

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25日 現在

機関番号：34413

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2012年度

課題番号：22790041

研究課題名（和文） 複数の投与経路に適応可能な機能性有機ナノコンポジットの開発

研究課題名（英文） Nano-composite formation for various pharmaceutical formulations.

研究代表者

戸塚 裕一 (TOZUKA YUICHI)

大阪薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：50312963

研究成果の概要（和文）：

難水溶性の医薬品と糖転移化合物との噴霧乾燥物を調製したところ、顕著な溶出性の改善が認められ、吸収量の増大も認められた。糖転移ヘスペリジンによる医薬品の顕著な可溶化効果が数ナノメートルの複合体形成に由来することが示唆された。また、15分子程度の糖転移ステビア分子がミセル様構造を形成し、構造内に医薬品が取り込まれることにより、著しい可溶化現象をもたらすことを推定した。更には、糖転移ルチンにおいては、界面張力の変化を伴わない新規のナノコンポジット形成の可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

A spray-dried powder (SDP) of trans-glycosylated materials and poorly water soluble drugs were prepared by a spray-drying method. The SDPs resulted in pronounced improvement in both the dissolution rate and solubility of drugs. Hsp-G molecules self-associated into particular small micelles. Solubility enhancement was due to the incorporation of drugs into Hsp-G micelle. Fluorescence study revealed that the hydrophobic steviol-skeleton of Stevia-G made a hydrophobic core around a hydrophobic molecule, and the micellar aggregation number of Stevia-G was estimated as ca.15. This specific structure formed by Stevia-G molecules led to an enhancement of the apparent solubility of poorly water-soluble drugs. Rutin-G also showed pronounced improvement in both the dissolution rate and solubility of APIs, indicating the possibility of the new type nano-composite formation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
22年度	1,300,000	390,000	1,690,000
23年度	800,000	240,000	1,040,000
24年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：物理系薬学

キーワード：製剤学

1. 研究開始当初の背景

配糖体を含む難水溶性化合物に酵素で糖

鎖を転移させた機能性添加剤に着目してきた。これらの機能性添加剤は食品添加剤とし

て既に利用されている安全性の高い添加剤として知られている。この添加剤の特性を制御し分子間相互作用を上手く利用することによって、難水溶性のポリフェノールの見かけの溶解度を数十～数百倍向上させることに成功した。また、難水溶性医薬品を用いて、この発見を応用させたところ、医薬品の溶解性だけでなく、吸収性を大幅に改善できることを見出していた。

2. 研究の目的

医薬品と糖転移させた機能性添加剤を組み合わせて、医薬品を含む数ナノメートルの基本構造からなるナノコンポジットを創製し、難水溶性医薬品の吸収性を大幅に改善できることを発見しているが、構造決定には至っておらず、安定供給の手法も確立できていない。本研究の目的は、ナノコンポジットを安定に調製可能な手法の確立、ナノコンポジットの構造の特定、および経口だけでなく種々の投与剤形に適用可能なナノコンポジットを調製することにあった。

3. 研究の方法

ナノコンポジットは医薬品と添加剤間で特異的な分子間相互作用をすることが不可欠である。したがって溶液状態からの最適条件での晶析操作が要求されるため、データマイニングを用いてデザインスペース構築から最適処方導き出し、ナノコンポジットを安定に調製可能な手法を確立する。そこで、超臨界二酸化炭素を用いた晶析装置、球形晶析法（エマルジョン溶媒拡散法）、噴霧乾燥法にて試料調製を行った。

一方、調製したナノコンポジットの構造決定のため、NMR 測定から構造特定を試みた。

4. 研究成果

ナノコンポジットを安定に調製可能な手法の確立に取り組み、超臨界流体を用いた晶析、球形晶析法などに取り組んだ、その結果、エタノール溶媒に溶解可能な難水溶性薬物の場合は、噴霧乾燥法が最も簡便、高収率かつ安定に機能性粒子を調製可能な手法であることを見出した。難水溶性の医薬品として flurbiprofen (FP) を用いて糖転移ヘスペリジンとの噴霧乾燥物を調製したところ、溶出試験において溶媒の pH に依存することなく常に顕著な溶出性の改善が認められ、糖転移ヘスペリジンと FP との間で特異な構造が形成される可能性が示唆された。また、FP の吸収量の顕著な増大も認められた。 probucol (PRO) と糖転移ステビアとの噴霧乾燥物においても PRO 原末と比較して 9.8 倍の AUC を示した。

一方、糖転移ヘスペリジンとの噴霧乾燥物も 5.2 倍の AUC を示した。FP を用いて同様の

実験を行ったところ、吸収性改善効果に及ぼす影響は逆転し、糖転移ヘスペリジンの噴霧乾燥物が糖転移ステビアの噴霧乾燥物と比べて高い吸収量を示した。したがって、用いる糖転移化合物によって薬物吸収量に違いが認められたことから、対象となる薬物の構造などの特性に応じて添加剤を使い分けることにより、溶解性および吸収性の効率的な改善が期待される。

機能性添加剤が溶液中で機能性添加剤がどのような可溶化構造をとっているのか、さらには医薬品とどの官能基を介して相互作用しているかを精査した。NMR 測定により、糖転移ヘスペリジンによる医薬品の顕著な可溶化効果が数ナノメートルの複合体形成に由来することが示唆された。糖転移ヘスペリジンが一定濃度以上に水中に存在する場合に、4 つの分子から形成される集合体を形成し、この集合体が医薬品分子と相互作用する機構を提唱した。

また、糖転移ステビアによる医薬品の顕著な可溶化および吸収性増大効果は、糖転移ヘスペリジンによる効果とは異なっており、15 分子程度の糖転移ステビア分子が‘ミセル様構造’を形成し、この構造内に医薬品が取り込まれることにより、著しい可溶化現象をもたらすことを蛍光測定法により推定した。

糖転移ステビアが医薬品の見かけの溶解度を向上させること、および医薬品の吸収性を改善することを報告した。この現象には糖転移ステビアが水中でミセル用のナノ集合体を形成し、ナノ集合体が医薬品分子と相互作用しナノコンポジットを形成することで溶解性および吸収性を大幅に改善することを提唱している。

上記の現象の効率的な発現には噴霧乾燥法による試料の調製が必須であったが、糖転移ステビアを少量の界面活性剤と共存させることにより、混合ミセルが形成し、医薬品分子と相互作用することが示唆され、単純な混合操作だけでも難水溶性医薬品と水中でナノ複合体を形成できる可能性を報告した。

また、新たな可能性を有する機能性食品添加剤として糖転移ルチンを用いて、医薬品の溶解性や吸収性を向上が可能であるかについても検討した。糖転移ヘスペリジンや糖転移ステビアと比較して。疎水部の構造の異なる糖転移ルチンは、水中に溶解させても界面張力の変化が見られない糖転移化合物であるが、難水溶性医薬品の溶解性および吸収性改善効果が観察されることが判明した。構造に関する詳細は不明であるが、新規のナノコンポジットの形成が示唆された。

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 8 件)

1. Y. Tozuka, J. Kishi, H. Takeuchi, Anomalous Dissolution Property Enhancement of Naringenin from Spray-Dried Powders with α -Glucosylhesperidin, *Adv. Powder. Tech.*, **21**, 305-309 (2010)
2. H. Uchiyama, Y. Tozuka, H. Imono, H. Takeuchi, Improvement of Dissolution and Absorption Properties of Poorly Water-Soluble Drug by Preparing Spray-Dried Powders with α -Glucosyl Hesperidin, *Int. J. Pharm.*, **392**, 101-106 (2010)
3. H. Uchiyama, Y. Tozuka, H. Imono, H. Takeuchi, Transglycosylated Stevia and Hesperidin as Pharmaceutical Excipients: Dramatic Improvement in Drug Dissolution and Bioavailability, *Euro J. Pharm. Biopharm.*, **76**, 238-244 (2010)
4. H. Uchiyama, Y. Tozuka, F. Asamoto, H. Takeuchi, α -Glucosyl Hesperidin Induced Improvement in Bioavailability of Pranlukast Hemihydrate Using High-Pressure Homogenization, *Int. J. Pharm.*, **410**, 114-117 (2011)
5. H. Uchiyama, Y. Tozuka, F. Asamoto, H. Takeuchi, Fluorescence Investigation of a Specific Structure Formed by Aggregation of Transglycosylated Stevias: Solubilizing Effect of Poorly Water-Soluble Drugs, *Euro. J. Pharm. Sci.*, **43**, 71-77 (2011)
6. J. Zhang, Y. Tozuka, H. Uchiyama, K. Higashi, K. Moribe, H. Takeuchi, K. Yamamoto, NMR Investigation of a Novel Excipient, α -Glicosylhesperidin as a Suitable Solubilizing Agent for Poorly Water-Soluble Drugs, *J. Pharm. Sci.*, **100**, 4421-4431 (2011)
7. H. Uchiyama, Y. Tozuka, M. Nishikawa, H. Takeuchi, Nanocomposite Formation

Between Alpha-glucosyl Stevia and Surfactant Improves the Dissolution Profile of Poorly Water-Soluble Drug, *Int. J. Pharm.*, **428**, 183- 186 (2012)

8. Y. Tozuka, K. Higashi, T. Morita, M. Nishikawa, H. Uchiyama, J. Zhang, K. Moribe, K. Nishikawa, H. Takeuchi, K. Yamamoto, Transglycosylated Rutin-Specific Non-Surface-Active Nanostructure Affects Absorption Enhancement of Flurbiprofen, *Euro. J. Pharm. Biopharm.*, **82**, 120-126 (2012)

〔学会発表〕 (計 12 件)

1. 戸塚裕一: 分子間相互作用を利用した新規粒子設計. 日本薬剤学会奨励賞受賞講演. 日本薬剤学会第 25 年会講演要旨集, 10 (2010)
2. 内山博雅、戸塚裕一、鑄物将明、竹内洋文: 糖転移化合物を用いた難水溶性薬物の溶解性及び吸収性改善に関する製剤設計. 日本薬剤学会第 25 年会講演要旨集, 96 (2010)
3. 内山博雅、浅本房俊、鑄物将明、戸塚裕一、竹内洋文: 糖転移化合物を用いた難水溶性化合物の溶解性/吸収性改善に関する研究. 第 45 回技術討論会テキスト, 33-34 (2010)
4. 鑄物将明、内山博雅、戸塚裕一、竹内洋文: 糖転移化合物を用いた難水溶性成分の溶解性及び吸収性改善手法に関する研究 平成 22 年度粉体工学会中部談話会固液分散系プロセスの制御に関するワークショップ要旨集 2(2010)
5. 東頭二郎、張峻穎、内山博雅、戸塚裕一、森部久仁一、竹内洋文、山本恵司: NMR 測定による α -G ヘスペリジンの薬物可溶化メカニズムの解明. 第 27 回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集, 122-123 (2010)
6. 内山博雅、鑄物将明、浅本房俊、戸塚裕一、竹内洋文: 蛍光物質を用いた糖転移ステビアが示す溶解性改善メカニズムの解明 粉体工学会 2010 年度秋期研究発表会 講演要旨集, 38-39 (2010)
7. 内山博雅、鑄物将明、戸塚裕一、竹内洋

文：糖転移ヘスペリジン及びステビアを用いた難水溶性薬物の溶解性及び吸収性改善 2010 年度秋期研究発表会 シンポジウム「固液分散系プロセスの制御」講演要旨集, 135-136 (2010)

8. 張峻穎、内山博雅、東頭二郎、戸塚裕一、森部久仁一、竹内洋文、山本恵司：NMR 測定を用いた水溶液中での α -glycosyl hesperidin の構造評価. 日本薬学会 131 年会講演要旨集, 29P-0499 (2011)
9. 内山博雅、鑄物将明、西川真紘、戸塚裕一、竹内洋文：糖転移ステビアと界面活性剤のナノコンポジットの製剤学的利用. 日本薬剤学会第 26 年会講演要旨集, 111 (2011)
10. 戸塚裕一：糖転移ヘスペリジンとのナノ複合体形成による難水溶性化合物の溶解性および吸収性改善. 第 3 回糖転移ヘスペリジン・ビタミン P 研究会講演要旨集 2(2011)
11. 東頭二郎、Junying Zhang、戸塚裕一、Limwikrant Waree、森部久仁一、竹内洋文、山本恵司：NMR 測定による Stevia-G の自己集合構造及び薬物溶解性改善メカニズムの解明. 日本薬剤学会第 27 年会講演要旨集, 26-4-01 (2012)
12. 戸塚裕一：糖転移させた食品添加剤のナノ集合体形成を利用した製剤設計. 創剤フォーラム第 18 回シンポジウム, P1-4 (2012)

〔産業財産権〕

○取得状況 (計 2 件)

名称：高吸収性薬剤組成物およびその製造方法

発明者：戸塚裕一、内山博雅、竹内洋文、飯田純久、米谷俊

権利者：東洋精糖株式会社

種類：特許

番号：特開 2011-51938

取得年月日：平成 23 年 3 月 17 日

国内外の別：国内

名称：難水溶性物質の溶解方法およびその利用

発明者：戸塚裕一、内山博雅、竹内洋文、相澤 恭、飯田純久

権利者：東洋精糖株式会社

種類：特許

番号：特開 2012-240949

取得年月日：2012 年 12 月 10 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

戸塚 裕一 (TOZUKA YUICHI)

大阪薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：50312963