

## 学術交流・研究推進プロジェクト 成果報告書

研究代表者 所属 製剤設計学研究室  
職・氏名 准教授・門田和紀

**研究テーマ:** 小角及び中性子散乱を利用した構造学的視点による pH 応答性の薬物放出制御能を有する経口ゲル製剤の設計

**研究期間:**

2020 年 4 月 1 日 ~ 2022 年 3 月 31 日

**研究担当者:**

<本学>

研究代表者 門田 和紀 (大阪医科薬科大学・薬学部・准教授)

研究分担者 戸塚 裕一 (大阪医科薬科大学・薬学部・教授)

<共同研究機関>

研究代表者 柴山 充弘 (一般財団法人総合科学研究機構・中性子科学センター・センター長)

研究分担者 岩瀬 裕希 (一般財団法人総合科学研究機構・中性子科学センター・副主任研究員)

研究分担者 有馬 寛 (一般財団法人総合科学研究機構・中性子科学センター・研究員)

**研究目的:**

これまでに申請者の研究において、腸溶性高分子とゼラチンゲルの組み合わせによって pH 応答性を付与し、特に胃酸環境における薬物放出能を制御できる可能性を見出した。薬物放出能にはゲル構造が強く関与していると考えられ、薬物放出プロファイルが Higuchi モデルに従っていたことから、そのゲル構造はマトリックスを形成していることが示唆されている。しかし、pH 環境下での高分子およびゲルの構造変化については未だ明らかではなく、薬物放出能の制御も実用化にあたって十分ではない。ナノレベルでその構造を明らかにし放出抑制メカニズムの知見を得ることが、腸溶性経口ゲル製剤を種々の薬物に適用するための分子設計につながる。このような観点から腸溶性高分子とゼラチンゲルおよび薬物が構成する階層構造に対して、今、ナノレベルでの構造解析によるアプローチが必要である。

**研究内容および研究成果:**

腸溶性高分子 (Hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP), Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS), Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (Eudragit® L100-55; Eud-L) など) とゼラチンゲルの混合がゼリー剤のゲル特性に及ぼす影響を評価した。Gelatin 単独ゼリー剤と比べ、Gelatin/HPMCAS ゼリー剤の破断応力は低下したのに対し、Gelatin/HPMCP ゼリー剤および Gelatin/Eud-L ゼリー剤の破断応力は増大した。この原因として、HPMCAS は Gelatin と相分離したのに対し、HPMCP および Eud-L は Gelatin ゲルネットワーク構造に絡み合っている可能性が示唆された。そこで、これらゼリー剤の薬物放出特性について評価したところ、Gelatin/HPMCP ゼリー剤から

の薬物放出速度は、Gelatin/Eud-L ゼリー剤に比べて遅延した。これは、歪み掃引試験において Gelatin/HPMCP ゼリー剤が高い破断歪みを示すことが要因として推察された(Fig. 1)。さらに、異なる pH 環境下 (pH 1.0~6.0)で Gelatin/HPMCP ゼリー剤の薬物放出機構を Korsmeyer-Peppas model に適応し拡散指数を解析したところ、pH 2.0 以下では薬物の拡散が律速過程にあることが示唆された。

そこで、pH および温度の変化が Gelatin/HPMCP 混合系の構造に及ぼす影響について、透過率や粘弾性などの測定により評価した。pH 8.0~2.0 の Gelatin は、いずれも透明で 100%の透過率であった。HPMCP および Gelatin/HPMCP 混合系は、pH 8.0~5.0 で透明であったのに対し、pH 4.6~2.0 では白濁し透過率は 20%以下まで減少した。白濁した Gelatin/HPMCP 粒子の粘弾性を評価するため、昇温過程 (5°C~75°C)で貯蔵弾性率 ( $G'$ )および損失弾性率 ( $G''$ )を測定したところ、pH 6.0 および pH 5.2 の体温近傍では  $G''$ が優位であったのに対し、pH 4.6 では  $G'$ が優位であった。さらに Gelatin/HPMCP 混合系は Gelatin および HPMCP 単独系と異なる粘弾性挙動を示し、その性質は固体様の会合体を形成していることが示唆された。動的光散乱法により Gelatin/HPMCP 混合系中に生じる析出粒子を測定した結果、pH 6.0~4.8 で比較的小さい集合体(数十 nm)に対し pH 4.6 では大きい集合体の形成が確認されたことから酸性環境下で凝集体を形成したことが示唆された (Fig. 2)。以上より、酸性環境下で物理的な障壁となる Gelatin/HPMCP のマトリックス構造を形成し、薬物放出の遅延を誘発していることが示唆された。

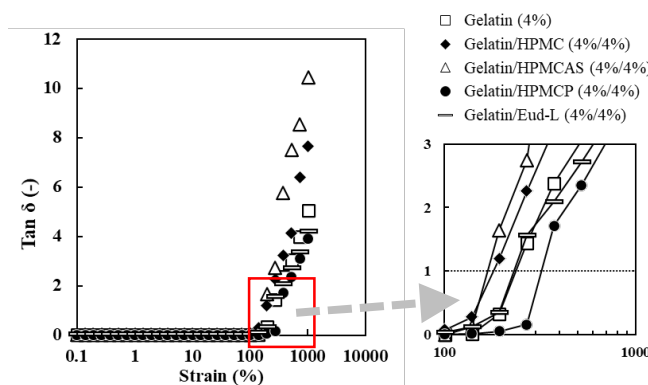


Fig. 1 Tan  $\delta$  as a function of strain from 0.1% to 1000% for Gelatin ( $\square$ ), Gelatin/HPMC ( $\blacklozenge$ ), Gelatin/HPMCAS ( $\triangle$ ), Gelatin/HPMCP ( $\bullet$ ), and Gelatin/Eud-L ( $\square$ ) samples under constant frequency (1 Hz) at 15°C.

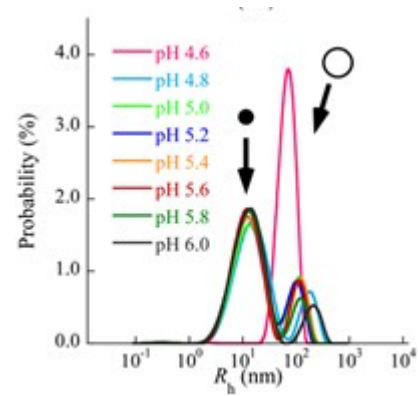


Fig. 2 pH dependences of the size-distribution functions of Gelatin/HPMCP (0.1%/0.1%).

#### 成果発表：

##### <原著論文>

・ Structural changes in pH-responsive gelatin/hydroxypropyl methylcellulose phthalate blends aimed at drug-release systems, Satoshi Nogami, Kazunori Kadota, Hiromasa Uchiyama, Hiroshi Arima-Osonoi, Hiroki Iwase, Taiki Tominaga, Takeshi Yamada, Shin-ichi Takata, Mitsuhiro Shibayama, Yuichi Tozuka, *International Journal of Biological Macromolecules*, **190** (2021) 989-998

##### <学会発表>

・ Gelatin/腸溶性ポリマー混合系による pH 応答薬物放出能を有する経口ゲル製剤の設計、野上聡、内山博雅、門田和紀、有馬寛、岩瀬裕希、富永大輝、山田武、高田慎一、柴山充弘、戸塚裕一、日本薬剤学会第 36 年会、5 月 (徳島)