

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K04799

研究課題名（和文）経口投与のための油状微粒子の開発

研究課題名（英文）oil-based particels for oral delivery

研究代表者

田原 義朗（Tahara, Yoshiro）

同志社大学・理工学部・准教授

研究者番号：30638383

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では経口デリバリーに適した油状物質や油状微粒子を作成するために、材料の視点から異なる種類の油状物質間において統一された条件のもとで評価することで、油状微粒子による経口デリバリーにおける油状物質に必要な特性を明らかにすることを目的に研究を行った。その結果、異種の油状物質間の議論を行うための新しい方法論を確立することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

経口投与（飲み薬）は最も一般的な薬の投与方法であり、本研究によって生まれた新しい経口デリバリーシステムの方法論は将来の社会的にも非常に意義のあるものである。また報告書内でも述べたように、統一された条件での異種の油状物質間の比較検討は難しく、その解決策の可能性を示す段階まで進んだことは学術的にも意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, in order to create oil-in-water emulsion for oral delivery, a suitable oil was found. The purpose of this research was to clarify the important properties of oils for oral delivery using same model drugs in different oils. From the results, a new methodology to find a suitable oil was established.

研究分野：ドラッグデリバリーシステム

キーワード：経口投与 油状物質 界面活性剤

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

経口投与(飲み薬)は最も一般的な薬の投与方法であり、新しい経口デリバリーシステムの開発は社会的にも注目されている。体内は大量の「水」で構成されており、通常の薬は小腸の細胞膜を通過して血管へ運ばれ、肝臓での分解を経て全身に吸収される。したがって多くの薬では肝臓での分解が避けられないため吸収性が低下するという問題がある。一方で「油」などの水に不溶な物質はミセルという小さな油滴として、血管ではなくリンパ管を経て吸収されると考えられており、新しい経口デリバリーの戦略として期待され、近年、油状微粒子を経口デリバリーに用いる研究が盛んに行われている。しかしながら多くの油状微粒子による経口デリバリーの研究では、特定の薬、特定の油状物質に限定された評価のみが行われており、異種の薬間、異種の油状物質間での比較は行われておらず、どんな油状物質を用いることが適切かなどの材料の視点からの検討は報告されてこなかった。

### 2. 研究の目的

本研究では材料の視点から異なる種類の油状物質間において統一された条件のもとで評価し、経口デリバリーに適した油状物質や油状微粒子を見出し、油状微粒子による経口デリバリーにおける油状物質に必要な特性を明らかにすることを目的に研究を行った。

### 3. 研究の方法

#### <物質の選定>

最初に油状微粒子として利用可能な物質の選定を行っており、飲み薬として投与可能な医薬品添加物のみによって構成されていること、薬を封入可能であること、粒子サイズをコントロールすることが可能であることに注意して、常温で固体または液体である油状物質が水中に分散したサスペンションまたはエマルションの状態であるコロイド状態の油状微粒子を作成することを目標として検討を行った。

#### <薬の封入検討>

上記検討でよい得られた薬、加水分解が起こる油状物質または加水分解が起こらない油状物質、適切な界面活性剤の組み合わせによって、油状微粒子中への薬の封入率や、小腸内の環境を模倣したリパーゼ存在下での薬の放出について定量的な検討を行った。

#### <薬の放出検討>

上記検討で得られたモデル薬と油状微粒子の組み合わせによって、消化管内の環境を模倣してリパーゼを添加することによる油状物質の分解とそれに伴うモデル薬の放出について議論した。

### 4. 研究成果

#### <物質の選定>

最初に行った物質の選定の検討によって、融点の低い油状物質では粒子同士の融合が起こることから、粒子サイズのコントロールが難しいということがわかった。また融点の高い油状物質では球状の粒子の作成が難しいということがわかり、こちらも粒子サイズのコントロールが難しいという問題があることがわかった。したがって本研究で用いる油状基剤は適切な融点をもつ物質や、2成分を組合せて適切な融点に近づける必要があることが明らかとなった。また本研究で扱う油状微粒子は油状物質と界面活性剤によって構成されており、界面活性剤の種類によっては、界面活性剤のみで薬を可溶化してしまうものが存在する。最終的には油状微粒子に封入された薬の体内動態の解析を行いたいことから、界面活性剤については薬の可溶化濃度が最も低いものを選定し、油状微粒子の作成を行う必要があることが分かった。ある組み合わせの薬と界面活性剤を用いた場合、油状物質を用いなかった場合には薬が沈殿する条件でも、ある油状物質を用いると薬が沈殿することなく水中に分散することが可能であることが明らかとなったことから、油状微粒子中に薬を封入できていることが示唆された。このように作成することで図1のような球状の油状微粒子が作成でき、サイズのコントロールも可能であることが分かった。

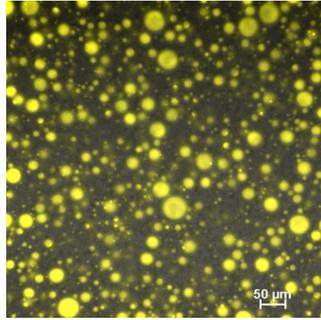


図1 薬を封入した油状微粒子の顕微鏡像

#### <薬の封入検討>

薬の封入検討では、最初に最高レベルの封入率が期待できる薬を用いて検討を行い、薬の定量的な測定は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって行った。その結果、油状微粒子中への封入率が高いことが予想される薬は、水中への溶解が低く、通常の逆相 HPLC などによる方法では封入率の定量的な検討は困難を極め、このまま追求しても封入率の検討のみで研究期間の大部分を占めてしまう可能性が生じた。これは本研究で用いている油状物質と薬の組合せが前例のないものであるためだと考えられ、本研究は油状微粒子という概念において適した方法論を提案することを目指していることから、ある特定の薬の封入率の測定に研究期間の大部分を費やすことは適当ではないと考え、最高レベルの封入率の達成を目指すのではなく、比較的高い封入性が予想され、定量的な測定もしやすいモデル薬に変更することとした。このような試行錯誤があったが、初年度からの油状微粒子の作成方法に大きな変更が起こった訳ではなく概ね順調に研究が進行した。

#### <薬の放出検討>

薬の放出検討では、今回用いたモデル薬は加水分解が起こらない油状物質に対して極めて高い分配比を示すことから、異なる油状物質間における議論は難しいということが分かった。さらにオクタノール/水分配係数  $P$  の計算結果を利用した  $\log P$  による分類と、薬の放出についても異なる  $\log P$  をもつモデル薬で検討を行なう予定であったが、こちらについても薬と油状物質の組み合わせによって  $\log P$  の値から予想される溶解性とは異なる溶解性を示すことが多く、実験結果を  $\log P$  の計算値によって予測することは難しいことも明らかとなった。このような試行錯誤が続く中で研究代表は、今までに自身が行ってきた親水性薬物の油状分散技術に注目し、問題の解決を試みた。この油状分散技術の利用は本来であれば本研究によって、異種の油状物質間の議論が行われ、最適な油状物質が選定された後に行うべきかもしれないが、上記のような状況により最適な油状物質を選定するためのモデル薬の選択が極めて困難であることから、研究をさらに前進させる形で、今まで経口投与が困難であった親水性薬物の油状物質への封入の検討を行うこととした。その結果、今までに前例のない加水分解されない油状物質であっても親水性薬物を 70%以上の封入率で封入する方法を見出すことができた。これによって異なる油状物質であっても同一の方法で親水性薬物を封入することができることから、この検討を継続することによって油状物質を利用した経口デリバリーシステムにおけるメカニズム解明につながる可能性を見出すことができた。

以上のように本研究では油状微粒子の作成方法の確立と、異種の油状物質間の議論を行うための新しい方法論を確立することができた。

#### <研究成果発表>

異種の油状物質を用いた油状微粒子間の比較検討について、2023 年 9 月開催の化学工学会秋季大会で研究発表を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岩附悠斗, 松本道明, 田原義朗
2. 発表標題 経口デリバリーのためのオレイン酸エマルションの作成
3. 学会等名 化学工学会第54回秋季大会
4. 発表年 2023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
---------	---------