

令和 3 年 5 月 28 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06595

研究課題名(和文) 過飽和形成製剤と直接的皮膚侵襲の組合せによる経皮的薬物送達法の開発基盤の構築

研究課題名(英文) Utilization of supersaturated dosage form and micro-puncture formation on skin to a new transdermal drug delivery

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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：難水溶性モデル薬物と水溶性高分子との固体分散体(SD)化による過飽和形成製剤の調製を試みた。SD化による吸熱ピークの消失をDSCで確認した。SD化により溶解直後に過飽和状態が形成されたが、徐々に溶解度の低下が観察された。過飽和形成製剤化と皮膚のマイクロニードル穿刺の併用による皮膚内移行量の有意な増加をin vitro皮膚透過実験で確認した。さらに、SD化製剤の適用皮膚面を含む水ゲルシートで被覆することで皮内移行量は増加した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

皮膚適用型医薬品は患者自身が投与できる製剤であり、医療環境に恵まれていない地域での医療を飛躍的に改善する可能性を有する。しかし、難溶性薬物の経皮的薬物送達において、(1)薬物の溶解性の改善と(2)薬物の皮膚透過の促進が医薬品開発上の最大の障壁となっている。

本研究では、難水溶性モデル薬物と水溶性高分子との固体分散体(SD)化による過飽和形成製剤の調製ならびに美容領域での使用実績のあるマイクロニードルによる皮膚穿刺を組み合わせることにより、皮膚適用型医薬品の新たな設計・評価ストラテジーを示すことができた。

研究成果の概要(英文)：A supersaturated preparation by forming a solid dispersion (SD) of a poorly water-soluble model drug and a water-soluble polymer was investigated. The disappearance of the endothermic peak due to SD conversion was confirmed by DSC. A supersaturated state was formed immediately after dissolution due to SD conversion, but a gradual decrease in solubility was observed.

In vitro skin permeation experiments confirmed a significant increase in the amount of drug transferred into the skin tissue due to the combined use of supersaturation-forming formulation and skin microneedle puncture of the skin. Furthermore, the amount of intradermal transfer was increased by dressing the skin surface to which the SD preparation was applied with a hydrogel sheet.

研究分野：薬剤学

キーワード：過飽和形成製剤 固体分散体 経皮的薬物送達 マイクロニードル 角質層侵襲 L-HPC 含水ゲルシート ナノファイバー

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

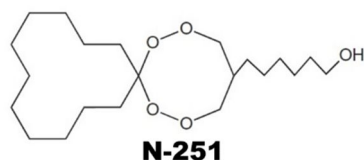
### 1. 研究開始当初の背景

患者自身が投与できる皮膚適用製剤は、特に医療環境に恵まれていない地域で開発が求められている製剤である。

しかし、難溶性薬物の経皮的薬物送達において、(1) 薬物の溶解性の改善 と (2) 薬物の皮膚透過の促進 が医薬品開発上の最大の障壁となっている。

### 2. 研究の目的

難溶性薬物モデルとして開発中の新規抗マラリア候補化合物 (N-251, 6-(1,2,6,7-tetraoxaspiro[7.11]nonadec-4-yl)-hexan-1-ol) を対象とし、(1) 水溶性高分子との固体分散体化による過飽和形成製剤を調製し、(2) マイクロニードルによる皮膚の薬物透過障壁能の一過性の減弱とを組み合わせた薬物送達法の開発基盤の構築を目指す。

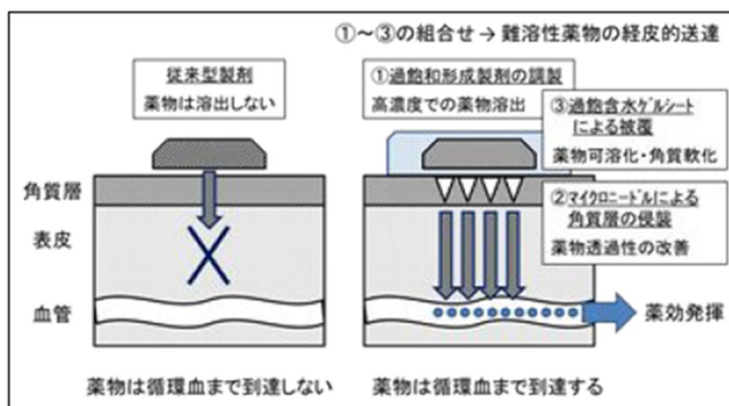


6-(1,2,6,7-Tetraoxaspiro[7.11]nonadec-4-yl)hexan-1-ol  
*Paracitol. Int.* (2011), 60: 488

モデル薬物(N-251)

### 3. 研究の方法

皮膚に適用する薬物の吸収過程を考える場合、(1) 製剤基剤中への薬物の溶解、(2) 溶解した薬物の皮膚 / 基剤の分配、(3) 皮膚に分配した薬物の皮膚内の拡散 (= 血液中への移行までの過程) が主要な律速過程となる。モデル薬物として検討する新規抗マラリア候補化合物 (N-251) は、(4) 溶解度が極めて低く、溶解速度も遅いため (5) 皮膚 / 基剤の分配特性も悪く、原薬のままで皮膚適用製剤化しても薬物は吸収されず、治療効果は望めない。



一般に結晶から製剤基剤等の媒体への溶解過程では結晶構造を断ち切ることが必要であり、難溶性薬物の溶解特性を改善する製剤学的手段として非晶質 (amorphous solid) 化がある。水溶性高分子マトリックス中に薬物を単分子状に分散させる固体分散体 (solid dispersion) 化を選択し、難溶性モデル薬物の溶解特性の改善を試みた。

さらに、難溶性モデル薬物と水溶性高分子を共溶媒中で溶解し、急速に溶媒を除去する溶媒法によりモデル化合物の固体分散体を調製し、溶解特性を評価することで固体分散体化による過飽和形成製剤の調製の可能性を検討した。

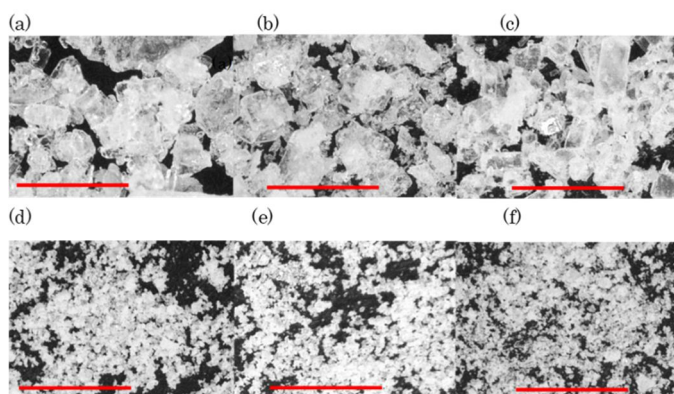


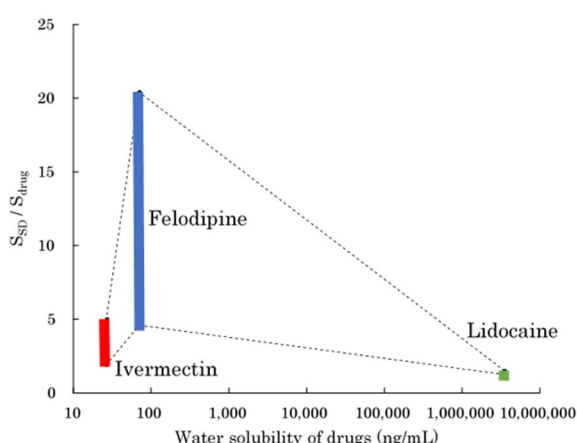
Fig. Stereo microscopic view of (a) lidocaine, (b) felodipine, (c) ivermectin, (d) Lid-SD, (e) Fel-SD and (f) Ive-SD (x 24)  
Red bar represents 1.0 mm.

## 4. 研究成果

### (1) 難水溶性薬物の固体分散体化による溶解特性の改善

難水溶性の新規抗マラリア候補化合物である N-251 について、水溶性高分子と共溶媒中で溶解したのち溶媒を溜去する溶媒法による固体分散体 (solid dispersion) の調製と評価を行った。固体分散体の形成は、X線回折装置 (XRD) および示差走査熱量計 (DSC) により確認した。N-251 とポリビニルピロリドンとの固体分散体は、溶解特性に優れていた。

難水溶性モデル薬物として、lidocaine、felodipine および ivermectin を選択し、ポリビニルピロリドンとの固体分散体化による過飽和形成製剤の調製を試みたところ、昇温 DSC で薬物結晶の融解反応に伴う吸熱ピークの消失が確認でき、固体分散体を調製することができた。さらに固体分散体化により水への溶解特性が改善され、溶解直後に過飽和状態が形成されたが、徐々に溶解度の低下が観察された。



Relation between water solubility of drugs and effect of solid dispersion on original drug

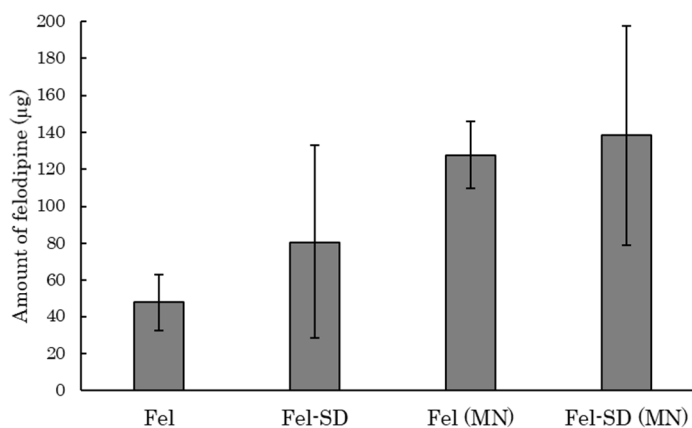
$S_{SD} / S_{drug}$  shows enhancement ratio of water solubility of model drugs to that of SD. Red, blue and green bar shows ivermectin, felodipine and lidocaine.

### (2) マイクロニードルによる皮膚の薬物透過障壁能の一過性の減弱の評価

美容領域で市販されているマイクロニードル (MM, 桜白™, Quanis) を解凍した市販のヘアレスラット摘出皮膚を用い、これに種々の圧力で適用 (圧着) させ、圧着後の MM を実体顕微鏡にて観察・撮影し、針部に破損・折れ等がないことを確認した。MM 圧着処理による皮膚角質層の微細な穿孔形成が水溶性モデル化合物の皮膚透過性改善に及ぼす効果および圧着処理条件について、水溶性のモデル化合物として fluorescein sodium (FL) を用いて検討した。角質層への穿孔形成による FL の皮膚透過促進への寄与は、MN の圧着圧力の増加に伴い増大するが、8 kgf 以上になると促進の程度は一定となることが確認された。

固体分散体化と皮膚のマイクロニードル穿刺の併用が難溶性モデル薬物 N-251 の皮膚透過性に及ぼす効果について、in vitro 皮膚透過実験を行った。新型コロナウイルス (COVID-19) 感染拡大のため予定していた LC-MS/MS の修理ができなかったため、代替法として示差屈折率検出器による定量法の確立を試み、24 時間後の皮膚組織中への N-251 移行を検討した。

固体分散体化しただけでは確認できなかった N-251 の皮膚内移行が、固体分散体化と皮膚の MN 穿刺を併用することにより確認できた。固体分散体化により felodipine の皮内量は有意に増加し、固体分散体化と MN 穿刺を併用すると皮内移行量は優位に増加した。さらに、皮膚を含水ゲルシート (hydrogel sheet) で被覆することで皮内移行量の増大が認められた。

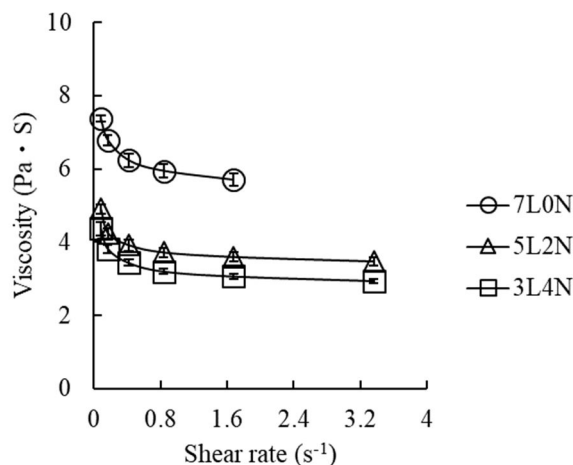


Effects of SD and MN on the in-vitro penetration of felodipine (Fel)

Felodipine (1 mg) or its SD was applied on the excised hairless rat skin with 1 mL of PBS. Tissue distribution of felodipine after 24h were quantified and shown as a bar graph. Data are shown as the mean  $\pm$  S.E. of 5 experiments.

### (3) 各種低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) 含水ゲルシートの調製とドレッシング特性評価

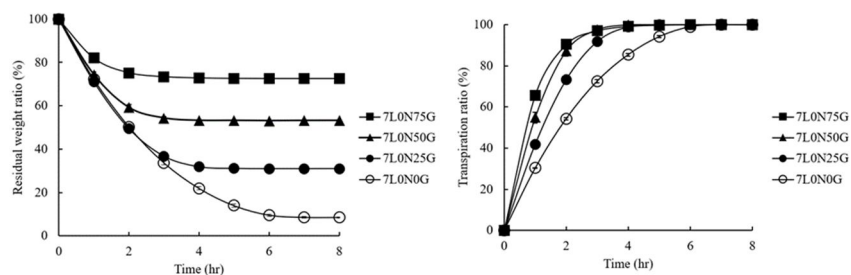
各種低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) 含水ゲルシートを調製し、含浸させる水溶性溶媒の組成がゲルシートの機械的特性、水分保持特性ならびに水分蒸散特性に及ぼす影響について検討した。



Viscosity-shear rate curves of alkaline LH-21 and nL-HPC solutions determined at 25.0° C

Each value shows the mean ± S.E. (n=3)

L-HPC の含水ゲルシート調製時にナノファイバー化した L-HPC (nL-HPC) を配合することにより、工程中のゾル粘性の低下が可能となった。nL-HPC の配合率の上昇に伴って、含水ゲルシートの水分蒸散速度は有意に減少した。さらに、含水ゲルシート中のグリセロールなど多価アルコールの含浸比率を増大させることによってゲルシートからの水分蒸散速度は減少させることができた。



(a) Effect of impregnation of glycerol on water retention profiles at 37° C and (b) Effect of impregnation of glycerol on transpiration profiles at 37° C

Each value shows the mean ± S.E. (n=3)

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 1件）

1. 発表者名 Yuji Kurosaki, Keisuke Sasaoka, Rina Morikami and Nana Taira
2. 発表標題 Dermal super-saturated delivery (DSSD) of antimalarial-endoperoxides: A new strategy for dosage form designing.
3. 学会等名 14th International Congress of Parasitology (ICOPA 2018), Daegu, Korea, 8.19-24, 2018. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井黒香奈子、五十川怜奈、池田奈々子、黒崎勇二、Kyung-Soo Chang、金 恵淑
2. 発表標題 新しいマラリア治療薬の開発 - 過酸化物をベースにした軟膏製剤の基礎研究
3. 学会等名 グローバルヘルス合同大会2020（オンライン開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井黒香奈子、五十川怜奈、池田奈々子、黒崎勇二、Kyung-Soo Chang、金 恵淑
2. 発表標題 新しいマラリア治療薬の開発 - 軟膏製剤としての実用化に向けた基礎研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会（広島）（オンライン開催）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------