

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：23803
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2021～2023
課題番号：21K06516
研究課題名（和文）薬物放出速度の持続制御が可能な非晶質固体分散体ナノファイバー製剤技術基盤の確立

研究課題名（英文）Sustained release nanofiber formulation technology for amorphous solid dispersion

研究代表者
近藤 啓（Kondo, Hiromu）
静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：10825110
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、非晶質固体分散体を含み、長期に亘り非晶質状態を維持しつつ薬物放出速度の持続制御を可能とする新規放出制御製剤の技術基盤の確立を目的とした。

不織布製造技術の電界紡糸法を応用し、難溶性薬物の非晶質固体分散体を含む放出制御ナノファイバーを調製し、その評価を行った。その結果、適切な高分子基剤を組み合わせることで、剤形中で難溶性薬物の非晶質を安定化させ、薬物放出を長期に亘り持続させるとともに放出速度を制御可能とするナノファイバーをシート状の製剤として調製できることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非晶質固体分散体は難溶性薬物の溶解性を改善する技術として汎用されてきたが、長期間に亘る放出制御製剤への適用は限定的であった。本研究の成果は、従来の製剤では達成できなかった病巣局所への難溶性薬物の投与を可能にし、治療濃度を長期間に亘って維持する放出制御製剤の創製に繋がるものである。シート状に調製されるナノファイバー製剤は、柔軟性に富むことから、任意の形状に成形可能である。そのため、従来の製剤では留置が難しく、注射での頻回投与を余儀なくされた患者に対して局所投与を可能にする製剤の創製にも繋がる基盤的技術を提供するものである。

研究成果の概要（英文）：The objective of this study was to establish a basic technology for a novel controlled-release formulation that contains amorphous solid dispersion and enables sustained controlled drug release while maintaining the amorphous state over a long period. By applying the electric spinning method of nonwoven fabric manufacturing technology, controlled-release nanofibers containing amorphous solid dispersions of poorly soluble drugs were prepared and evaluated. The results suggest that by combining appropriate polymeric substrates, nanofibers can be prepared as sheet formulations that stabilize the amorphous form of poorly soluble drugs in the formulations and enable long-term sustained drug release as well as controllable release rate.

研究分野：製剤学、物理薬剤学、薬物放出制御、製剤設計

キーワード：ナノファイバー エレクトロスピンニング 非晶質固体分散体 放出制御 結晶化抑制

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

難水溶性薬物の溶解性改善技術の一つに非晶質の薬物を固体状態の不活性な担体(高分子)に分散させる非晶質固体分散体がある。本技術は難水溶性薬物の可溶化に有用である一方で、非晶質が不安定であるため再結晶化の恐れがあること、溶出時の過飽和形成時間が短く薬物吸収速度の持続制御が困難といった課題を有していた。

薬物の吸収速度を制御し、有効治療域での薬物血中濃度の持続を可能にする放出制御製剤技術は、副作用発現の抑制や投与頻度の低減を可能にする。既に多くの技術が確立されているが、その投与経路や適用部位は限定的である。その理由として、疾患部位である病巣局所は患者によって組織微小構造や病理状態が異なっており、病巣局所投与製剤に既存の製剤技術を適用するのは難しく、局所投与できる固形の放出制御製剤を開発することは極めてハードルの高い課題となっている。一方、ナノスケールの繊維で形成される不織布(ナノファイバーシート:NFS)は、それを形成する材料の特性を活かすことで、任意の形状に成形可能な柔軟性を有しており、医療分野では、細胞増殖の足場や人工血管、シート製剤等に应用されるなど、適用部位に限定されない利用が展開されている。現在、局所投与製剤技術への応用を目的とした薬物含有 NFS の研究は散見されるが、難溶性薬物の非晶質固体分散体の放出速度を持続的に制御する試みの報告は見られていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、従来の製剤では達成が困難であった局所への持続的な薬物投与を可能にすべく、非晶質固体分散体を製剤中で安定化させ、非晶質薬物の放出速度の持続的な制御を可能とするナノファイバー製剤技術を確立することである。まず、ナノファイバーの調製を可能とする製造条件を探る。設定した製造条件に基づき、難溶性のモデル薬物を非晶質状態で徐放性基剤に封入した NFS を調製する。担体の役割を担う高分子とは異なる高分子を添加することで、非晶質状態の安定化ならびに NFS からの薬物放出の制御について検討、評価を行う。これらの試みにより、非晶質固体分散体を製剤中で安定化させ、非晶質薬物の放出速度の持続的な制御を可能とするナノファイバー製剤技術の確立を目指した。

3. 研究の方法

難溶性のモデル薬物としてグリセオフルピン(GRF)またはイトラコナゾール(ITZ)を、固体分散体の担体で薬物の持続放出を担う高分子基剤としてポリカプロラクトン(PCL)またはポリ乳酸(PLA)を、非晶質の安定化ならびに薬物放出速度の制御を目的とした高分子基剤として、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル(HPMCAS) 親水基と疎水基を有するグラフとコポリマーである Soluplus[®]またはヒプロメロース(HPMC)を用いた。GRF については、GRF:PCL=1:5、GRF:PCL:Soluplus[®]=1:3:2、GRF:PCL:HPMCAS=1:5:2 の割合でジクロロメタン/ジメチルホルムアミド混合溶液に溶解し、流速 0.5 mL/h、電圧 7-8 kV で電界紡糸を行い、NFS を調製した。また、ITZ については、ITZ、PLA、HPMC の比率が異なる 3 処方(ITZ:PLA:HPMC=20:80:0, 20:70:10, 20:60:20) をジクロロメタン/ジメチルホルムアミド混合溶液に溶解し、流速 1.0 mL/h、電圧 20 kV で電界紡糸を行い、NFS を調製した。各 NFS の表面形状や繊維径を走査型電子顕微鏡(SEM)にて、薬物の結晶性を粉末 X 線回析(PXRD)測定にて、NFS からの薬物溶出性を溶出試験にて評価した。また、保存後の安定性についても考察を加えた。

4. 研究成果

(1) GRF 含有固体分散体 NFS の薬物放出性と安定性

SEM での観察より、調製した各種 NFS はいずれも繊維状を呈しており、GRF:PCL=1:5、GRF:PCL:Soluplus[®]=1:3:2 および GRF:PCL:HPMCAS=1:5:2 からなる NFS の繊維径はそれぞれ、 1357 ± 199 、 1137 ± 240 および 823 ± 327 nm (mean \pm S.D., n=150)であった。Soluplus[®]、HPMCAS を添加することで繊維径が減少したが、これは有機溶媒に成分を溶解させた際、これらの高分子が存在すると溶解溶液の粘度が低下し、高分子の絡み合いが減少することによって紡糸中にポリマー溶液が引き延ばされやすくなり¹⁾、繊維径の減少に繋がったと考えられる。

PXRD 測定より調製直後の NFS ではいずれも GRF 原末で観察された結晶ピークは確認できず、NFS 中で GRF が非晶質で存在することが示された。調製した NFS を 20°C、相対湿度 60% の条件で 1 週間保存し、PXRD 測定を行ったところ、GRF:PCL=1:5 では 1 日後に、GRF:PCL:Soluplus[®]=1:3:2 では 1 週間後に GRF 由来の結晶ピークを認めた。一方、GRF:PCL:HPMCAS=1:5:2 では 1 週間の保存期間で結晶ピークは確認できず、NFS 中で GRF の非晶質状態が保たれていた。一般にガラス転移温度(T_g)が高い高分子基剤を固体分散体の担体とすることで、分散した薬物分子の分子運動性を低下させ、結晶状態への再配列が抑制されると考えられている²⁾。HPMCAS の T_g は約 120°Cであるが、Soluplus[®]のそれは 70°Cであることから、HPMCAS が Soluplus[®]と比較して GRF の非晶質の安定化に寄与したものと推察する。

図1にNFSからのGRFの溶出試験の結果を示した。GRF:PCL=1:5およびGRF:PCL:HPMCAS=1:5:2からなるNFSでは、試験開始5日目までGRFが同様な溶出を示したが、5日目以降では、GRF:PCL=1:5からなるNFSからのGRFの溶出性は著しく低下した。また、GRF:PCL:Soluplus®=1:3:2からなるNFSからのGRFの溶出は他のNFSと比較して速い溶出を示した。GRF:PCL=1:5からなるNFSからのGRFの溶出の低下は、NFS内でGRFが再結晶化したためと考えられる。Soluplus®は分子中に親水基と疎水基を有する両親媒性ポリマーであることから、水溶液中でミセルを形成することが報告されている³⁾。ミセル形成による可溶化効果によりGRF:PCL:Soluplus®=1:3:2からなるNFSからのGRFの溶出は他のNFSよりも速く、また、GRFの非晶質状態の安定化が不十分にも関わらず、ほぼ100%の十分な溶出性を示したものと推察する。GRF:PCL:HPMCAS=1:5:2からなるNFSからGRFは、100%溶出することが確認された。HPMCASによる非晶質GRFの安定化効果により、NFSからのGRF溶出が低下することなく持続的な薬物溶出を示したと考えられる。

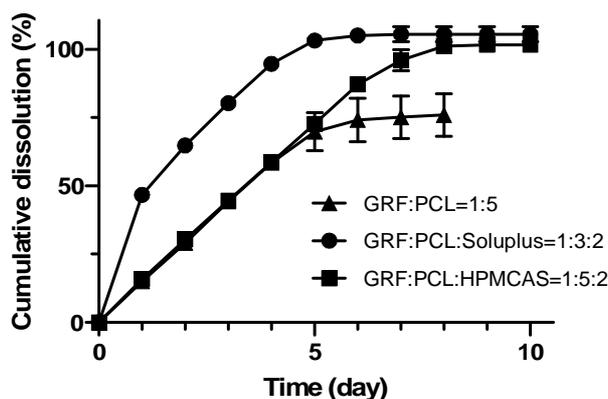


図1 NFSからのGRFの平均累積溶出率推移(平均値 ± 標準偏差, n=3)

(2) ITZ含有固体分散体NFSの薬物放出性と安定性

GRF:PCL:HPMCAS=1:5:2からなるNFSでは、GRFは8日間に亘り持続的に放出された。放出期間の更なる延長を目指し、高分子基剤をPCLからPLAに変更したNFSについての検討を行った。

SEMでの観察より、ITZ:PLA=20:80、ITZ:PLA:HPMC=20:70:10およびITZ:PLA:HPMC=20:60:20で調製した各種NFSはいずれも繊維状を呈しており、繊維径はそれぞれ、 955 ± 245 、 1010 ± 256 および 1227 ± 356 nm (mean ± S.D., n=150)であった。

PXRD測定より調製直後のNFSではいずれもITZ原末で観察された結晶ピークは確認できず、NFS中でITZが非晶質で存在することが示された。調製したNFSを40%、相対湿度75%の条件で2週間保存し、PXRD測定を行ったところ、いずれのNFSにおいてもITZ原末由来の結晶ピークは認められず、NFS中でITZの非晶質状態が保たれていた。

図2にNFSからのITZの溶出試験の結果を示した。ITZ:PLA=20:80、ITZ:PLA:HPMC=20:70:10およびITZ:PLA:HPMC=20:60:20からなるNFSからのITZの溶出は、いずれも試験開始14日目まで持続的な溶出を示した。PCLを基剤とするNFSよりも長期に亘る持続が可能となることが示唆された。また、ITZの溶出速度は、HPMCの添加量依存的に速くなった。これは、水溶性基剤であるHPMCが溶出試験の進行に伴い溶解することで、NFS中でITZの溶出のための拡散経路が確保されたためと推察する。

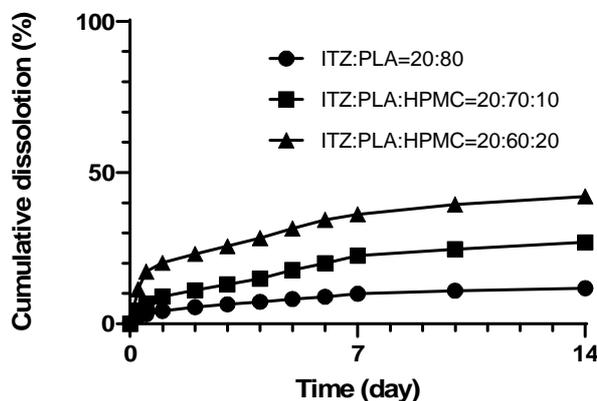


図2 NFSからのITZの平均累積溶出率推移(n=3)

以上の2つの検討から固体分散体の担体であり、薬物の持続放出を担う高分子基剤を適切に選択することで薬物を1週間以上に亘り、持続的に放出することを可能にするNFSが調製でき

ること、また、特定の高分子基剤の添加により、薬物の非晶質の安定化ならびに薬物放出速度の制御を達成できることが示された。本結果は、非晶質固体分散体を製剤中で安定化させ、非晶質薬物の放出速度の持続的な制御を可能とするナノファイバー製剤技術の確立に向けた基礎的知見を提供するものである。

<引用文献>

- 1) Y. Ahn, D. H. Hu, J. H. Hong, S. H. Lee, H. J. Kim, H. Kim. Effect of co-solvent on the spinnability and properties of electrospun cellulose nanofiber. *Carbohydrate Polymers*. 2012, vol. 89, issue. 2, p. 340-345.
- 2) G. Van den Mooter, M. Wuytsa, N. Blaton, R. Busson, P. Grobet, P. Augustijns, R. Kinget. Physical stabilisation of amorphous ketoconazole in solid dispersions with polyvinylpyrrolidone K25. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2001, vol. 12, issue. 3, p. 261-269.
- 3) Y. Kojo, K. Kobayashi, S. Matsunaga, H. Suzuki, Y. Seto, H. Sato, S. Onoue. Avoidance of food effect on oral absorption profile of itraconazole by self-micellizing solid dispersion approach. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2017, vol. 32, issue. 5, p. 273-276.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 角田賢哉、照喜名孝之、金沢貴憲、近藤 啓
2. 発表標題 イトラコナゾールの固体分散体ナノファイバーシート製剤の調製と評価
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青木荘賢、照喜名孝之、近藤 啓
2. 発表標題 HPMCASがナノファイバーシートからの非晶質薬物の放出制御と非晶質安定性におよぼす影響
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福満早紀、畑中友太、照喜名孝之、近藤 啓
2. 発表標題 イトラコナゾール含有固体分散体ナノファイバーシートの調製と評価
3. 学会等名 第70回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

静岡県立大学 薬学部 創剤科学分野 研究テーマ
https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/pharmeng/?page_id=150

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	照喜名 孝之 (Terukina Takayuki) (30784574)	静岡県立大学・薬学部・講師 (23803)	
研究分担者	金沢 貴憲 (Kanazawa Takanori) (60434015)	静岡県立大学・薬学部・准教授 (23803)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------