

2023年度 新産業創出研究会「研究成果報告書」

「誤嚥の心配のある患者さんに水なしで口腔ケアが可能なフッ素含有口腔内噴霧剤の開発」

[山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部 ・ 教授] [小野浩重]
[山口大学大学院創成科学研究科 ・ 准教授] [通阪栄一]

1. はじめに

高齢化社会が進む中、代表的な口腔疾患である虫歯(以下 う蝕)に対し、糖尿病や脳卒中など様々な全身疾患との関連性が報告されており、口腔ケアは単に口腔衛生の予防的手段ではなく、QOLの維持向上や健康増進に向けた医療の一環として重要視されている。そうした中、フッ素は耐酸性・結晶性の向上、再石灰化促進作用や抗菌・抗酵素作用を有し、う蝕予防、抑制につながる種々の機能性を有する。しかしながら、現在、わが国で使用されている歯磨剤は、比較的低濃度で簡単にう蝕予防に応用できる反面、使用後約2時間で唾液中のフッ素イオン濃度が0.05 ppm以下になることが報告されている。また、近年、①水を使用できない状況での口腔環境の悪化、②口腔内細菌を含んだ洗浄水の誤嚥による誤嚥性肺炎、③歯磨き時の唾液や分泌物の飛沫による新型コロナウイルス等の感染等の問題が生じている。これらを克服するためには、う蝕及び歯周病の原因菌である*Streptococcus mutans*(ミュータンス菌)の増殖に応じてフッ素イオンを速やかに放出し、且つ低度で有効、簡便で水を使用せずにセルフケアが可能なフッ化物製剤の開発が必要である。

唾液分泌は、浄化作用、殺菌作用、再石灰化作用等により口腔内環境の維持に重要な役割を果たしており、口腔内は通常、pH6.7程度の弱酸性に保たれているが、睡眠時の唾液分泌量の低下や食事の影響により臨界pH5.5を下回るとエナメル質のハイドロキシアパタイトが唾液中に溶出(脱灰)する(R.Harper, et.al. Acta Biomaterialia 120(15), 240-248, 2021)ため、う蝕予防においてpHコントロールとフッ素の供給が欠かせない。そこで、う蝕予防におけるフッ素の応用は、唾液分泌量の低下時や臨界pH5.5以下での口腔内環境においてフッ素を放出し、簡便でセルフケアが可能な製剤開発が必要となる。現在、わが国で使用されているフッ素製剤と口腔内噴霧剤の特徴についてまとめる(表1)。

表1 口腔内噴霧剤の特徴及び研究開発目標

	歯面塗布剤	洗口液・歯磨剤	充填用セメント	口腔内噴霧剤	口腔内噴霧剤の付加価値
滞留性	○	×	○	△→○	pHに応じた徐放化により滞留性と実効性に寄与
用法の簡便性	×	△	×	◎	自由な使用が可能で簡便性に優れている
安全性	×	△	△	△→○	低濃度で効果的な使用が可能である
コスト	△	○	×	○	1日1~2回の使用でコスト削減が可能となる

フッ素の局所応用には高濃度と低濃度のフッ素を使用する歯面塗布剤、洗口液、配合歯磨剤および充填セメントがある。歯面塗布剤は医療用の医薬品として高濃度フッ素イオン(9,000 ppm)が認可されており、歯科専門家が直接応用する。洗口液は医療用・要指導医薬品に分類され、歯科専門家の指導に基づく自己応用である。これに対し、歯磨剤は消費者が自由に家庭でむし歯予防に応用できる反面、使用方法が個人で異なることから有効性と安全性が変化する。一方、セメントにフッ素を取り込ませたフッ素徐放性修復材料はフッ素イオンの徐放性があるが、歯科専門家指導に基づく。

我々は、ミュータンス菌の増殖に応じてフッ化物イオンを放出し、バイオアクティブ効果を最大限に発揮する口腔ケア製剤として、外部のpH変化に応じて薬物を放出制御できるpH応答性ゲルに着目した。本研究では、ブラッシングが十分に行えず誤嚥の恐れがある高齢者・患者が安心して使用できる水を使用せずに口腔ケアが可能なフッ素含有口腔内噴霧剤の開発に向けた基盤研究を行った。

2.概要

口腔内細菌が糖を分解して pH が 5.5 以下になると歯質中のミネラルが溶け出して脱灰状態になるが、低濃度のフッ素イオンが存在すると pH が低下しても脱灰を抑制することが知られている。そこで、これまで実施してきたフッ素含有 S/O エマルジョン調製で培った徐放化技術に関わる研究シーズをもとに pH 応答性高分子を用いた 2 種類のフッ素含有口腔内噴霧製剤を調製し、フッ素放出制御の評価を行った。

1) pH 応答性ナノ粒子製剤(図1)

- ①Eudragit®E100、フッ化ナトリウムを有機溶媒 5mL に溶解し、有機相を調製する。
- ②ミリ Q に界面活性剤 (PVA) 溶解し、水相を調製する。
- ③マグネチックスターラーで攪拌しながら有機相 5mL を水相に注入する。
- ④超音波処理後、再度マグネチックスターラーで攪拌して有機相を除去し、ナノ粒子を調製する。

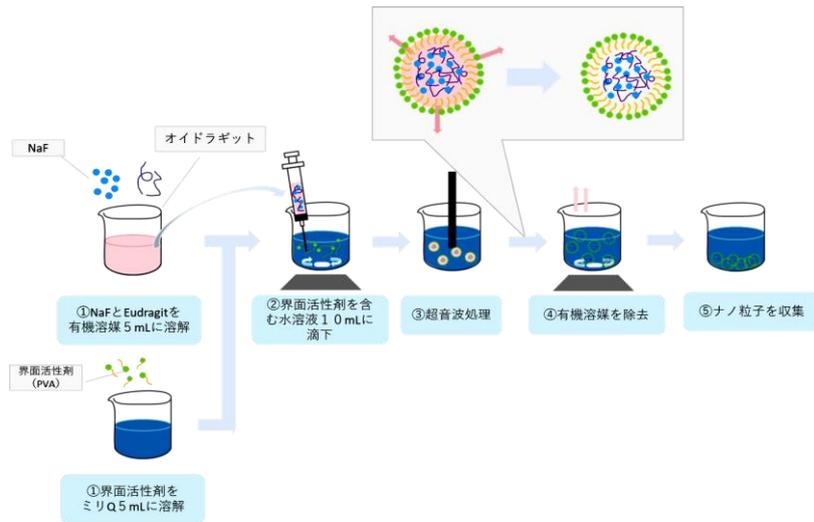


図1. 溶媒拡散法を用いた pH 応答性ナノ粒子の調製

2) フッ化ナトリウムを封入したドライエマルジョン(図2)

- ①ショ糖エルカ酸エステル (ER-290) 含有シクロヘキサンにフッ化ナトリウム水溶液を混和して W/O エマルジョンを調製した後、凍結乾燥し、そこにヤシ油を加え分散させて S/O サスペンションを調製する。
- ②S/O サスペンションを Eudragit®E100 水溶液と混合して S/O/W エマルジョンを調製する。
- ③本剤を高温下で供給流速 3mL/min で噴霧乾燥し、粉体制剤を調製する。

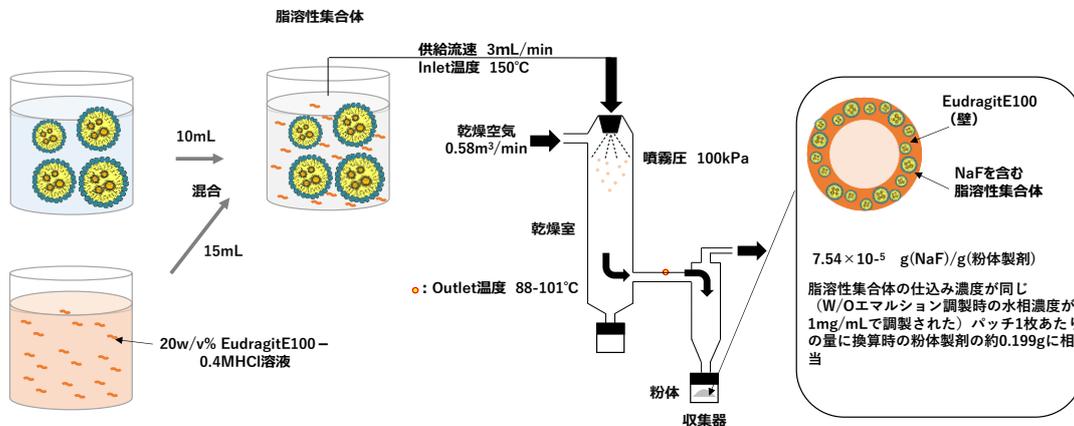


図2. pH 応答性ドライエマルジョンの調製

3. 研究成果および今後の課題

Eudragit®E100 を用いてナノ粒子製剤を調製した。有機溶媒として、エタノール、メタノール、アセトン、ジクロロメタンを用いて粒子径を測定した結果、エタノールではナノ粒子が形成されず、アセトンでは平均粒子径が 757 ± 64.3 nm で平均粒子径が大きく、ばらつきが認められた。一方、メタノールでは平均粒径 447 ± 1.39 nm で粒子径の小さい単分散ナノ粒子製剤が得られた(図 3)。本ナノ粒子製剤を透析膜に入れ、pH4.0、pH5.3、pH6.8 の溶媒中での粒子の外観を観察した結果、pH6.8 では 120 分後も膜の内液が白濁していたのに対し、pH5.3 では 60 分後、pH4.0 では 40 分後に透明化が観察され、pH5.5 以下で Eudragit®E100 による溶解が認められ、pH 応答性ナノ粒子製剤であることが確認された(図 4)。しかしながら、pH4.0 の人工唾液にナノ粒子を添加してフッ素イオン放出濃度を検討した結果、pH5.3、pH6.8 に比べて有意な放出濃度の増加が認められなかった。

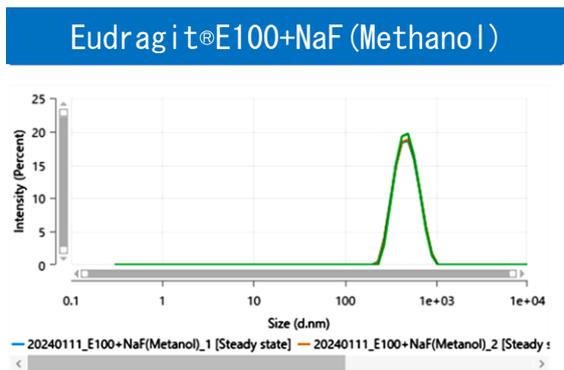


図 3. フッ化ナトリウム含有ナノ粒子の粒度分布

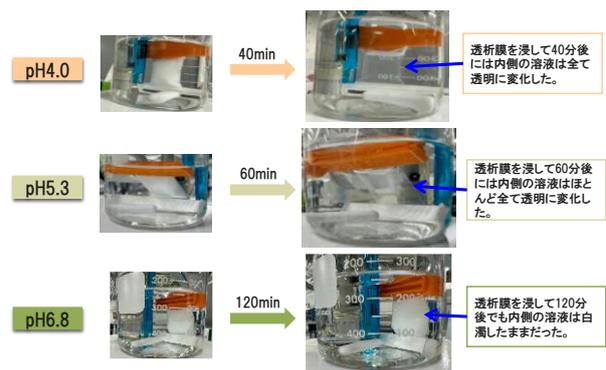


図 4. 透析膜を用いた pH 応答性の評価

Eudragit®E100 水溶液、油と Eudragit®E100 を 1:10 で混合して調製した各ドライエマルジョンの走査イオン顕微鏡写真を示す(図 5、図 6)。得られた粒子は 10mm 程度であり、S/O 滴を封入しても安定な個体粒子を維持していた。粒子分散状態も良く、噴霧製剤としての利用にも適していることが予想された。水への添加で乳化も確認されたため、口腔投与後にバイオフィルム中で微細エマルジョンが形成され内封したフッ素イオンが徐放できると考えられた。バイオフィルム内の pH に応答した乳化が可能かは現在検討を進めている。

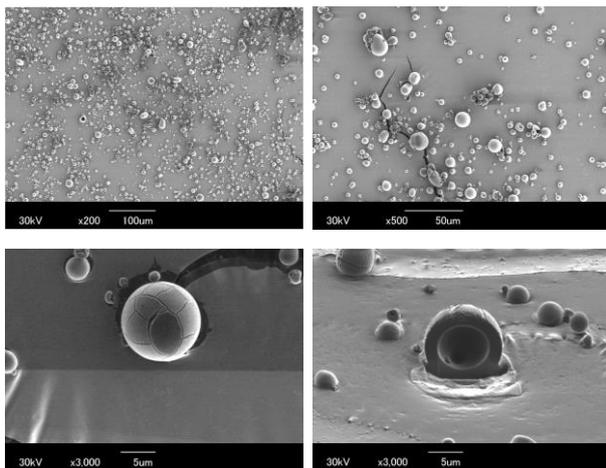


図 5. EudE100 水溶液のみを噴霧した場合

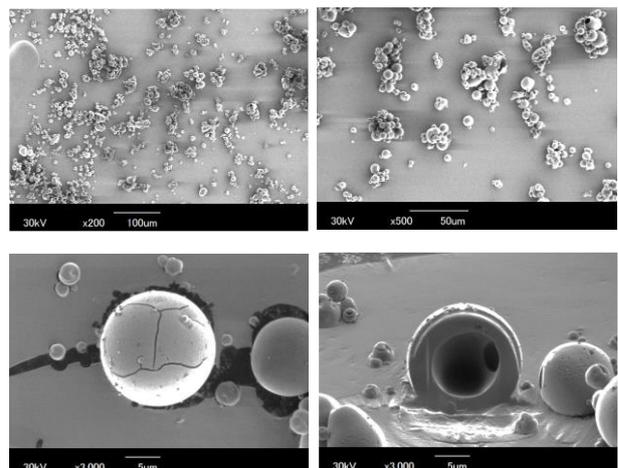


図 6. ドライエマルジョン【最終固形物濃度が油(脂溶性集合体を含む):EudE100=1:10(w/w)】

4. おわりに

本研究は、誤嚥の心配のある患者さんに水なしで口腔ケアが可能なフッ素含有口腔内噴霧剤の開発を目的として実施した。本剤は pH 応答性高分子を用いて製剤化することにより pH 変化に応じてフッ素イオンを放出させるものであり、pH 応答性ナノ粒子製剤及びフッ化ナトリウムを封入したドライエマルジョンを調製してフッ素放出性を検討した。その結果、pH 応答性ナノ粒子製剤では pH5.5 以下でキャリアの溶解が認められたが、フッ素イオン放出濃度の有意な増加には至っていないため、今後は新たな pH 応答性高分子を含めたキャリアの検討を行う予定である。

5. 本研究の今後の計画

超高齢化社会において、日本歯科医師会が提唱・推進した「8020 運動」の結果として、現在、高齢者の口腔内残存歯数は増加傾向にある。一方で、高齢者の身体機能が低下した場合、残存歯が多いとそれだけ十分なセルフケアをおこなうことが困難になり、さらに歯肉退縮が起こることで生じる歯頸部のむし歯（根面う蝕）によって、短時間で壊滅的な口腔環境の悪化がみられる事例が報告されている。加えて、高齢化に起因する嚥下機能低下による誤嚥性肺炎の発症リスクも懸念されており、こうしたセルフケアが困難な高齢患者に対しても、安全性を担保したうえで十分なフッ素の効果を得ることのできる製剤開発技術が待望されている。

本研究では、pH 応答性高分子含有製剤において、pH 変化によりナノ粒子やドライエマルジョンが溶解することでフッ素イオンを放出する可能性が示唆されたが、フッ素イオンの保持力や添加量において課題が判明した。今後はこうした問題点を解決することにより、誤嚥の心配のある患者さんに水なしで口腔ケアが可能なフッ素含有口腔内噴霧剤の開発を行うため、実用化に向けて企業サイドと協議し、産学連携へ展開する。

6. その他

(1) 出願特許(タイトル・出願番号・発明者・特許権者など)

なし

(2) 投稿論文(タイトル・学会名等)

なし

(3) 本研究会の参加企業・団体名

日本歯科薬品株式会社 研究所長 手嶋 浩貴

以上