

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月1日現在

機関番号：34512
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22590047
 研究課題名（和文） ハイドロタルサイトを分子レベルのカプセルとして利用した医薬品の吸湿性改善
 研究課題名（英文） Protection of Humidity of Drugs by Using a Hydrotalcite as a Molecular Capsule
 研究代表者
 中山 尋量（HIROKAZU NAKAYAMA）
 神戸薬科大学・薬学部・教授
 研究者番号：40189080

研究成果の概要（和文）：

バルプロ酸ナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、レボホリナートカルシウムなど様々な吸湿性の高い医薬品について、ハイドロタルサイトとの複合化によって、吸湿性を抑制できることを明らかにできた。また、硝酸型ハイドロタルサイトだけでなく、塩化物型ハイドロタルサイトでも同等の結果が得られることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：

We can successfully attain the improvement of hygroscopicity of various drugs, that is, sodium valproate, diclofenac sodium, betamethasone sodium phosphate, pravastatin sodium and levofolinate calcium, by synthesizing intercalation compounds.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・物理系薬学

キーワード：ハイドロタルサイト・吸湿性・インターカレーション

1. 研究開始当初の背景

さまざまな薬物の安定化、患部への効率的送達を目指した製剤化、いわゆる Drug Delivery System (DDS)の技術や素材の検討は多岐にわたり、古典的な基剤はもとより最近ではナノカプセルや分子レベルでカプセル化を目指してシクロデキストリン（CD）、デンドリマー、リポソームなど様々な

carrier が検討されている。我々の研究室では、それほど一般的に認知はされていないが、粘土鉱物の一種で、制酸剤として使用されているハイドロタルサイトを用いて、抗てんかん薬として広く利用されているが、吸湿性が高く取り扱いに非常に注意の要するバルプロ酸ナトリウムの吸湿性をほぼ100%数ヶ月にわたってカットできることを見出し、

その初期段階での結果を報告した (2009, 中山, *J. Pharm. Sci., (communication)* **98**, 46-49)。しかしながら、どのような薬物に適應可能か、そのメカニズムはどのようになっているかなどその詳細は明らかではない。

2. 研究の目的

本研究の全体構想は、予備研究の結果をふまえてハイドロタルサイトを利用して医薬品の吸湿性をどの程度抑えることができるかを明らかにするとともにその徐放性製剤としての可能性を明らかにするものである。本研究は新しいタイプの吸湿性を抑える分子レベルの製剤技術の確立およびその機構の解明を目的とする。

3. 研究の方法

バルプロ酸ナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウムの分子サイズ、分子の形の異なる3種類の陰イオン性の医薬品についてそのインターカレーション反応および得られたインターカレーション化合物の吸湿性を検討する。次にプラバスタチンナトリウムなど両性化合物に関しても、インターカレーション反応が可能かを検討し、得られたインターカレーション化合物の吸湿性を調べる。

4. 研究成果

バルプロ酸ナトリウム、ジクロフェナクナトリウム (DFS)、リン酸ベタメタゾンナトリウムについて検討した。

まず、複合化を検討したところ、30 mmol/L, 25 °C, 1 d の条件で、いずれの化合物もイオン交換容量の 89 - 94 % 近くまで取り込まれることがわかった。図1に、ジクロフェナクナトリウムの取込み量の濃度変化を示す。

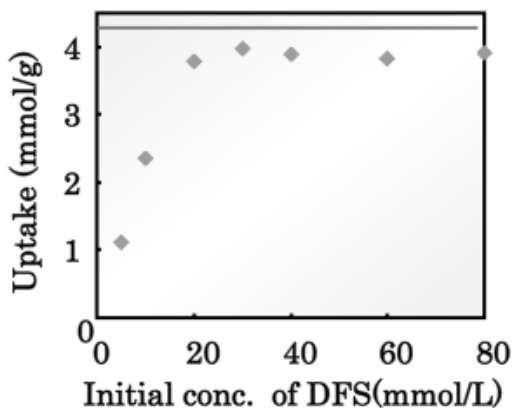


図1 ジクロフェナクナトリウムの取込み量の濃度変化

また、その層間距離は、1.9 - 2.3 nm まで広がり、複合化を確認できた。図2にリン酸ベタメタゾンナトリウムの場合の XRD の結果を示す。

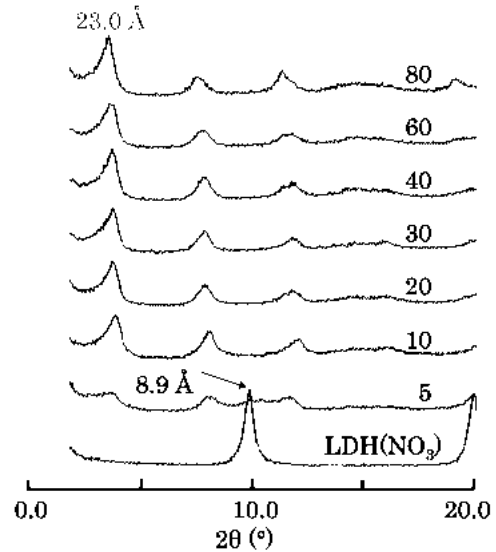


図2 リン酸ベタメタゾンナトリウムの濃度を変化させて合成した複合体の X 線粉末回折

ジクロフェナクナトリウムは、75 % 以上の相対湿度下では、数時間で吸湿し 30 % 近くの重量増加が観測されたが、複合体では、高湿度下で 1 ヶ月を経過しても全く変化はなかった。また、リン酸ベタメタゾンナトリウムでは、97 % の相対湿度下では、80 % 以上の重量増加が観測され、完全に潮解したが、複合体では変化がなかった (図3)。

R.H. (%)	DFS	DFS/LDH(NO ₃)
97	3 d	1 month
86	3 d	1 month
75	3 d	1 month
33	1 month	1 month
0	1 month	1 month

図3 様々な相対湿度下でのジクロフェナクナトリウム/LDH 複合体の様子

また、NMR、IRなどで評価したところ、いずれも層間でアニオンとしてイオン交換によりとりこまえていることがわかった。つまり、イオン交換により層間に固定されれば、いずれの薬物に関してもその分子の大きさ、形状に関係なく大幅にその吸湿性を抑制できることがあきらかとなった。

プラバスタチンナトリウムについては、硝酸型ハイドロタルサイトについてより多くとりこまれたが、塩化物型ハイドロタルサイトについてもほぼ交換容量までとりこまれることがわかった。また、反応条件として、温度、時間、濃度を検討したが、濃度を上げる事がもっとも効果的であることがわかった(図4)。その層間距離は、3.2 nmで、bilayer構造でとりこまれていた。

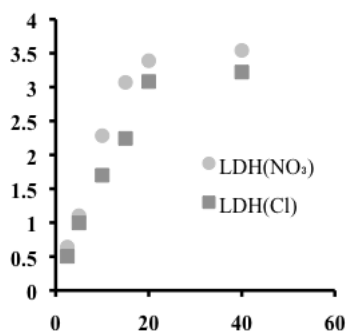


図4 プラバスタチンナトリウムのハイドロタルサイトへの取込み量の濃度変化

一方、レボホリナートカルシウムについては、硝酸型、塩化物型いずれについても交換容量の半分程度までしか取り込まれなかった。また塩化物型ハイドロタルサイトについては温度の影響も大きいことがわかった。また、その層間距離は、1.6 - 1.8 nmで、monolayer構造でとりこまれていた。

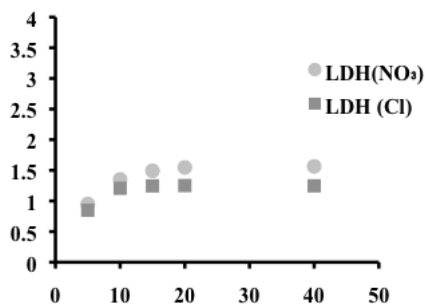


図5 レボホリナートカルシウムのハイドロタルサイトへの取込み量の濃度変化

いずれも75%の相対湿度下では、吸湿性が改善できることがわかった。ただ、プラバスタチンナトリウムについては硝酸型、塩化物型いずれを用いた場合でも吸湿性を抑制できたが、レボホリナートカルシウムについては、硝酸型で取り込み量が少ない場合に抑制効果があらわれたが、その他の複合体ではその効果が低かった。

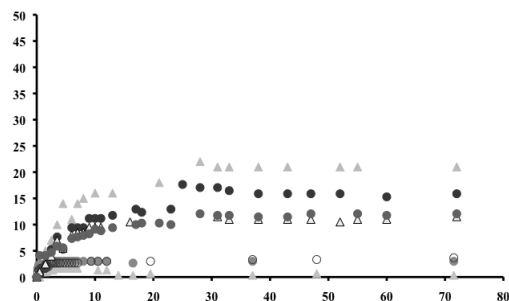


図6 プラバスタチン複合体の吸湿性試験
● LDH(Cl)/プラバスタチン
○ LDH(NO₃)/プラバスタチン

以上の結果より、様々なタイプの吸湿性の高い医薬品について、複合化することにより、吸湿性を大幅に抑制できることが明らかとなった。

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3件)

① 中山尋量、ハイドロタルサイトへのインターカレーションに伴う特異な挙動とその応用の可能性、粘土科学、査読有、50巻、3号、2011、93-98

http://www.cssj2.org/nendokagaku/back_number/vol50_no3.html

② H. Nakayama, A. Hatakeyama, and M. Tshako, Encapsulation of Nucleotides and DNA into Mg-Al Layered Double Hydroxide, Int. J. Pharm, 査読有, Vol.393, No.1-2, 2010, 105-112

doi:10.1016/j.ijpharm.2010.04.013

[学会発表] (計6件)

① 前田秀子、小川優、中山尋量、シクロデキストリンによるメラトニンの包接能評価」日本化学会第93春季年会、2013年3月24日、草津

② H. Nakayama, and A. Hayashi, International Symposium of Intercalation Chemistry (ISIC16), 2011 May 24, Seč-Ústupy (Czech Republic)

③久保田舞、岡村美希、吉田啓祐、林 亜紀、
中山尋量、層状複水酸化物との複合体による
医薬品の吸湿性評価、第132回日本薬学会
年会、2011年3月31日、札幌

④中山尋量、ハイドロタルサイトへのインタ
ーカレーションに伴う特異な挙動とその応
用の可能性、第54回粘土科学討論会、20
10年9月7日、名古屋

[図書] (計1件)

中山尋量、他、シーエムシー出版、機能性粘
土素材の最新動向、2010、pp. 250 - 255

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中山 尋量 (NAKAYAMA HIROKAZU)

神戸薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40189080

(2) 研究分担者

林 亜紀 (HAYASHI AKI)

神戸薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：80309434