

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：34413

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06614

研究課題名（和文）機能性有機ナノコンポジット構造の解明とハイブリット化への戦略的構築

研究課題名（英文）Hybrid formulations of the organic nanocomposite via structural investigations

研究代表者

戸塚 裕一（Tozuka, Yuichi）

大阪薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：50312963

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：水に溶けにくい医薬品や食品中有効成分を効率的に吸収・摂取することを目指して、水に溶けにくい化合物の溶解性や吸収性を顕著に向上させることが可能なナノ構造体「有機ナノコンポジット構造」を発見し、その生体への有用性を報告してきた。しかし、その詳細構造が特定できていないことが最大の課題となっていた。本研究では、難水溶性化合物の溶解性・吸収性改善効果が期待可能な数種の有機ナノコンポジット構造の違いを推定し、安定構造を有するハイブリット型有機ナノコンポジットの創生、およびハイブリット型有機ナノコンポジットのゼリー剤への適用可能性などの新たな応用可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

すでに市販され、機能性食品などに幅広く用いられている食品添加剤を従来のコンセプトにはない手法で使用して、水に溶けにくい化合物を劇的に溶解させ、吸収を高めるような、「ナノコンポジット構造を持った可溶化構造体」の作成および構造の推定に成功した。また本研究では、汎用されている高分子素材と組み合わせ、より安定なナノコンポジット構造を作ることにも成功し、その構造を維持させたままでゼリー化することにも成功した。本成果が、医薬品・食品産業で水に溶けなくて利用が難しい化合物を溶けやすくしたり、ゼリー化して有効活用するための一助になることが期待される。

研究成果の概要（英文）：There are many poorly water-soluble substances in pharmaceutical and health food products. Recently, we have reported the feasibility of transglycosylated food additives as novel pharmaceutical excipients to improve the dissolution and bioavailability of poorly water-soluble drugs. We reported in the present study that transglycosylated food additives self-associated into small micelles with a core-shell like architecture, in which the hydrophobic skeleton is segregated from the aqueous exterior to form a novel drug-loading core surrounded by a hydrophilic shell of sugar groups. The detailed structure of associated structure was differed among four types of transglycosylated food additives. We found that the usefulness of a novel hybrid composite formation together with transglycosylated food additive and hydrophilic polymer, resulting in the dramatical enhancement of the solubility and membrane permeability of hydrophobic substances.

研究分野：製剤学

キーワード：ナノコンポジット 可溶化 複合体形成 処方設計

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

水に溶けにくい医薬品や食品中有効成分を効率的に吸収・摂取するためには、まず、難水溶性の化合物を水中に溶かす技術が必要である。これまでも多くのトライアルが行われ、数々の適用手法も開発されてきた。しかしながら、一つの手法で幅広い種類の化合物を溶かすような万能な技術があるわけではないため、化合物の構造や物性に応じた種々の可溶化手法の開発が必須であり、新規の可溶化手法は半永久的に構築され続けていく必要がある。

### 2. 研究の目的

水に溶けにくい医薬品や食品中有効成分を効率的に吸収・摂取することを目指して、水に溶けにくい化合物の溶解性や吸収性を顕著に向上させることが可能なナノ構造体「有機ナノコンポジット構造」を発見し、その生体への有用性を報告してきた。しかし、その詳細構造が特定できていないことが最大の課題となっていた。本研究では、難水溶性化合物の溶解性・吸収性改善効果が期待可能な数種の有機ナノコンポジット構造の違いを特定することを最終目的とし、安定構造を有するハイブリッド型有機ナノコンポジットの創生、構造特定による有機ナノコンポジットの新たな応用可能性を探索する。

### 3. 研究の方法

過去の成果によって既にナノコンポジット粒子の調製法と、その溶解性改善現象は検討しているが、水中での有機ナノコンポジットの本質的な構造の特定、難水溶性化合物との相互作用様式の解明ができておらず、構造の詳細を探索することが最重要課題である。そこで、本研究期間内には以下の3つの課題を設定する。

課題I. NMR法による有機ナノコンポジット構造の推定：溶液中の2D-NMR測定から、【糖転移ヘスペリジン、糖転移ステビア、糖転移ルチン、糖転移ナリンジン】のそれぞれから形成される、タイプの異なる4種のナノクラスター構造に関して水中構造を探索し、有機ナノコンポジットの構造安定化に寄与する分子間相互作用様式を特定する。

課題II. 有機ナノコンポジットの混合ミセル形成による構造安定化の解明：糖転移ステビア及びイオン性界面活性剤における構造安定化がなぜ起こるのかについては、現在のところ不明であり、申請者らは、混合ミセル様の複合体を形成するのではないかと仮説を立てている。そこで、混合ミセル形成現象に関して検証する。

課題III. ハイブリッド型有機ナノコンポジットによる構造安定化の解明：難水溶性の食品成分をナノコンポジット構造形成によって100倍～1000倍程度の溶解度向上を達成できる可能性を報告したが、この効果を長時間担保するのは困難であった。そこで、水溶性高分子を添加した3成分混合系で試料調製し、水中で長時間安定な構造を取る「ハイブリッド型有機ナノコンポジット」のスクリーニングを行い新処方の可能性を構築する。

### 4. 研究成果

計画した3つの課題の最大の目標課題は、課題IのNMR法による有機ナノコンポジット構造の推定であり、溶液中の2D-NMR測定から、特に本課題ではフラボンの可溶化現象に関して取り組んでいたが、糖転移ヘスペリジンと糖転移ルチン間での溶解度上昇効果について検討し、ナノクラスター構造の違いに関して検討した。本年度の当初計画では千葉大学と共同研究し、論文投稿できるまでのデータを取得する予定であったが、新型コロナウイルス感染症の影響を受けて十分な検討が行えなかったため、次年度以降の課題となって現在も進行中である。

課題IIでは、有機ナノコンポジットの混合ミセル形成による構造安定化の解明：糖転移ステビア及びイオン性界面活性剤における構造安定化がなぜ起こるのかについて、混合ミセル様の複合体を形成するのではないかと仮説を立て研究を推進した。

その検証の結果、仮説がおおむね正しいことが推定されたので、2つの投稿論文として公開した。図1に示すように糖転移ステビアを用いた系に関しては、混合ミセルの形成が認められ、Rebamipideと可溶性複合体を形成することが明らかとなった。しかしながら、その他3種類の【糖転移ヘスペリジン、糖転移ルチン、糖転移ナリンジン】では、顕著な混合ミセル形成の存在を示すデータは得られなかったため、可溶化時の構造は、糖転移ステビアのものとは全く異なることが示唆された。

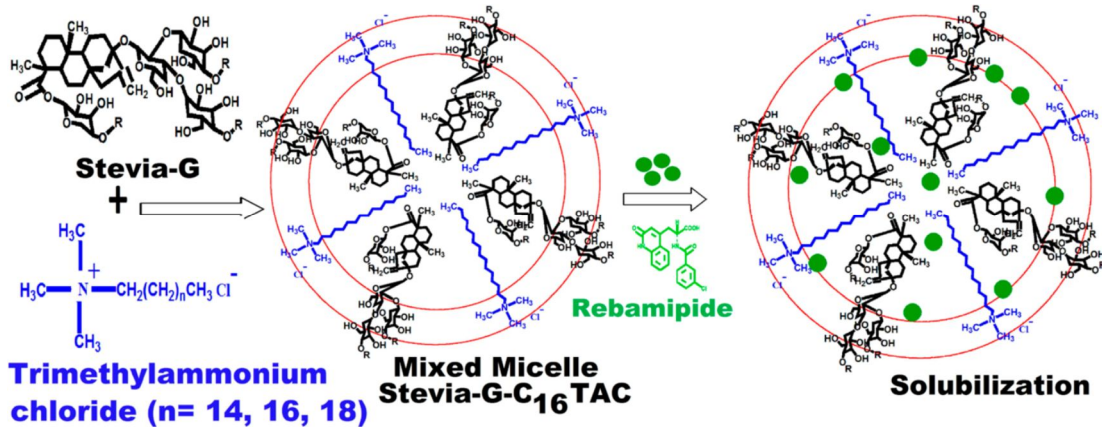


図1 糖転移ステビアを含む混合ミセルを形成と可溶性複合体の模式図

参照) *J. Phys. Chem. B.*, **122**, 10051-10061 (2018), doi:10.1021/acs.jpccb.8b07515

課題IIIは、ハイブリッド型有機ナノコンポジットによる構造安定化の解明である。これまでの研究で、難水溶性の食品成分を糖転移化合物の共存化で、ナノコンポジット構造を形成させることによって100倍~1000倍程度の溶解度向上を達成できることを報告したが、この効果を長時間担保するのは困難であった。そこで、更に水溶性高分子を添加した3成分混合系を調製し、図2に示すように、3成分混合系では、長時間にわたって、可溶化効果が認められており、水中で長時間安定な構造を取り得ることを示した。

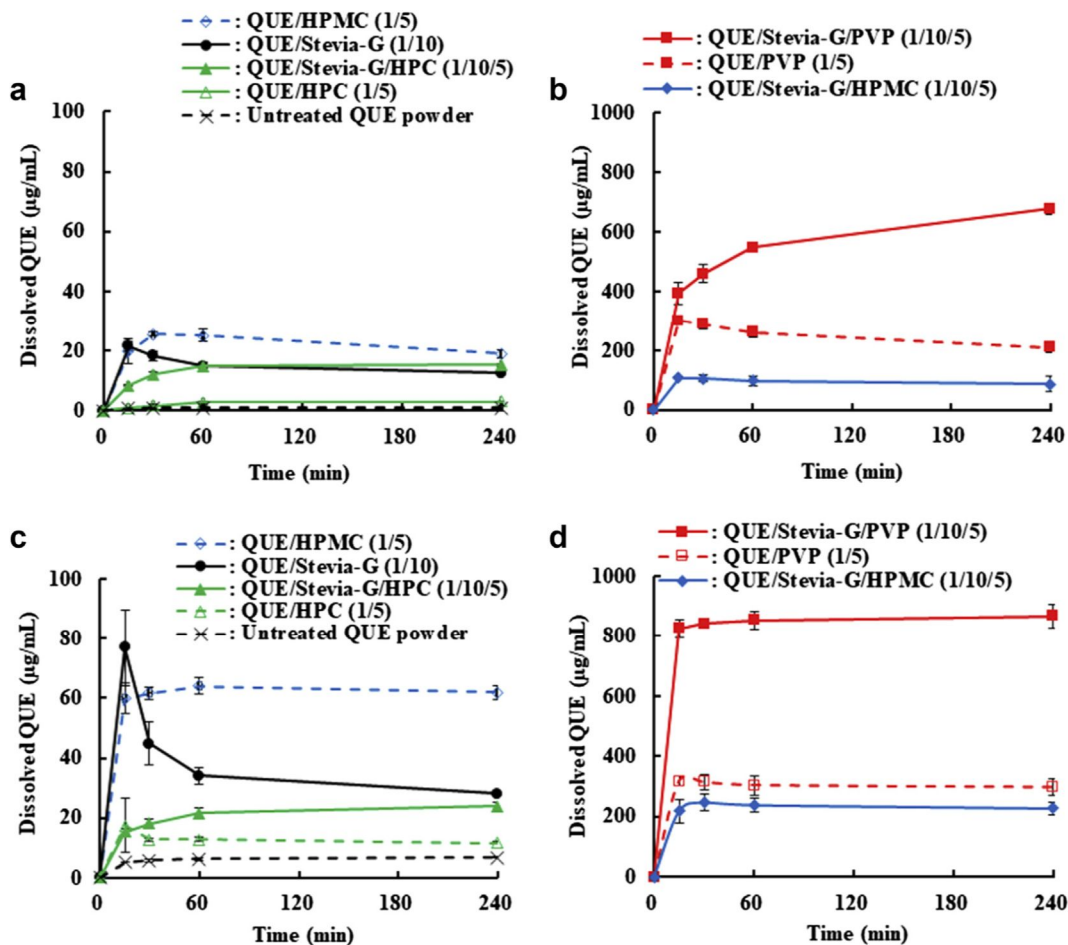


図2 ケルセチン/糖転移ステビア/PVP 3成分系による可溶化効果

参照) *J. Pharm. Sci.*, **108**, 2033-2040 (2019), doi:10.1016/j.xphs.2019.01.007

また、図3に示すように、クルクミン/糖転移ステビア/PVPの3成分を含むハイブリッド型のナノコンポジットの構造を維持したままで、ゼリー剤とすることにも成功した。ナノコンポジッ

ト構造を維持したままで、ゼリー化が可能である本実験結果は、食品産業での機能性食品開発や嚥下困難者用の医薬品開発に応用可能と考えられる。

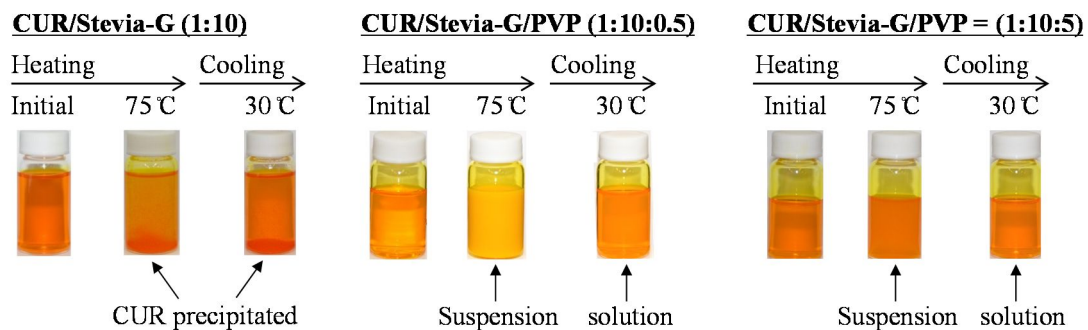


図3 クルクミン/糖転移ステビア/PVPの3成分系を含むゼリー剤  
参照) *Euro. J. Pharm.Sci.* **117**, 48-54 (2018), doi:10.1016/j.ejps.2018.02.011

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 A. Srivastava, H. Uchiyama, Y. Wada, Y. Hatanaka, Y. Shirakawa, K. Kadota, Y. Tozuka	4. 巻 277
2. 論文標題 Mixed micelles of the drug diphenhydramine hydrochloride with anionic and non-ionic surfactants show improve solubility, drug release and cytotoxicity of ethenzamide	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Mol. Liq.	6. 最初と最後の頁 349-359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molliq.2018.12.070	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 H. Uchiyama, Y. Wada, Y. Hatanaka, Y. Hirata, M. Taniguchi, A. Nakanishi, M. Tandia, K. Kadota, Y. Tozuka	4. 巻 108
2. 論文標題 Enhanced solubility and permeability of quercetin by composite formation between -glucosyl stevia and hydrophilic polymer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Pharm. Sci.	6. 最初と最後の頁 2033-2040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2019.01.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 H. Uchiyama, K. Kadota, A. Nakanishi, M. Tandia, Y. Tozuka	4. 巻 567
2. 論文標題 A simple blending with -glycosylated naringin produce the enhancement of solubility and absorption of pranlukast hemihydrate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. J. Pharm.	6. 最初と最後の頁 118490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2019.118490	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 K. Semba, K. Kadota, H. Arima, A. Nakanishi, M. Tandia, H. Uchiyama, K. Sugiyama, Y. Tozuka	4. 巻 121
2. 論文標題 Improved water dispersibility and photostability in folic acid nanoparticles with transglycosylated naringin using combined processes of wet-milling and freeze-drying	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Food Res. Int.	6. 最初と最後の頁 108-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.foodres.2019.03.034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 H. Uchiyama, A. Srivastava, M. Fujimori, K. Tomoo, A. Nakanishi, M. Tandia, K. Kadota, Y. Tozuka	4. 巻 122
2. 論文標題 Investigation of physiological properties of transglycosylated stevia with cationic surfactant and its application to enhance the solubility of rebamipide	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Phys. Chem. B	6. 最初と最後の頁 10051-10061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.8b07515	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 K. Kadota, H. Arima, R. Shakudo, K. Semba, H. Uchiyama, K. Sugiyama, Y. Tozuka	4. 巻 323
2. 論文標題 Emergent composite structures following the amorphization of itraconazole with transglycosylated rutin by over-grinding	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Powder Technol	6. 最初と最後の頁 69-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.powtec.2017.10.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 H. Uchiyama, S. Nogami, K. Katayama, K. Hayashi, K. Kadota, Y. Tozuka	4. 巻 117
2. 論文標題 Jelly containing composite based on -glucosyl stevia and polyvinylpyrrolidone: Improved dissolution property of curcumin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Euro. J. Pharm.Sci	6. 最初と最後の頁 48-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejps.2018.02.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 木戸貴也、内山博雅、Anirudh Srivastava、門田和紀、戸塚裕一
2. 発表標題 -Glucosyl Steviaを用いた混合ミセル形成による小腸環境下でのClotrimazoleの溶解性改善
3. 学会等名 日本薬学会第34年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野上聡、内山博雅、門田和紀、戸塚裕一
2. 発表標題 経口ゼリー剤のテクスチャに及ぼす添加塩の影響
3. 学会等名 日本海水学会第70年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤森美季、内山博雅、門田和紀、戸塚裕一
2. 発表標題 機能性食品開発を指向した湿式粉碎によるSilybinナノ粒子の調製
3. 学会等名 製剤機械技術学会第29回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. Fujimori, H. Uchiyama, K. Kadota, Y. Tozuka
2. 発表標題 Investigation of mixed micelle formation between transglycosylated stevia and cationic surfactants with different carbon chain length
3. 学会等名 The 6th International Conference on the Characterization and Control of Interfaces (ICCCI2018) for High Quality Advanced Materials (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Nogami, H. Uchiyama, K. Hayashi, K. Kadota, Y. Tozuka
2. 発表標題 Preparation of jelly formulation with nano-composites structure containing curcumin
3. 学会等名 The 2nd Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H. Uchiyama, K. Hayashi, K. Kadota, Y. Tozuka
2. 発表標題 A novel hybrid-nanocomposite formed by $\alpha$ -glucosyl stevia and water-soluble polymer: For dissolution enhancement of poorly soluble drugs
3. 学会等名 the 23rd International Congress of Chemical and Process Engineering (CHISA) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内山博雅、田中舜、門田和紀、箕浦克彦、戸塚裕一
2. 発表標題 酵素処理イソクエルシトリンによる難溶解性フラボノイドの溶解性改善
3. 学会等名 日本食品化学学会第24回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 東頭二郎、青木千咲、石塚優也、植田圭祐、門田和紀、戸塚裕一、森部久仁一
2. 発表標題 固体NMRによるcarbamazepine/ $\alpha$ -glucosyl rutin非晶質固体分散体中の分子間相互作用の評価
3. 学会等名 日本薬学会第33年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内山博雅、林圭太、門田和紀、戸塚裕一
2. 発表標題 糖転移ステビアとポリビニルピロリドンのコンポジット形成によるケルセチンの溶解性改善
3. 学会等名 日本薬学会第33年会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 仙波久実、有馬寛、内山博雅、門田和紀、杉山和正、戸塚裕一
2. 発表標題 小角X線散乱法による葉酸ナノ製剤の再分散性と構造評価
3. 学会等名 日本薬剤学会第33年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤公紀、藤森美季、Srivastava Anirudh、内山博雅、門田和紀、戸塚裕一
2. 発表標題 混合ミセル構造と難溶性薬物の溶解性改善効果の検討
3. 学会等名 第68回日本薬学会近畿支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野上聡、内山博雅、門田和紀、戸塚裕一
2. 発表標題 クルクミンゼリー剤の放出挙動に及ぼすテクスチャの影響
3. 学会等名 日本薬学会139年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------