

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460224

研究課題名(和文)キュービック相を有する新規脂質微粒子薬物担体の開発と機能評価

研究課題名(英文) Development and evaluation of drug carrier nanoparticles with liquid crystalline-phase.

研究代表者

野口 修治 (NOGUCHI, Shuji)

東邦大学・薬学部・教授

研究者番号：60237823

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：医薬品有効成分は、溶解し体に吸収されることで初めて治療効果が現れる。キューボソームと呼ばれる微粒子に有効成分を封入させると、簡便に水に良く溶け、有効成分が分解されて効果がなくなること防ぐようになるとともに、有効成分が効率よく吸収されるようになることを明らかにした。水に溶けにくい有効成分でも、キューボソームを利用することで、治療効果の高い「くすり」とすることができると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Cubosomes are nanoparticles with inverse bicontinuous cubic liquid crystalline phase. We have shown that cubosome can enhance the apparent solubility of insoluble drugs and stabilize the drug that is liable to be hydrolyzed. We have also found that mono-glyceride additives further improved the solubilizing ability of cubosomes. These results suggest that cubosome would be a promising drug carrier especially for highly-insoluble drugs.

研究分野：物理薬剤学

キーワード：立方液晶相

1. 研究開始当初の背景

近年、新薬候補として薬理活性をもつ新規有機化合物が数多く合成される中で、溶解性が極めて低い高難溶性薬物の割合が増えている。こうした高難溶性薬物は、疾病の治療に応用できる優れた薬理活性をたとえ有していても、バイオアベイラビリティが低く、そのままでは臨床応用することは不可能である。高難溶性薬物を医薬品として実用化するためには、溶解度が向上した剤形にする必要がある。従来はリポソームの利用、エマルジョン化、ミセル化、脂質ナノ粒子化などの製剤化法により、バイオアベイラビリティの向上が図られてきた。しかし、これらの製剤化法においても溶解度改善がなされない高難溶性薬物が未だ数多く存在しており、今後も新薬開発の過程で多くの高難溶性薬物が創製されると推定される。それら高難溶性薬物を医薬品として実用化していくためには、従来の薬物担体よりも高い効率で溶解度を改善できる新規薬物担体を開発することが必要である。その新規薬物担体の候補としてとして、キューボソームが挙げられる。キューボソームは、キュービック相（立法液晶相）を界面活性剤により溶液中に分散させた、直径 100-200 nm の微粒子である。

2. 研究の目的

本研究では、難溶性薬物の溶解度を向上させることができる新規薬物担体としてのキューボソーム製剤の開発と機能評価を行った。

3. 研究の方法

高難溶性の医薬品モデル化合物をキューボソーム製剤に封入できる処方を検討した。キューボソーム製剤の粒子物性は動的光散乱法で、可溶化された薬物濃度の定量的評価は HPLC で、キュービック相の構造評価は小角 X 線散乱法で行った。また、キューボソーム製剤をラットに経口投与し、血中薬物濃度を経時的に測定することで、薬物動態パラメーターを求めた。

4. 研究成果

(1) フィタントリオールを基剤としたキューボソームに抗腫瘍薬 7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン (SN-38) を封入したところ、溶解度が約 3 倍に向上した。さらにイオン性界面活性剤 (ドデシルアンモニウム臭化物, DDAB) を添加すると、溶解度が約 6 倍にまで向上した。キューボソーム粒子の平均粒子径は 100-150 nm の単分散状態であり、立方液晶相の空間群は $Pn3m$ であった。

SN-38 には、生理的な条件下では速やかに治療効果のない不活性型へと加水分解しまう問題点があったが、キューボソーム製剤化することで、不活性型への加水分解を 10%程度以下に抑制された (図 1)。この安定化が起こるのは、SN-38 がキューボソーム粒子の疎

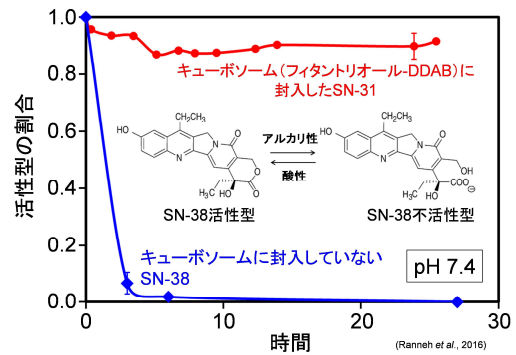


図 1 キューボソーム製剤化による SN-38 の安定化。

水性領域に封入されることで水分子が SN-38 分子のラクトン環に接近しにくくなるためと考えられる。

また、添加剤として非イオン性の α -モノグリセリドを用いた場合は、キューボソーム粒子の凝集を起きにくくと同時に高い可溶化能を維持することができた (図 2)。

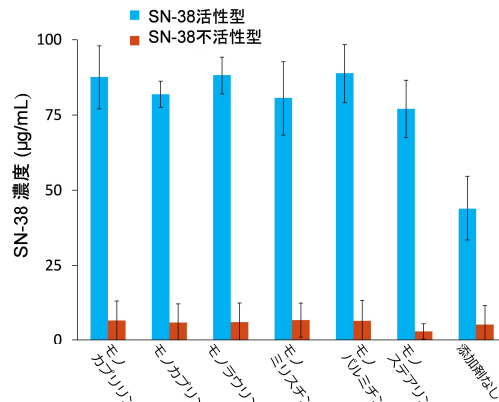


図 2 SN-38 キューボソーム製剤におけるモノグリセリド添加剤の影響

このようにキューボソーム製剤化により、難溶性の医薬品化合物の溶解性を向上させるだけでなく、その化学的安定性も向上させることができ、さらにその機能は添加剤を用いることでより向上させられることが示唆された。

(2) 基剤が生体親和性の高いモノオレインのキューボソームでは、難溶性モデル薬物としてニフェジピンとスピロラクトンを用いた場合、みかけの溶解度がそれぞれ 6 倍、9 倍向上した。小角 X 線散乱法による解析から、薬物含有キューボソームは薬物の有無にかかわらず、 $Im3m$ の立方液晶相であることが明らかとなった (図 3)。また、キューボソーム粒子の平均粒子径は約 90 nm であり、単分散であった。

キューボソーム製剤をラットに経口投与したところ、原薬の分散液を経口投与した場合に比べて、血中濃度時間曲線下面積 (AUC) が大きく向上し、薬物が効率よく吸収されることが明らかとなった (図 4)。ニフェジピンの場合では、既存の固体分散体制剤に比べて

も AUC は 2 倍以上となっており，キューボソーム製剤化により薬物吸収が著しく向上することが示唆された。

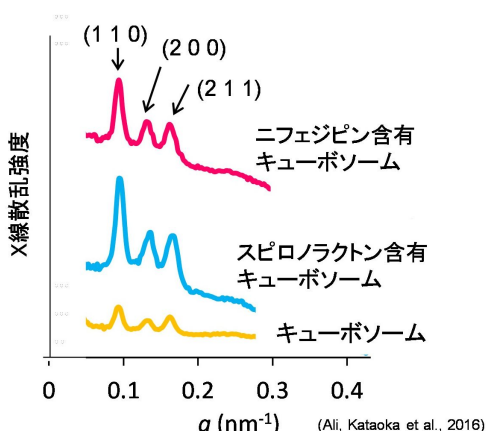


図 3 キューボソームの X 線小角散乱プロファイル

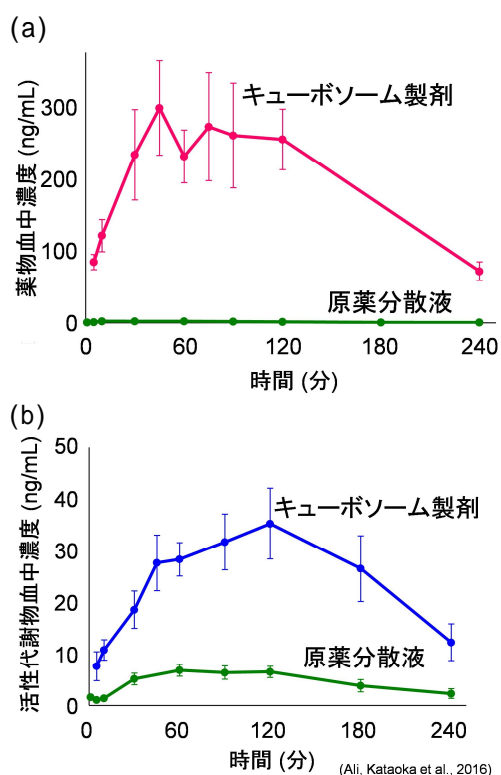


図 4 キューボソーム製剤を投与時の薬物血中濃度。(a) ニフェジピン封入キューボソーム，(b) スピロラクトン封入キューボソーム。

このようにキューボソーム製剤化により薬物吸収が向上したのは，みかけの溶解度が向上したことと共に，およびモノオレインが生体膜親和性を持つために生体膜透過が促進された可能性が考えられる。

以上の結果から，キューボソームは薬物の溶解度と安定性を向上させると共に吸収も高めることができる薬物担体として，難溶性

薬物の製剤化に応用できると期待できる。

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 10 件)

すべて査読あり。

Enhancing the solubility and oral bioavailability of poorly water-soluble drugs using monoolein cubosomes. Ali, Md. A., Kataoka, N., Ranneh, A.H., Iwao, Y., Noguchi, S., Oka, T. & Itai, S. (2017). *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **65**, 42-48.

DOI:10.1248/cpb.c16-00513

Effect of gel formation on the dissolution behavior of clarithromycin tablets. Inukai, K., Takiyama, K., Noguchi, S., Iwao, Y. & Itai, S. (2017). *International Journal of Pharmaceutics* **521**, 33-39.

DOI:10.1016/j.ijpharm.2017.01.065

The use of surfactants to enhance the solubility and stability of the water-insoluble anticancer drug SN38 into liquid crystalline phase nanoparticles. Ranneh, A.H., Iwao, Y., Noguchi, S., Oka, T. & Itai, S. (2016).

International Journal of Pharmaceutics **515**, 501-505.

DOI:10.1016/j.ijpharm.2016.10.058

Preparation and characterization of SN-38-encapsulated phytantriol cubosomes containing

-monoglyceride additives. Ali, Md.

A., Noguchi, S., Iwao, Y., Oka, T. & Itai, S. (2016). *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **64**, 577-584.

DOI:10.1248/cpb.c15-00984

Structure of anti-tumor drug 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin monohydrate and its solid state hydrolysis mechanism on heating. Ali, Md. A., Noguchi, S., Watanabe, M., Iwao, Y. & Itai, S. (2016). *Acta Crystallographica* **C72**, 743-747.

DOI:10.1107/S2053229616014492

Saturated fatty acids and fatty acid esters promote the polymorphic transition of clarithromycin metastable form I crystal. Watanabe, M., Mizoguchi, M., Aoki, H., Iwao, Y., Noguchi, S. & Itai, S. (2016).

International Journal of Pharmaceutics **512**, 108-117.

DOI:10.1016/j.ijpharm.2016.08.041

Nobiletin: a citrus flavonoid displaying potent physiological activity. Noguchi, S., Atsumi, H.,

Iwao, Y., Kan, T. & Itai, S. (2016). *Acta Crystallographica C72*, 124-127. DOI:10.1107/S2053229616000577
Suppressed release of clarithromycin from tablets by crystalline phase transition of metastable polymorph form I. Fujiki, S., Watanabe, N., Iwao, Y., Noguchi, S., Mizoguchi, M., Iwamura, T. & Itai, S. (2015). *Journal of Pharmaceutical Sciences* **104**, 2641-2644. DOI:10.1002/jps.24516
Structural investigation of spherical hollow excipient Mannit Q by X-ray microtomography. Kajihara, R., Noguchi, S., Iwao, Y., Yasuda, Y., Segawa, M. & Itai, S. (2015). *International Journal of Pharmaceutics* **495**, 140-143. DOI:10.1016/j.ijpharm.2015.08.097
Structural changes of polymer-coated microgranules and excipients on tableting investigated by microtomography using synchrotron X-ray radiation. Kajihara, R., Noguchi, S., Iwao, Y., Suzuki, Y., Terada, Y., Uesugi, K. & Itai, S. (2015). *International Journal of Pharmaceutics* **481**, 132-139. DOI:10.1016/j.ijpharm.2015.02.007

〔学会発表〕(計5件)

Preparation and characterization of SN-38-encapsulated phytantriol cubosomes containing monoglyceride additives. アリモハマド アシュラフ, 岩尾康範, 野口修治, 岡俊彦, 板井茂. 日本薬剤学会第31年会, 長良川国際会議場(岐阜県岐阜市), 2016年5月19日。

「抗腫瘍薬7-エチル-10ヒドロキシカンプトテシンの結晶構造と固体状態加水分解反応機構」 野口修治, アリモハマド アシュラフ, 渡邊美笛, 岩尾康範, 板井茂. 日本薬剤学会第31年会, 長良川国際会議場(岐阜県岐阜市), 2016年5月21日。

「柑橘類果皮由来フラボノイドノビレチンのキューボソームを用いた可溶化」 野口修治. 第4回創剤カンファレンス静岡, 静岡県立大学小講堂(静岡県静岡市), 2015年12月11日。

「Nobiletinの溶解性改善を目的とした脂質キャリア cubosome の調製と評価」 渥美陽香, 野口修治, 岩尾康範, 菅敏幸, 板井茂. 日本薬剤学会第30年会, 長崎ブリックホール(長崎県長崎市), 2015年5月21日。

「SN38封入キューボソームの一層コーティング」 ランネ アブダル ハカム, 岩尾康範, 野口修治, 板井茂. 日本薬学

会第135年会, 神戸学院大学(兵庫県神戸市), 2015年3月27日。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野口 修治 (NOGUCHI, Shuji)
東邦大学・薬学部・教授
研究者番号: 60237823

(2) 研究分担者

板井 茂 (ITAI, Shigeru)
静岡県立大学・薬学部・教授
研究者番号: 80453059

岩尾 康範 (IWAO, Yasunori)
静岡県立大学・薬学部・准教授
研究者番号: 30433022