

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460214

研究課題名(和文)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

研究課題名(英文)Development of Medical Patch Products Containing Amorphous Cellulose for Diffusion Control of Dosed Agent

研究代表者

西尾 太一(Nishio, Taichi)

山形大学・大学院有機材料システム研究科・客員教授

研究者番号：60625432

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：経皮薬剤の分野においては、適量を持続的に一定期間投与できる製品が求められている。この要請に対し、本研究課題ではポリエチレン(PE)フィルム内に薬剤を供給するセルロース粉体を分散させた薬剤経皮貼付フィルムを創成するための研究を実施した。PEフィルム表面に供給される薬剤の濃度を表面拡散量と定義し、その影響をフィルム表面における結露実験と表面反射光の赤外吸収スペクトルで評価した。本研究課題を実施した結果、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。また、PEの結晶化度を制御することで表面拡散量の定常化(0次放出)が実現できることが確認できた。

研究成果の概要(英文)：Typical routes of dosage of medicine are oral administration, injection, medical patch, and so on. One of recent needs for medical patch products is long term dosage of diffusion controlled anti-inflammatory agent through body surface. In this project, we examined medical patch film containing cellulose particles which provide absorbed agent in polyethylene (PE) matrix. Crystallinity of cellulose was controlled by using a shear and cooling milling machine. Effect of surface diffusion amount of dosed agent was detected as flow amount of condensed water on film surface. Surface diffusion amount was also estimated by using attenuated total reflection mode of infrared spectroscopy on PE surface. Results showed that dosage speed is adjustable by tuning crystallinity of cellulose. Steady constant dosage is possible depending on crystallinity of PE matrix. High crystal ratio 60% of matrix PE film contributed steady constant dosage suppressing internal diffusion of agent in the PE film.

研究分野：成形加工、高分子多成分系複合材料、ポリマーアロイ

キーワード：医療薬剤学 薬剤徐放製品 非晶性セルロース

1. 研究開始当初の背景

薬剤の投与は、経口、注射によるものの他に、湿布薬や気管支拡張剤など、薬剤を添付して経皮によるものも一般的である。本研究は、経皮投与のための薬剤徐放の機能をもつ高分子フィルムに関するものである。近年の健康志向の影響もあり、社会的には過度な薬剤摂取をさける動向がある。したがって、経皮薬剤でも適量を持続的に一定期間摂取できる製品が求められている。一方で、即効性と皮膚への粘着性が求められる使用法においては、短時間に張り換えることを前提とした製品が一般的である。特に即効性と粘着性の2つを重視した結果、非晶性の粘着樹脂に薬効成分をブレンドし基材シートに塗工する製品が主流となっている。非晶性樹脂は、粘着性がよく樹脂中の薬剤の拡散が速いため即効性にも優れるという特徴はあるものの、その拡散量や薬剤徐放の定量的制御が困難であるという課題がある。そのため薬効成分の全体量を規定し短期(たとえば半日や1日)に張り替えするのが通常である。非晶性樹脂中の薬効成分の含有量を増加させる工夫においても極性基濃度の高い樹脂を利用することにとどまっている。

我々は、こうした課題に対し、薬剤を吸収し徐放する吸収母材としてセルロースを用いることを提案する。もともとセルロースは、薬剤と親和性のある極性基を豊富にもつ材料である。セルロースは本来結晶性であるが、西岡らの引用文献①で報告されている温度制御型臼式粉碎法を用いることで、セルロースの結晶性を制御することができる。粉碎温度によっては、セルロースを非晶化することもできる。結晶性の低い非晶化セルロースは結晶性のセルロースよりも薬剤吸収能が高いと見込まれる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、高分子の分子構造と成形加工技術の知見を吸収・拡散の基本概念と組み合わせることで経皮薬剤貼付フィルムへ応用展開することである。申請者のグループが有する独自の手法(引用文献①)で製造した非晶性セルロースを用い、高分子製品の3次元相構造を制御し、薬剤の吸収性と放出を長期にわたり維持し、効能を持続する独創的な経皮薬剤などの薬剤徐放製品の創出に向けた研究を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

上に述べた背景と目的のもと、本研究課題では、I.「非晶性セルロースの特異的な極性基化合物の吸収性能を利用した薬剤を高濃度に吸収する機能性母材の創出」、II.「機能性母材をドメインとし拡散に適した構造を有する材料をマトリックスとする製品の創成」、III.「本技術を応用し一定期間薬剤が一定量表面に拡散する0次放出の機能をもつ製品の創成」という3つのテーマで研究を

実施した。

(1) テーマ I における研究方法

① 試料

リグニン等の不純物を含まない結晶性の純セルロース粉体(レッテンマイヤー社製 B600)、および、B600を引用文献①の温度制御型臼式粉碎法で処理した非晶性の粉体セルロースを吸収母材とした。セルロースの結晶性はリガク社製 Rint Rapid を用い、広角 X 線回折実験により評価した。結晶性の B600 が温度制御型臼式粉碎法により、非晶性になることを確認した。

セルロース粉体に吸収させる薬剤としては、界面活性剤(理研ビタミン社製 O-852)を用いた。また、吸収母材を分散させるマトリックスとして低密度ポリエチレン(LDPE)(住友化学社製 L420)を用いた。

ラボプラストミル(東洋精機社製 4C15)により、セルロースと界面活性剤を含浸させマスターバッチ(MB)を作製した。更にラボプラストミルを使用し、重量比 LDPE/MB = 70/30 で溶融混練し、圧縮成形機(東洋精機社製 MINI TEST PRESS10)によりフィルムを作製した。混練条件は、温度 180℃、回転数 80rpm、時間 5min とした。圧縮成形の条件は、温度 180℃、時間 10min、膜厚 100μm とした。

② 実験方法

図1に、結露実験に使った装置の概略を示す。35度の傾斜をつけたボトルに、成形したフィルムを設置し、60℃の水から上がってくる水蒸気をフィルム下面で結露させた。結露した水滴は水滴溜めを通してボトル外部に排出された。排出された水滴の総量を、流滴水量とした。この流滴水量の時間変化によりフィルム表面に拡散する薬剤の挙動を推察した。

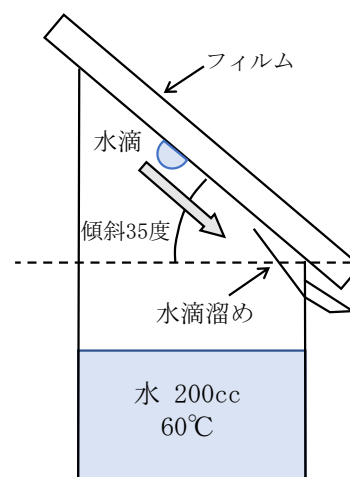


図1 結露実験装置概略図

(2) テーマ II における研究方法

① 試料

母材を分散させるマトリックスに、結晶化

度が異なるポリエチレン(PE)として LDPE と熱処理した LDPE を使用した。それらのフィルムの片面に薬剤(サルチル酸メチル)をブレンドした PVA 水溶液をマイヤーバーコーターにより均一な膜厚になるように塗布し薬剤層とした。吸収母材は用いず、マトリックスの表面に供給される薬剤の量を以下に示す方法で評価した。

②実験方法

薬剤層から PE シート中を拡散し、薬剤層と反対側のフィルム表面に現れる薬剤の量を表面拡散量と呼ぶことにする。図 2 に示すように、表面拡散量は赤外吸収スペクトル ATR(Attenuated Total Reflection)法で測定した。特性吸収ピーク(カルボニル基 1680cm^{-1})を規格化して薬剤の表面拡散量を評価した。

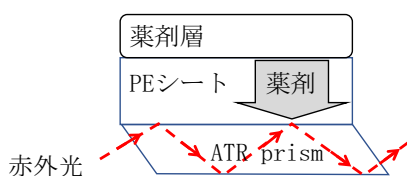


図 2 薬剤供給量測定のための ATR 法概略図

(3)テーマ III における研究方法

テーマ II と同様の実験において、使用する薬剤を変え、また、テーマ II とは異なる結晶化度の PE シートで検討した。シートに用いた PE は高密度ポリエチレン(HEPD)であった。

4. 研究成果

(1)テーマ I における研究成果

図 1 には、吸収母材として結晶性セルロースおよび非晶性セルロースをマトリックスである LDPE 内に混練したフィルムの結露実験の結果を示す。縦軸に水滴水量を、横軸には成形後に実験を開始してからの経過時間が示してある。吸収母材には界面活性剤が含まれており、水滴水量は母材から拡散してフィルム表面に存在する界面活性剤の量に関係している。

水滴水量が飽和値に達する挙動から、結晶

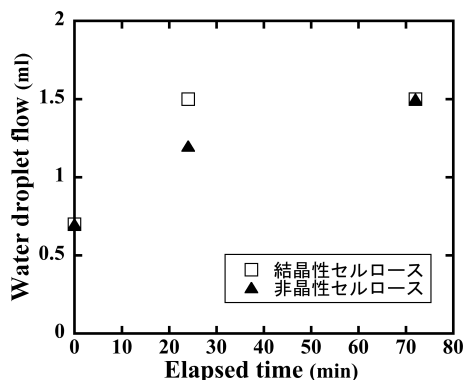


図 3 時間経過と水滴水量の関係

性セルロースは即効的であり、非晶性セルロースはより徐放的であることが分かる。すなわち、界面活性剤を急速に供給する必要がある場合は結晶性セルロースが優れており、緩やかな供給が求められる場合には非晶性セルロースが優れるという結果になった。

(2)テーマ II における研究成果

図 4 には、薬剤層からの拡散により、PE 表面のサルチル酸メチルの拡散量が増加する様子が示してある。図 4 には、マトリックスとなる PE の結晶化度が 17% の場合と、24% の場合が示してある。

図 4 において、1 時間程度の初期の過程で急激な拡散により表面拡散量が上昇し、その後急激に減少することが判明した。目的とする長時間一定量の表面拡散量の確保には課題が残った。ただ、PE シートの結晶化度が高くなると、表面拡散量の減少速度が抑制される傾向が見えた。

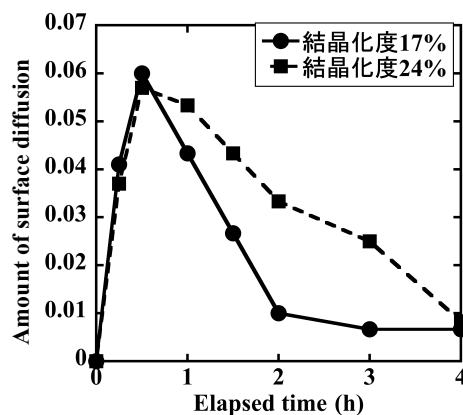


図 4 表面拡散量の時間変化 (サリチル酸メチル)

(3)テーマ III における研究成果

テーマ II の結果において、マトリックスとする PE の結晶性が高いほど、表面拡散量の減少が抑制される傾向があった。テーマ III では、さらに結晶化度の高いマトリックス PE を用いて検討した。

図 5 にサリチル酸メチルの結果を、また、

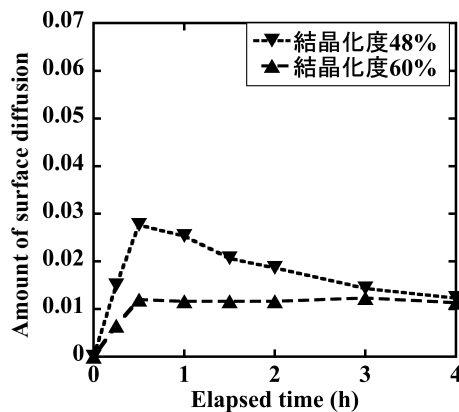


図 5 表面拡散量の時間変化 (サリチル酸メチル)

図6にサリチル酸グリコールの結果を示す。図5、6ともに定性的には同じ傾向であった。結晶化度が48%のPEフィルムの場合には、図4と同様に、初期に表面拡散量の最大値を示し、減少していくという傾向を示した。それに対し、結晶化度60%のものは、表面拡散量が最大値を示さず、長期に渡り定常的な表面拡散量が維持できる0次放出性を示した。

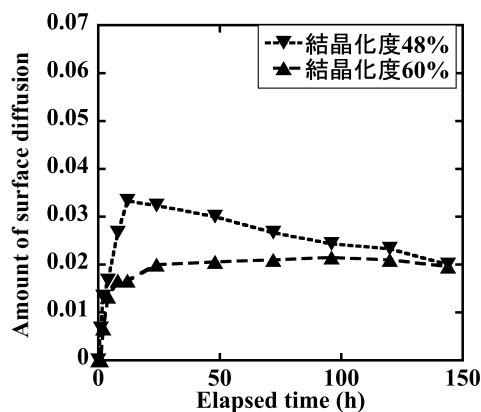


図6 表面拡散量の時間変化
(サリチル酸グリコール)

(4) 総括

図7に本研究課題で研究の対象とした経皮貼付フィルムの構造を模式的に示す。吸収母材から供給された薬剤は、マトリックス非晶部を拡散し、フィルム表面に達し、フィルム表面から皮膚に吸収されていく。マトリックスの結晶部には薬剤が浸透しないため、結晶部はフィルム内部の薬剤の平均濃度を低くすることと、薬剤の拡散の阻害に寄与する。

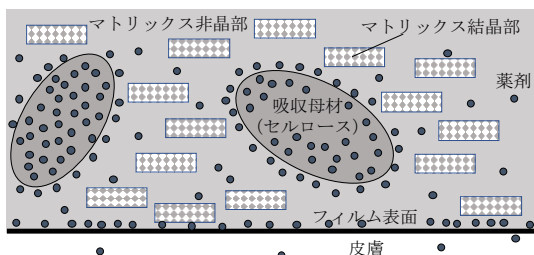


図7 薬剤経皮貼付フィルム構造模式図

本研究課題のテーマIは、吸収母材に着目し、テーマII、IIIは、マトリックスに着目したテーマであった。本研究課題の実施により、主に以下の知見を得ることができた。

テーマIの結果により、吸収母材にセルロースを用いて、更にセルロースの結晶化度を調整することで、薬剤が供給される速度が制御できることを示した。また、テーマII、IIIの結果により、マトリックスとなるPEの結晶化度を制御することで、表面拡散量の定常化(0次放出)が実現できることが確認できた。

本研究課題の位置付けは、研究代表者のグループが有する独自技術(引用文献①)により製造したセルロース粉体の経皮薬剤貼付

フィルムへの応用である。この独自技術を用いてこそ、吸収母体となるセルロースの結晶化度を制御することができる。本研究による成果は、経皮薬剤の定量的・持続的薬剤除放製品の今後の世界的ニーズに応える足がかりになると期待できる。

<引用文献>

① R. 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

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

① 西尾太一、時空を超える伝統とイノベーション、成形加工学会、査読なし、vol.28 No.4、2016、p. 127

[学会発表] (計2件)

① 角田昌宏、森川誠、宮田剣、香田智則、西尾太一、西岡昭博、ポリエチレンシート_の結晶化度が薬剤の拡散挙動に及ぼす影響、プラスチック成形加工学会シンポジア'16、2016年10月26-27日、仙台国際センター(宮城県仙台市)

② 管将大、西尾太一、宮田剣、香田智則、西岡昭博、PEブレンド系フィルムにおける低分子化合物表面への拡散挙動解析、プラスチック成形加工学会シンポジア'14、2014年11月14-15日、朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター(新潟県新潟市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西尾 太一 (NISHIO, Taichi)

山形大学・大学院有機材料システム研究科・客員教授

研究者番号：60625432

(2) 連携研究者

西岡昭博 (NISHIOKA Akihiro)

山形大学・大学院有機材料システム研究科・教授

研究者番号：50343075

香田智則 (KODA Tomonori)

山形大学・大学院有機材料システム研究科・准教授

研究者番号：60261715

宮田剣 (MIYATA Ken)

山形大学・大学院有機材料システム研究科・助教

研究者番号：60333994