

Gelatin/腸溶性ポリマー混合系を利用した
pH 応答性経口ゼリー剤の設計に関する研究

2022 年

野上 聡

略語表

DLS	Dynamic light scattering
Eud-L	Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (Eudragit® L100-55)
FITC-dextran	Fluorescein isothiocyanate (FITC)-labeled dextran
G'	Storage modulus
G''	Loss modulus
Γ	Decay-time distribution function
η	Viscosity of the solvent
HPLC	High-performance liquid chromatography
HPMC	Hydroxypropyl methylcellulose
HPMCAS	Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate
HPMCP	Hydroxypropyl methylcellulose phthalate
I	Intensity of the transmitted lights
I_0	Intensity of the incident lights
ICFs	Intensity correlation functions
k	Boltzman's constant
LVR	Linear viscoelastic region
n	Diffusional exponent
PTFE	Polytetrafluoroethylene
q	Magnitude of the scattering vector
R^2	Coefficient of determination
R_h	Hydrodynamic radius
T	Absolute temperature
Tan δ	Loss factor
TPA	Texture profile analysis
W_t	Weights of the achieved formulation
W_0	Weights of the initial formulation

目次

緒言.....	1
第1章 医薬品添加剤を用いた pH 応答性の薬物放出を示す Gelatin ゼリー剤の処方設計...5	
1.1 序論.....	5
1.2 結果ならびに考察.....	6
1.2.1 腸溶性ポリマーを混合した Gelatin ゼリー剤における薬物放出性評価.....	6
1.2.2 Gelatin/HPMCP 混合ゼリー剤の濃度が薬物放出に及ぼす影響.....	8
1.2.3 Gelatin/HPMCP 混合ゼリー剤の濃度がテクスチャに及ぼす影響.....	9
1.2.4 FITC-dextran を用いた Gelatin/HPMCP 混合ゼリー剤の構造推定.....	11
1.2.5 pH シフト試験によるモデル薬物の放出性評価.....	12
1.3 結論.....	13
第2章 Gelatin ゼリー剤のゲル特性に及ぼす腸溶性ポリマー混合の影響.....	14
2.1 序論.....	14
2.2 結果ならびに考察.....	15
2.2.1 Gelatin/ポリマー混合系試料の粘弾特性評価.....	15
2.2.2 各種ゼリー剤の外観ならびに透過率の評価.....	19
2.2.3 各種ゼリー剤の破断特性の評価.....	20
2.2.4 各種ゼリー剤の薬物放出性および質量変化の評価.....	22
2.2.5 Gelatin/HPMCP における薬物放出動力学の調査.....	24
2.3 結論.....	26

第 3 章 pH 応答性の薬物放出能を有する Gelatin/HPMCP 混合系の構造評価	27
3.1 序論	27
3.2 結果ならびに考察	28
3.2.1 Gelatin/HPMCP の薬物放出特性の評価	28
3.2.2 pH 変化が Gelatin/HPMCP の外観および透過率に及ぼす影響	29
3.2.3 pH 変化が Gelatin/HPMCP の粘弾性特性に及ぼす影響	31
3.2.4 pH 変化が Gelatin/HPMCP のゼータ電位に及ぼす影響	33
3.2.5 pH 変化が Gelatin/HPMCP 粒子サイズに及ぼす影響	34
3.3 結論	36
総括	37
実験の部	39
第 1 章の実験	39
第 2 章の実験	44
第 3 章の実験	49
論文目録	52
謝辞	53
引用文献	55

緒言

医療技術の進展に伴い、人々の平均寿命は飛躍的に伸長している¹。その一方で少子高齢化が進み、2020年に我が国の高齢化率は28.8%となり、既に超高齢社会を迎えている²。厚生労働省の調査によると、高齢者の罹患率が多い高血圧や糖尿病などの慢性疾患である生活習慣病は死因の約6割を占め、その治療は長期に亘ることから簡便な経口投与医薬品が頻用されている³⁻⁵。しかし、医薬品の経口投与製剤のほとんどが錠剤やカプセル剤といった固形製剤であり、高齢者にとって服用しづらいことが問題となっている^{6,7}。

近年、服薬アドヒアランスの向上を目的とし、口腔内崩壊錠⁸⁻¹⁰、フィルム剤¹¹⁻¹³、ミニタブレット¹⁴⁻¹⁶、経口ゼリー剤¹⁷⁻²⁰といった服用し易い製剤の開発が急速に進められている(図1)²¹。なかでも経口ゼリー剤は1995年に国内で初めて上市されて以降、既に多くの一般用および医療用医薬品が製品として流通している²²。その経口ゼリー剤は、2011年の日本薬局方第16改正から新たな剤形として製剤総則に収載され、広く認知されるようになった^{23,24}。

既に上市されたゼリー剤として、高アンモニア血症治療薬であるラクツロースを含有したカロリール®ゼリー、骨粗鬆症治療薬であるアレンドロン酸ナトリウム水和物を配合したボナロン®経口ゼリー、アルツハイマー型認知症治療薬であるドネペジル塩酸塩を配合したアリセプト®内服ゼリー、抗血小板薬のシロスタゾールを含有したシロスレット®内服ゼリーなどがあり、高齢者の罹患率が多い疾病の治療薬が散見される。

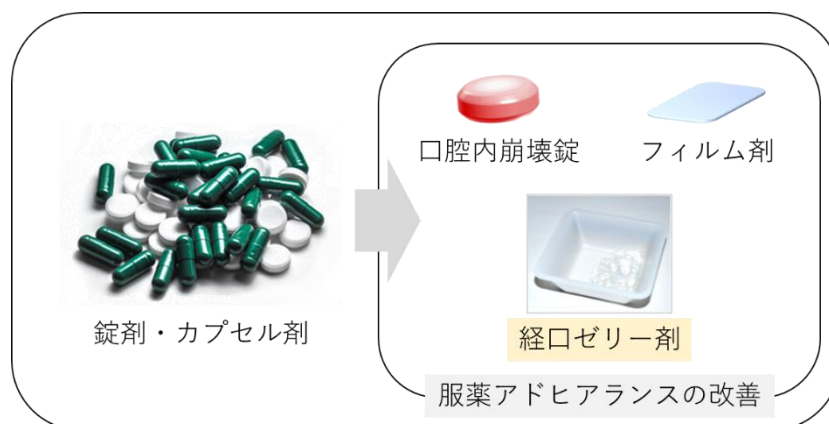


図 1 経口投与する医薬品製剤の例

このようなゼリー剤の設計には，日本薬局方に収載され，医薬品添加剤として使用実績のある経口摂取が可能な高分子ゲル化剤を用いる必要がある²⁵⁻²⁷．なかでも **Pectin** や **Sodium alginate** などは，イオン架橋し **Egg-box** モデルの形成による温度不可逆性の化学ゲルを構築することが知られているが，形成されるネットワークは非常に強固で崩壊しづらいため，経口投与製剤には不向きであると考えられている²⁸⁻³¹．一方 **Gelatin** や **Carrageenan** などは，水素結合による螺旋構造を介した温度可逆性の物理ゲルを形成する^{32,33}．とくに，**Gelatin** ゲルは体温近傍で優れた崩壊性を示すため，経口ゼリー剤の基剤として適している³⁴．現在市販されているゼリー剤は服用性や利便性に主眼が置かれ，ゼリー剤からの薬物放出は速放性が中心となっている．製剤からの薬物放出性は，薬物の吸収性や疾病の治療効果に影響を及ぼす重要な因子であり，薬物放出を制御することで服薬回数の低減や副作用の軽減といった利点を付与することができる^{5,35-37}．そのため経口ゼリー剤においても，優れた服用性を保持したまま薬物放出制御能を有することが期待される³⁸．

薬物放出を制御する代表的な製剤として腸溶性製剤が挙げられる。腸溶性製剤は、酸性環境下で薬物放出を抑制し、中性あるいはアルカリ性環境下に到達した際に薬物を放出する性質を示す³⁹⁻⁴²。これまでも、胃障害を引き起こす薬物（非ステロイド性抗炎症薬など）や酸性で失活する薬物（プロトンポンプ阻害薬など）において、腸溶性製剤が適応されてきた^{43,44}。腸溶性製剤の設計には、日本薬局方収載の医薬品添加剤である Hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP), Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS), Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (Eudragit® L100-55; Eud-L)などの腸溶性ポリマーが汎用される^{45,46}。しかし、これら腸溶性ポリマーは固形製剤のフィルムコーティング基剤として利用されており⁴⁷、経口ゼリー剤に適応した例は殆どない。

さらに、異なる性質のポリマーを混合することで、個々のポリマーが有する特徴を備えた製剤設計を実現する可能性があり、これまでにゲル化能を有するポリマー同士の混合、あるいはゲル化能を有するものと有さないものとの混合を利用したゲル設計が行われ、粘弾特性や破断特性、薬物放出特性に影響を及ぼすことが報告されている⁴⁸⁻⁵⁴。本稿では、Gelatin と腸溶性ポリマー (HPMCP, HPMCAS, Eud-L)を混合することにより、pH 応答性の薬物放出能を有する経口ゼリー剤の設計に関する研究を試み (図 2)、第 1 章から第 3 章にそれぞれの結果ならびに考察を記載した。

第 1 章では、ゲル化剤として Gelatin, 腸溶性ポリマーとして HPMCP, HPMCAS および Eud-L を用いて pH 応答性の薬物放出挙動を示す経口ゼリー剤の処方設計を行った。pH 1.2 において最も顕著に薬物放出を制御した Gelatin/HPMCP 処方に関しては、テクスチャ測定による服用性の評価、さらに分子量の異なる 3 種の Fluorescein isothiocyanate (FITC)-labeled dextran を用いた放出試験を行い、その構造を推定した。そして、消化管環境を模擬するため pH 1.2 から pH 6.8 にシフトする薬物放出試験を行い、Gelatin/HPMCP ゼリー剤の有用性を評価した。

第2章では、腸溶性ポリマー (HPMCP, HPMCAS および Eud-L)の混合が Gelatin ゼリー剤のゲル特性 (粘弾特性, 透過率, 破断特性)に及ぼす影響を評価した. Gelatin ゲルネットワーク構造への絡み合いが示唆された HPMCP および Eud-L に関しては, 各種ゼリー剤に対し pH 1.2 での薬物放出試験を実施し, ゲル特性の変化が薬物放出特性に及ぼす影響を評価した. そして, 最も顕著に pH 応答性の薬物放出を示した Gelatin/HPMCP 処方に関して, 4 つの放出モデル (Zero-order model, First-order model, Higuchi model, および Korsmeyer-Peppas model)を用いて薬物放出挙動について解析した.

第3章では, Gelatin/HPMCP 混合ゼリー剤の物理的性質に及ぼす pH 変化および温度変化の影響を, 透過率や粘弾特性, ゼータ電位の測定により評価した. さらに, 動的光散乱法により, pH の微細な変化が Gelatin/HPMCP の粒子サイズに及ぼす影響を評価し, 酸性環境下における Gelatin/HPMCP 構造を推定した.

以下, 各章の実験により得られた知見を詳述するとともに, 最後に総括する.

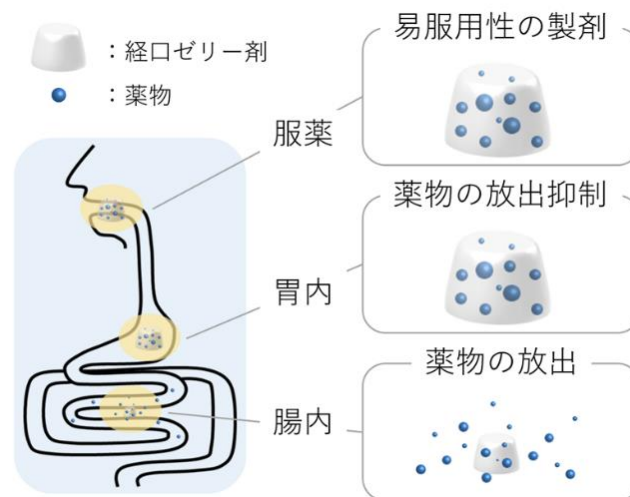


図2 pH 応答性の薬物放出能を有する経口ゼリー剤のイメージ図

第 1 章

医薬品添加剤を用いた pH 応答性の薬物放出を示す Gelatin ゼリー剤の処方設計

1.1 序論

経口ゼリー剤は、薬物の苦味マスキングやテクスチャ制御が可能な剤形であり、優れた服用性を有する⁴⁰。これまでの経口ゼリー剤の設計には、熱可逆性ゲル化剤が利用され、胃内でゲルが即座に崩壊し薬物放出する設計が行われていた²²。しかし、薬物のなかには胃内条件下で失活するものが存在するため、酸性環境下での薬物放出を制御する経口ゼリー剤の設計は非常に有用である。しかし、日本薬局方収載の医薬品添加剤を用いた pH 応答性の薬物放出能を有するゼリー剤の設計に関する研究はほとんどない。

本章では、熱可逆性ゲル化剤である Gelatin と腸溶性ポリマーである Hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP), Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS), Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (Eudragit[®] L100-55; Eud-L)を混合し、モデル薬物として Acetaminophen を用いて、酸性環境下での薬物放出を制御する経口ゼリー剤の処方設計を行った。腸溶性ポリマーのなかで最も薬物放出を抑制した HPMCP を用いて Gelatin ゼリー剤のテクスチャ特性に及ぼす影響を、Texture profile analysis (TPA)により評価した。また、3つの異なる平均分子量の Fluorescein isothiocyanate (FITC)-labeled dextran (4,000, 20,000, 150,000)を用いて、酸性環境下での Gelatin/HPMCP ゼリー剤の構造を推定した。最後にヒト消化管模擬液を用いた薬物放出試験を実施し、製剤の有用性を評価した。

1.2 結果ならびに考察

1.2.1 腸溶性ポリマーを混合した Gelatin ゼリー剤における薬物放出性評価

Acetaminophen を主薬として、Gelatin に腸溶性ポリマー (HPMCP, HPMCAS, Eud-L をそれぞれ混合したゼリー剤 [Gelatin/HPMCP, Gelatin/HPMCAS, Gelatin/Eud-L (5%/4%)] を調製し、pH 1.2 および pH 6.8 における Acetaminophen の放出挙動を評価した [Figure 1-1 (a), (b)]. Gelatin 単独ゼリー剤は、pH に依らず速やかに Acetaminophen を放出した⁵³. 腸溶性ポリマーを混合したゼリー剤 (Gelatin/HPMCP, Gelatin/HPMCAS, Gelatin/Eud-L) は、pH 6.8 で Acetaminophen を速やかに放出したのに対し、pH 1.2 での薬物放出は遅延した. 60 分後の Acetaminophen 放出率は、Gelatin/Eud-L ゼリー剤と比べ Gelatin/HPMCP および Gelatin/HPMCAS ゼリー剤のほうが抑制された. pH 1.2 での薬物放出試験における各試料 (Gelatin/HPMCP, Gelatin/HPMCAS, Gelatin/Eud-L ゼリー剤) の外観および断面図を Figure 1-2 (a), (b) に示す. HPMCP, HPMCAS, Eud-L の pKa は、それぞれ 4.83 ± 0.04 , 4.80 ± 0.20 ,

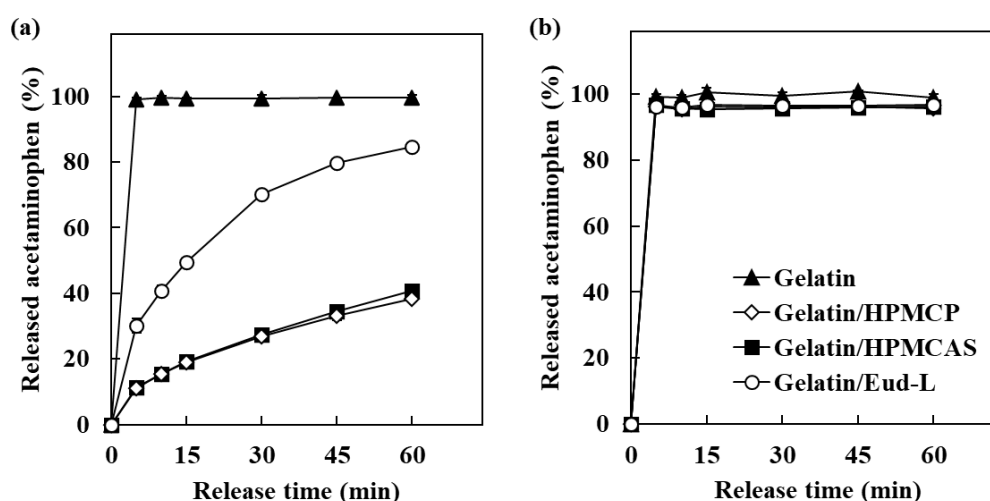


Figure 1-1 Release profile of acetaminophen from the hydrogels at (a) pH 1.2 and (b) pH 6.8. ▲, Gelatin (5%); ◇, Gelatin/HPMCP (5%/4%); ■, Gelatin/HPMCAS (5%/4%); ○, Gelatin/Eud-L (5%/4%). (n = 3)

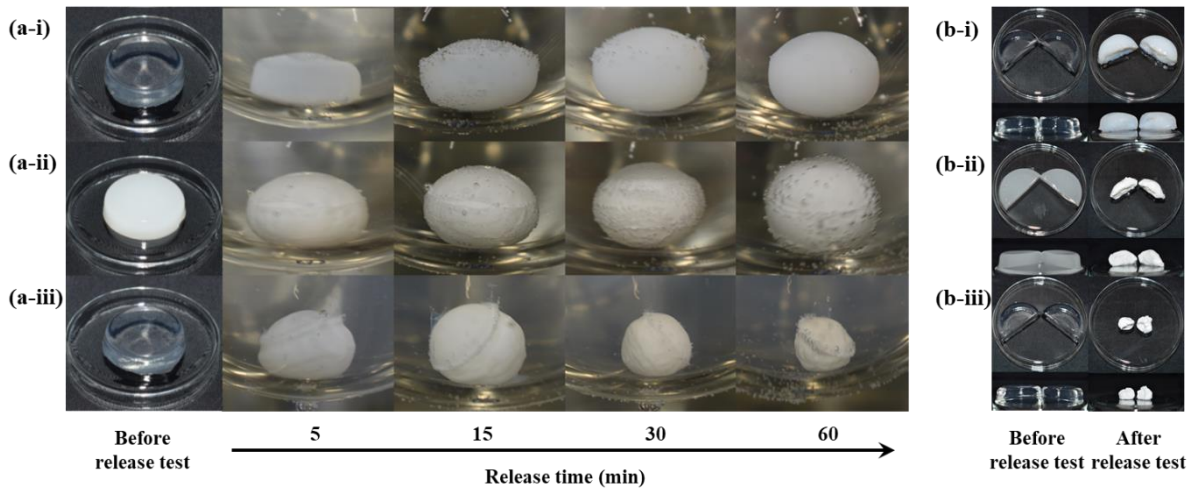


Figure 1-2 (a) Appearance of each formulation during the release tests and (b) Cross-section of each formulation before and after the release tests. (i) Gelatin/HPMCP formulation, (ii) Gelatin/HPMCAS formulation, and (iii) Gelatin/Eud-L formulation.

4.45 ± 0.13 であるため^{44,46}, pH 1.2 において腸溶性ポリマーが凝集し基剤内部まで析出することで Acetaminophen の放出を遅延したものと推察した⁵⁵.

続いて HPMCP と HPMCAS を比較するため, Gelatin 濃度を固定し腸溶性ポリマー濃度を 4.0% から 1.0% まで低下したゼリー剤を調製し薬物放出試験を実施した [Figure 1-3 (a), (b)]. その結果, 低濃度 (1.0%, 2.5%) では HPMCP 添加した Gelatin ゼリー剤のほうが, HPMCAS に比べ薬物放出を抑制した. この理由として, HPMCP が有するフタル酸基間の π - π スタッキングによる疎水性相互作用が推察された⁴⁶. 以上の結果より, 検討した腸溶性ポリマーのなかで HPMCP が酸性条件下における薬物放出を最も抑制させることが確認されたため, 次項から Gelatin/HPMCP ゼリー剤で実験を行った.

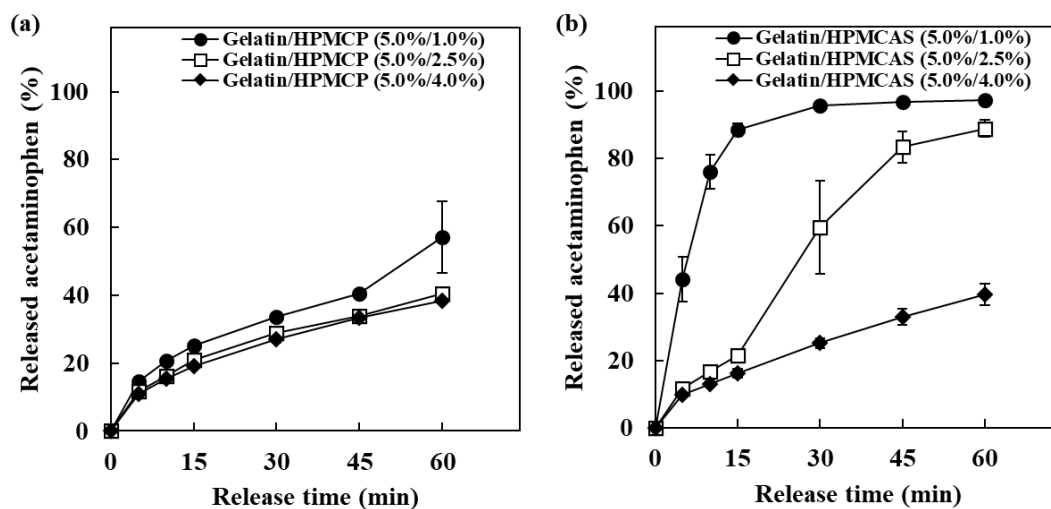


Figure 1-3 Comparison between (a) HPMCP and (b) HPMCAS (1.0%, 2.5%, and 4.0%) concerning acetaminophen release profile from each hydrogel in pH 1.2. (n = 3)

1.2.2 Gelatin/HPMCP 混合ゼリー剤の濃度が薬物放出に及ぼす影響

ゼリー剤調製時の Gelatin 濃度および HPMCP 濃度の変化が、薬物放出挙動に及ぼす影響を検討した。Figure 1-4 に、異なる Gelatin 濃度 (5.0%, 4.0%, 3.0%) および HPMCP 濃度 (4.0%, 2.5%, 1.0%) で調製したゼリー剤からの薬物放出試験結果を示す。Gelatin/HPMCP (5.0%/1.0%, 4.0%/1.0%, 3.0%/2.5%, 3.0%/1.0%) 処方では、試験中に製剤が崩壊し、その際に薬物放出速度が増大した。これは崩壊により製剤の表面積が増大したことが要因として考えられた。一方、Gelatin/HPMCP (5.0%/4.0%, 5.0%/2.5%, 4.0%/4.0%, 4.0%/2.5%, 3.0%/4.0%) 処方では試験終了まで崩壊せず、前述した製剤と比べて薬物放出を抑制する結果となった。

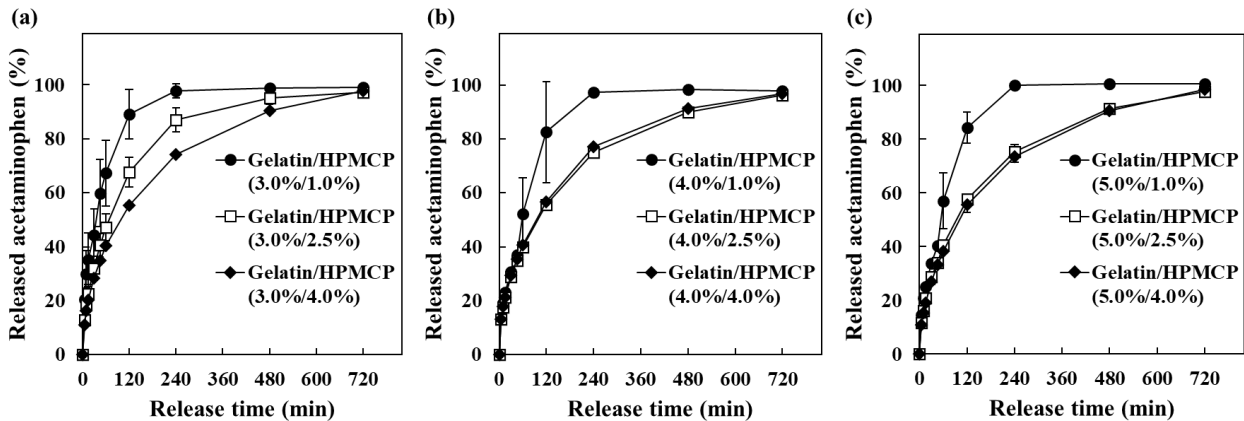


Figure 1-4 Acetaminophen release profiles from Gelatin gel formulations (5.0%, 4.0%, and 3.0%) blended with different contents (4.0%, 2.5%, and 1.0%) of HPMCP in pH 1.2. (n = 3)

1.2.3 Gelatin/HPMCP 混合ゼリー剤の濃度がテクスチャに及ぼす影響

Gelatin/HPMCP 混合ゼリー剤の服用性を評価するため、Gelatin 濃度 (3.0%, 4.0%, 5.0%) および HPMCP 濃度 (1.0%, 2.5%, 4.0%) の濃度変化がゼリー剤のテクスチャ特性に及ぼす影響を評価した。代表値として、Gelatin (3.0%, 4.0%, 5.0%) および Gelatin/HPMCP (3.0%/4.0%, 4.0%/4.0%, 5.0%/4.0%) のプロファイルを **Figure 1-5** に示す。TPA (Texture profile analysis) 曲線は試料を定速で 2 回圧縮することで描かれ、プランジャーでゲルを圧縮すると応力は正の値を示し、ゲルからプランジャーが離れる際に応力は負の値を示す。得られた測定結果からテクスチャ特性 (硬度, 付着性, 凝集性) を解析した結果を **Figure 1-6** に示す。ゼリーの硬度は、Gelatin の添加量が増加するに伴い増大した。Gelatin は構造中の NH と CO が水素結合し、三重螺旋構造の形成を介して水分子を保持しゲル化するため^{56,57}、Gelatin 濃度が高まることで強固なネットワーク構造を構築したと考えられた⁵⁸。それに対し、HPMCP 濃度に伴いゼリー硬度は低下した。これは、HPMCP 添加により pH が Gelatin の等電点に近付いたことが要因として推察される⁵⁹。付着性は、HPMCP 添加に伴い増大した。これはイオン化した HPMCP がゲル構造中の水分子と水和し、表面水を減少したことが要因だと考えられる⁶⁰。凝集性は Gelatin 濃度、HPMCP 濃度に関わらず一定の値を示した。

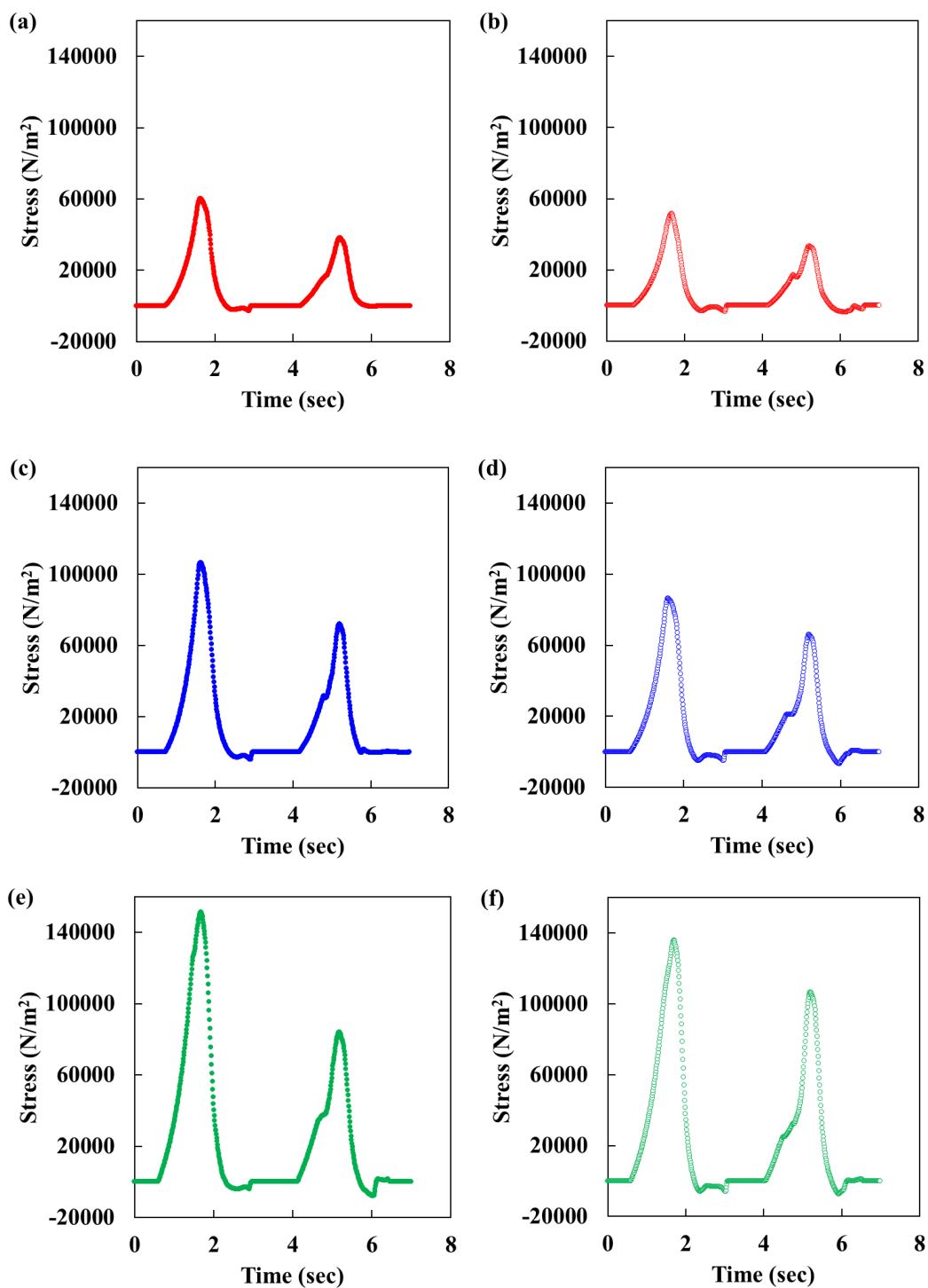


Figure 1-5 Texture profile curves of each hydrogel formulation. (a) Gelatin (3.0%), (b) Gelatin/HPMCP (3.0%/4.0%), (c) Gelatin (4.0%), (d) Gelatin/HPMCP (4.0%/4.0%), (e) Gelatin (5.0%), and (f) Gelatin/HPMCP (5.0%/4.0%).

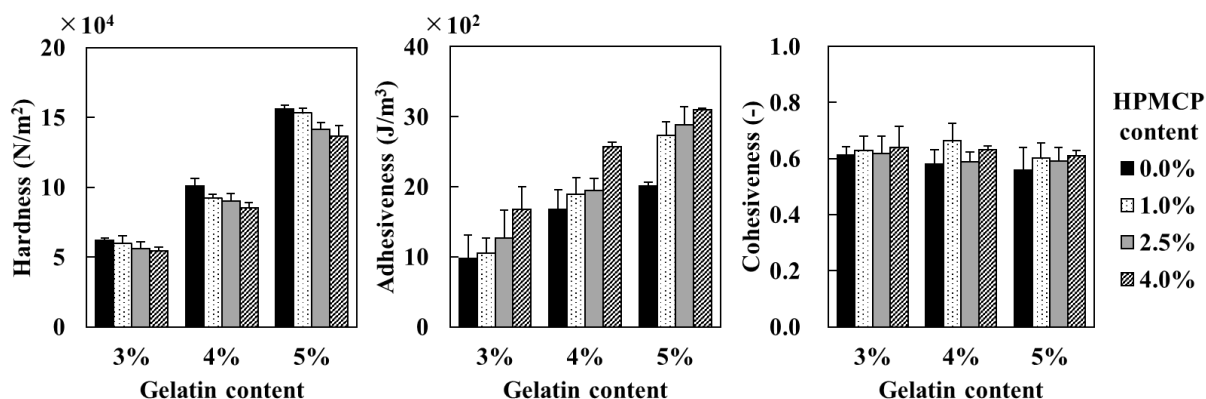


Figure 1-6 Texture properties of (a) hardness, (b) adhesiveness, and (c) cohesiveness of Gelatin hydrogels (3.0%, 4.0%, and 5.0%) blended with HPMCP (0.0%, 1.0%, 2.5% and 4.0%). (n = 3)

1.2.4 FITC-dextran を用いた Gelatin/HPMCP 混合ゼリー剤の構造推定

Figure 1-7 (a)に、pH 1.2 における Gelatin/HPMCP ゲルからの FITC-Dextran の放出挙動を示す。異なる平均分子量 (4,000, 20,000, 150,000)をもつ 3 種の FITC-dextran (FD-4, FD-20, FD-150)を用いたところ、分子量が 4,000 から 150,000 に増大するにつれ放出速度は減少し、2 時間後の FD-4, FD-20, FD-150 の放出率はそれぞれ 34.0%, 28.2%, 19.6%であった。pH 1.2 での Gelatin/HPMCP ゼリー剤の構造を推定するため、横軸を試験時間の平方根に設定し FITC-Dextran の放出挙動を再プロットした結果を **Figure 1-7 (b)**に、その決定係数を **Table 1-1** に示す。いずれの FITC-Dextran においても決定係数は 0.98 を超え、試験時間の平方根と放出率は直線関係にあった。基剤からの薬物放出が試験時間の平方根と直線関係にあり Higuchi model (**Eq. 1**)に従う場合、その基剤はマトリックス構造を有していることが報告されている^{61,62}。ここで、FITC-Dextran 放出挙動が Higuchi model に適合したことから、Gelatin/HPMCP 混合ゼリー剤は酸性環境下でマトリックス構造を形成していることが示唆された。さらに、各 FITC-Dextran の放出速度を比較すると FD-4>FD-20>FD-150 となり、拡散係数の順と一致した^{63,64}。この結果は、Gelatin/HPMCP ゼリー剤が酸性環境下でマトリックス構造を形成している可能性を支持した。

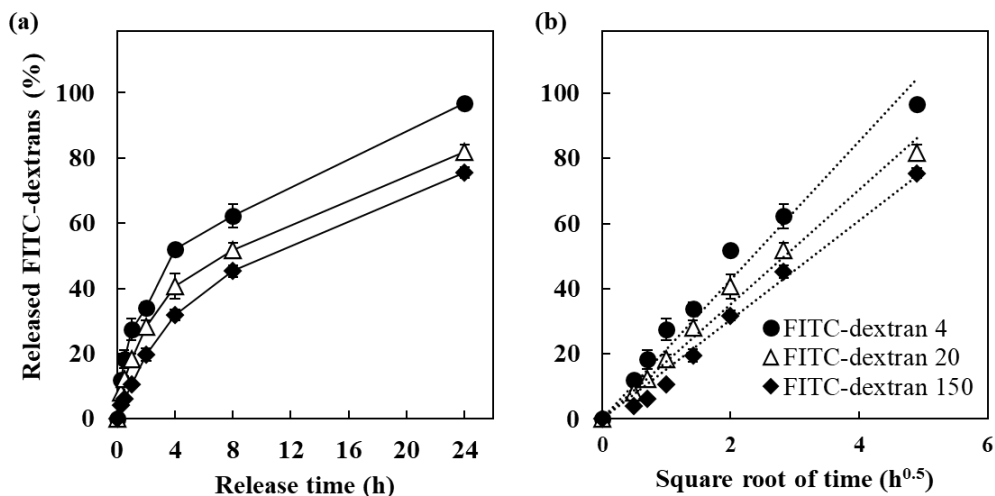


Figure 1-7 Release profiles of FITC-dextrans from Gelatin/HPMCP hydrogels versus (a) time and (b) the square root of time in pH 1.2.

●, FITC-dextran 4; △, FITC-dextran 20; ◆, FITC-dextran 150. (n = 3)

1.2.5 pH シフト試験によるモデル薬物の放出性評価

消化管の環境を模擬するため、試験液の pH を 1.2 から 6.8 にシフトする放出試験を行った。Gelatin/HPMCP ゼリー剤からの Acetaminophen および FD-150 の放出挙動を **Figure 1-8 (a)**に示し、これら製剤の外観を **Figure 1-8 (b)**に示す。pH 1.2 で試験を開始し、120 分後の Acetaminophen と FD-150 の放出率は、それぞれ 56.1%および 20.1%であった。pH 6.8 へシ

Table 1-1 Coefficient of determination (R^2) of the Higuchi equation fitting the profiles of FITC-dextrans from Gelatin/HPMCP hydrogel formulations in pH 1.2.

FITC-dextrans type	Coefficient of determination (R^2)
FITC-dextran 4	0.9818
FITC-dextran 20	0.9894
FITC-dextran 150	0.9926

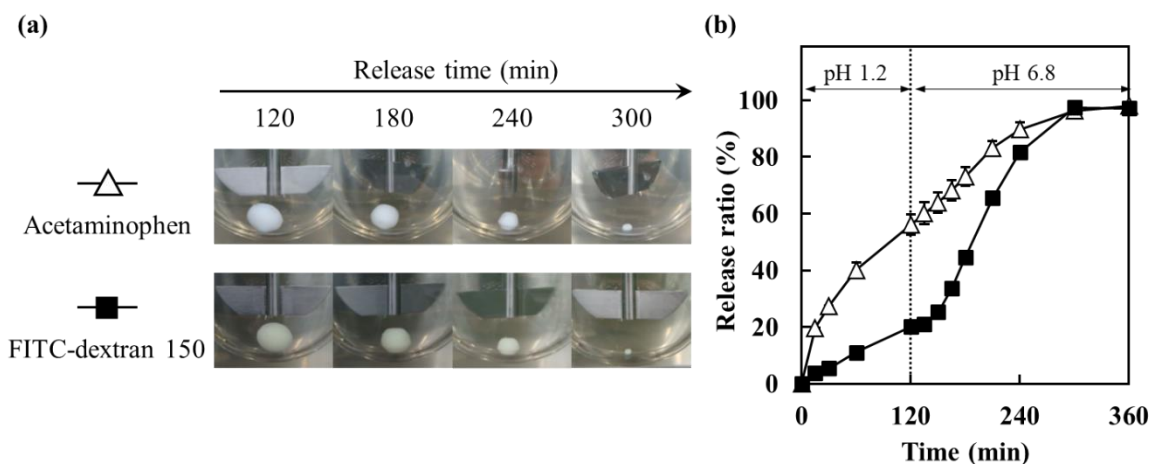


Figure 1-8 (a) Image taken at specific times during the release test and (b) the release profiles of acetaminophen (▲) and FITC-dextran 150 (■) from Gelatin/HPMCP hydrogels. The dashed line denotes the change of medium pH from 1.2 to 6.8. (n = 3)

フト後に放出速度が急激に増大し、240分以内に両モデル化合物の放出率は100%に達した。さらに外観から、固化した Gelatin/HPMCP 基剤が pH 6.8 に溶解することが確認できた。また、両化合物の放出速度が急激に増加したのは、pH 6.8 での基剤の溶解が両モデル化合物の拡散速度を上回ったことが理由として推察された。以上より、Gelatin/HPMCP ゼリー剤は、医薬品有効成分の放出を制御するための有用な基剤であることが示された。

1.3 結論

ゲル化剤として Gelatin を、腸溶性ポリマーとして HPMCP を使用することで、pH 応答性の薬物放出能を有する経口ゼリー剤の設計が可能であり、添加剤の濃度に応じてテクスチャ特性に変化を及ぼした。また、Gelatin/HPMCP ゼリー剤からの FITC-Dextran 放出率は時間の平方根に比例し、分子量増大に伴い放出速度は低下した。したがって、酸性条件下で Gelatin/HPMCP はマトリックス構造を形成し、薬物放出の遅延に影響を及ぼしていることが示唆された。

第 2 章

Gelatin ゼリー剤のゲル特性に及ぼす 腸溶性ポリマー混合の影響

2.1 序論

これまでに、Polysaccharide/Polysaccharide, Polysaccharide/Protein などポリマーの混合系により調製したゼリー剤は、各ポリマー同士の絡み合いによりゲル特性 (貯蔵弾性率や損失弾性率, 破断応力など)に変化を及ぼすことが報告されている⁴⁸⁻⁵¹。第 1 章では、Gelatin に対し腸溶性ポリマーを混合することで、pH 応答性の薬物放出を示すゼリー剤の処方設計に関して報告した。しかし腸溶性ポリマーの添加が Gelatin ゼリー剤のゲル特性に与える影響は明らかにされておらず、ゲル特性の変化が薬物放出挙動に与える影響も明らかになっていない。

本章では、腸溶性ポリマーとして Hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP), Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS), Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (Eudragit[®] L100-55; Eud-L)を用いて、Gelatin ゼリー剤のレオロジー特性 (貯蔵弾性率および損失弾性率), 外観, 透過率, 破断特性に及ぼす影響を評価した。また腸溶性ポリマーの比較として水溶性ポリマーである Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)を用いた。そしてモデル薬物として Nizatidine を使用し、pH 1.2 および pH 6.8 で薬物放出試験を行い、ゲル特性変化との関連性を評価した。なお、最適処方とした Gelatin/HPMCP (4%/4%)ゼリー剤では pH 1.0~6.0 のリン酸緩衝液で薬物放出試験を実施し、pH 依存性の薬物放出速度について 4 つの放出モデルを用いて解析した。

2.2 結果ならびに考察

2.2.1 Gelatin/ポリマー混合系試料の粘弾特性評価

2.2.1.1 時間依存性の評価

Gelatin (4%), Gelatin/HPMC (4%/4%), Gelatin/HPMCAS (4%/4%), Gelatin/HPMCP (4%/4%), Gelatin/Eud-L (4%/4%)の各試料について、一定の温度 (15°C), 歪み (1%), 周波数 (1 Hz)の条件下で振動時間掃引を行った際の貯蔵弾性率 (G')および損失弾性率 (G'')を **Figure 2-1** に示す. Gelatin の G' は, 60 秒まで G'' よりも小さかったが 90 秒から G'' を上回った. 1000 秒を超えると G' および G'' ともにプラトーに達し, G' は約 1000 Pa, G'' は約 10 Pa を示した ($G' > G''$). Gelatin 分子は, ゲル化温度以上ではランダムコイル状態で存在するのに対し⁶⁵, ゲル化温度以下では三重螺旋構造を介した緩やかな三次元ネットワークを構築する⁶⁶. つまり, プラトー到達時 Gelatin の粘性 (G'')よりも弾性 (G')が優位であることは, Gelatin 分子がゲルネットワーク構造を構築したことを示唆している^{25,67}. また, Gelatin に各種ポリマーを混合した試料の時間に対する粘弾性挙動変化は, Gelatin 単独試料と同様の傾向を示した. 以上より, 15°Cで 1800 秒冷却後にゲル化が完了したとみなし, 以降 15°Cで 1800 秒冷却後に歪み依存性を測定した.

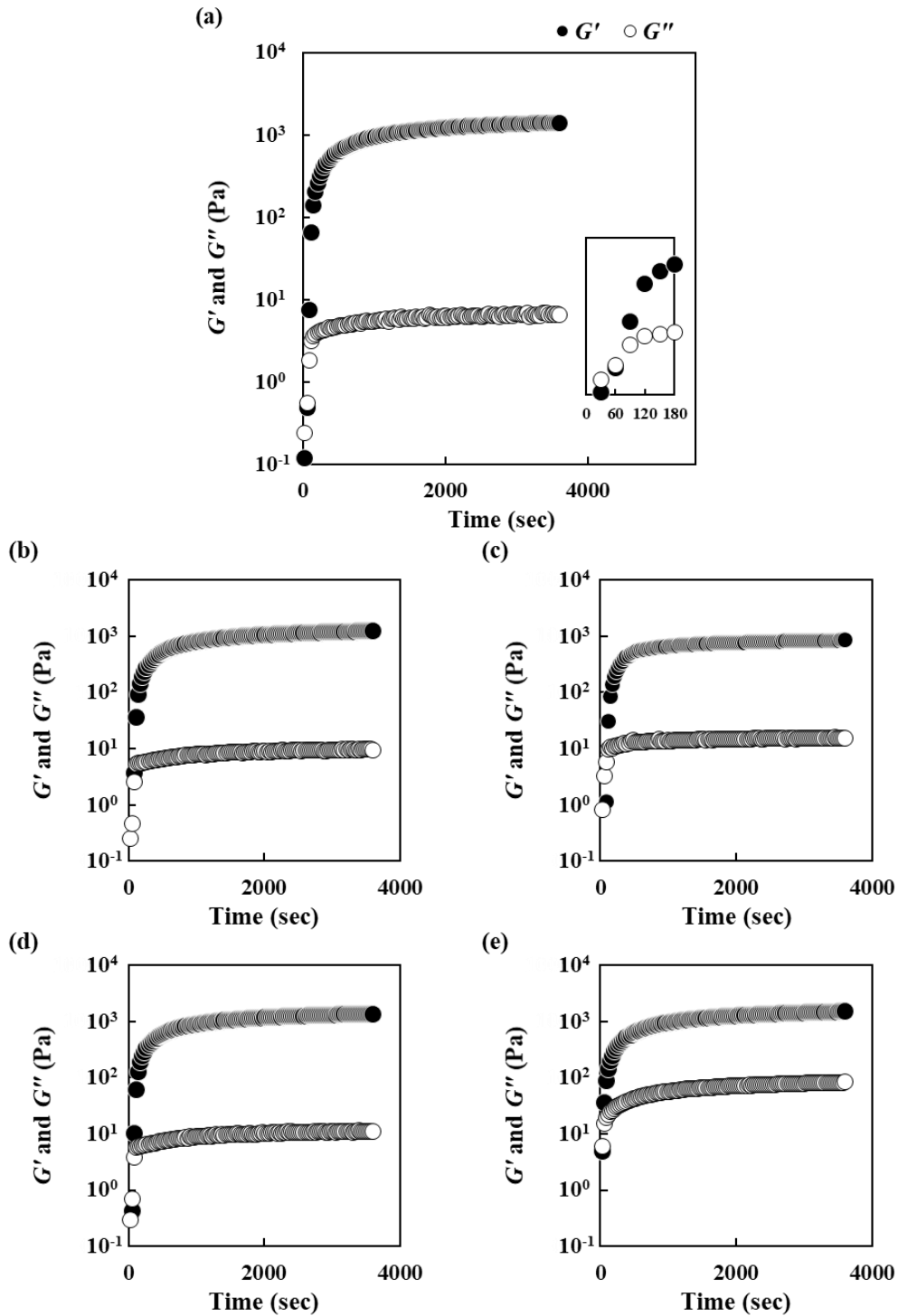


Figure 2-1 Storage modulus G' (●) and loss modulus G'' (○) as a function of time for (a) Gelatin (4%), (b) Gelatin/HPMC (4%/4%), (c) Gelatin/HPMCAS (4%/4%), (d) Gelatin/HPMCP (4%/4%), and (e) Gelatin/Eud-L (4%/4%) under constant strain (1%) and frequency (1 Hz) at 15°C.

2.2.1.2 歪み依存性の評価

Gelatin (4%), Gelatin/HPMC (4%/4%), Gelatin/HPMCAS (4%/4%), Gelatin/HPMCP (4%/4%), Gelatin/Eud-L (4%/4%)の各試料について、一定の温度 (15°C), 周波数 (1 Hz)の条件下で振動歪み掃引 (0.1%~1000%)を行ったときの貯蔵弾性率 (G')と損失弾性率 (G'')を **Figure 2-2** に、損失正接 ($\tan \delta$)を **Figure 2-3** に示す。損失正接 ($\tan \delta$)は G''/G' を表し、 $G' > G''$ ($\tan \delta < 1$)の試料は弾性に支配された粘弾性固体、一方 $G' < G''$ ($\tan \delta > 1$)の試料は粘性に支配された粘弾性流体と定義され²⁵、試料のネットワーク構造の安定性を表すことができる^{68,69}。また、一定の G' と G'' を示す領域 (LVR: Linear viscoelastic region)は線形領域であるため、試料間でゲル強度 (G')を比較できる⁷⁰。Gelatin 単独試料では歪み 101%以下において

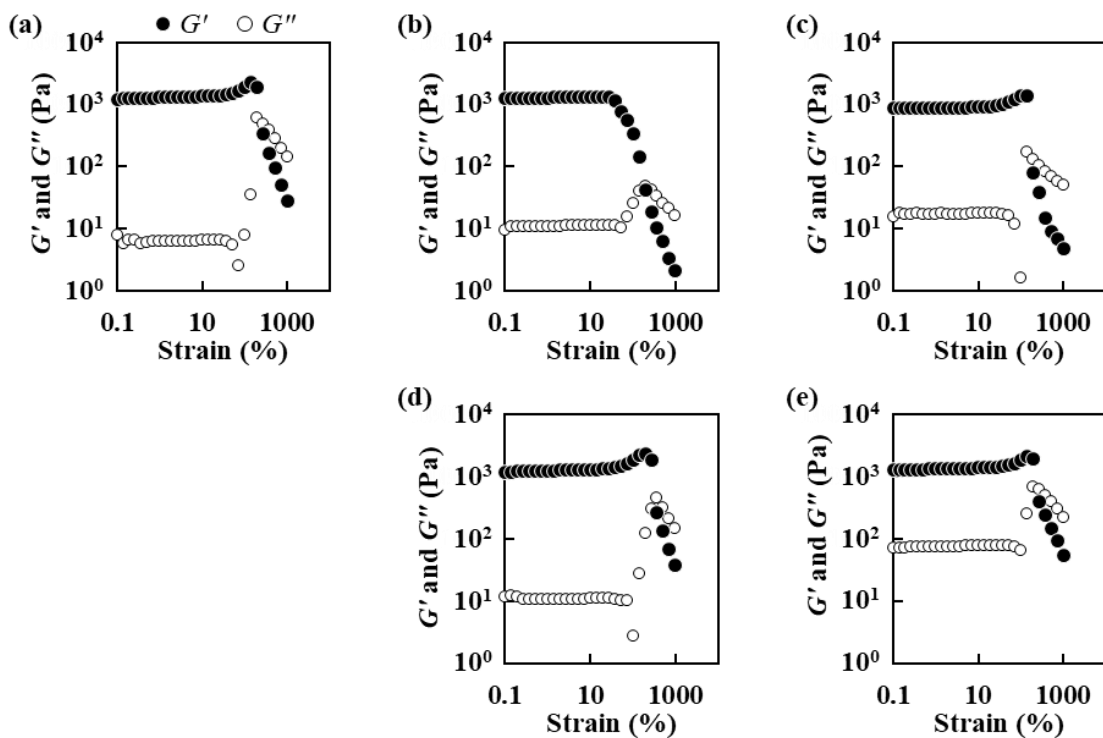


Figure 2-2 Oscillatory strain sweep from 0.1% to 1000% of each sample under constant frequency (1 Hz) at 15°C. Storage modulus G' (●) and loss modulus G'' (○) as a function of strain for (a) Gelatin (4%), (b) Gelatin/HPMC (4%/4%), (c) Gelatin/HPMCAS (4%/4%), (d) Gelatin/HPMCP (4%/4%), and (e) Gelatin/Eud-L (4%/4%) samples.

LVR であり、その時の G' は 1000 Pa 前後を示した ($G' > G''$)。さらに、LVR での $\text{Tan } \delta$ はゼロに近く、これは Gelatin が弾性に支配されたゲル様のレオロジー特性であることを示している^{69,71}。各種ポリマーを Gelatin に混合した試料においても LVR が観測され、 G' は G'' よりも優位であった。さらに、すべての試料の G' の値は約 1000 Pa であったことから、Gelatin 単独試料と同程度のゲル強度であることが示された。続いて LVR 以上において G' が G'' と交差する歪み ($\text{Tan } \delta = 1$) は破断歪みと定義され、試料の脆さ・剛直さを比較することができる⁷²⁻⁷⁴。つまり交差歪みが大きいほど、ゲル構造は変形に対してより耐久性があり⁷⁵、Gelatin/HPMC 試料および Gelatin/HPMCAS 試料は、Gelatin 単独試料よりも脆いことが想定できる。Gelatin/Eud-L 試料の交差歪みは Gelatin 試料とほぼ同じであり、Gelatin/HPMCP 試料の交差歪みは Gelatin 試料よりも大きかった。これらの観察結果から、HPMCP は Gelatin 分子と絡み合うことで、Gelatin 単独と比較して構造安定性に優れた Gelatin ゲルのネットワークを構築することが示唆された。

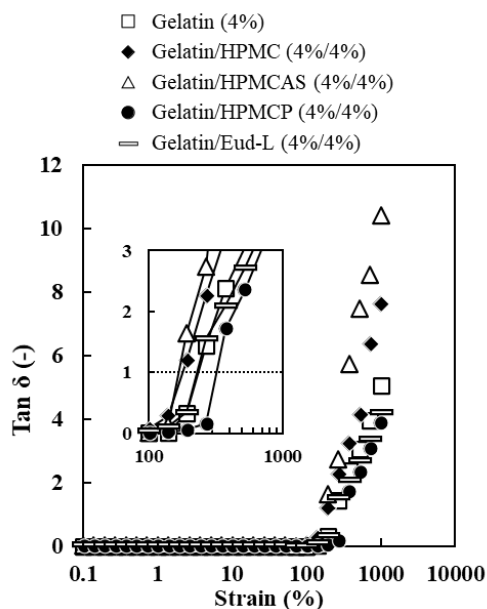


Figure 2-3 $\text{Tan } \delta$ as a function of strain from 0.1% to 1000% for Gelatin (\square), Gelatin/HPMC (\blacklozenge), Gelatin/HPMCAS (\triangle), Gelatin/HPMCP (\bullet), and Gelatin/Eud-L (\square) samples under constant frequency (1 Hz) at 15°C.

2.2.2 各種ゼリー剤の外観ならびに透過率の評価

Figure 2-4 に， Gelatin (4%)， Gelatin/HPMC (4%/4%)， Gelatin/HPMCAS (4%/4%)， Gelatin/HPMCP (4%/4%)， Gelatin/Eud-L (4%/4%)の各ゼリー剤の外観と透過率 (**Eq. 2**)を示す。 Gelatin, Gelatin/HPMCP, Gelatin/Eud-L ゼリー剤は透明で透過率は 100%に近い値を示した。一方で Gelatin/HPMC， Gelatin/HPMCAS ゼリー剤は白濁し，透過率は 10%程度であった。 Gelatin と HPMC の混合系は相分離することが報告されており^{34,53}，この理由から低い透過率を示したと推察される。同様に， Gelatin/HPMCAS も相分離を生じることで，透過率が低下したと考えられた。

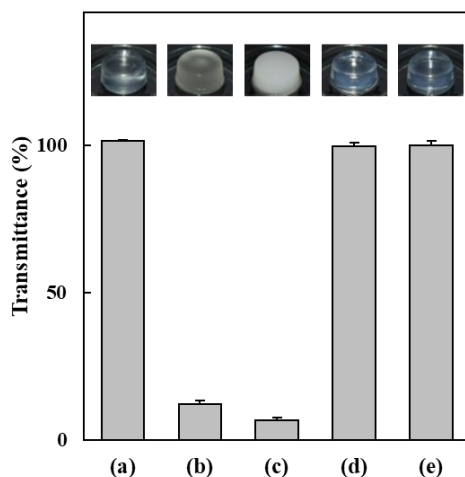


Figure 2-4 Appearances and transmittances (%) for (a) Gelatin (4%), (b) Gelatin/HPMC (4%/4%), (c) Gelatin/HPMCAS (4%/4%), (d) Gelatin/HPMCP (4%/4%), and (e) Gelatin/Eud-L (4%/4%) hydrogel formulations. (n = 3)

2.2.3 各種ゼリー剤の破断特性の評価

Figure 2-5 (a)に、4種類のポリマー (4%)を混合した Gelatin (4%)ゼリー剤の一軸圧縮時の応力-歪み曲線を示す。すべての応力-歪み曲線は典型的な弾性挙動を示した^{67,76}。ゲルの崩壊点における応力は、Gelatin (4%)、Gelatin/HPMC (4%/4%)、Gelatin/HPMCAS (4%/4%)、Gelatin/HPMCP (4%/4%)、Gelatin/Eud-L (4%/4%)ゲルで、それぞれ 67.3 ± 4.5 N、 43.1 ± 5.3 N、 38.6 ± 6.7 N、 243.4 ± 14.3 N、 285.5 ± 12.7 Nであった。また、これらゼリー剤の破断歪みは、それぞれ $71.0 \pm 2.0\%$ 、 $65.6 \pm 2.9\%$ 、 $65.9 \pm 0.6\%$ 、 $80.2 \pm 0.9\%$ 、 $83.8 \pm 1.6\%$ であった。これらの傾向を確認するため、**Figure 2-5 (b)**に Gelatin (4%)に各ポリマー (0%、1%、2%、4%)を混合した際の破断応力と破断歪みの変化を示す。Gelatin/HPMC および Gelatin/HPMCAS ゼリー剤の破断応力および破断歪みは、ポリマー濃度が 0%から 4%に増加するにつれて減少した [Figure 2-5 (b-1, b-2)]。Gelatin は多数の水分子を保持することでゲル化する⁵⁸が、ポリマー相と分離することで透過率およびゲル強度は低下する⁷⁷。従って、HPMC および HPMCAS は Gelatin と相分離し、Gelatin のゲル構造形成を阻害したためゲル強度が低下したと推察できる。一方、Gelatin/HPMCP および Gelatin/Eud-L ゼリー剤は、ポリマー濃度を 0%から 4%に増加させると、破断応力および破断歪みが増加した [Figure 2-5 (b-3, b-4)]。HPMCP と Eud-L が Gelatin のゲル構造に分散し、Gelatin ネットワークと絡み合った結果、透過率に影響することなく、破断応力ならびに破断歪みが増加したと考えられた⁷⁸。これらの結果から、Gelatin/HPMCP および Gelatin/Eud-L ゼリー剤は、Gelatin 単独ゼリー剤と比較して、ゲルネットワーク構造の安定性に優れている可能性が示唆された。

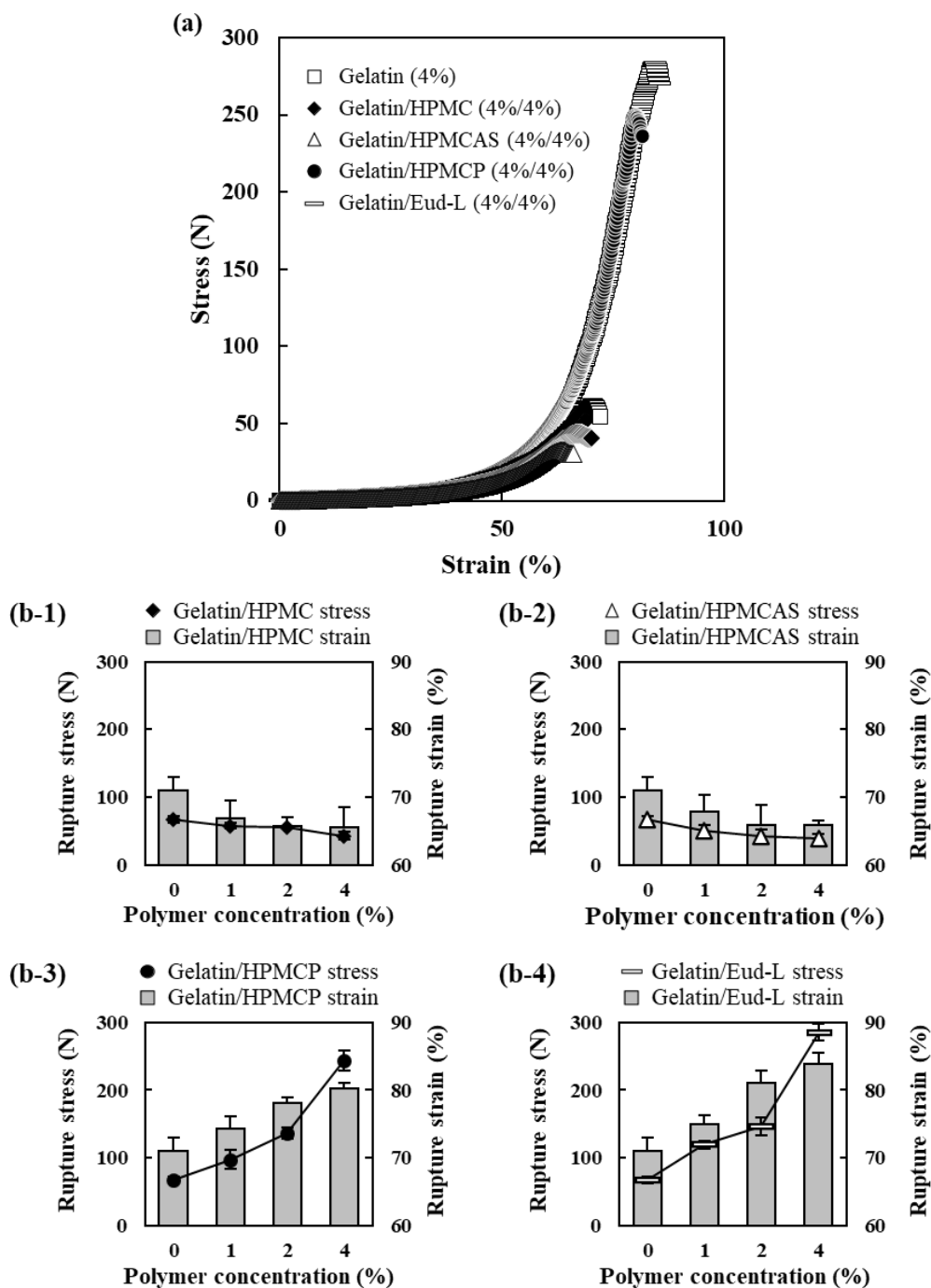


Figure 2-5 (a) Stress-strain curves for Gelatin (4%), Gelatin/HPMC (4%/4%), Gelatin/HPMCAS (4%/4%), Gelatin/HPMCP (4%/4%), and Gelatin/Eud-L (4%/4%) hydrogel formulations. (b) Rupture stress and strain for Gelatin (4%) hydrogels blended with different concentrations (0%, 1%, 2%, and 4%) of HPMC (b-1), HPMCAS (b-2), HPMCP (b-3), and Eud-L (b-4). (n = 3)

2.2.4 各種ゼリー剤の薬物放出性および質量変化の評価

Figure 2-6 (a)に、モデル薬物として Nizatidine を用いた pH 1.2 及び pH 6.8 試験液における Gelatin (4%), Gelatin/HPMCP (4%/4%), Gelatin/Eud-L (4%/4%)ゼリー剤からの薬物放出挙動を示す。pH 6.8 では、いずれの処方も 5 分以内に Nizatidine を放出した。pH 1.2 では、Gelatin ゼリー剤は速やかに薬物を放出したが、Gelatin/HPMCP および Gelatin/Eud-L ゼリー剤の薬物放出は遅延した。30 分後の Nizatidine 放出率は、Gelatin/Eud-L ゼリー剤で 100%だったのに対し、Gelatin/HPMCP ゼリー剤では約 20%に抑制した。これら製剤の違いを調査するため、薬物放出試験中に試料を観察した。

Figure 2-6 (b)に、pH 1.2 における Gelatin/HPMCP (4%/4%), Gelatin/Eud-L (4%/4%)ゼリー剤の重量変化 (**Eq. 3**)および外観変化を示す。Gelatin/Eud-L 製剤の重量は 30 分で初期重量の 40%まで低下し、120 分後には 20%まで低下した。一方 Gelatin/HPMCP 製剤の重量比は試験の進行に伴い徐々に増加し、120 分後に約 120%となった。両製剤は Gelatin 単独製剤の場合と異なり、透明なゲル状態から白濁した固体状態に変化した。この変化は、第 1 章で述べたように、酸性官能基を有する HPMCP と Eud-L がイオン形から分子形に移行し凝集・析出したことに起因すると推察される^{44,46}。腸溶性ポリマーは pH 依存性の薬物放出システムを備えた医薬品製剤の設計に使用されており⁷⁹⁻⁸¹、Gelatin と混合した際でも腸溶性ポリマーは酸性環境下で薬物放出を遅延させる障壁を形成した可能性がある。一方、Gelatin/Eud-L 製剤の薬物放出は Gelatin/HPMCP 製剤より速かった。Nizatidine のような水溶性薬物では、基剤からの放出が薬物の拡散距離に支配され^{38,62,82}、pH 応答性ポリマーで設計された製剤は、基剤の溶解および侵食によって薬物放出速度を増加させることが報告されている^{25,83}。したがって pH 1.2 での Gelatin/Eud-L ゼリー剤からの薬物放出速度の増大は、基剤が溶解・侵食されることにより基剤での薬物拡散距離が短くなったためと考えられた。この理由として、2.2.1.2 で述べた振動歪み掃引試験において Gelatin/Eud-L ゼリー剤の交差

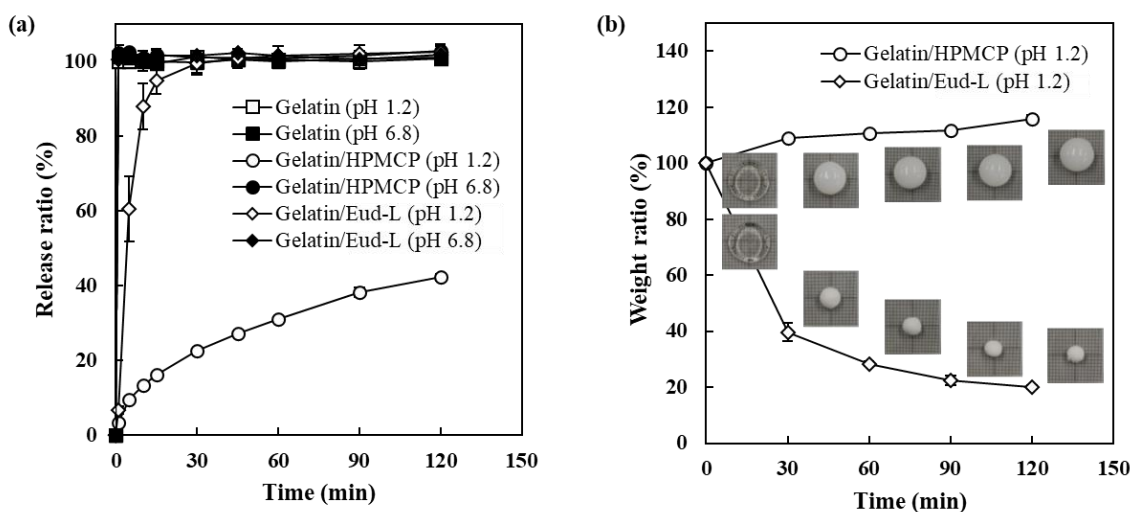


Figure 2-6 (a) Drug-release profile from each hydrogel [(Square) Gelatin (4%), (Circle) Gelatin/HPMCP (4%/4%), and (Diamond) Gelatin/Eud-L (4%/4%)] under pH 1.2 (opened symbols) or pH 6.8 (closed symbols). (b) Changes in weight ratio (%) and appearances each sample under pH 1.2. ○, Gelatin/HPMCP (4%/4%); and ◇, Gelatin/Eud-L (4%/4%). (n =3)

歪み ($\text{Tan } \delta = 1$)が Gelatin/HPMCP ゼリー剤より小さく，外部から与えられた歪みに対する耐久性に乏しいことが理由として推察された (Fig. 2-3). また LVR での Gelatin/Eud-L ゼリー剤の G' 値は Gelatin/HPMCP ゼリー剤に比べ大きく，高い流体特性を備えていることも要因として推察された (Fig. 2-2)⁸⁴. さらに機械的特性については，Eudragit® L100 フィルムのヤング率は HPMCP フィルムのヤング率よりも低いことが報告されている⁴¹. 粘弾性，破断，薬物放出特性の観点から，HPMCP は pH 応答性の薬物放出を示す Gelatin ゼリー剤に最適な賦形剤であることが示された.

2.2.5 Gelatin/HPMCP における薬物放出動力学の調査

Figure 2-7 に、pH 1.0~6.0 における Gelatin/HPMCP (4%/4%)ゼリー剤からの薬物放出挙動を示す。pH に応じて、モデル薬物 Nizatidine の放出挙動は異なった。pH 3.0 以上では Gelatin/HPMCP ゼリー剤が試験中に崩壊したため、120 分以内にほぼ全ての Nizatidine を放出したのに対し、pH 2.5 以下での Nizatidine の放出は pH 3.0 以上と比べて大きく遅延した。これは、1.2.4 で記述したように酸性条件下で構築される Gelatin/HPMCP のマトリックス構造に起因すると考えられるが、より詳細な薬物放出機構を調査するため 4 つの放出モデル (Zero-order model, First-order model, Higuchi model, Korsmeyer-Peppas model)を用いた^{82,85,86} (Eqs. 1, 4~6)。Figure 2-7 の Nizatidine 放出挙動 (pH 1.0~2.5)に対し、各放出モデルを用いて解析した決定係数 (R^2)および拡散指数 (n)を Table 2-1 に示す。その結果、いずれの放出挙動も zero-order model, first-order model と比べ Higuchi model に適合した⁸⁷。第 1 章で記述した FITC-Dextran のような中分子~高分子化合物だけでなく、薬物のような低分子化合物においても Higuchi model に従う結果となった。続いて Korsmeyer-Peppas model を用いて薬物

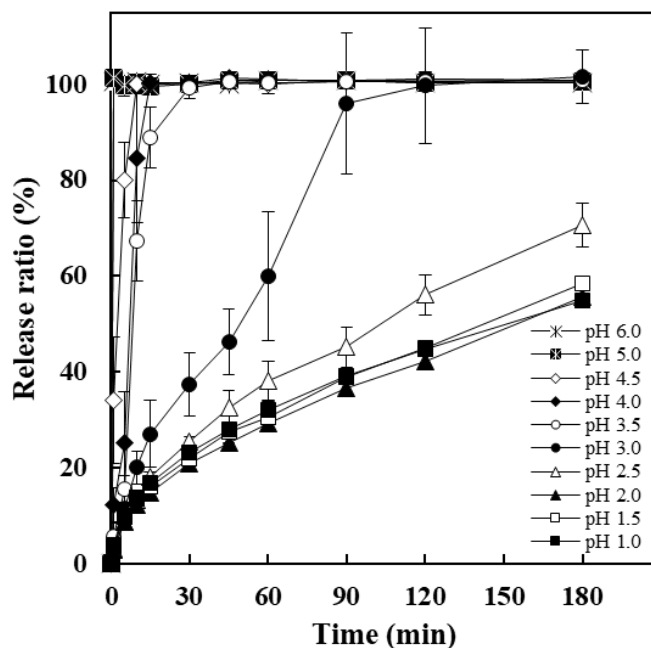


Figure 2-7 Drug-release profile from Gelatin/HPMCP (4%/4%) under pH 1.0~6.0. (n = 3)

放出メカニズムの更なる解析を実施したところ、pH 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 における Korsmeyer-Peppas model の拡散指数 (n)は、それぞれ 0.5064, 0.5179, 0.5378, 0.5930 であった⁸⁸。 $n \leq 0.45$ は Fickian diffusion mechanism に、 $0.45 < n < 0.89$ は Anomalous transport mechanism に、 $n = 0.89$ は Case II transport mechanism に相当する。なかでも拡散指数 n が 0.46 から 0.59 の範囲であれば拡散制御メカニズムに相当するため⁸⁹、Gelatin/HPMCP 製剤からの pH 1.0~2.0 での薬物放出は薬物の拡散に支配されていることが示された。これは、高濃度の H^+ が腸溶性ポリマーの凝集・析出を促進し、マトリックス構造を形成したことが要因として考えられた。一方 pH 2.5 における拡散指数は 0.5930 であり、薬物の放出はマトリックスの浸食と薬物の拡散が混合した変則的な放出機構に支配されていることが示された^{90,91}。pH 2.5 は pH 2.0 以下に比べて H^+ 濃度が低いため、Gelatin/HPMCP 基剤が溶解し浸食され、基剤の薬物拡散距離が短くなり、pH 2.0 以下での放出率に比べて薬物放出率が増加したと考えられた。pH 変化が Gelatin/HPMCP 混合系の構造に及ぼす影響については第 3 章で詳述する。

Table 2-1 Coefficients of determination (R^2) and diffusional exponent (n) of the different models fitting the release profiles for Gelatin/HPMCP (4%/4%) under pH 1.0~2.5. ($n = 3$)

pH value	Zero-order model	First-order model	Higuchi model	Korsmeyer-Peppas model	
	Coefficient of determination (R^2)	Coefficient of determination (R^2)	Coefficient of determination (R^2)	Coefficient of determination (R^2)	Diffusional exponent (n)
pH 1.0	0.9109	0.6828	0.9997	0.9962	0.5064
pH 1.5	0.9300	0.6868	0.9988	0.9975	0.5179
pH 2.0	0.9341	0.7001	0.9984	0.9954	0.5378
pH 2.5	0.9466	0.7390	0.9974	0.9979	0.5930

2.3 結論

4種類のポリマー (HPMC, HPMCAS, HPMCP, Eud-L)をそれぞれ混合した Gelatin ゼリー剤のゲル特性 (粘弾特性, 外観, 透過率, 破断特性)を評価し, これらが薬物放出に及ぼす影響を調査した. HPMC および HPMCAS は, Gelatin と相分離したゼリー剤を調製し透過率が大きく低下し, 破断歪みが低下した. 一方で HPMCP および Eud-L は, Gelatin ネットワーク構造に絡み合うことにより, 破断試験におけるゲル崩壊時の応力ならびに歪みが Gelatin 単独ゼリー剤に比べ増大したと考えられた. さらに Gelatin/HPMCP ゼリー剤は Gelatin/Eud-L ゼリー剤と比較して, 粘弾性測定における高い破断歪みを示したことに起因して, pH 1.2 での薬物放出を遅延したと推察した. 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4つの薬物放出モデルを用いて考察したところ, pH 2.0 以下では薬物の拡散が律速過程にあると推察された.

第3章

pH 変化による Gelatin/HPMCP 混合系の構造評価

3.1 序論

第1章, 第2章において, Gelatin 単独ゼリー剤と比べ Gelatin/HPMCP 混合ゼリー剤はゲル強度ならびに破断歪みが増大し, 酸性環境下での薬物放出を抑制することに関して記述した. しかし, 温度や pH の変化が Gelatin/HPMCP 混合系の構造に及ぼす影響に関してはまだ不明である.

本章では Gelatin/HPMCP 混合系の透過率, レオロジー特性, ゼータ電位, 粒子径について, 温度および pH を変化させ評価した. これらの結果を基に, Gelatin/HPMCP 混合系の構造解析を行い, その構造が有する pH 応答性の薬物放出能について, Lisinopril dihydrate をモデル薬物として用いて評価した.

3.2 結果ならびに考察

3.2.1 Gelatin/HPMCP の薬物放出特性の評価

第1章および第2章では Gelatin/HPMCP 混合ゼリー剤に関して述べたが、本章では腸溶性ポリマー (HPMCP) 単独溶液および水溶性ポリマー (HPMC) を混合した Gelatin ゼリー剤と Gelatin/HPMCP 混合ゼリー剤の薬物放出性を比較した。Figure 3-1 に、pH 1.2 および pH 6.8 における各試料 [Gelatin (4%), HPMCP (4%), Gelatin/HPMC (4%/4%), Gelatin/HPMCP (4%/1%, 4%/2%, 4%/4%)] からの薬物放出挙動を示す。Gelatin ゼリー剤および Gelatin/HPMC ゼリー剤からの薬物放出率は、pH 1.2 と pH 6.8 の両試験液において5分以内に100%に達した。Gelatin は温度に応答するゲル化剤で、約 30°C 以上ではゾル状態にあり⁹²、HPMC は非イオン性の親水性ポリマーである⁹³。そのため、両ゼリー剤は 37°C の両試験液で速やかに溶解し薬物を放出した。HPMCP 溶液および Gelatin/HPMCP ゼリー剤は、pH 6.8 で速やかに薬物を放出したものの、pH 1.2 での薬物放出は遅延した^{45,93}。5分後での HPMCP (4%) 溶液からの薬物放出率は 40%を超えたが、一方で Gelatin/HPMCP (4%/1%, 4%/2%, 4%/4%) ゼリー剤では 10%程度に留まった。さらに、これらゼリー剤は 15分までは同様の薬物放出挙動であったが、15分以降は HPMCP 含量の増加とともに放出速度の低下を示した。

pH 1.2 における Gelatin/HPMCP (4%/1%, 4%/2%, 4%/4%) ゼリー剤からの薬物放出率を試験時間の平方根に対してプロットした結果を Figure 3-2 (a) に示し、外観変化を Figure 3-2 (b) に示す。1.2.4 および 2.2.5 で用いた Higuchi model は薬物放出機構を解析するのに簡便なため、本章でも用いた。Gelatin/HPMCP (4%/1% および 4%/2%) ゼリー剤からの薬物放出率は、時間の平方根に対する線形関係は認められなかった。これら製剤の HPMCP 濃度は低いため基剤が崩壊し、表面積が増大したことが要因として考えられた。一方、Gelatin/HPMCP (4%/4%) からの薬物放出率は時間の平方根に比例し、決定係数 (R^2) は 0.9998 であった (Eq. 1)。1章および2章で記述したように、Gelatin/HPMCP 混合系はマトリックス構造を形成

し、基剤からの薬物放出は薬物の拡散が律速過程にあった。そのため、酸性環境下で薬物放出を遅延したものと推察され^{88,94}、Gelatin/HPMCP (4%/4%)の白濁構造の保持が薬物の放出遅延に重要であると考えられた。以下の項で、異なる pH における Gelatin/HPMCP 混合系の白濁状態に関する詳細な現象について議論する。

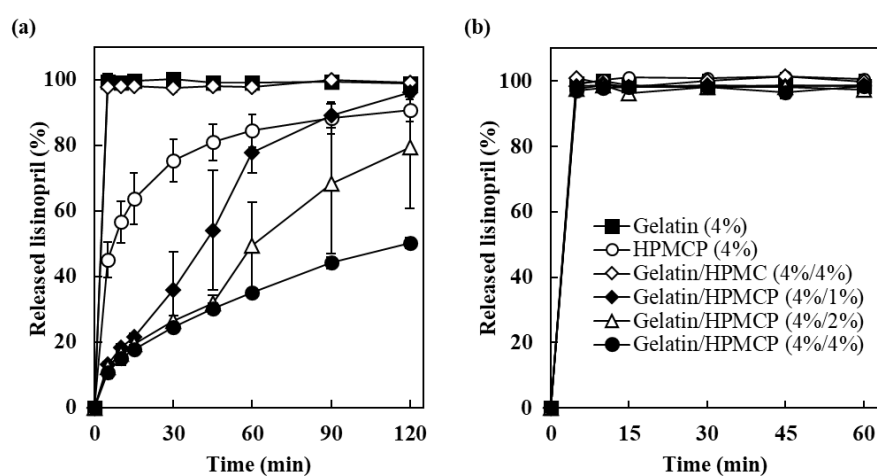


Figure 3-1 Release profile of lisinopril from each gel at (a) pH 1.2 and (b) pH 6.8.

■, Gelatin (4%); ○, HPMCP (4%); ◇, Gelatin/HPMC (4%/4%); ◆, Gelatin/HPMCP (4%/1%); △, Gelatin/HPMCP (4%/2%); ●, Gelatin/HPMCP (4%/4%). (n = 3)

3.2.2 pH 変化が Gelatin/HPMCP の外観および透過率に及ぼす影響

Figure 3-3 に、各試料 [Gelatin (4%), HPMC (4%), HPMCP (4%), Gelatin/HPMC (4%/4%), および Gelatin/HPMCP (4%/4%)] に対して、pH を 2.0 から 8.0 まで変化させたときの(a)外観および(b)透過率 (Eq. 2)を示す。Gelatin および HPMC 単独は、pH 2.0~8.0 で透明であり透過率 100%を示した。HPMCP 単独は pH 5.0~8.0 で透明であったが、pH 4.6 以下になると白濁した。この時の透過率は、pH 5.0~8.0 の 100%であるのに対し、pH 4.6 では 25%まで低下した。Gelatin および HPMC は pH に依存せず溶解する⁹³。それに対し HPMCP (pKa 約

4.8)は pH 腸溶性ポリマーであり酸性環境下では溶解度が低下するため、pH 4.6 以下で HPMCP が凝集し、透過率が低下したと推察された。

Gelatin/HPMC 混合系の透過率は、pH 5.0 で最小値を示した。これは、Gelatin の等電点が 5.0 程度であるため⁹⁵、pH 5.0 付近では静電反発が抑制され Gelatin 自身の凝集が生じ、HPMC 相と分離したためであると考えられる^{34,53}。一方、Gelatin/HPMCP 混合系の透過率は pH 5.0~8.0 では 100%であったが、pH 4.6 で白濁し、透過率は 20%を下回った。このように HPMCP 単独および Gelatin/HPMCP 混合系の透過率変化は、pH が酸性に傾き HPMCP が析出したことに起因すると推察された。

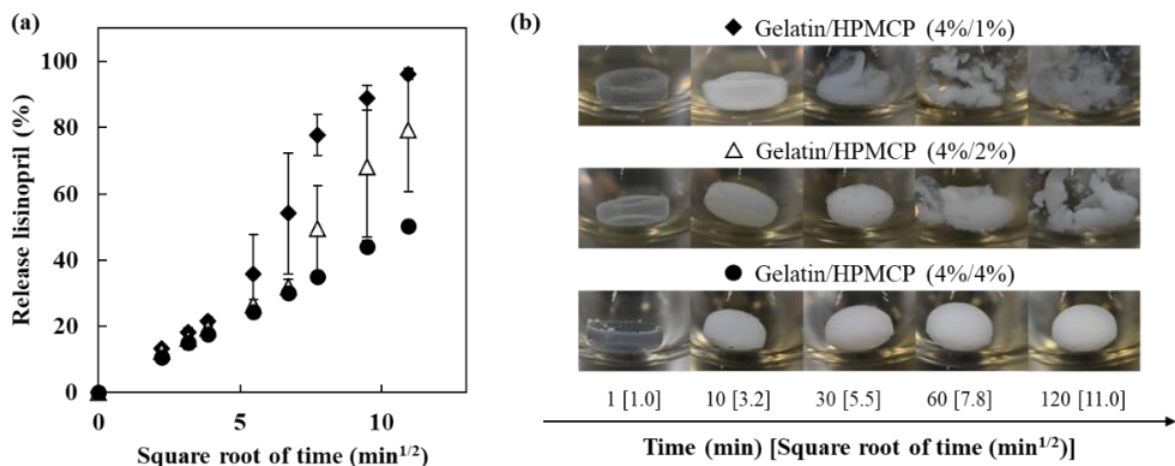


Figure 3-2 (a) Release ratio of lisinopril from Gelatin/HPMCP gels at pH 1.2 plotted against the square root of time. ◆, Gelatin/HPMCP (4.0%/1.0%); △, Gelatin/HPMCP (4.0%/2.0%); ●, Gelatin/HPMCP (4.0%/4.0%). (b) Temporal changes in the observed appearance of the Gelatin/HPMCP (4.0%/1.0%, 4.0%/2.0%, and 4.0%/4.0%) formulations. (n = 3)

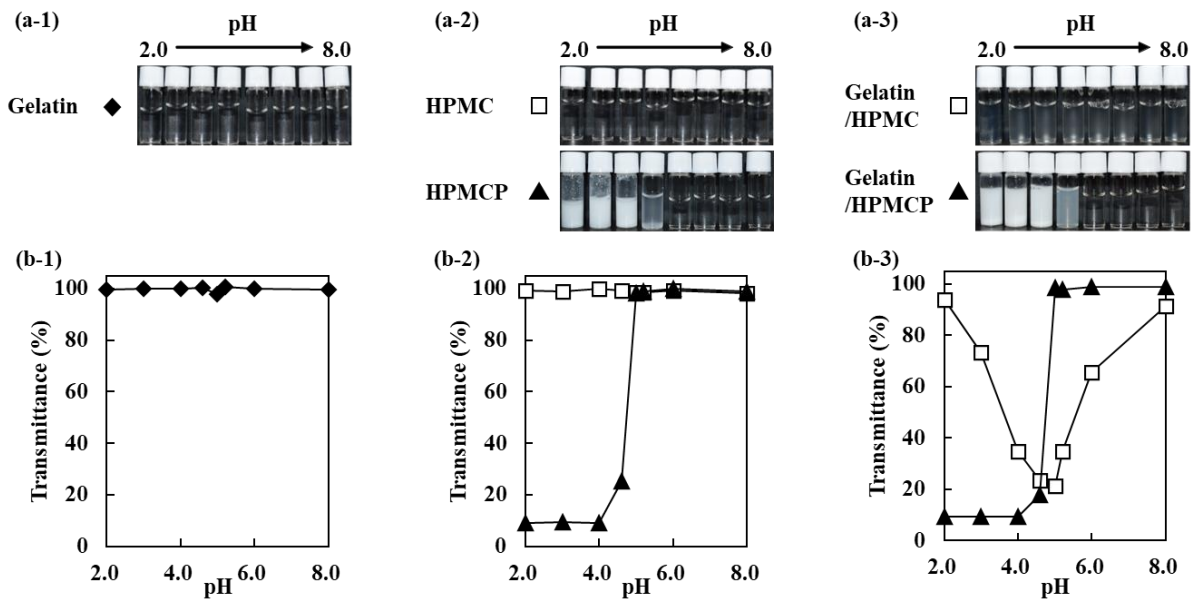


Figure 3-3 (a) Appearance of the sample solutions in buffers with different values of pH. (a-1) Gelatin, (a-2) HPMC and HPMCP, and (a-3) Gelatin/HPMC and Gelatin/HPMCP. (b) Transmittance (%) at 660 nm of (b-1) Gelatin (◆), (b-2) HPMC (□) and HPMCP (▲), and (b-3) Gelatin/HPMC (□) and Gelatin/HPMCP (▲). (n = 3)

3.2.3 pH 変化が Gelatin/HPMCP の粘弾性特性に及ぼす影響

Figure 3-4 に、異なる pH (pH 4.6, 5.2, 6.0)における Gelatin (4%), HPMC (4%), HPMCP (4%), Gelatin/HPMC (4%/4%), Gelatin/HPMCP (4%/4%)の貯蔵弾性率 (G')と損失弾性率 (G'')の温度依存性を示す。Gelatin [**Figure 3-4 (a)**]では、すべての pH 値において、 $5^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ の範囲で G' が G'' を大きく上回った。温度上昇に伴い両弾性率は減少し、 26°C 付近で G' は G'' と交差した。交差後は、いずれも低い弾性率を示した。昇温過程において両弾性率が交差する温度はゲルからゾルへ転移する温度となる⁵³。ゲル化温度以下で Gelatin は、静電相互作用または分子間水素結合により三重螺旋構造となり、ゲルネットワークを形成する⁹⁶。加熱することで Gelatin 試料の G' が G'' を下回ったため、Gelatin はランダムコイル状に変化し、 30°C 以上でゾル状態にあることが示された⁵⁴。

HPMC も Gelatin と同様、いずれの pH でも類似した挙動を示した [Figure 3-4 (b-1)]. 5°C~40°C では G'' が G' よりも優位であった. 40°C 付近で両弾性率が増加し G' が G'' を上回り, 75°C まで G' は G'' よりも優位にあった. 温度上昇により HPMC の水和構造が破壊され, HPMC 分子同士は凝集することが報告されている^{97,98}. 40°C 以上で G' が優位であったと考えられた. Gelatin/HPMC 混合系の粘弾性挙動は, Gelatin 単独 [Figure 3-4 (a)] および HPMC 単独 [Figure 3-4 (b-1)] のそれぞれの挙動を重ねたような振る舞いを示した [Figure 3-4 (b-2)]. この挙動は, 相分離により Gelatin 相および HPMC 相が形成され, 26°C 付近での Gelatin のゲル-ゾル転移, 続いて 40°C 付近での HPMC の凝集に起因すると考えられた.

HPMCP の粘弾性は, pH に依存した挙動であった [Figure 3-4 (c-1)]. pH 6.0 および pH 5.2 の G'' は G' よりも優位であり, HPMCP が pH 6.0 では 70 °C まで, pH 5.2 では 63°C まで溶解した状態にあった⁹⁹. 一方で pH 4.6 では, 測定された全温度範囲において G' が G'' よりも優位であった. この結果は, Figure 3-3 で示すように pH 4.6 での HPMCP の析出が要因であり, HPMCP は弾性 (G') に支配された物性であることが明らかとなった. また pH 6.0, 5.2, 4.6 の HPMCP の G' の値は, それぞれ約 70°C, 63°C, 54°C で急激に増加した. HPMCP の基本骨格が HPMC と同じであることから, HPMC と同様に相分離に起因すると考えられる¹⁰⁰. Gelatin/HPMCP 混合系の粘弾性挙動を Figure 3-4 (c-2) に示す. pH 5.2 および pH 6.0 における Gelatin/HPMCP は, 26°C 以下では Gelatin 単独と同様 G' が優位であったが, 37°C 付近では HPMCP 単独と同様 G'' が優位であった. つまり Gelatin/HPMC と同様に, 同 pH における各ポリマーを重ねた粘弾性挙動であった. 一方で pH 4.6 の Gelatin/HPMCP は, HPMCP の析出により全温度範囲で G' が G'' を上回った. とくに体温近傍の 37°C では, HPMCP 単独試料および Gelatin 単独試料と比べ両弾性率ともに異なる値を示した. 多糖類やタンパク質を用いたポリマーブレンドにおいて, ポリマー同士の絡み合いにより各ポリマー成分単独とは異なる粘弾性挙動を示すことが報告されている^{48,50}. よって, HPMCP は

Gelatin と会合する可能性が示唆され、観測された凝集体が酸性条件下での薬物放出の遅延を誘発するものと考えられた。

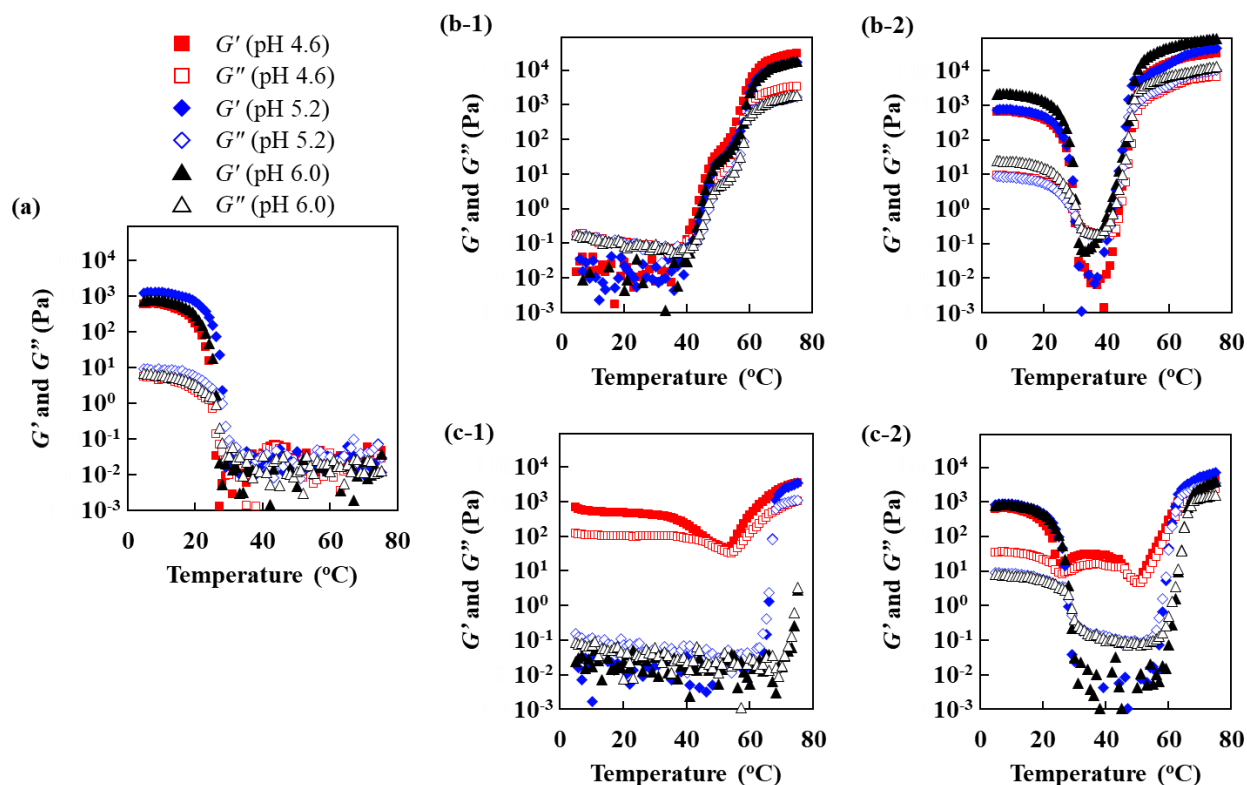


Figure 3-4 Plots of the storage modulus (G') and the loss modulus (G'') of the sample solutions as functions of temperature. (a) Gelatin (4%). (b-1) HPMC (4%) and (b-2) Gelatin/HPMC (4%/4%). (c-1) HPMCP (4%) and (c-2) Gelatin/HPMCP (4%/4%). ■, G' (pH 4.6); □, G'' (pH 4.6); ◆, G' (pH 5.2); ◇, G'' (pH 5.2); ▲, G' (pH 6.0); △, G'' (pH 6.0).

3.2.4 pH 変化が Gelatin/HPMCP のゼータ電位に及ぼす影響

Gelatin/HPMCP 間での相互作用を評価するために、溶液中ゼータ電位を測定した。Figure 3-5 に pH 2.0~8.0 における Gelatin, HPMCP および Gelatin/HPMCP 混合系のゼータ電位を示す。Gelatin のゼータ電位は、pH を増加すると pH 5.0 付近で正から負へと変化した。これは、pH 5.0 以上ではカルボキシ基による負の電荷を帯び、pH 5.0 以下ではアミノ基による

正の電荷を帯びていることが要因として考えられた¹⁰¹。HPMCP のゼータ電位は pH 2.0 および pH 4.0 でゼロに近かったが、pH 5.0, 6.0, 8.0 では負の値を示した。HPMCP はアニオン性ポリマーであるため、分子形ならゼロに近いゼータ電位を示すのに対し、イオン形なら負のゼータ電位を示すためであると推察した⁴⁶。Gelatin/HPMCP 混合系のゼータ電位は、Gelatin の等電点 (約 4.9~5.0) および HPMCP の pKa (約 4.8) を超える pH 5.0 で負の値を示した。これは、Gelatin のカルボキシル基および HPMCP のフタル酸基が有する負電荷によるものと考えられた。一方 pH 4.0 以下では、Gelatin 単独よりも小さい値を示した。これまでにアニオン性 HPMCP のフタル酸がカチオン性 Chitosan のアミノ基と静電的相互作用することが報告されている¹⁰²。そのため、Gelatin のアミノ基と HPMCP のフタル酸基で静電相互作用し、ゼータ電位が低下したと考えられた。

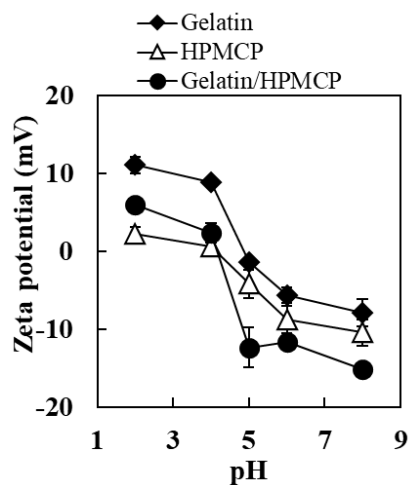


Figure 3-5 Zeta potential values for Gelatin (◆), HPMCP (△), and Gelatin/HPMCP (●) at pH 2.0~8.0. (n = 5)

3.2.5 pH 変化が Gelatin/HPMCP 粒子サイズに及ぼす影響

Figure 3-6 に、pH 4.6~6.0 における各試料 (Gelatin, HPMCP, Gelatin/HPMCP) の時間相関関数と粒径分布を示す^{103,104}。Gelatin の時間相関関数は pH に依らずほとんど変化しなかったのに対し、HPMCP および Gelatin/HPMCP 混合系では、pH 4.6 でのみ緩和時間が遅延した。

この結果は、HPMCP および Gelatin/HPMCP 混合系で、粒子が生成したことを示している。続いて、Stokes-Einstein 式 (Eq. 7)を用いて各試料の粒径分布を算出した。Gelatin 溶液の粒径分布は二峰性分布を示しており、それぞれのピークは分子分散 (fast mode)及びクラスターの並進拡散 (slow mode)に対応している¹⁰⁵。HPMCP および Gelatin/HPMCP の粒径分布も、pH 4.8 以上では R_h が 10 nm 程度 (●)および 100 nm 程度(○)の二峰性分布を示した。一方で、pH 4.6 では両試料とも $R_h = 100$ nm 程度に単一ピークを示すのみであった。よって、低 pH によって HPMCP 分子が凝集したことが示唆された。

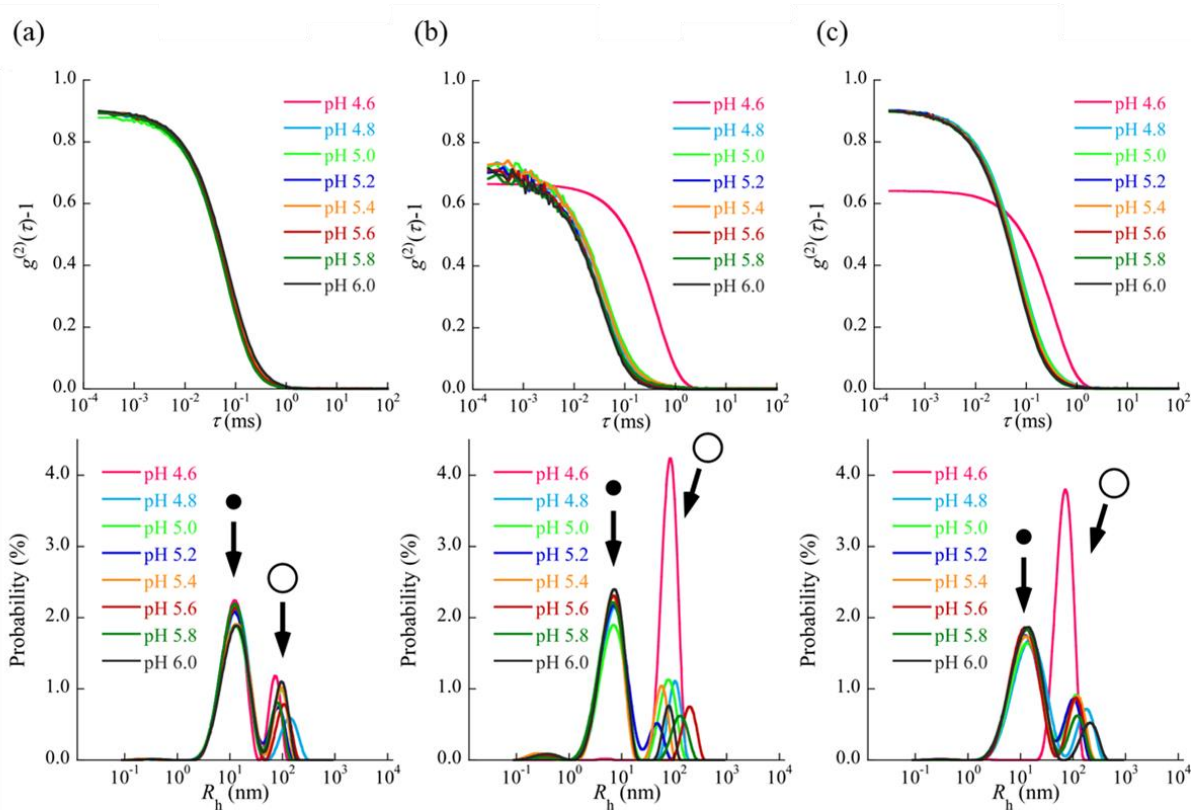


Figure 3-6 The pH dependences of the ICFs, $g^{(2)}(\tau)-1$ (upper panels) and the size-distribution functions (lower panels). (a) Gelatin (0.1%), (b) HPMCP (0.1%/0.1%), and (c) Gelatin/HPMCP (0.1%/0.1%). The arrows indicate bimodal distributions that contain both small particles (●) and large ones (○).

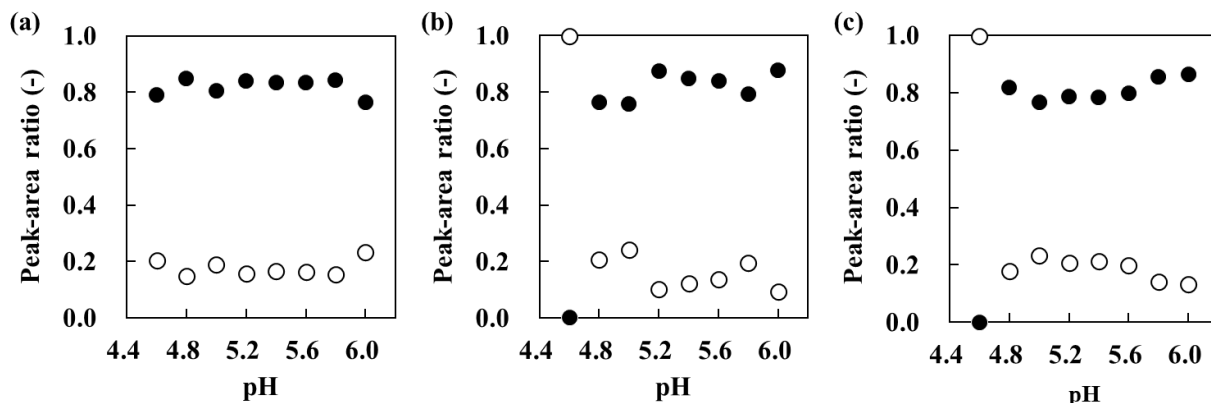


Figure 3-7 Peak-area ratios of small particles (●) and large ones (○) for (a) Gelatin (0.1%), (b) HPMCP (0.1%), and (c) Gelatin/HPMCP (0.1%/0.1%) at pH 4.6~6.0.

Figure 3-7 に、**Figure 3-6** で得られた小粒子 (●)と大粒子 (○)の面積比 (%)を示す。pH 4.6~6.0 の範囲における Gelatin の小粒子と大粒子のピーク面積比は殆ど変化しなかったのに対し、HPMCP 及び Gelatin/HPMCP のピーク面積比は pH 低下により変化し、どちらの試料も大粒子の割合が増大する傾向にあった。特に pH 4.8 から pH 4.6 かけて急激に増大し、HPMCP の凝集が生じたことを示している。

3.3 結論

Gelatin/HPMCP 混合系の物性に及ぼす環境 pH および温度の影響を、透過率、粘弾性、ゼータ電位、流体力学的サイズ測定により評価した。透過率分析では、HPMCP および Gelatin/HPMCP 混合系は、pH が低いほど白濁した。この白濁は、pH 低下に伴い HPMCP が凝集したためと考えられた。低 pH の Gelatin/HPMCP 混合系は弾性が優位であり、ゼータ電位の測定結果から、Gelatin-HPMCP 間で相互作用していることが示唆された。DLS の測定結果から、pH 4.8 以下では HPMCP 分子が急速に凝集していることが示された。このような HPMCP の凝集は、物理的な障壁となる Gelatin/HPMCP のマトリックス構造を形成し、pH 1.2 での薬物放出を抑制していることが示唆された。

総括

本研究では、Gelatin/腸溶性ポリマー混合系による pH 応答性の薬物放出能を有する経口ゼリー剤の設計に関して 3 章に亘って述べた。

第 1 章では、ゲル化剤として Gelatin, 腸溶性ポリマーとして Hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP), Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS), Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (Eudragit[®] L100-55; Eud-L)を用いて、pH 応答の薬物放出特性を有する経口ゼリー剤の処方設計を行った。Gelatin/HPMCP ゼリー剤, Gelatin/HPMCAS ゼリー剤, Gelatin/Eud-L ゼリー剤は、pH 6.8 で速やかな薬物放出を示したのに対し、pH 1.2 では薬物放出を抑制した。酸性環境下での薬物放出を顕著に抑制した HPMCP の混合は、Gelatin ゼリー剤のテクスチャ特性に影響を及ぼした。また Gelatin/HPMCP 混合ゼリー剤に対し、分子量が異なる 3 種の Fluorescein isothiocyanate (FITC)-labeled dextran を用いた放出試験では、いずれの FITC-Dextran 放出率は試験時間の平方根に比例し、FITC-Dextran の分子量増大に伴い放出速度が低下した。よって、Gelatin/HPMCP 混合ゼリー剤は酸性環境下でマトリックス構造を形成していることが示唆された。

第 2 章では、腸溶性ポリマーの混合が Gelatin ゼリー剤のゲル特性 (透過率や破断特性, 粘弾特性)に及ぼす影響を評価した。Gelatin/HPMCAS ゼリー剤は相分離により透過率, 破断応力が低下したのに対し、Gelatin/HPMCP ゼリー剤および Gelatin/Eud-L ゼリー剤は Gelatin 単独ゼリー剤と同様の透過率を示すと同時に、破断応力は増大した。そのため HPMCP および Eud-L は、Gelatin ゲルネットワーク構造中に分散し、絡まり合っていることが示唆された。これらゼリー剤の pH 1.2 での薬物放出性を評価したところ、Gelatin/Eud-L ゼリー剤よりも Gelatin/HPMCP ゼリー剤のほうが顕著に薬物放出を抑制した。この理由

として、前者に比べ後者のゼリー剤の歪み掃引試験における破断歪みが優位に高かったことが要因として推察された。Gelatin/HPMCP ゼリー剤に関して pH 1.0~6.0 で薬物放出試験を行い 4 つの薬物放出モデルを適応したところ、Korsmeyer-Peppas model における拡散指数の解析から、pH 2.0 以下では薬物の拡散が律速過程にあることが推察された。

第 3 章では、pH 変化および温度変化が Gelatin/HPMCP 混合系の構造に及ぼす影響について、透過率や粘弾特性などの測定により評価した。Gelatin/HPMCP 混合系は pH 5.0 以上では高い透過率を示したが、pH 4.6 以下では白濁し透過率は 20%以下まで減少した。これは、pH 低下に伴う HPMCP の凝集が要因として考えられた。昇温過程における pH 4.6 の Gelatin/HPMCP 混合系のレオロジー特性は、体温近傍で貯蔵弾性率が損失弾性率を上回ったことから、酸性環境下で固体様の会合体を形成していることが示唆された。さらにゼータ電位の測定より Gelatin-HPMCP 間で相互作用していることが示唆され、動的光散乱法により pH 4.8 以上では溶解していた HPMCP が、pH 4.6 以下で凝集していることが示された。以上より酸性環境下での HPMCP の凝集が、物理的な障壁となる Gelatin/HPMCP のマトリックス構造を形成し、pH 1.2 での薬物放出の抑制を誘発している可能性が示唆された。

人口の高齢化は、先進地域だけでなく開発途上地域においても急速に進展すると見込まれ、易服用性製剤の需要は今後ますます高まると予想される。本検討では、Gelatin と腸溶性ポリマーを混合することで、服用性だけでなく薬物放出性を考慮した経口ゼリー剤の設計に成功した。得られた知見は、経口ゼリー剤の応用範囲の拡大に繋がることが期待され、医薬品製剤の処方設計の一助になることを願う。

実験の部

第 1 章の実験

1-1. 実験試料

ゼリー剤からの薬物放出特性を評価するモデル薬物として、Acetaminophen および Fluorescein isothiocyanate labeled-dextran (FITC-dextran)を用いた。ゲル化剤として Gelatin を用いた。腸溶性高分子化合物として、Hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP), Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS)および Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (Eudragit[®] L100-55; Eud-L)を用いた。各添加剤の物性を以下に示す。その他の試薬は特級グレードを用いた。

1-2. 実験試料の特性

Acetaminophen

Acetaminophen は非常に汎用性が高く、小児から高齢者まで幅広く用いられる解熱鎮痛薬である。消化管、腎機能、血小板機能に対する影響は少ないと考えられ、これらの障害で NSAIDs の使用が困難なケースにおいても用いることができる。欧米およびアジアの一部では、がん疼痛に対して使用される。分子式は $C_8H_9NO_2$ 、分子量は 151.16 であり、水への溶解度は 15.8 mg/mL である。和光純薬工業株式会社より購入したものを使用した。

Fluorescein isothiocyanate labeled dextran (FITC-dextran)

FITC-dextran は、デキストランに蛍光物質である FITC を付与した化合物である。本検討では、ナカライテスク株式会社より分子量が 4,000 (FD-4), 20,000 (FD-20), 150,000 (FD-150) のもの購入し、使用した。

Gelatin

Gelatin は豚や牛の皮、骨などに含まれるコラーゲン繊維から抽出される可溶性のタンパク質である。離水が少なく、弾力性のある柔らかい熱可逆性ゲルを形成する。その安全性の高さから、医薬品から食品まで幅広い業界で使用される。分子量は 100,000~1,000,000 で、ユニテックフーズ株式会社から提供いただいた Rousselot 250LB (Type B) を使用した。

Hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP)

Hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP) は、化学構造的には水溶性高分子化合物である HPMC に無水フタル酸を反応させ腸溶性を導入したもので、腸溶性コーティングに用いられる。導入されるカルボキシベンゾイル基が酸性で解離せず、それ自身が疎水性で耐酸性を示すのに対し、弱酸性から中性領域ではカルボキシベンゾイル基が解離することで溶解する。分子量は 84,000 で、信越化学株式会社からご提供いただいたものを使用した。

Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS)

Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS) は、HPMC をベースにアセチル基およびスクシニル基を導入したもので、腸溶性コーティング基剤として用いられる。スクシニル基の親水性により水と高い親和性を示す。固体分散体のキャリアとして使用されることもある。分子量は 18,000 であり、信越化学株式会社からご提供いただいた。

Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (Eudragit® L100-55; Eud-L)

Eud-L はメタクリル酸-アクリル酸エチル共重合体であり、pH 5.5 以上で溶解する性質を示すため腸溶性コーティング剤として用いられる。分子量は 125,000 であり、本検討では BASF ジャパン株式会社からご提供いただいたものを使用した。

1-3. 調製方法，試験方法ならびに評価方法

1-3-1. 経口ゼリー剤の調製

経口ゼリー剤 [Gelatin (3.0%, 4.0%, 5.0%), Gelatin/HPMCP (3.0%/1.0%, 3.0%/2.5%, 3.0%/4.0%, 4.0%/1.0%, 4.0%/2.5%, 4.0%/4.0%, 5.0%/1.0%, 5.0%/2.5%, 5.0%/4.0%), Gelatin/HPMCAS (5.0%/1.0%, 5.0%/2.5%, 5.0%/4.0%), Gelatin/Eud-L (5.0%/4.0%)] を調製した。まず NaH_2PO_4 と Na_2HPO_4 を用いてリン酸緩衝液 (100 mM, pH 8.0) を調製し、各種ポリマー (HPMCP, HPMCAS, Eud-L) を溶解した。その後、モデル化合物である Acetaminophen あるいは FITC-Dextran を溶解した。この溶液に Gelatin を加え、 $65^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ で 15 分間加熱した。得られた溶液をカップに注入し、 $5^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ で 18 時間保存することで実験試料となるゼリー剤を得た。モデル化合物を含まないゼリー剤も同様の手順により調製した。

1-3-2. 経口ゼリー剤における薬物放出特性の試験方法

薬物の放出試験は、溶出試験器 NTR-8000AC (Toyama Sangyo 製) を用いて日本薬局方第 17 改正の溶出試験パドル法に基づき実施した。実験試料として、1-3-1 により調製したゼリー剤 (Acetaminophen 量として 10 mg) を用い、溶出試験第一液および第二液 900 mL を用いた。水温 $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、パドル攪拌速度 50 rpm の条件下、所定の時間に試験液を採取し、 $0.22 \mu\text{m}$ の Polytetrafluoroethylene (PTFE) フィルターを用いて濾過した。得られた試料中に含まれる薬物濃度を High-performance liquid chromatography (HPLC) により定量した。

Acetaminophen の定量条件は、以下の Table に記す。

Acetaminophen	
Detector	UV
Wavelength	235 nm
Column	Intersil [®] ODS-3 (4.6 × 150 mm)
Column temperature	40 °C
Injection volume	10 µL
Mobile phase	Acetonitrile/0.1% phosphoric acid (20/80, v/v)
Flow rate	1.0 mL/min

1-3-3. 経口ゼリー剤における FITC-Dextran 放出特性の試験方法

FITC-Dextran 4,000, 20,000, および 150,000 の放出試験は、溶出試験器 NTR-8000AC (Toyama Sangyo 製)を用いて日本薬局方第 17 改正の溶出試験パドル法に基づき実施した。実験試料として、1-3-2 により調製したゼリー剤 (FITC-Dextran 量として 5 mg)を用いた。試験液には溶出試験第一液 900 mL を用いた。水温 37°C ± 0.5°C, パドル攪拌速度 50 rpm の条件下、所定の時間に試験液を採取し、0.22 µm の PTFE フィルターを用いて濾過した。得られた試料中に含まれる FITC-Dextran 濃度を蛍光分光光度計により定量した。励起波長および蛍光波長は、440 nm および 520 nm とした。

1-3-4. 経口ゼリー剤のテクスチャ測定方法

調製したゼリー剤のテクスチャ特性は、Texture analyzer EZtest-500N (Shimadzu 製)を用いて Texture profile analysis (TPA)により評価した。ゲル試料は直径 40 mm, 高さ 15 mm の容器に充填し、直径 20 mm のアクリル製プランジャーにより、試料高さの 2/3 まで速度 10 mm/sec で 2 回圧縮した。1 回目の圧縮時における最大応力 (N/m²)を硬度、1 回目圧縮後の

引張過程における負のピーク面積 (J/m^3)を付着性, 1回目と2回目の圧縮ピーク面積比 (-)を凝集性とし, 得られたテクスチャプロファイルからそれぞれ算出した.

1-3-5. 薬物放出挙動における Higuchi model の適応

Gelatin/HPMCP ゼリー剤からの FITC-Dextran の放出挙動を解明するため, 下記に示す Higuchi model を用いた.

$$\text{Higuchi model: } M_t / M_\infty = k_h \times t^{1/2} \quad (\text{Equation 1})$$

M_t / M_∞ は各サンプリング時間 t での薬物放出率を, k_h は Higuchi モデルの放出速度定数を示す.

1-3-6. pH シフトの薬物放出試験方法

Gelatin/HPMCP ゼリー剤からの Acetaminophen および FITC-dextran 150 の pH シフトによる放出試験は, 溶出試験器 NTR-8000AC (Toyama Sangyo 製)を用いて試験液 pH を 1.2 から 6.8 にシフトさせて実施した. 1-3-2 と同様の装置を用いて, 水温 $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$, パドル攪拌速度 50 rpm で行った. まず Acetaminophen または FITC-dextran 150 を含む Gelatin/HPMCP ゼリー剤を 450 mL の pH 1.2 緩衝液に投入し, 2 時間インキュベートした. 続いて, 50 mM の $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (450 mL)を混合することにより, pH 6.8 ± 0.1 に調整した. サンプリングは, pH 1.2 では 15, 30, 45, 60, 120 分後に, pH 6.8 では 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 分後に行い, 得られた試験液を $0.22 \mu\text{m}$ の PTFE フィルターでろ過した. 各サンプリング後, 同量の新鮮な緩衝液を加え, 初期の体積を維持した. 2.3.1 および 2.3.2 で述べた定量方法により, 放出された Acetaminophen および FITC-dextran 150 を定量した.

第 2 章の実験

2-1. 実験試料

経口ゼリー剤からの薬物放出特性を評価するモデル薬物として Nizatidine を用いた。ゲル化剤として Gelatin を用いた。腸溶性高分子化合物として, Hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP), Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS) および Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (Eudragit[®] L100-55; Eud-L)を用いた。また水溶性高分子化合物として Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)を用いた。各添加剤の物性を以下に示す。その他の試薬は特級グレードを用いた。

2-2. 実験試料の特性

Gelatin

1-2 と同様のものを使用した。

Hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP)

1-2 と同様のものを使用した。

Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS)

1-2 と同様のものを使用した。

Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (Eudragit[®] L100-55; Eud-L)

1-2 と同様のものを使用した。

Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)

Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)は、非イオン性の水溶性セルロースエステルである。水溶液は高い界面活性作用を示し、乳化安定剤、増粘剤として用いられる。白色または帯黄白色の繊維状粉末または粒である。本検討では、信越化学株式会社からご提供いただいた TC-5[®] (分子量: 22,000)を使用した。

Nizatidine

Nizatidine は、胃粘膜壁細胞のヒスタミン H₂ 受容体を選択的に遮断し、強力な胃酸分泌抑制作用を示す。本医薬品は白色～微黄白色の結晶性の粉末で、特有のにおいをもつ。分子式は C₁₂H₂₁N₅O₂S₂、分子量は 331.46 であり、水への溶解度は 17.3 mg/mL である。本検討では、ナカライテスク株式会社より購入したものを使用した。

2-3 調製方法，試験方法ならびに評価方法

2-3-1. 経口ゼリー剤の調製方法

以下に示す手順に従い、経口ゼリー剤 [Gelatin (4%), Gelatin/HPMC, Gelatin/HPMCAS, Gelatin/HPMCP, Gelatin/Eud-L (4%/1%, 4%/2%, 4%/4%)] を調製した。まず NaH₂PO₄ と Na₂HPO₄ を用いてリン酸緩衝液 (100 mM, pH 8.0) を調製し、各種ポリマー (HPMC, HPMCAS, HPMCP, Eud-L) を溶解した。25°C ± 1°C で 4 時間攪拌し、モデル薬物である Nizatidine を溶解したのちに Gelatin を加え、65°C ± 1°C で 15 分間加熱した。その後、1.0-M HCl と 1.0-M NaOH を用いて pH を 5.5 ± 0.1 に調整した。得られた溶液をカップに注入

し、 $5^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ で 18 時間保存することで実験試料となるゼリー剤を得た。モデル薬物を含まないゼリー剤も同様の手順により調製した。

2-3-2. 粘弾特性の試験方法

試料のレオロジー特性は、Modular compact rheometer MCR 302 (Anton Paar GmbH 製)を用い、時間および歪みに対する貯蔵弾性率 (G')および損失弾性率 (G'')を測定することで評価した。 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ で 30 分間予熱した試料 667 μL を、 40°C に予熱した下側のプレート (直径 40 mm)に載せ、ギャップを 0.103 mm に調整後、サンプル温度を 2 分間で 15°C まで冷却した。トラップを使用して、データ取得時にサンプルを囲み、水分の損失を最小限に抑えた。時間および歪み掃引試験は、以下の手順で行った。振動時間掃引試験は、一定の温度 ($15^{\circ}\text{C} \pm 0.1^{\circ}\text{C}$)、一定の歪み (1%)、一定の周波数 (1 Hz, 6.28 rad/s)の条件下で行った。振動歪み掃引試験は、 $15^{\circ}\text{C} \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ で 1800 秒冷却した後、一定の温度 ($15^{\circ}\text{C} \pm 0.1^{\circ}\text{C}$)、周波数 (1 Hz, 6.28 rad/s)の条件下で、0.1%から 1000.0%までの歪みを与え測定した。

2-3-3. 破断特性評価の試験方法

試料の応力-ひずみ曲線は、Texture analyzer EZtest-500N (Shimadzu 製)を用いて測定した。各溶液 10 mL をカップに採取し、 5°C で 18 時間冷却保存し、直径 28.0 mm、高さ 14.0 mm のゼリー剤を得た。分析用プローブ (直径 118.0 mm)を 1.0 mm/sec の速度で試料高さの 90% まで試料を圧縮した。各試料の破断応力ならびに破断歪みは、応力-歪み曲線において急激な低下を示した点とした。

2-3-4. 透過率の測定方法

試料の透過率は、Ultraviolet-visible-light spectrophotometer U-2900 (Hitachi 製)を用いて、セル長さ 10 mm, 波長 660 nm の条件下, 下記に示す式を用いて各試料の透過率を算出した。

$$\text{Transmittance (\%)} = \frac{\left(\frac{I}{I_0}\right)_{\text{sample}}}{\left(\frac{I}{I_0}\right)_{\text{blank}}} \times 100 \quad \text{(Equation 2)}$$

ここで I は透過光の強度を, I_0 は入射光の強度を示す。

2-3-5. 各種ゼリー剤における薬物放出特性の試験方法

1-3-2 溶出試験方法を参照。なお, Nizatidine 含量として 75 mg, 試験液 (900 mL) は, 溶出試験第一液, 第二液ならびにリン酸緩衝液 (100 mM, pH 1.0~6.0) で実施した。HPLC を用いた Nizatidine の定量条件を下記の Table に記す。

Nizatidine	
Detector	UV
Wavelength	324 nm
Column	Intersil® ODS-3 (4.6 × 150 mm)
Column temperature	40 °C
Injection volume	10 µL
Mobile phase	Acetonitrile/0.1% phosphoric acid (40/60, v/v)
Flow rate	1.0 mL/min

2-3-6. 薬物放出試験におけるゼリー剤の質量変化の測定方法

薬物放出試験時のゼリー剤の質量変化の評価は, 溶出試験器 NTR-8000AC (Toyama Sangyo 製)を用いて実施した。溶出試験第一液 900 mL を用いて, 水温 37°C ± 0.5°C, パドル攪拌速度 50 rpm の条件下, 所定の時間に製剤を採取した。その後, 濾紙を用いて試料表面の水分を取り除いて質量を測定し, 試験前の質量との比を算出した。

$$Q(\%) = \frac{W_t}{W_0} \times 100 \quad \text{(Equation 3)}$$

ここで W_t はサンプリングした試料の質量を、 W_0 は初期の試料の質量を表す。

2-3-7. 薬物放出動力学の評価方法

Gelatin/HPMCP 混合ゼリー剤からの薬物放出挙動を解明するため、4 つの放出モデル (Zero-order model, First-order model, Higuchi model, Korsmeyer-Peppas model) を用いた。

$$\text{Zero-order model: } M_t / M_\infty = k_0 \times t \quad \text{(Equation 4)}$$

M_t / M_∞ は各サンプリング時間 t での薬物放出率を、 k_0 はゼロ次放出速度定数を示す。

$$\text{First-order model: } \ln(M_t / M_\infty) = 1 - \exp(k_1 \times t) \quad \text{(Equation 5)}$$

k_1 は一次放出速度定数を示す。

$$\text{Korsmeyer-Peppas model: } M_t / M_\infty = k_{kp} \times t^n \quad \text{(Equation 6)}$$

k_{kp} は Korsmeyer-Peppas モデルの放出速度定数を、 n は拡散指数を示す。

Higuchi model は、1-3-5 (Eq. 1) を参照。

第3章の実験

3-1. 使用物質

経口ゼリー剤からの薬物放出特性を評価するモデル薬物として、Lisinopril dihydrate を用いた。ゲル化剤として Gelatin を用いた。腸溶性高分子化合物として、Hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP)を用いた。また水溶性高分子化合物として Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)を用いた。各添加剤の物性を以下に示す。その他の試薬は特級グレードを用いた。

3-2. 使用物質の特性

Gelatin

1-2 と同様のものを使用した。

Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)

2-2 と同様のものを使用した。

Hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP)

1-2 と同様のものを使用した。

Lisinopril dihydrate

Lisinopril dihydrate はアンジオテンシン変換酵素阻害薬で、高血圧症、慢性心不全に用いられる。分子式は $C_{21}H_{31}N_3O_5 \cdot 2H_2O$ 、分子量は 441.52 である。水への溶解度は 58.8 mg/mL であり、大原薬品株式会社よりご提供していただいたものを使用した。

3-3. 調製方法，試験方法ならびに評価方法

3-3-1. Gelatin/polymer 混合ゼリー剤の調製方法

2-3-1 Gelatin/腸溶性ポリマー混合ゼリー剤の調製方法を参照．なお，モデル薬物として Lisinopril dihydrate を用いて，ゼリー剤中の薬物含量は 10 mg とした．HPLC を用いた Lisinopril の定量条件を下記に記す．

Lisinopril hydrate	
Detector	UV
Wavelength	210 nm
Column	Intersil [®] ODS-3 (4.6 × 150 mm)
Column temperature	40 °C
Injection volume	10 μL
Mobile phase	Methanol/0.1% phosphoric acid (30/70, v/v)
Flow rate	1.0 mL/min

3-3-3. ゼリー剤における薬物放出特性の試験方法

1-3-2 溶出試験方法を参照．なお，ゼリー剤中の Lisinopril dihydrate 含量として 10 mg，試験液 (900 mL)は，溶出試験第一液ならびに第二液で実施した．

3-3-4. 透過率の測定方法

2-3-4 透過率の測定方法を参照．なお，試料の pH は 2.0~8.0 に調整し，予め 40°C で 30 分加熱した後に透過率を測定した．

3-3-5. 粘弾性の測定方法

試料のレオロジー特性は，Modular compact rheometer MCR 302 (Anton Paar GmbH 製)を用い，温度変化に対する貯蔵弾性率 (G')および損失弾性率 (G'')を測定することで評価した．

40°C ± 2°C で 30 分間予熱した試料 667 μL を，40°C に予熱した下側のプレート (直径 40 mm)に載せ，ギャップを 0.103 mm に調整後，サンプル温度を 5°C まで 5 分間かけて冷却した．トラップを使用して，データ取得時にサンプルを囲み，水分の損失を最小限に抑えた．歪み 1%，周波数 1 Hz で振動を与え，5°C~75°Cまで 2°C/min で昇温し測定を行った．

3-3-6. ゼータ電位の測定方法

試料のゼータ電位は，Zetasizer ELS-Z (Otsuka Electronics 製)を用いて測定した．実験試料は，Gelatin (0.5%)，HPMCP (0.5%)，Gelatin/HPMCP (0.5%/0.5%)とし，pH 2.0~8.0 に調整後 10,000 g で 10 分間遠心分離し，得られた上澄みをセルに注入し，40°C ± 2°C で測定した．

3-3-7. 粒子サイズの測定方法

動的光散乱法による粒子サイズ測定は，SLS/DLS 5000 spectrometer ALV (Langen 製)を用いて行った．実験試料は Gelatin (0.1%)，HPMCP (0.1%)，Gelatin/HPMCP (0.1%/0.1%)とし，pH 4.6~6.0 とした．各サンプル溶液を 0.45 μm の PTFE フィルターでろ過した後，直径 10 mm の石英試験管に充填した．測定温度は 37°C ± 1°C，入射光は He-Ne レーザー (λ = 632.8 nm)，散乱角は 90° とした．逆ラプラス変換プログラム CONTIN 法を用いて，測定された時間強度相関関数 (Intensity correlation functions; ICF) $g^{(2)}(\tau)$ から，減衰時間分布関数 $G(\Gamma^{-1})$ を求めた．下記に示す Stokes-Einstein 式によって，粒子の流体力学的サイズ R_h を導いた．

$$R_h = \frac{kTq^2}{6\pi\eta\Gamma} \quad \text{(Equation 7)}$$

ここで， k はボルツマン定数， T は絶対温度， η は溶媒の粘度， q は散乱ベクトルの大きさを表す．

論文目録

本論文は下記の如く、既に公表された論文を総括したものである。

1. **Nogami, S.**; Uchiyama, H.; Kadota, K.; Tozuka, Y. Design of a pH-Responsive oral gel formulation based on the matrix systems of gelatin/hydroxypropyl methylcellulose phthalate for controlled drug release. *Int. J. Pharm.* 2021, 592 (November 2020), 120047.
2. **Nogami, S.**; Kadota, K.; Uchiyama, H.; Arima-Osonoi, H.; Iwase, H.; Tominaga, T.; Yamada, T.; Takata, S.; Shibayama, M.; Tozuka, Y. Structural changes in pH-responsive gelatin/hydroxypropyl methylcellulose phthalate blends aimed at drug-release systems. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021, 190 (September), 989–998.

謝辞

本研究を遂行し学位論文としてまとめるにあたり，多くの方々に御支援ならびに御指導頂きました．ここに深く感謝の意を示します．

始めに，研究活動全般にわたり，厳しくも親心を感じる温かいご指導と激励を賜りました大阪医科薬科大学薬学部 製剤設計学研究室 戸塚裕一教授に甚大なる謝意を表します．戸塚先生には，基礎的な知識から実験手法，解釈，さらには論文作成に至るまで研究に関するあらゆることを教えていただきました．私が学位取得に至ったのは指導教官である戸塚先生のお力添えの賜物です．本当にありがとうございました．

本論文の主査を務めていただいた大阪医科薬科大学薬学部 薬剤学研究室 永井純也教授に心より感謝を申し上げます．永井先生には，本論文への指摘のみならず研究の楽しみ方から社会人としての心構えをご教示いただきました．

終始温かいご指導と激励を賜り，辛抱強く見守ってくださいました大阪医科薬科大学薬学部 製剤設計学研究室 門田和紀准教授に心より御礼を申し上げます．門田先生には，研究に関する困難克服のための向き合い方や方針，俯瞰で物事を見極めることの大切さを丁寧に教えていただきました．研究室配属以来，時に応じて厳しくも優しい言葉をかけてくださったことに心より感謝しています．終始温かいご指導と激励を賜りました大阪医科薬科大学薬学部 製剤設計学研究室 内山博雅講師に心より御礼を申し上げます．内山先生には，研究に取り組む姿勢や新しいものを作り上げる喜びを教えていただくとともに，配属当初から私の拙い文章に付き合ってくださいました．また研究だけでなく私事に関しても，心温まる多くの御言葉を頂いたことに深く御礼申し上げます．

本研究を遂行するにあたって、数多くの建設的なご意見を頂きました総合科学研究機構 中性子科学センター (Comprehensive Research Organization for Science and Society, CROSS) 柴山充弘センター長に深く感謝を申し上げます。柴山先生には、CROSS 研究員として在籍する私に対し終始心温まる励ましの言葉をかけていただきました。動的粘弾性測定、動的散乱測定に関する御助言を柴山先生から頂いたことで、研究データに対してより深く解釈することができました。謹んで感謝申し上げます。また論文作成や実験に関して多大なる御助言ならびに御指導頂きました総合科学研究機構 中性子科学センター 研究開発部 BL15 グループ 岩瀬裕希副主任研究員、利用実験グループ 有馬寛研究員、BL02 グループ 富永大輝副主任研究員、山田武副主任研究員、日本原子力研究開発機構 J-PARC センター 高田慎一 研究副主幹に感謝の意を表します。また CROSS 研究員としての日々の実験を御支援頂きました利用実験グループ 上田実咲技師に感謝致します。

大阪薬科大学に入学した当初からお世話になりました大阪医科薬科大学 薬学研究支援センター (中央機器研究施設) 箕浦克彦 准教授に心よりお礼申し上げます。公私ともに箕浦先生から頂いた教訓を胸に秘め、今後の人生を精一杯楽しもうと思えます。製剤設計学研究室という環境で、年齢年代を問わず様々な人に出会い、成長することができました。この場をお借りして御礼申し上げます。また、藤森美季氏 (現フタムラ化学)には、実験の手技を懇切丁寧に教えていただきました。そして、ともに博士課程を修了した謝晋頤氏に心より感謝致します。同学年ということもあり、研究者として数多くの刺激を得ることができました。公私ともに切磋琢磨し学位を取得したことは一生の思い出です。ありがとう。

本研究の遂行にあたり、援助していただきました日本薬学会長井記念薬学研究奨励金ならびにホソカワ粉体工学振興財団に厚く御礼申し上げます。

最後に、普段から口下手なため日頃の気持ちを伝えられていませんでしたが、研究に専念できる環境を与えていただいた家族に心より感謝致します。

引用文献

1. Stegemann, S.; Ecker, F.; Maio, M.; Kraahs, P.; Wohlfart, R.; Breitzkreutz, J.; Zimmer, A.; Bar-Shalom, D.; Hettrich, P.; Broegmann, B. Geriatric Drug Therapy: Neglecting the Inevitable Majority. *Ageing Res. Rev.* 2010, 9 (4), 384–398.
2. Okimoto, N.; Uemura, Y.; Yoshioka, T.; Arita, S.; Tsurukami, H.; Otomo, H.; Nishida, S.; Ogawa, T.; Hirao, K.; Ikeda, S.; Matsumoto, H.; Toten, Y.; Katae, Y.; Okazaki, Y.; Nakagawa, T.; Sakai, A. Treatment with Once-Weekly Alendronate Oral Jelly Compared with Once-Weekly Alendronate Oral Tablet for Japanese Patients with Primary Osteoporosis: An Open-Label, Prospective, Observational Study. *Heal. Sci. Reports* 2019, 2 (1), 1–12.
3. Kadhim, Z. M.; Ali, W. K. Preparation and Evaluation of Granisetron Chewable Pediatric Oral Jelly. *Int. J. Drug Deliv. Technol.* 2019, 9 (3), 145–149.
4. Cascone, S.; Lamberti, G. Hydrogel-Based Commercial Products for Biomedical Applications: A Review. *Int. J. Pharm.* 2020, 573 (October 2019), 118803.
5. Nashed, N.; Lam, M.; Nokhodchi, A. A Comprehensive Overview of Extended Release Oral Dosage Forms Manufactured through Hot Melt Extrusion and Its Combination with 3D Printing. *Int. J. Pharm.* 2021, 596 (November 2020), 120237.
6. Quinn, H. L.; Hughes, C. M.; Donnelly, R. F. Novel Methods of Drug Administration for the Treatment and Care of Older Patients. *Int. J. Pharm.* 2016, 512 (2), 366–373.
7. Perrie, Y.; Badhan, R. K. S.; Kirby, D. J.; Lowry, D.; Mohammed, A. R.; Ouyang, D. The Impact of Ageing on the Barriers to Drug Delivery. *J. Control. Release* 2012, 161 (2), 389–398.
8. Tranová, T.; Macho, O.; Loskot, J.; Mužíková, J. Study of Rheological and Tableting Properties of Lubricated Mixtures of Co-Processed Dry Binders for Orally Disintegrating Tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2022, 168 (October 2021).
9. Wang, C.; Sun, C. C. The Efficient Development of a Sildenafil Orally Disintegrating Tablet Using a Material Sparing and Expedited Approach. *Int. J. Pharm.* 2020, 589 (July).
10. Vanbillemont, B.; De Beer, T. Application of Polyvinyl Acetate in an Innovative Formulation Strategy for Lyophilized Orally Disintegrating Tablets. *Int. J. Pharm.* 2020, 588 (June).
11. Preis, M. Orally Disintegrating Films and Mini-Tablets—Innovative Dosage Forms of Choice for Pediatric Use. *AAPS PharmSciTech* 2015, 16 (2), 234–241.
12. Auda, S. H.; El-Badry, M.; Ibrahim, M. A. Design, Formulation and Characterization of Fast Dissolving Films Containing Dextromethorphan. *Dig. J. Nanomater. Biostructures* 2014, 9 (1), 133–141.
13. Auda, S. H.; Al-Omrani, A. H.; Alanazi, F. K.; Badran, M. M.; Shakeel, F. Design, Characterization and Evaluation of Oral Fast Dissolving Polymeric Films of Isradipine Inclusion Complex. *Polym. Bull.* 2019, 76 (5), 2453–2469.
14. Stoltenberg, I.; Breitzkreutz, J. Orally Disintegrating Mini-Tablets (ODMTs) - A Novel Solid Oral Dosage Form for Paediatric Use. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2011, 78 (3), 462–469.
15. Klingmann, V. Acceptability of Mini-Tablets in Young Children: Results from Three Prospective Cross-over Studies. *AAPS PharmSciTech* 2017, 18 (2), 263–266.
16. Zhao, J.; Yin, D.; Rowe, J.; Badawy, S.; Nikfar, F.; Pandey, P. Understanding the Factors That Control the Quality of Mini-Tablet Compression: Flow, Particle Size, and Tooling Dimension. *J. Pharm. Sci.* 2018, 107 (4), 1204–1208.

17. Patel, S.; Scott, N.; Patel, K.; Mohlylyuk, V.; McAuley, W. J.; Liu, F. Easy to Swallow “Instant” Jelly Formulations for Sustained Release Gliclazide Delivery. *J. Pharm. Sci.* 2020, 109 (8), 2474–2484.
18. Banerjee, S.; Siddiqui, L.; Bhattacharya, S. S.; Kaity, S.; Ghosh, A.; Chattopadhyay, P.; Pandey, A.; Singh, L. Interpenetrating Polymer Network (IPN) Hydrogel Microspheres for Oral Controlled Release Application. *Int. J. Biol. Macromol.* 2012, 50 (1), 198–206.
19. Barkat, K.; Ahmad, M.; Minhas, M. U.; Khalid, I.; Malik, N. S. Chondroitin Sulfate-Based Smart Hydrogels for Targeted Delivery of Oxaliplatin in Colorectal Cancer: Preparation, Characterization and Toxicity Evaluation. *Polym. Bull.* 2020, 77 (12), 6271–6297.
20. Kulkarni, S.; Londhe, V. Oral Jelly of Metformin Hydrochloride – Formulation Development Using Design of Experiments and Characterization. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2021, 63 (January), 102519.
21. Lopez, F. L.; Ernest, T. B.; Orlu, M.; Tuleu, C. The Effect of Administration Media on Palatability and Ease of Swallowing of Multiparticulate Formulations. *Int. J. Pharm.* 2018, 551 (1–2), 67–75.
22. Imai, K. Alendronate Sodium Hydrate (Oral Jelly) for the Treatment of Osteoporosis: Review of a Novel, Easy to Swallow Formulation. *Clin. Interv. Aging* 2013, 8, 681–688.
23. AA, D.; AZBS, B. Advantages of Jelly over Liquid Formulations for Pediatrics. *J. Formul. Sci. Bioavailab.* 2018, 01 (01).
24. Children, A. A.; Jelly-forming, R. C.; Confectionery, T.; Medicines, B.; Toraishi, I. K.; Nakamura, M. N.; Yuizono, Y.; Kurokawa, M.; Mori, G.; April, A. M. Fukuoka, 810-0001 Japan.
25. Kim, A. R.; Lee, S. L.; Park, S. N. Properties and in Vitro Drug Release of PH- and Temperature-Sensitive Double Cross-Linked Interpenetrating Polymer Network Hydrogels Based on Hyaluronic Acid/Poly (N-Isopropylacrylamide) for Transdermal Delivery of Luteolin. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018, 118, 731–740.
26. Mondal, S.; Das, S.; Nandi, A. K. A Review on Recent Advances in Polymer and Peptide Hydrogels. *Soft Matter* 2020, 16 (6), 1404–1454.
27. Dille, M. J.; Hattrem, M. N.; Draget, K. I. Bioactively Filled Gelatin Gels; Challenges and Opportunities. *Food Hydrocoll.* 2018, 76, 17–29.
28. Cao, L.; Lu, W.; Mata, A.; Nishinari, K.; Fang, Y. Egg-Box Model-Based Gelation of Alginate and Pectin: A Review. *Carbohydr. Polym.* 2020, 242 (January), 116389.
29. Ventura, I.; Jammal, J.; Bianco-Peled, H. Insights into the Nanostructure of Low-Methoxyl Pectin-Calcium Gels. *Carbohydr. Polym.* 2013, 97 (2), 650–658.
30. Itoh, K.; Hirayama, T.; Takahashi, A.; Kubo, W.; Miyazaki, S.; Dairaku, M.; Togashi, M.; Mikami, R.; Attwood, D. In Situ Gelling Pectin Formulations for Oral Drug Delivery at High Gastric PH. *Int. J. Pharm.* 2007, 335 (1–2), 90–96.
31. Hernández-González, A. C.; Téllez-Jurado, L.; Rodríguez-Lorenzo, L. M. Alginate Hydrogels for Bone Tissue Engineering, from Injectables to Bioprinting: A Review. *Carbohydr. Polym.* 2020, 229 (October 2019), 115514.
32. Young, S.; Wong, M.; Tabata, Y.; Mikos, A. G. Gelatin as a Delivery Vehicle for the Controlled Release of Bioactive Molecules. *J. Control. Release* 2005, 109 (1–3), 256–274.
33. Bhattacharyya, S. K.; Dule, M.; Paul, R.; Dash, J.; Anas, M.; Mandal, T. K.; Das, P.; Das, N. C.; Banerjee, S. Carbon Dot Cross-Linked Gelatin Nanocomposite Hydrogel for PH-Sensing and PH-Responsive Drug Delivery. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2020, 6 (10), 5662–5674.

34. Liu, X.; Ji, Z.; Peng, W.; Chen, M.; Yu, L.; Zhu, F. Chemical Mapping Analysis of Compatibility in Gelatin and Hydroxypropyl Methylcellulose Blend Films. *Food Hydrocoll.* 2020, 104 (December 2019), 105734.
35. Wang, Z.; Deng, X.; Ding, J.; Zhou, W.; Zheng, X.; Tang, G. Mechanisms of Drug Release in PH-Sensitive Micelles for Tumour Targeted Drug Delivery System: A Review. *Int. J. Pharm.* 2018, 535 (1–2), 253–260.
36. Moradi Kashkooli, F.; Soltani, M.; Souri, M. Controlled Anti-Cancer Drug Release through Advanced Nano-Drug Delivery Systems: Static and Dynamic Targeting Strategies. *J. Control. Release* 2020, 327 (June), 316–349.
37. Kamaly, N.; Yameen, B.; Wu, J.; Farokhzad, O. C. Degradable Controlled-Release Polymers and Polymeric Nanoparticles: Mechanisms of Controlling Drug Release. *Chem. Rev.* 2016, 116 (4), 2602–2663.
38. Caló, E.; Khutoryanskiy, V. V. Biomedical Applications of Hydrogels: A Review of Patents and Commercial Products. *Eur. Polym. J.* 2015, 65, 252–267.
39. Vynckier, A. K.; De Beer, M.; Monteyne, T.; Voorspoels, J.; De Beer, T.; Remon, J. P.; Vervaet, C. Enteric Protection of Naproxen in a Fixed-Dose Combination Product Produced by Hot-Melt Co-Extrusion. *Int. J. Pharm.* 2015, 491 (1–2), 243–249.
40. Liu, L.; Yao, W. D.; Rao, Y. F.; Lu, X. Y.; Gao, J. Q. PH-Responsive Carriers for Oral Drug Delivery: Challenges and Opportunities of Current Platforms. *Drug Deliv.* 2017, 24 (1), 569–581.
41. Barbosa, J. A. C.; Al-Kauraishi, M. M.; Smith, A. M.; Conway, B. R.; Merchant, H. A. Achieving Gastroresistance without Coating: Formulation of Capsule Shells from Enteric Polymers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2019, 144 (May), 174–179.
42. de Oliveira, H. P.; Albuquerque, J. J. F.; Nogueiras, C.; Rieumont, J. Physical Chemistry Behavior of Enteric Polymer in Drug Release Systems. *Int. J. Pharm.* 2009, 366 (1–2), 185–189.
43. Sun, Y.; Zhu, S.; Lu, W.; Chen, J.; Sun, C.; Guo, Y.; Wang, B.; Gao, S.; Fang, W.; Hu, R. A Novel Enteric Positioning Osmotic Pump Capsule-Based Controlled Release System of Sinomenine Hydrochloride: In Vitro and in Vivo Evaluation. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2019, 49 (July 2018), 188–194.
44. Riedel, A.; Leopold, C. S. Degradation of Omeprazole Induced by Enteric Polymer Solutions and Aqueous Dispersions: HPLC Investigations. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2005, 31 (2), 151–160.
45. Bazban-Shotorbani, S.; Hasani-Sadrabadi, M. M.; Karkhaneh, A.; Serpooshan, V.; Jacob, K. I.; Moshaverinia, A.; Mahmoudi, M. Revisiting Structure-Property Relationship of PH-Responsive Polymers for Drug Delivery Applications. *J. Control. Release* 2017, 253, 46–63.
46. Barbosa, J. A. C.; Abdelsadig, M. S. E.; Conway, B. R.; Merchant, H. A. Using Zeta Potential to Study the Ionisation Behaviour of Polymers Employed in Modified-Release Dosage Forms and Estimating Their PKa. *Int. J. Pharm.* X 2019, 1 (March), 100024.
47. Lecomte, F.; Siepmann, J.; Walther, M.; MacRae, R. J.; Bodmeier, R. Blends of Enteric and GIT-Insoluble Polymers Used for Film Coating: Physicochemical Characterization and Drug Release Patterns. *J. Control. Release* 2003, 89 (3), 457–471.
48. Sandolo, C.; Bulone, D.; Mangione, M. R.; Margheritelli, S.; Di Meo, C.; Alhaique, F.; Matricardi, P.; Coviello, T. Synergistic Interaction of Locust Bean Gum and Xanthan Investigated by Rheology and Light Scattering. *Carbohydr. Polym.* 2010, 82 (3), 733–741.

49. Nigmatullin, R.; Johns, M. A.; Eichhorn, S. J. Hydrophobized Cellulose Nanocrystals Enhance Xanthan and Locust Bean Gum Network Properties in Gels and Emulsions. *Carbohydr. Polym.* 2020, 250 (June).
50. Tang, M. xue; Lei, Y. chen; Wang, Y.; Li, D.; Wang, L. jun. Rheological and Structural Properties of Sodium Caseinate as Influenced by Locust Bean Gum and κ -Carrageenan. *Food Hydrocoll.* 2021, 112 (August 2020).
51. Mirzaie, Z.; Reisi-Vanani, A.; Barati, M. Polyvinyl Alcohol-Sodium Alginate Blend, Compositated with 3D-Graphene Oxide as a Controlled Release System for Curcumin. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2019, 50 (February), 380–387.
52. Harrington, J. C.; Morris, E. R. Conformational Ordering and Gelation of Gelatin in Mixtures with Soluble Polysaccharides. *Food Hydrocoll.* 2009, 23 (2), 327–336.
53. Ji, Z.; Liu, H.; Yu, L.; Duan, Q.; Chen, Y.; Chen, L. PH Controlled Gelation Behavior and Morphology of Gelatin/Hydroxypropylmethylcellulose Blend in Aqueous Solution. *Food Hydrocoll.* 2020, 104 (January), 105733.
54. Goudoulas, T. B.; Germann, N. Phase Transition Kinetics and Rheology of Gelatin-Alginate Mixtures. *Food Hydrocoll.* 2017, 66, 49–60.
55. Rujvapat, S.; Bodmeier, R. Improved Drug Delivery to the Lower Intestinal Tract with Tablets Compression-Coated with Enteric/Nonenteric Polymer Powder Blends. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2010, 76 (3), 486–492.
56. Coimbra, P.; Gil, M. H.; Figueiredo, M. Tailoring the Properties of Gelatin Films for Drug Delivery Applications: Influence of the Chemical Cross-Linking Method. *Int. J. Biol. Macromol.* 2014, 70, 10–19.
57. Fernandes, F. M.; Manjubala, I.; Ruiz-Hitzky, E. Gelatin Renaturation and the Interfacial Role of Fillers in Bionanocomposites. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2011, 13 (11), 4901–4910.
58. Xing, Q.; Yates, K.; Vogt, C.; Qian, Z.; Frost, M. C.; Zhao, F. Increasing Mechanical Strength of Gelatin Hydrogels by Divalent Metal Ion Removal. *Sci. Rep.* 2014, 4, 1–10.
59. Hafidz, R. N. R. M.; Yaakob, C. M.; Amin, I.; Noorfaizan, A. Chemical and Functional Properties of Bovine and Porcine Skin Gelatin. *Int. Food Res. J.* 2011, 18 (2).
60. Kadota, K.; Nogami, S.; Uchiyama, H.; Tozuka, Y. Controlled Release Behavior of Curcumin from Kappa-Carrageenan Gels with Flexible Texture by the Addition of Metal Chlorides. *Food Hydrocoll.* 2020, 101.
61. Higuchi, T. Rate of Release of Medicaments from Ointment Bases Containing Drugs in Suspension. *J. Pharm. Sci.* 1961, 50 (10), 874–875.
62. Higuchi T. Mechanism of Sustained- Action Medication. *J. Pharm. Sci.* 1963, 52, 1145–1149.
63. Xu, G.; Groves, M. J. Effect of FITC-Dextran Molecular Weight on Its Release from Floating Cetyl Alcohol and HPMC Tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 2010, 53 (1), 49–56.
64. Kikuchi, A.; Kawabuchi, M.; Watanabe, A.; Sugihara, M.; Sakurai, Y.; Okano, T. Effect of Ca^{2+} -Alginate Gel Dissolution on Release of Dextran with Different Molecular Weights. *J. Control. Release* 1999, 58 (1), 21–28.
65. Feng, Q.; Wei, K.; Zhang, K.; Yang, B.; Tian, F.; Wang, G.; Bian, L. One-Pot Solvent Exchange Preparation of Non-Swellable, Thermoplastic, Stretchable and Adhesive Supramolecular Hydrogels Based on Dual Synergistic Physical Crosslinking. *NPG Asia Mater.* 2018, 10 (1), e455–e455.

66. Ge, H.; Wu, Y.; Woshnak, L. L.; Mitmesser, S. H. Effects of Hydrocolloids, Acids and Nutrients on Gelatin Network in Gummies. *Food Hydrocoll.* 2021, 113 (May 2020), 106549.
67. Piao, Y.; Chen, B. Synthesis and Mechanical Properties of Double Cross-Linked Gelatin-Graphene Oxide Hydrogels. *Int. J. Biol. Macromol.* 2017, 101, 791–798.
68. Gadkari, P. V.; Tu, S.; Chiyarda, K.; Reaney, M. J. T.; Ghosh, S. Rheological Characterization of Fenugreek Gum and Comparison with Other Galactomannans. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018, 119, 486–495.
69. Ramesh, S.; Harrysson, O. L. A.; Rao, P. K.; Tamayol, A.; Cormier, D. R.; Zhang, Y.; Rivero, I. V. Extrusion Bioprinting: Recent Progress, Challenges, and Future Opportunities. *Bioprinting* 2021, 21 (August 2020), e00116.
70. Danila, A.; Muresan, E. I.; Ibanescu, S.-A.; Popescu, A.; Danu, M.; Zaharia, C.; Türkoğlu, G. C.; Erkan, G.; Staras, A.-I. Preparation, Characterization, and Application of Polysaccharide-Based Emulsions Incorporated with Lavender Essential Oil for Skin-Friendly Cellulosic Support. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021, 191 (April), 405–413.
71. Abdolhosseinzadeh, S.; Jiang, X.; Zhang, H.; Qiu, J.; Zhang, C. (John). Perspectives on Solution Processing of Two-Dimensional MXenes. *Mater. Today* 2021, 48 (September), 214–240.
72. Gadkari, P. V.; Reaney, M. J. T.; Ghosh, S. Assessment of Gelation Behaviour of Fenugreek Gum and Other Galactomannans by Dynamic Viscoelasticity, Fractal Analysis and Temperature Cycle. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019, 126, 337–344.
73. Knudsen, J. C.; Karlsson, A. O.; Ipsen, R.; Skibsted, L. H. Rheology of Stirred Acidified Skim Milk Gels with Different Particle Interactions. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* 2006, 274 (1–3), 56–61.
74. Rafe, A.; Razavi, S. M. A. Dynamic Viscoelastic Study on the Gelation of Basil Seed Gum. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2013, 48 (3), 556–563.
75. Yang, Z.; Yang, H.; Yang, H. Effects of Sucrose Addition on the Rheology and Microstructure of κ -Carrageenan Gel. *Food Hydrocoll.* 2018, 75, 164–173.
76. Shimoyama, T.; Itoh, K.; Kobayashi, M.; Miyazaki, S.; D’Emanuele, A.; Attwood, D. Oral Liquid in Situ Gelling Methylcellulose/Alginate Formulations for Sustained Drug Delivery to Dysphagic Patients. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2012, 38 (8), 952–960.
77. Bower, C. K.; Avena-Bustillos, R. J.; Olsen, C. W.; McHugh, T. H.; Bechtel, P. J. Characterization of Fish-Skin Gelatin Gels and Films Containing the Antimicrobial Enzyme Lysozyme. *J. Food Sci.* 2006, 71 (5).
78. Atia, N. M.; Hazzah, H. A.; Gaafar, P. M. E.; Abdallah, O. Y. Diosmin Nanocrystal-Loaded Wafers for Treatment of Diabetic Ulcer: In Vitro and In Vivo Evaluation. *J. Pharm. Sci.* 2019, 108 (5), 1857–1871.
79. Albadarin, A. B.; Potter, C. B.; Davis, M. T.; Iqbal, J.; Korde, S.; Pagire, S.; Paradkar, A.; Walker, G. Development of Stability-Enhanced Ternary Solid Dispersions via Combinations of HPMCP and Soluplus® Processed by Hot Melt Extrusion. *Int. J. Pharm.* 2017, 532 (1), 603–611.
80. Ali, S. F. B.; Afrooz, H.; Hampel, R.; Mohamed, E. M.; Bhattacharya, R.; Cook, P.; Khan, M. A.; Rahman, Z. Blend of Cellulose Ester and Enteric Polymers for Delayed and Enteric Coating of Core Tablets of Hydrophilic and Hydrophobic Drugs. *Int. J. Pharm.* 2019, 567 (June), 118462.

81. Kranz, H.; Gutsche, S. Evaluation of the Drug Release Patterns and Long Term Stability of Aqueous and Organic Coated Pellets by Using Blends of Enteric and Gastrointestinal Insoluble Polymers. *Int. J. Pharm.* 2009, 380 (1–2), 112–119.
82. Siepmann, J.; Peppas, N. A. Modeling of Drug Release from Delivery Systems Based on Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012, 64 (SUPPL.), 163–174.
83. Li, Y.-H.; Wang, Y.-S.; Zhao, J.-S.; Li, Z.-Y.; Chen, H.-H. A PH-Sensitive Curcumin Loaded Microemulsion-Filled Alginate and Porous Starch Composite Gels: Characterization, in Vitro Release Kinetics and Biological Activity. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021, 182, 1863–1873.
84. Hu, Y.; Tian, J.; Zou, J.; Yuan, X.; Li, J.; Liang, H.; Zhan, F.; Li, B. Partial Removal of Acetyl Groups in Konjac Glucomannan Significantly Improved the Rheological Properties and Texture of Konjac Glucomannan and κ -Carrageenan Blends. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019, 123, 1165–1171.
85. Ritger, P. L.; Peppas, N. A. A Simple Equation for Description of Solute Release II. Fickian and Anomalous Release from Swellable Devices. *J. Control. Release* 1987, 5 (1), 37–42.
86. Siepmann, J.; Peppas, N. A. Modeling of Drug Release from Delivery Systems Based on Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012, 64 (SUPPL.), 163–174.
87. Yao, Y.; Xia, M.; Wang, H.; Li, G.; Shen, H.; Ji, G.; Meng, Q.; Xie, Y. Preparation and Evaluation of Chitosan-Based Nanogels/Gels for Oral Delivery of Myricetin. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016, 91, 144–153.
88. Korsmeyer, R. W.; Gurny, R.; Doelker, E.; Buri, P.; Peppas, N. A. Mechanisms of Solute Release from Porous Hydrophilic Polymers. *Int. J. Pharm.* 1983, 15 (1), 25–35.
89. Rekhi, G. S.; Nellore, R. V.; Hussain, A. S.; Tillman, L. G.; Malinowski, H. J.; Augsburger, L. L. Identification of Critical Formulation and Processing Variables for Metoprolol Tartrate Extended-Release (ER) Matrix Tablets. *J. Control. Release* 1999, 59 (3), 327–342.
90. Rezk, A. I.; Obiweluozor, F. O.; Choukrani, G.; Park, C. H.; Kim, C. S. Drug Release and Kinetic Models of Anticancer Drug (BTZ) from a PH-Responsive Alginate Polydopamine Hydrogel: Towards Cancer Chemotherapy. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019, 141, 388–400.
91. Zhao, Z.; Ding, C.; Wang, Y.; Tan, H.; Li, J. PH-Responsive Polymeric Nanocarriers for Efficient Killing of Cariogenic Bacteria in Biofilms. *Biomater. Sci.* 2019, 7 (4), 1643–1651.
92. Nishinari, Katsuyoshi; Watase, Mineo; Kohyama, Kaoru; Nishinari, Noriko; Oakenfull, David; Koide, Shoichiro; Ogino, Kazuyoshi; Williams, Peter A; Phillips, G. O. The Effect of Sucrose on the Thermo-Reversible Gel-Sol Transition in Agarose and Gelatin. *Polym. J.* 1992, 24 (9), 871–877.
93. Nam, K. Y.; Cho, S. M.; Choi, Y. W.; Park, C.; Meghani, N. M.; Park, J. B.; Lee, B. J. Double Controlled Release of Highly Insoluble Cilostazol Using Surfactant-Driven PH Dependent and PH-Independent Polymeric Blends and in Vivo Bioavailability in Beagle Dogs. *Int. J. Pharm.* 2019, 558 (January), 284–290.
94. Siepmann, J.; Peppas, N. A. Higuchi Equation: Derivation, Applications, Use and Misuse. *Int. J. Pharm.* 2011, 418 (1), 6–12.
95. Ahmady, A.; Abu Samah, N. H. A Review: Gelatine as a Bioadhesive Material for Medical and Pharmaceutical Applications. *Int. J. Pharm.* 2021, 608 (June), 121037.
96. Duconseille, A.; Astruc, T.; Quintana, N.; Meersman, F.; Sante-Lhoutellier, V. Gelatin Structure and Composition Linked to Hard Capsule Dissolution: A Review. *Food Hydrocoll.* 2015, 43, 360–376.

97. Joshi, S. C. Sol-Gel Behavior of Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) in Ionic Media Including Drug Release. *Materials (Basel)*. 2011, 4 (10), 1861–1905.
98. Zhao, D.; Shi, X.; Liu, T.; Lu, X.; Qiu, G.; Shea, K. J. Synthesis of Surfactant-Free Hydroxypropyl Methylcellulose Nanogels for Controlled Release of Insulin. *Carbohydr. Polym.* 2016, 151, 1006–1011.
99. Saxena, A.; Kaloti, M.; Bohidar, H. B. Rheological Properties of Binary and Ternary Protein-Polysaccharide Co-Hydrogels and Comparative Release Kinetics of Salbutamol Sulphate from Their Matrices. *Int. J. Biol. Macromol.* 2011, 48 (2), 263–270.
100. Wang, M.; Xu, L.; Li, C.; Yue, Z.; Zhai, M.; Li, J. Antipolyelectrolyte Swelling of Amphiphilic Hydroxypropyl Methylcellulose Phthalate Gels. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* 2010, 356 (1–3), 89–96.
101. Vinjamuri, B. P.; Papachrisanthou, K.; Haware, R. V.; Chougule, M. B. Gelatin Solution PH and Incubation Time Influences the Size of the Nanoparticles Engineered by Desolvation. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2021, 63, 102423.
102. Makhlof, A.; Tozuka, Y.; Takeuchi, H. Design and Evaluation of Novel PH-Sensitive Chitosan Nanoparticles for Oral Insulin Delivery. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2011, 42 (5), 445–451.
103. Abad, L. V.; Nasimova, I. R.; Relleve, L. S.; Aranilla, C. T.; De La Rosa, A. M.; Shibayama, M. Dynamic Light Scattering Studies of Irradiated Kappa Carrageenan. *Int. J. Biol. Macromol.* 2004, 34 (1–2), 81–88.
104. Provencher, S. W. CONTIN: A General Purpose Constrained Regularization Program for Inverting Noisy Linear Algebraic and Integral Equations. *Computer Physics Communications*. 1982, pp 229–242.
105. Matsunaga, T.; Shibayama, M. Gel Point Determination of Gelatin Hydrogels by Dynamic Light Scattering and Rheological Measurements. *Phys. Rev. E - Stat. Nonlinear, Soft Matter Phys.* 2007, 76 (3), 2–5.