

平成 30 年 5 月 14 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08073

研究課題名(和文) 局所非結合形薬物動態モニタリングに基づく局所適用DDSの設計・評価の基盤構築

研究課題名(英文) Dosage design and its evaluation for topically applicable DDS by focal unbound drug concentration monitoring

研究代表者

黒崎 勇二 (Kurosaki, Yuji)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：90161786

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：局所適用型Drug Delivery System (DDS) 医薬品の開発評価の科学基盤として、非結合形薬物の局所モニタ法として有用と考えられる微小透析法(microdialysis, MD)法の局所動態特性の評価への応用とその能動的制御について検討し、局所適用型DDS医薬品の薬物作用の限局性および局所利用率/全身利用率の科学的な設計・評価法の基盤構築に不可欠と考えられる基礎的知見を得た。さらに、難水溶性薬物の固体分散体化と被覆材としての含水ゲルシートの調製に関する製剤学的評価を行った。本研究で得られた基礎的知見は、経皮適用型DDS医薬品の創出に寄与するものである。

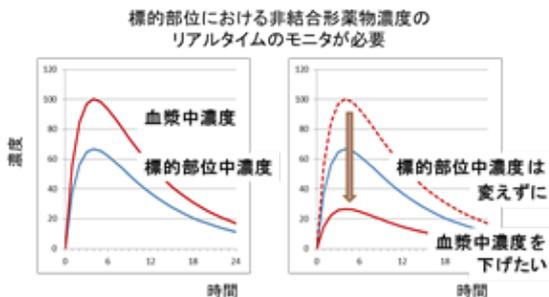
研究成果の概要(英文)：The basic knowledge indispensable for designing the local application type DDS, which provides the localized pharmaceutical activities of drugs, was investigated by the application of microdialysis technique (MD). The localized diffusion process of topically applied model drug was monitored by MD and thus determined a focal availability concept for the local application type DDS was discussed. To improve the percutaneous absorption of drugs, solid-dispersions for low-water soluble drugs and L-HPC hydrogel sheet for dressing materials were investigated.

研究分野：薬物動態学

キーワード：局所適用型DDS 局所薬物動態モニタリング マイクロダイアリシス 吸着動態補正 固体分散体 含水ゲルシート

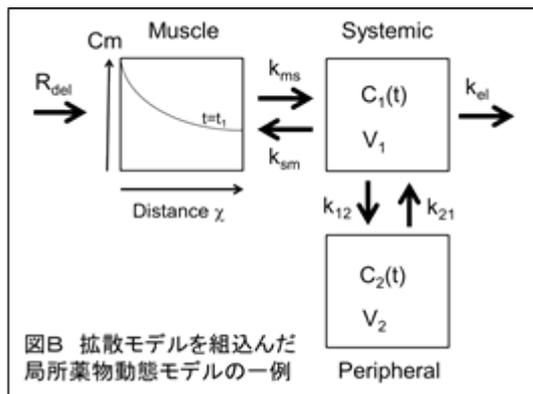
### 1. 研究開始当初の背景

局所適用型 Drug Delivery System (DDS) 医薬品の開発評価では、標的組織における非結合形薬物濃度を長時間高濃度に保ち、かつ非目的部位への薬物送達の指標となる血漿中薬物濃度を低減させ、これらを高度に保証する製剤 (図A) の開発が望まれており、局所あるいは全身における薬効予測 (薬効保証) のためにも非結合形薬物の局所および全身循環系での薬物動態を統合したモデルによる評価系 (図B) の構築が科学基盤として不可欠である。そのための研究開発基盤として、製剤の機能の特徴づけ、これを科学的に保証するための局所薬物動態評価法の確立が急務である。しかしながら、局所の非結合形薬物濃度に基づく「薬効発現の限局性」および「作用部位局所での利用率」を科学的に評価し、「局所動態評価に基づく製剤設計」を支援する評価系は、確立されていなかった。



図A DDS開発における局所薬物動態モニタの意義

局所作用型DDS医薬品では、標的部位の薬物濃度レベルを変えずに血漿中の薬物濃度を下げる製剤化がなされる(右)。



図B 拡散モデルを組込んだ局所薬物動態モデルの一例

### 2. 研究の目的

薬物の局所投与から全身循環に至る過程の数理的理解とその能動的制御法の開発について製剤学的な基礎的知見を得るために、非結合形薬物の局所モニタ法の確立が求められる。局所動態特性評価への応用が期待される微小透析法 (microdialysis, MD) 法において問題となる MD プロープの outlet tubing への薬物吸着に由来するモニタプロファイルの「時間遅れ」を数理的に補正する手法の構築を試み、投与薬物の限局性および局所利用率/全身利用率の科学的な設計・評価法の基盤構築を目指す。さらに、局所冷却

の施行や薬物の皮膚透過の製剤学的な改善法として難水溶性薬物の固体分散体化による局所送達された薬物の局所利用率の改善に関する基礎的知見を得ることを目指す。併せて、薬物の皮膚透過を促進する製剤被覆材 (ドレッシング材) として低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) からなる含水ゲルシートの調製を試みた。

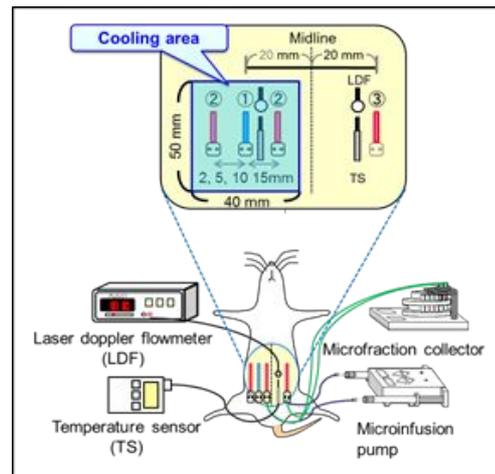
### 3. 研究の方法

#### (1) 「吸着動態補正 MD 法」の考案

MD 法による直接モニタリングで課題となる MD プロープの outlet tubing への薬物吸着に由来するモニタプロファイルの「時間遅れ」を数理的に補正する手法として、アウトレットチューブへの吸着動態の数理モデル化を試み、血漿タンパク結合がモニタプロファイルの「時間遅れ」に及ぼす影響を解析の解析を行い、吸着動態パラメータを取得した。得られたパラメータを用いて逐次計算法によるデコンボリューションにより実測モニタプロファイルに変換する「吸着動態補正 MD 法」を考案した。

#### (2) 局所薬物利用率に及ぼす局所冷却の効果

局所 (筋肉) に送達された薬物の in vivo における薬物の拡散・移行・消失過程を速度論的に解析し、局所薬物利用率を定義し、評価するために、筋肉内における in vivo 薬物拡散・消失動態評価を考案した。局所薬物利用率に及ぼす局所冷却の効果についても本評価系に Cooling pad を用いた局所冷却装置を組み込み検討した (図C)。



図C 局所冷却筋肉内拡散動態評価系(ラット) Microinfusion pump および Microfraction collector はMDプロープ数に応じて複数設置

#### (3) 非晶質性の複合体の調製

局所適用型製剤の設計の新しいストラテジーとして、種々の方法で難水溶性のモデル薬物の製剤組成物の調製を試みた。非晶質性の複合体 (固体分散体を含む) の調製とそれらの物理化学的手法 (X線回折, 示差走査熱量分析) による製剤学的特性を評価した。

(4) L-HPC 含水ゲルシートの調製

L-HPC からなる含水ゲルシートを調製し、製剤被覆材（ドレッシング材）としての機械的特性を評価した。

4. 研究成果

(1) 「吸着動態補正 MD 法」の考案

微小透析（Microdialysis: MD）法による局所薬物動態解析時のモニタ遅れについて、チューブへの吸着を考慮した in vitro 回収動態を重み関数とする数値補正法（吸着動態補正 MD 法, Fig. 1）の有用性を検討し、親油性薬物の補正だけでなく、タンパク結合が吸着動態パラメータに及ぼす影響を評価した。BSA 非存在下の場合と比較して、BSA 存在下ではエチルパラベン（EPB）の回収動態の遅れが認められたが、両回収動態とも本法で良好な fitting が得られた。BSA の存在により、(1) EPB の定常状態の回収率（R）は低下した。この際、(2) 吸着に關与する流束割合  $\alpha$  はほぼ最大値である 1.0 になり、(3) チューブと灌流液との間の脱離速度定数を表す  $k$  は約 1/3 に低下したが、これらはモデルが想定する範囲内であった。EPB のタンパク結合を競合的に阻害するワルファリン（WF）を添加した系においては、(4) EPB の R は BSA 非存在下とほぼ同じまで回復したが、モニタ遅れも認められ、その影響は  $\alpha$  および  $k$  の値に認められた。

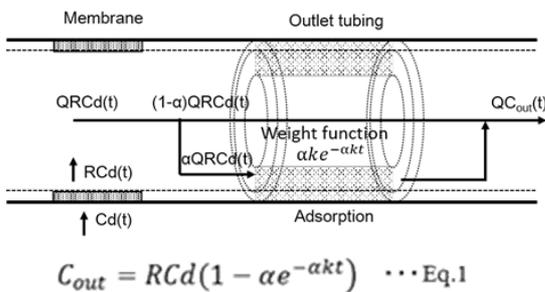


Fig. 1 Well-stirred model に基づく吸着動態補正 MD 法モデル

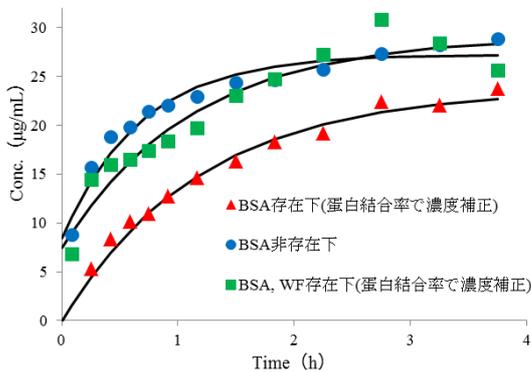


Fig. 2 エチルパラベン(EPB)の回収動態の時間遅れ( )に及ぼすアルブミン(BSA)の影響( )とワルファリン(WF)によるタンパク結合阻害( )の影響

Table エチルパラベンの吸着動態パラメータに及ぼすタンパク結合（BSA）および阻害剤（WF）の影響

エチルパラベンの吸着動態パラメータ			
	R (%)	$\alpha$ (%)	k (h <sup>-1</sup> )
BSA (-) / WF (-)	59.6	52.7	2.53
BSA (+) / WF (-)	51.2	104.9	0.89
BSA (+) / WF (+)	60.8	66.0	1.58

R (-)	回収率
$\alpha$ (-)	吸着に關与する灌流液の流束の割合
Q (mL/hr)	灌流液の流束
V (mL)	チューブの見かけの吸着分布容積
Kp (-)	見かけのチューブ / 透析液分配係数
k (1/hr)	脱離速度定数 (= Q/VKp)
C(t) (µg/mL)	時間tにおける透析液濃度
Cd(t) (µg/mL)	時間tにおけるドナー濃度

(2) 局所薬物利用率に及ぼす局所冷却の効果

MD 法を用いて局所に送達された薬物の局所動態評価を試み、局所冷却が局所送達された薬物の局所利用能を大きく改善することを明らかにすることができた。

(3) 非晶質性の複合体の調製

皮膚透過特性を改善した製剤組成物の調製として、抗マalaria活性を有する難水溶性化合物 N-251 の固体分散体（N-251-SD）の調製を行い、PMDA ガイドラインの加速試験（40 °C, 75%RH）を実施することで長期保存時の固体分散体としての安定性について評価した。分散媒としてポリビニルピロリドン（PVP）、ジメチル- $\beta$ -シクロデキストリン（DM $\beta$ CD）を用いた。調製直後の溶解性の改善度においては両者とも良好な結果が得られたが、PMDA ガイドラインの加速試験の条件下で 24 ヶ月保存した後の残存薬物量は、N-251-PVP-SD では 0.8-2.6%と低く、N-251-DM $\beta$ CD-SD では 45.3%であった。

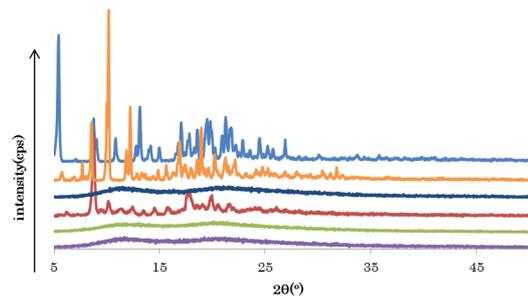


Fig. 3 固体分散体の X 線回折像（上から）:

- (a) N-251,
- (b) DM- $\beta$ -CD,
- (c) PVP,
- (d) N-251-SD-DM- $\beta$ -CD (1:2),
- (e) N-251-PVP(1:5)-SD,
- (f) N-251-PVP(1:9)-SD

#### (4) L-HPC 含水ゲルシートの調製

薬物の皮膚透過性を改善する製剤学的手段として、含水ゲルシートによる適用薬剤の被覆化と、これによる適用薬物の局所動態変化について検討するための被覆化剤（ドレッシング材）としての含水ゲルシートの調製および得られた含水ゲルシートの製剤学的特性の評価が可能となった。

本研究で得られたこれらの知見は、局所適用型 Drug Delivery System (DDS) 医薬品の開発における研究技術基盤として、製剤の機能を特徴づけ、これを科学的に保証するための局所薬物動態評価法の確立、特に標的組織における非結合形薬物濃度モニタリング時の「時間遅れ」の補正と製剤技術による各種薬物の局所適用性の拡大に寄与するものと考えられる。

#### 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 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

- (1) 石井涼香, 榎田真千子, 越智彩乃, 三次真悠子, 五十川怜奈, 王野さくら, 佐藤 聡, 黒崎勇二, 金 惠淑: 経皮吸収型抗マラリア薬の実用化に向けた基礎研究. 第 87 回日本寄生虫学会大会, 3.17-18, 2018 (東京)
- (2) Ryoka Ishii, Machiko Makita, Ayano Ochi, Mayuko Miyoshi, Rena Isogawa, Sakura Ono, Kyung-Soo Chang, Yuji Kurosaki and Hye-Sook Kim: Basic research into practical use of trans-dermal type-antimalarial N-89. Forum Cheju 19 (The 19th Japan-Korea Parasitologists' Seminar), 3.16, 2018, Tokyo (Japan)
- (3) Hye-Sook Kim, Machiko Makita, Ryoka Ishii, Mayuko Miyoshi, Yuji Kurosaki and Kyung-Soo Chang: New trans-dermal type-antimalarial drug development research. The 59th Annual Meeting of the Korean Society for Parasitology and Tropical Medicine (2017), 10.26-27, 2017, Cheonam (Korea)
- (4) 藤原帆波, 山下功祐, 金 惠淑, 黒崎勇二: 抗マラリア活性を有する環状過酸化物質 N-251 の固体分散体化による溶解特性の改善. 第 55 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 11.5-6, 2016 (岡山市)

- (5) Yuji Kurosaki and Atsushi Ogawa: A low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC) hydrogel sheet as a novel external dressing. 7th Asian Association of Schools of Pharmacy (AASP) Conference, 10.30-11.1, 2015, Taipei (Taiwan)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

黒崎 勇二 (KUROSAKI YUJI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号: 90161786

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

金 惠淑 (KIM Hye-Sook)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号: 70314664

##### (4) 研究協力者

なし