

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08434

研究課題名(和文) 経口薬剤に代わる結晶性制御セルロースを用いた経皮薬剤徐放貼付製品の創製

研究課題名(英文) Development of medical patch products for gradual dosage using cellulose with modified crystallinity as alternatives for oral drugs

研究代表者

西尾 太一(Nishio, Taichi)

山形大学・大学院理工学研究科・その他

研究者番号：60625432

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では結晶化度を制御したセルロースを用いて薬剤の吸収・放出・拡散を制御することを提案し、薬剤投与に用いる経皮貼付剤に関わる技術開発を進めてきた。セルロース粉をブレンドしたポリエチレンフィルムにサルチル酸メチル水溶液を含浸させた薬剤層と低密度ポリエチレンフィルムを重ね合わせた系を中心に実験を進めてきた。この組み合わせフィルムを常温で一定時間放置し、各フィルム表面に拡散した薬剤量を測定することで継時的に薬剤拡散挙動が評価できる方法を確立した。セルロースの添加により初期薬剤拡散量が抑制できることが確認できた。さらに、セルロースの添加量で拡散する薬剤の量を制御できることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、長期にわたり一定量の薬剤を肌へ拡散する経皮薬剤徐放貼付製品(新規ドラッグデリバリーシステムDDS)の創出が促される可能性がある。経皮貼付法は主に炎症治療に用いられる。近年では薬剤血中濃度を一定にしやすいことから、抗高圧剤・認知症・パーキンソン病などにも展開されてきている。本研究により得られた知見は、経皮による定量的・持続的薬剤徐放製品の今後の世界的ニーズに対応するきっかけとなる可能性がある。さらには蒸散型製品の分野(芳香剤、防錆剤、防疫薬剤等)の製品にも広く波及効果をもたらすことが期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this research is to develop a technology to control absorption, release and diffusion of drugs for medical patch systems. The medical patch treatment is less invasive way of drug delivery compared to the injection method. Management of continuous dosage through skin is an advantage for medical patch system. In this project, we introduced cellulose particles with controlled crystallinity for absorber of drug in a polymer film. As a model system of medical patch, polyethylene film blended with cellulose powder was impregnated with a methyl salicylate aqueous solution. We established an experimental system to evaluate diffusion behavior of the model drug molecules. It was confirmed that addition of cellulose suppressed the initial amount of drug diffusion. It was concluded that drug dosage through the counter surface of the drug reservoir layer depended on the amount of the added cellulose.

研究分野：高分子材料

キーワード：経口薬剤 結晶化度制御セルロース 経皮薬剤 徐放貼付製品

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

本研究は薬剤投与に用いる経皮貼付剤に関するものである。皮下や血管中への注射器による薬剤投与に比べ、経皮貼付剤による薬剤投与は患者への負担が少ない。炎症治療湿布剤等の経皮薬剤については、その徐放性について時間あたりの薬剤放出を同一量にして長時間継続して投薬する技術が求められている。

薬剤放出の制御に関し、我々はプラスチックブレンド系に練りこんだ防疫薬剤を長期的に表面に析出させ防虫ネットの効果を持続させる手法に着目した<sup>①</sup>。薬剤の拡散制御が可能な結晶・非晶構造を持つ高分子を拡散媒体となる「海」とし、薬剤を吸収し貯蔵する高分子を骨格とする吸収母材を「島」とする海-島構造をもつ製品の可能性に注目した。島構造には、薬剤吸収性向上のため、極性基濃度が高いセルロース系の材料を吸収母材として用いることとした。さらには、セルロースの結晶化度を制御することが可能な臼式温度制御粉碎法を活用することとした<sup>②</sup>。これは、吸収母材となるセルロースの構造を制御することが薬剤徐放において有効であると想定したためである。平成26年度から平成28年度にわたり採択された科学研究費補助金基盤研究(C)一般の研究課題「非晶性セルロースを用いた薬効機能性化合物の拡散制御製品の開発」では上記のコンセプトを基盤に研究開発を進めた結果、吸収母材となるセルロースの結晶化度を調整することで薬剤供給の速度が制御できることが分かった。薬剤を長期に渡って一定の濃度で放出する0次拡散の実現に目処をつけることができた。

本研究での経皮貼付剤の基本構造を図1に示す。この基本構造は、支持体層、薬剤層、剥離ライナー層という3層からなる構造になっている。皮膚に貼付する薬剤層の貼付面に対し支持体層はその反対側で貼付剤の形状を維持する。剥離ライナー層は、貼付して使用するまで薬剤層を保護する役割をもつ。薬剤層が上記の海-島構造をもつ構造となっている。

本研究は貼付剤の機能性を考慮して、「ポリエチレンの結晶化度の制御による薬剤拡散の制御」、「セルロースを用いた薬剤の拡散制御」、という二つの小テーマで研究を進めてきた。以下の項目では、適宜小テーマごとにまとめることとする。

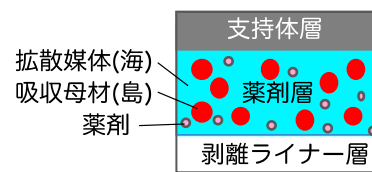


図1 経皮貼付剤の基本構造

### 2. 研究の目的

#### (1) ポリエチレンフィルムの結晶化度制御による薬剤拡散の制御

この小テーマでは、剥離ライナー層および薬剤層の拡散媒体（海）としてポリエチレンフィルムを用いることを想定して研究開発を実施した。ポリエチレンフィルムの結晶化度が薬剤拡散性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。また、長周期構造から非晶領域を求め、薬剤の拡散挙動との関わりを明らかにすることを目的とした。剥離ライナー層には薬剤の放散を抑え薬剤を維持する必要性から薬剤の拡散を抑える機能が重要となる。これに対して、薬剤層の拡散媒体については効能の持続時間や投薬量を制御する技術が求められる。

#### (2) セルロースを用いた薬剤拡散の制御

この小テーマでは、ポリエチレンフィルムが拡散媒体となる海の中に吸収母材であるセルロースが島として存在する系を対象として研究を進めた。この小テーマは図1の薬剤層に関するものである。この小テーマでは、セルロースの結晶化度や粒子系が薬剤拡散性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。セルロースの添加量が薬剤拡散性に及ぼす影響を明らかにすることも目的とした。セルロースの結晶性の制御には、温度制御型臼式粉碎法を用いた。この手法を用いることで、微粒子状のセルロースの結晶性を調整できる。この温度制御型臼式粉碎法は本研究の独自性の一つである。

### 3. 研究の方法

#### (1) ポリエチレンフィルムの結晶化度制御による薬剤拡散の制御

この小テーマでは、ポリエチレンの結晶性が薬剤の拡散性に与える影響を調べた。一次構造の異なるポリエチレンに熱処理を施すことで高次構造を制御した。

ポリエチレン(PE)フィルムには、低密度ポリエチレン(LDPE、L420、住友化学社製)、直鎖状低密度ポリエチレン(LLDPE、FS150、住友化学社製)、高密度ポリエチレン(HDPE、H-377C、SCG化学社製)を用いた。フィルムは二軸押出機 KZW30 (L/D=45)を用いて厚さ 50  $\mu\text{m}$  に成形した。また、結晶化度を制御するため各 PE フィルムにアニール処理を施した。LDPE は 80°C、LLDPE は 90°C の温度制御下で 24 時間のアニール処理を行った。アニール処理を施した LDPE、LLDPE をそれぞれ LDPE-annealed、LLDPE-annealed と記す。

作製した PE フィルムの結晶化度を決定するため、広角 X 線回折測定を行った。装置はリガク社製の UltimaIV を用いた。得られた結果からピーク分離法を用いて結晶化度を決定した。長周期(結晶層と非晶層の厚みの和)はリガク社製の NANO-Viewer による小角 X 線散乱測定により求めた。広角 X 線回折の実験により求めた結晶化度と小角 X 線散乱によって求めた長周期から結晶層の厚みと非晶層の厚みを算出した。それぞれの算出結果を、結晶化度および長周期とともに構造解析の結果としてまとめて表1に示す。

この小テーマでは図 2 に示す独自の実験系を用いて、PE フィルムの薬剤濃度を定量し薬剤拡散性を評価した。図 2 に示すように、この実験系は、PE フィルム(膜厚 50 $\mu$ m)を 5 枚配置し 2 枚のステンレス製の金属板(フランジ)で挟み込んだものである。下部に配置した薬剤供給部から薬剤が経時的に上部フィルムに拡散するシステムとなっている。薬剤にはサリチル酸メチル (MS、関東化学社製) を用いた。薬剤供給部にはポリ酢酸ビニル (PVA) と水を成分とする洗濯のりに MS を混合したものを用いた。重量混合比は MS が 6 wt%となるように調整した。なお、一般的な貼付剤には MS が 6wt%程度配合されており、これを薬剤のモデルとした。

薬剤拡散性の評価のために、所定時間経過後、積層した PE フィルムの中で薬剤供給部から最も離れた表面層のフィルム(図 2 の⑤)について紫外分光スペクトルを測定した。その後、事前に作成した検量線をもとに PE フィルムの MS 含有率を評価した。これにより薬剤供給部から PE フィルム中に拡散した MS を定量評価した。

## (2) セルロースを用いた薬剤拡散の制御

薬剤層と剥離フィルムには LDPE (L420、住友化学社製) を用いた。薬剤層に分散させるセルロース粒子には、精製セルロースである B600 (結晶性 CL、レッテンマイヤー社製)、結晶性 CL を 10 $^{\circ}$ C の温度制御下で粉碎することで低結晶化させた低結晶性 CL、低結晶性 CL を温度 80 $^{\circ}$ C 湿度 90% の環境下で再結晶化させた再結晶性 CL を用いた。薬剤には MS を用いた。

セルロースの結晶化度算出のため広角 X 線回折測定を行った。結晶化度はピーク分離法を用いて算出した。また、セルロースの粒径を算出するため粒度分布測定を行った。算出した各セルロース試料の結晶化度及び粒径を表 2 に示す。

図 3 に測定システムの概略図を示す。図 3 の LDPE フィルム①の下に位置する薬剤層フィルムとして、LDPE に表 2 の各セルロース試料を 20wt% 添加したシートを作製した。また、比較対象として LDPE 単体シートも作製した。さらに、セルロース添加量の影響を評価するため、LDPE に結晶性 CL を 10wt% 添加したフィルムを作製した。ラボプラストミル 10c100-01(東洋精機製作所社製)を用いて LDPE とセルロースを熔融混練した後、mini test press 10(東洋精機製作所社製)を用いて混練した試料をフィルム状に圧縮成形した。

薬剤層フィルムから LDPE フィルムへの MS 拡散挙動を解析するため、LDPE フィルムの吸光度を紫外分光測定(以下 UV 測定)により測定した。ここで用いた LDPE フィルム(図 3 の①~⑤)は小テーマ「(1) ポリエチレンフィルムの結晶化度制御による薬剤拡散の制御」で作製した LDPE フィルムと同様のものとした。

表 1 各 PE フィルムの構造解析の結果

	結晶化度 Xc(%)	長周期 d(nm)	結晶層	非晶層
			の厚み d1(nm)	の厚み d2(nm)
LDPE	27	13.7	3.7	10.0
LDPE -annealed	31	13.6	4.3	9.3
LLDPE	32	20.6	6.6	14.0
LLDPE -annealed	38	20.2	7.6	12.6
HDPE	60	20.6	12.4	8.2

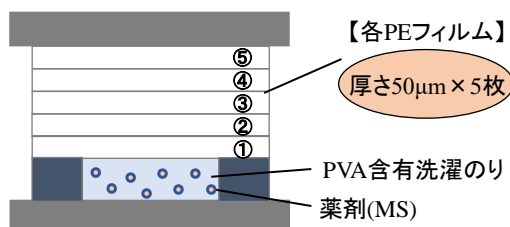


図 2 薬剤拡散挙動測定システムの概略図

表 2 各セルロースの結晶化度と粒径

試料	結晶化度(%)	粒径( $\mu$ m)
結晶性 CL	35	46
低結晶性 CL	11	29
再結晶性 CL	34	29

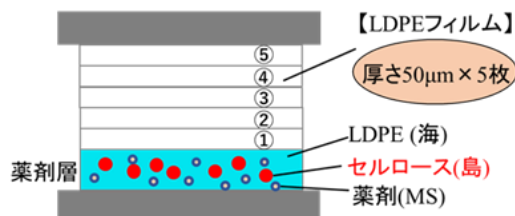


図 3 薬剤拡散挙動測定システムの概略図 (セルロース添加系)

図3の系を構成するために、下側の閉止フランジにMSを24時間吸収させたセルロース添加シートを1枚置いた。その上にLDPEフィルムを5枚積層し、閉止フランジで挟み込んだ。所定時間経過後、各剥離フィルムのUV測定を行った。その後、事前に作成した検量線をもとにPEフィルムのMS含有率を評価した。

#### 4. 研究成果

##### (1) ポリエチレンフィルムの結晶化度制御による薬剤拡散の制御

図4は表1でまとめたサンプルに対し、図2で示した実験を行った結果である。図2の実験系の⑤に示す表面層フィルムにおけるMS濃度の経時変化を示したものである。図4からHDPEフィルムの場合には、MSが検出されるのは実験開始から6時間経過して以降であることが分かる。実験開始後にMSが検出されるまでの経過時間とMSを検出後のMS濃度の増加速度を各サンプルについて表3にまとめた。

表1、表3の結果から、LDPE-annealedフィルムに比べ、より結晶化度が高いHDPEフィルムの方がMSが検出されるまでの経過時間が長く薬剤拡散が遅かったことが分かる。表1で示されるようにLDPE-annealedフィルムとHDPEフィルムの非晶層の厚みは10nm弱であり同等であるとみなすことができる。非晶層の厚みが同等である場合、結晶化度が高い方が拡散に時間がかかることが分かった。

上で比較したLDPE-annealedとHDPEは非晶層の厚みが同等で、結晶化度が異なる場合であった。これに対し、LDPE-annealedとLLDPEは結晶化度が同等で非晶層の厚みが異なっていることが表1から分かる。表3から、これら2つのサンプルにおいて、MSが最初に検出されるまでの経過時間に差はないことが分かる。ただし、検出後のMS濃度の増加傾向は異なっていた。非晶層の厚みが小さいLDPE-annealedの方がMS濃度の増加が緩やかであった。図4および表3で示した結果は、結晶部が拡散を阻害し、結晶化度が高いHDPEフィルムの方が拡散性が遅くなることを示している。

図4および表3の結果は同じ結晶化度でも非晶層の厚みが異なるとMS検出後のMS濃度の増加速度に違いが現れることを示している。非晶層の厚みが薄い方がMS濃度の増加が遅延する傾向があることを示唆している。

この小テーマの結果は、経皮貼付剤に用いるフィルムの結晶化度と高次構造が薬剤の拡散性に関与することを示すものである。これらの結果は貼付剤を製造後の品質保証期間と貼付時の薬剤濃度に関係し、薬効持続性に関わる重要な知見となり得る。

##### (2) セルロースを用いた薬剤拡散の制御

図5に薬剤拡散挙動評価システムにおける最上位(図3の⑤)のLDPEフィルムのMS拡散挙動を示す。薬剤層にセルロース添加系を用いた場合にはセルロース未添加系と比較して、長時間かけてLDPEフィルムのMS含有率が増加していた。これは、フィルム中のセルロースにMSが吸着し、拡散が抑制されたためだと考えられる。また、セルロースの種類で比較すると、MS拡散挙動に差はほぼ見られなかった。

図6には薬剤層のセルロース試料に結晶性CLを

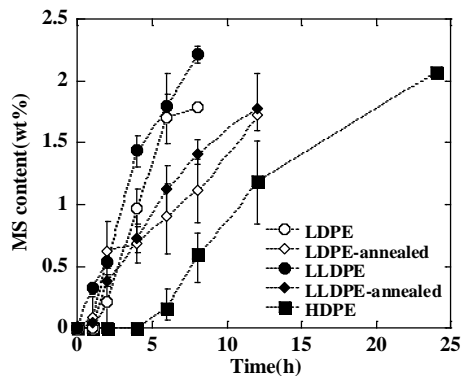


図4 各PEフィルムのMS濃度経時変化

表3 各PEフィルムのMSが検出されるまでの経過時間とMSを検出後のMS濃度の増加速度

	初期薬剤検出時間(h)	MS含有率増加速度(wt%/h)
LDPE	2	0.26
LDPE -annealed	1	0.14
LLDPE	1	0.29
LLDPE -annealed	1	0.16
HDPE	6	0.09

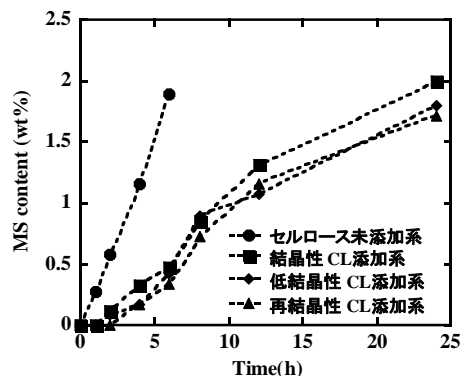


図5 薬剤拡散挙動評価システムにおける最上位(図3の⑤)のLDPEフィルムのMS拡散挙動

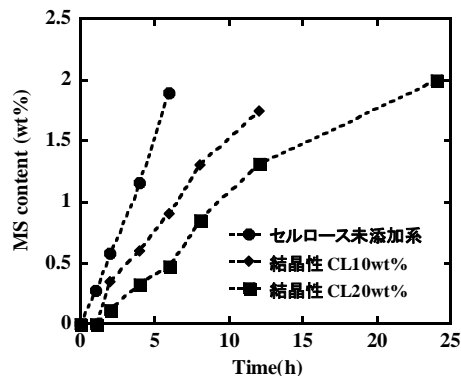


図6 薬剤層のセルロース試料に結晶性CLを用いた場合のLDPEフィルム(図3の⑤)のMS拡散挙動

用いた場合の LDPE フィルム(図 3 の⑤)の MS 拡散挙動を示す。薬剤層に結晶性 CL を 10wt% 添加したフィルムを用いた場合は薬剤層に LDPE 単体フィルムを用いた場合と比較して、長時間かけて LDPE フィルム(図 3 の⑤)の MS 含有率が増加していた。薬剤層に結晶性 CL を 20wt% 添加したフィルムを用いた場合は、さらに長時間かけて MS 含有率が増加していた。以上の結果より、セルロースの添加量が、LDPE フィルム中の拡散性に影響を及ぼすことが示唆された。

この小テーマの結果は、薬剤層にセルロースを添加することが投薬量の制御に有効であることを示している。今後この制御の機構を明らかにすることは、経皮貼付剤の設計指針の構築に寄与する可能性がある。

〈引用文献〉

①伊藤 高明, 奥野 武, *住友化学誌 2006- II*, pp. 4-11.

②R. Shimura, A. Nishioka, I. Kano, T. Koda, T. Nishio, "Novel method for producing amorphous cellulose only by milling", *Carbohydrate Polymers*, **102**, (2014) 645-648.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 角田 昌宏、森川 誠、宮田 剣、香田 智則、相澤 悠樹、西尾 太一、西岡 昭博
2. 発表標題 ポリエチレンフィルム中における薬剤分子の拡散挙動
3. 学会等名 成形加工シンポジア'17
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大野 一樹、宮田 剣、香田 智則、西尾 太一、西岡 昭博
2. 発表標題 温度制御型臼式粉碎装置によって得られた低結晶性セルロースの構造解析
3. 学会等名 第67回(2018年)高分子討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮下 直円、森川 誠、宮田 剣、香田 智則、相澤 悠樹、西尾 太一、西岡 昭博
2. 発表標題 ポリエチレンフィルムの薬剤吸収量及び拡散挙動に結晶化度と粒径の異なるセルロースの添加が与える影響
3. 学会等名 成形加工学会'19
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮下 直円、森川 誠、宮田 剣、香田 智則、西尾 太一、西岡 昭博
2. 発表標題 セルロース添加によるポリエチレンフィルムの薬剤拡散性制御
3. 学会等名 日本包装学会第28回年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮下 直円、森川 誠、宮田 剣、香田 智則、西尾 太一、西岡 昭博
2. 発表標題 薬剤吸着母材としてセルロースを用いたポリエチレンフィルムの拡散性制御
3. 学会等名 成形加工学会シンポジア'19
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naonobu Miyashita, Tomonori Koda, Taichi Nishio, and Akihiro Nishioka
2. 発表標題 Study of Diffusion of Methyl Salicylate as a Drug in Polyethylene Film for Novel Type of Drug Delivery System
3. 学会等名 The Second International Conference of Polymeric and Organic Materials in Yamagata University (国際学会)
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
連携研究者	西岡 昭博  (Nishioka Akihiro)  (50343075)	山形大学・大学院有機材料システム研究科・教授   (11501)	
連携研究者	香田 智則  (Koda Tomonori)  (60261715)	山形大学・大学院有機材料システム研究科・准教授   (11501)	
連携研究者	宮田 剣  (Miyata Ken)  (60333994)	山形大学・大学院有機材料システム研究科・准教授   (11501)	