

令和元年6月25日現在

機関番号：34428

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K18967

研究課題名(和文) 消化管吸収の改善および個体内/個体間変動の低減を目的とした脂質分散剤の開発

研究課題名(英文) Lipid-based formulations for improving oral absorption of poorly water-soluble drugs

研究代表者

東野 晴輝 (Higashino, Haruki)

摂南大学・薬学部・助教

研究者番号：60736784

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：難水溶性薬物の溶解性を改善させる手法の一つとして自己乳化型製剤が注目されている。本研究では、自己乳化型製剤の経口投与後の消化管内溶液への分散や消化過程における薬物の放出性や血中曝露量の改善効果に関する検討を行った。その結果、特に中鎖脂肪酸脂質を製剤組成とする場合、速やかな脂質消化によって放出される薬物に過飽和溶解が生じることが明らかとなり、吸収改善に寄与してい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

近年の医薬品開発では、難水溶性を示す候補化合物の数が増えている。一方、これら化合物を実際の経口製剤として開発する場合、投与後、消化管内で速やかに溶解し体内に吸収される必要がある。本研究では、難水溶性薬物の溶解性を改善させる手法の一つである自己乳化型製剤を調製し、経口投与後の消化管内での薬物の放出性や血中曝露量の改善効果に関する検討を行い、吸収メカニズムの一つとして過飽和溶解の関与を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：As one of the formulation techniques to improve oral absorption of poorly water-soluble drugs, lipid-based formulation (LBF) attracts much attention from the pharmaceutical companies. In this study, the performance of LBFs in the gastrointestinal (GI) tract, such as the release of loaded drugs along with the dilution by the GI fluid and the digestion of lipid components by lipase was investigated in vitro and in vivo.

As the results, medium-chain (MC) lipids were rapidly digested by lipase and released drugs induced the supersaturation. This step contributed to the increase in the absorption rate and the systemic exposure of drugs in vivo. Therefore, in order to design the potent LBFs for poorly water-soluble drugs, release profiles of drugs from LBFs should be observed carefully under various conditions.

研究分野：消化管吸収

キーワード：自己乳化型製剤 難水溶性薬物 過飽和溶解

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

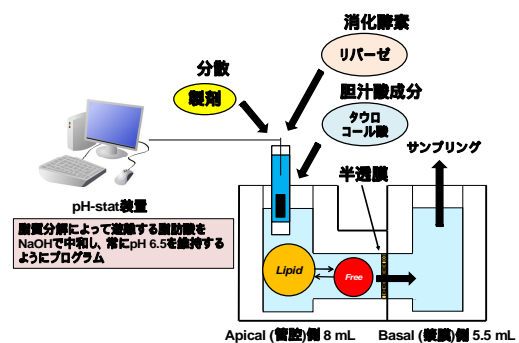
近年、製薬企業等における医薬品の研究開発では、治療のターゲットとなる受容体や酵素への親和性が高いものが優先的に合成・選択されている。その結果、複雑な構造や分子量の増大により、水への溶解性が顕著に低い難水溶性薬物の割合が70%以上にのぼると報告されている (*Int J Pharm Nano.* 2011, 3 (4), 1182-1192)。これら難水溶性薬物の経口投与製剤の開発においては、消化管内での溶解性(溶解速度および溶解度)を改善することによって、治療上必要な吸収率の確保と、個体内/個体間変動の低減を可能とするための製剤技術の開発が必須である。また、実際の医薬品開発過程では、開発の出来るだけ早い段階で候補化合物の経口製剤化に関する問題点を把握し、最も適切な改善手法を選択することが極めて重要である。難水溶性薬物の溶解性を改善するための製剤化技術として、その薬物の物理化学的特性に応じて、微粉化、塩形成、界面活性剤や pH 調節剤などの添加の他、非晶質固体分散体化、包埋化合物の利用など様々な技術が用いられている。脂質分散製剤 (Lipid-based formulation, LBF) についてもこれまで多くの報告がなされており、中でも自己乳化型製剤の臨床応用が注目されている。自己乳化型製剤は、脂質、界面活性剤(場合によっては補助溶媒や補助界面活性剤も追加)で構成された液状の製剤であり、経口投与後、消化管内の水分中に分散することによって、O/W 型のエマルションが形成する。自己乳化型製剤のうち、水中でナノサイズの油滴粒子(マイクロエマルション)を形成する製剤は、熱力学的に安定であり、難水溶性薬物の消化管吸収を改善するのみではなく、吸収における個体内/個体間変動を低減する能力が強いことから、臨床においても利用価値が高い。O/W 型の(マイクロ)エマルションにおける薬物は油滴および水中の free に分布し、平衡関係が成立している。消化管吸収に直接関わるのは free として存在する薬物のみであり、一度 free の薬物が吸収されると、油滴から free 薬物が効率良く供給される。これを繰り返すことで吸収が改善されるものと考えられている。一方、一般的な溶出試験では、油滴中の薬物も溶解濃度として測定してしまうため、free の薬物濃度の単独の定量は困難であり、LBF を経口投与した時の消化管内での正確な free 薬物の溶解挙動は、明らかにされていない。特に、LBF は、消化管内溶液への分散後、消化酵素リパーゼや胆汁酸成分など消化管内成分と複雑に相互作用することから、製剤の変化や薬物の放出過程は、かなり複雑で不明な部分が多く残っている。

2. 研究の目的

脂質や界面活性剤を用いて種々組成で自己乳化型製剤の調製を試み、得られた数種類の製剤に対して経口投与後のヒト消化管内環境を再現した *in vitro* 試験法を用いて、消化管内溶液(飲水)への分散や製剤脂質の消化過程における自己乳化型製剤からの free 薬物の放出挙動(過飽和溶解の有無も含めて)を明らかにする。また、製剤からの薬物放出と、ラット投与後の全身血中への移行に関する検討を行う。さらに、自己乳化型製剤を利用した、難水溶性薬物の有用性(吸収、血中曝露量の改善効果)を検証する。

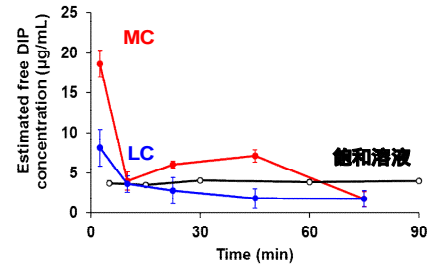
3. 研究の方法

本研究では、水平の side-by-side 型チャンバーの中央に水中の free として存在する薬物のみを透過させることができるセルロース製の半透膜(人工透析膜)を挟み込んだ *in vitro* システムを用いる (*J Pharm Sci.* 2010, 99 (3): 1336-1345)。さらに、本システムに溶液の pH を一定に保つようにプログラムした pH-stat 装置を組み込み、製剤中脂質の消化の時間推移と消化率の算出を試みる。通常、1 分子の脂質(トリグリセリド)が消化されると、2 分子の遊離脂肪酸と 1 分子のモノグリセリドができる。遊離脂肪酸により溶液の pH は酸性側に傾くため、自動で pH を常に一定に保つように NaOH で中和と滴定する。一定時間後の滴下 NaOH 量から遊離脂肪酸量を計算し、製剤中の脂質消化率を算出する。消化管内溶液への分散過程、製剤脂質の消化を再現するために、システム中の donor 側(管腔側)チャンバーに自己乳化型製剤を分散させ、さらに、消化酵素成分を添加させたときの receiver 側(漿膜側)への薬物の膜透過量の時間推移、すなわち膜透過速度を算出する。また、リパーゼを添加したときの膜透過速度と脂質の消化の時間推移の相関関係についても解析する。basal 側への膜透過速度は、apical 側の free 薬物濃度に比例して大きくなる。別途に apical 側に薬物の飽和溶液(非過飽和状態)を用いたときの膜透過速度も算出し、自己乳化型製剤と飽和溶液の膜透過速度の比から、apical 側の free 薬物の溶解濃度の時間推移を推定すると同時に、free 薬物濃度の過飽和溶解の有無を観察する。さらに、ラットに各製剤を経口投与した後の血漿中濃度推移を観察する。



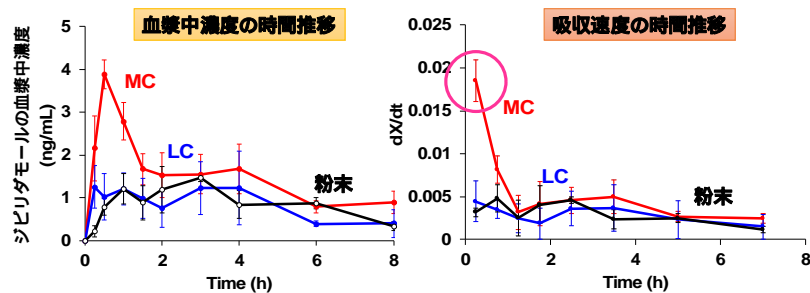
4. 研究成果

自己乳化型製剤として、長鎖脂肪酸脂質または中鎖脂肪酸で構成されるトリグリセリドおよび界面活性剤クレモフォール EL を組成とする製剤 (LC 製剤、MC 製剤) を調製した。各製剤に難水溶性モデル薬物としてジピリダモールを溶解させ、donor 側に分散させた。その後、消化酵素を添加した後のジピリダモールの receiver 側への膜透過量の時間推移を観察した。対照として、製剤の代わりに飽和溶液を使用した。図には、膜透過速度の比 (製剤/飽和溶液) から推定された donor 側の free ジピリダモール濃度推移の結果を示す。



Donor 側での free ジピリダモール濃度は、MC 製剤においては初期に飽和溶解度より約 4 倍高い過飽和溶解を示し、次第に飽和溶解度付近にまで下がる結果が得られた。一方、LC 製剤においては、明らかな過飽和溶解は観察されなかった。次に、in vitro で得られた MC 製剤の過飽和溶解が、in vivo 吸収においても寄与するかどうかラット経口投与試験により検証した。

ジピリダモールを経口投与したとき、MC 製剤において、LC 製剤や粉末投与群と比較して投与後 1 時間に高い血漿中濃度が観察され、吸収率が改善された。一方、LC 製剤では、粉末と同様の血漿中濃度推移が観察され、吸収



は改善されなかった。予め行った静脈内投与試験と経口投与後の血漿中濃度推移をデコンボリューションすることで、吸収速度の時間推移を求めたところ、MC 製剤においてのみ、初期の速度が高いことが明らかとなった。In vitro での free 薬物濃度推移の検討結果と合わせると、MC 製剤では速やかに脂質が消化されることで、過飽和溶解が起こり、吸収率が上昇したものと考えられた。一方、LC 製剤においては、脂質の消化の影響を受けにくく、free 薬物濃度に過飽和溶解は起こらず、in vivo においても吸収は改善されなかったものと考えられた。

以上より、難溶性薬物の LBF 化する場合、製剤自体の消化管内での挙動を考慮し、最も有効な処方を選択する必要があり、本研究が自己乳化型製剤化を開発する上で有用な知見になるものと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 8 件)

Lipid-based formulation を用いた難水溶性化合物の消化管吸収改善

東野晴輝 第 8 回日本薬剤学会経口吸収 FG 合宿討論会 2018 年 10 月 30 日

難溶性薬物の経口投与後の血中曝露の改善：自己乳化型製剤の有用性の検証

木村直孝、東野晴輝、南景子、片岡誠、山下 伸二

創剤フォーラム第 24 回若手研究会 2018 年 9 月 22 日

Enhancing the systemic exposure of poorly-soluble drugs after oral administration to rats using self-microemulsifying system (SMEDDS)

H. Higashino, K. Minami, M. Kataoka, S. Yamashita

The 2nd Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics 2018 年 7 月 10 日

難溶性薬物の経口投与後の血中曝露の改善：自己乳化型製剤の有用性の検証

江上優香、東野晴輝、南景子、片岡誠、山下伸二

日本薬剤学会第 33 年会 2018 年 6 月 1 日

脂質分散製剤による難水溶性薬物の経口デリバリー：組成比と薬物吸収率の関係

浦郷真南、東野晴輝、南景子、片岡誠、山下伸二

第 35 回日本 DDS 学会学術集会 2017 年 7 月 7 日

難溶性薬物の経口吸収改善を目的とした脂質分散製剤 (Lipid-based formulation) の設計：過飽和溶解を考慮した製剤化

東野晴輝、野村勇太、浦郷真南、南景子、片岡誠、山下伸二

第 32 回日本 DDS 学会学術集会 2016 年 6 月 30 日

Analysis of drug absorption process from lipid-based formulation: Impact of supersaturation in the gastrointestinal tract

Nomura Y, Higashino H, Urago M, Minami K, Kataoka M, Yamashita S

The 1st Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics 2016 年 6 月 24 日

脂質分散製剤 (Lipid-based formulation) からの薬物吸収機構の解析：消化管内での過飽和溶解の寄与 野村勇太、東野晴輝、浦郷真南、南景子、片岡誠、山下伸二

日本薬剤学会第 31 年会 2016 年 5 月 19 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

摂南大学薬学部薬剤学研究室 <http://www.setsunan.ac.jp/~p-pharm/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号 (8 桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。