾向が認められた。ポリマー濃度および HEMA 修飾率の増大は、反応点の増大を意味し、結果として架橋密度の高いヒドロゲルが調製されると考えられる。一般的に架橋密度の高いヒドロゲルは、膨潤しにくく保形性に優れており、さらに本ヒドロゲルのように水分含量が非常に高い条件では粘着力も高くなる。また、架橋構造の変化は、製剤からの薬物放出性など、様々な製剤特性に大きく影響することが予想される。したがって、調製条件を調節し、架橋構造を制御することで、目的

に応じて様々な特性を有するヒドロゲルが得られることが示された。

4. 光架橋型ポリアクリル酸ヒドロゲルによる消炎鎮痛作用

著者らは、光架橋型ポリアクリル酸ヒドロゲルによる消炎鎮痛作用についても検討を行っている²⁾。検討では、Wistar 系雄性ラットの後肢足底部に 1% カラゲニン溶液を皮下投与 (0.1 mL) して足趾浮腫を誘発させたのち、水分含量の異なるヒドロゲルを適用して、経時的な皮膚表面温度および浮腫抑制率を評価した。

検討の結果、ヒドロゲルを適用することで患部の皮膚表面温度は著しく低くなり、さらにその作用はゲル中の水分量の増大に伴って持続する傾向が認められた (Fig. 2)。また、いずれのヒドロゲルを適用した場合も無処置群のコントロールと比較して、有意な浮腫の抑制が認められた (Fig. 3)。

ヒドロゲルは消炎鎮痛外用剤に広く用いられているが、これは製剤中の薬効成分による作用のほか、ヒドロゲルによる患部冷却が血管透過性の減少や、発痛物質産生の減少、疼痛受容器に対する感受性の低下などを引き起こし、症状を緩和させるためである。したがって、薬効面で考えた場合、外用剤基剤に用いられるヒドロゲルには、できるだけ大量の水分を保持させることが望ましい。しかしなが

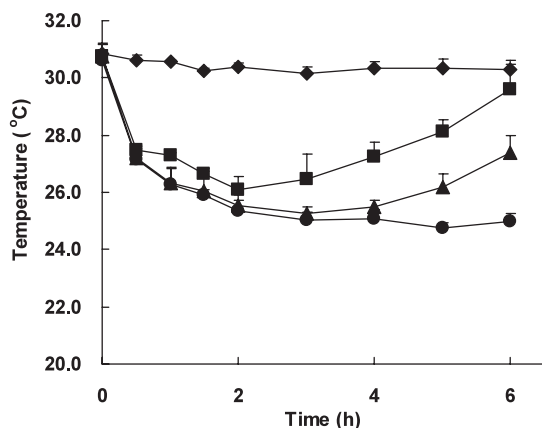


Fig. 2. Surface temperature of carrageenan-induced edema after application of photocrosslinked PAA-HEMA hydrogel with various water contents. Control (◆), water concentration of PAA-HEMA hydrogels: 80% (■), 85% (▲), or 90% (●). Each value represents the mean \pm S.D. ($n = 3$ or 4).

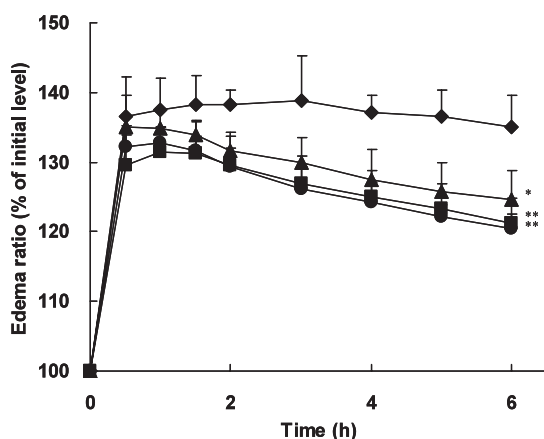


Fig. 3. Inhibition of carrageenan-induced edema after the application of photocrosslinked PAA-HEMA hydrogel with various water contents. Control (◆), water concentrations of PAA-HEMA hydrogels: 80% (■), 85% (▲), or 90% (●). Each value represents the mean \pm S.D. ($n = 3$ or 4). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. the control level at 6 h.

ら、ゲル中の水分含量の増加は粘着剤としての品質低下を招くため、通常は、粘着物性を考慮して水分量が決定される。光架橋型ポリアクリル酸ヒドロゲルは、粘着特性を維持しつつ、従来のヒドロゲルよりも大量の水分を保持することができるため、より有用な外用剤基剤になると考えられる。

5. 消炎鎮痛外用剤基剤に適したヒドロゲルの処方最適化検討

これまでの検討から、光架橋型ポリアクリル酸ヒドロゲルが、外用剤基剤として優れた物性を有することが明らかになった。続いて、水分保持能、保形性および粘着力などの物性が高度に制御され、外用剤基剤に適したヒドロゲルの調製条件の探索を行うこととした¹⁾。なお、本検討はマルチスプライン補間を応用した応答曲面法 (RSM-S) を用いて行った。RSM-S は当教室で開発された非線形応答曲面法であり、データ空間を無理なく補間し、要因-特性間の非線形性を精度よく安定に予測することを特徴としている。これまでに、様々な製剤設計・処方最適化問題に適用され、その有用性が高く評価されている^{3,4)}。検討方法としては、複合二次球形実験に基づいて HEMA 修飾率および開始剤添加量を割り付けたモデル製剤を調製し、それぞれの物性 (ゲル分率、膨潤度、プローブタックおよびゲルの濁度) を測定したのち、RSM-S を用いて応答曲面を作成した (Fig. 4)。その結果、得られた応答曲面より、調製条件と製剤特性の非線形な関係や、製剤特性同士の因果関係が明らかになった。例えば、HEMA 修飾率および開始剤添加量の増大に伴って、膨潤度の低下およびプローブタックの増大が認められ、保形性と粘着力は共に増大することが明らかになった (Fig. 4b, c)。また、このような条件ではヒドロゲルの濁度は増大する傾向が認められた (Fig. 4d)。ヒドロゲルの濁度増大は、ヒドロゲルの水への溶解度の低下、すなわち、水分保持能の低下を意味している。したがって、以上の結果から、保形性と粘着性は正の相関関係にあり、また水分保持能はこれらと背反する物性であることが明らかになった。

続いて、この応答曲面を用いて水分保持能と粘着物性に優れ、外用剤基剤に適したヒドロゲルの調製条件を探索した。なお、探索条件は、ゲル分率が 80% 以上、膨潤度および濁度はより低く、粘着力はより高くなるように設定した。その結果、HEMA 修飾率および開始剤添加量が 16.1 mol% および 0.90% のときが、最も条件にあった調製条件 (同時最適処方) として推定された。最後に、同時最適処方に従ってヒドロゲルを作成し、確認実験を行ったところ、いずれの物性値も予測値と実測値がきわめ

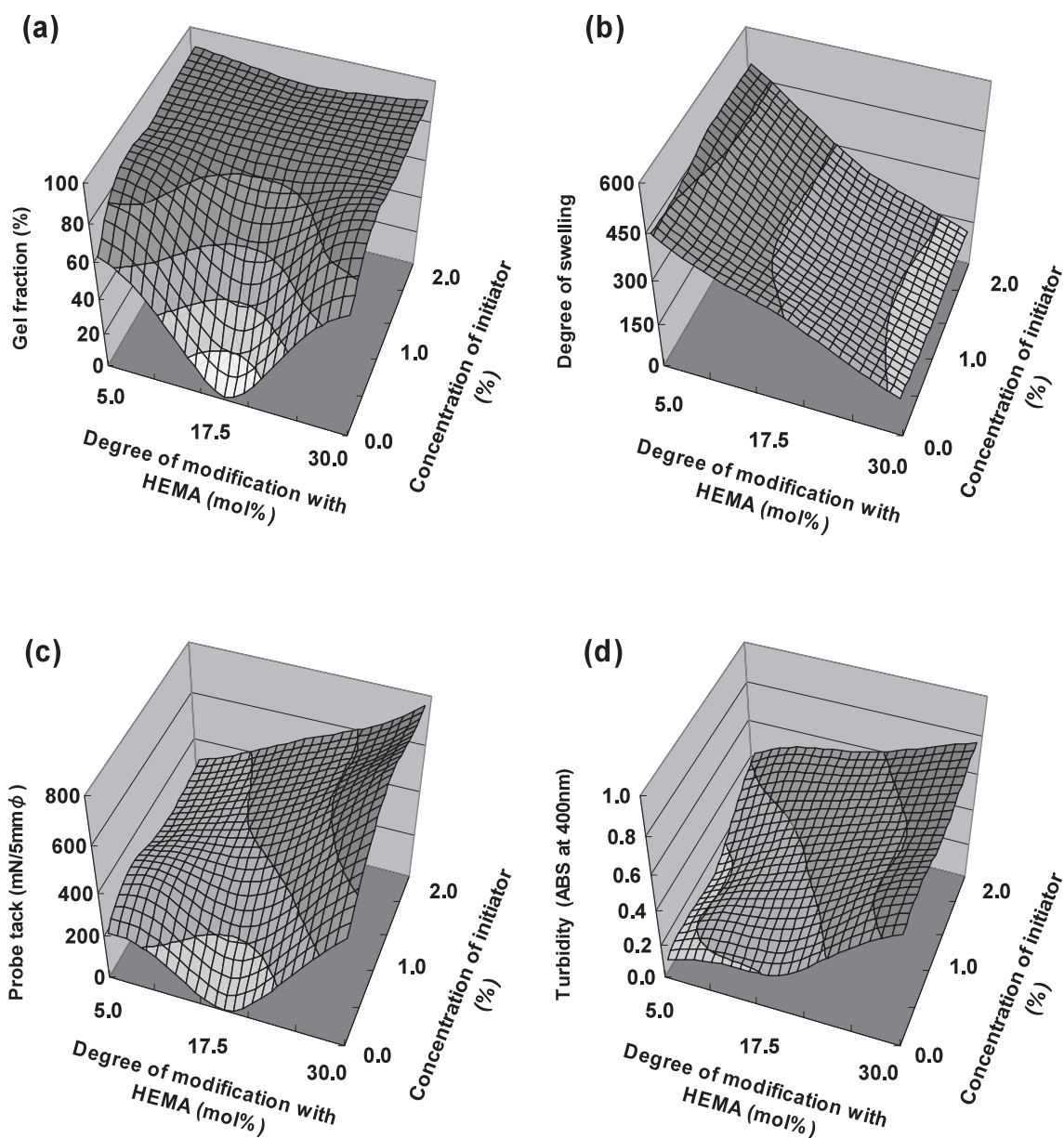


Fig. 4. Response surfaces of gel fraction, degree of swelling, probe tack and turbidity predicted using the RSM-S as a function of the modification with HEMA and the concentration of initiator. (a) gel fraction; (b) degree of swelling; (c) probe tack; (d) turbidity.

てよく一致していた。したがって、この条件を外用剤基剤に最も適したヒドロゲルの調製条件と結論付けた。

6. おわりに

近年のDDS製剤の機能は、ますます巧妙かつ高度に制御されている。そうした機能の多くは高分子の特性を利用しており、今や、製剤開発には、高分子化学の技術や知識が必要不可欠であるといっても過言ではない。しかしながら、現状では著者のような薬学出身者が高分子化学の知識を習得する機会は

決して多くはない。そうした中、著者がリンテック株式会社で経皮吸収型製剤の開発に携われたことは、非常に幸運なことであった。リンテックは、日本有数の粘着加工メーカーであり、製品はラベルやシールといった粘・接着製品のほか、壁紙、電子デバイス関連テープ、光学機能性フィルム関連製品、ヘルスケア関連製品など様々な商品開発を手がけている。研究所には高分子化学を共通項として、様々な製品の開発に取り組む研究員で溢れ、普段の研究活動を通して自然と高分子に親しむことができた。本稿で紹介した研究成果は、そうしたリンテックで

の経験が強く反映されている。

本稿の終わりにあたり、本研究を遂行するに際して、始終御指導御鞭撻を承りました星薬科大学 薬剤学教室 高山幸三教授に深甚な謝意を申し上げます。また、著者に高分子研究の面白さや奥深さを教え、研究の遂行に際しては惜しみないご支援をいただいたリンテック株式会社の諸氏に深謝申し上げます。

引用文献

- 1) Y. Onuki, M. Hoshi, H. Okabe, M. Fujikawa, M. Morishita, K. Takayama, Formulation optimization of photocrosslinked polyacrylic acid modified with 2-hydroxyethyl methacrylate hydrogel as an adhesive for a dermatological patch, *J. Control. Release*, **108**, 331–340 (2005).
- 2) Y. Onuki, M. Nishikawa, M. Morishita, K. Takayama, Development of photocrosslinked polyacrylic acid hydrogel as an adhesive for dermatological patches: Involvement of formulation factors in physical properties and pharmacological effects, *Int. J. Pharm.*, **349**, 47–52 (2008).
- 3) Y. Onuki, M. Morishita, K. Takayama, Formulation optimization of water-in-oil-water multiple emulsion for intestinal insulin delivery, *J. Control. Release*, **97**, 91–99 (2004).
- 4) Y. Onuki, K. Ohyama, C. Kaseda, H. Arai, T. Suzuki, K. Takayama, Evaluation of the reliability of nonlinear optimal solutions in pharmaceuticals using a bootstrap resampling technique in combination with Kohonen's self-organizing maps, *J. Pharm. Sci.*, **97**, 331–339 (2008).