

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：33902

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K06610

研究課題名（和文）共非晶質を含有した三成分系非晶質製剤の最適化

研究課題名（英文）Optimization of three-component amorphous formulations with using co-amorphous system

研究代表者

尾関 法子（小川法子）（Ozeki (Ogawa), Noriko）

愛知学院大学・薬学部・准教授

研究者番号：80409359

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：水への溶解性が低い薬物の溶解性を改善する手法の確立は、医薬品開発において重要な課題である。本研究では、二成分以上の低分子化合物の組み合わせにより形成される非晶質状態である共非晶質に着目し、水への溶解性が低い薬物の溶解性改善ならびに非晶質状態の安定化を図った。難溶性薬物モデルであるプロブコールに対して、アトルバスタチンカルシウム三水和物を添加し、噴霧乾燥を行うことで、共非晶質の作製に成功し、薬物の溶解性改善と非晶質状態の安定化を図ることに成功した。さらに、数種の難溶性薬物モデルについて、三成分系非晶質製剤（固体分散体）を調製し、処方と薬物溶解性との関係に関する有用な知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、難溶性薬物モデルであるプロブコールにアトルバスタチンカルシウム三水和物を適用することで共非晶質を形成できることを明らかとし、さらにその物理化学的特性に関する知見を得ることができた。共非晶質中の薬物と添加薬の分子状態の解析結果は、共非晶質を形成する化合物の配合比率の最適化と結晶抑制メカニズムの解明をもたらす。また、処方と製剤特性の関係性の解明は、難溶性薬物のより効率的な製剤設計に貢献できる。さらに、水への溶解性が低いために十分な薬理作用が発揮できず上市に至っていない既存の医薬品の有効性の再発見につながり、医療の向上に寄与できると考える。

研究成果の概要（英文）：Improvement of the dissolution rate and enhancement of the solubility of drugs is required to improve the bioavailability of poorly water-soluble drugs. We focused on co-amorphous formulations that contain a poorly soluble drug and a low molecular-weight compound to improve solubility and stability. In the present study, a co-amorphous model drug was prepared by spray-drying of probucol (PC) and atorvastatin calcium trihydrate salt (ATO) as lower water solubility and co-former components, respectively. The co-amorphization of PC and ATO prepared can be stored for 35 days without crystallization and improve the solubility of PC in water. Furthermore, we prepared three-component amorphous formulations with several kinds of poorly water-soluble model drugs and obtained useful knowledge about the relationship between formulations and solubility improvement of the drugs.

研究分野：製剤学、物理化学

キーワード：共非晶質 非晶質製剤 溶解性改善

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、高い薬理活性を期待して、薬効ターゲットに対する高い親和性を持つ医薬品化合物が合成・選択されている。これらの医薬品化合物では、膜透過率は高いが水への溶解性が著しく低いものが多い。こうした水への溶解性が低い薬物(難溶性薬物)の溶解性を改善する手法の確立は、医薬品開発における最も重要な課題の一つである。難溶性薬物の溶解性を改善する方法の一つに、難溶性薬物と不活性な担体とで構成する固体分散体化がある。固体分散体とは、薬物を不活性な担体中に微粒子または分子状態で分散させた系であり、担体の溶解に伴って薬物が分子状態で溶媒中に分散することで溶解性を向上させるものである。固体分散体化の利点は、薬物が水への溶解性が高い非晶質体として担体と共に存在することで過飽和状態を形成し、界面活性剤や溶媒などによる可溶化と比較して、薬物の膜透過性を低下させない点にある。一方で、非晶質薬物は高分子などの担体中であっても、時間の経過や温度や湿度などの外的ストレスによって結晶化し、高い溶解性が損なわれる懸念がある。さらに、非晶質薬物は水性溶媒と接触すると、はじめは過飽和状態にある高い溶質濃度が観察されるが、時間の経過とともに低下し薬物結晶の溶解度に収束する。したがって非晶質製剤設計では、いかに、非晶質薬物を安定に保存させるか、また、過飽和状態を長時間維持させるか、が重要である。また、担体の配合量が増加すると粉体試料の流動性や圧縮性形成の低下をはじめとした製造性の低下に加えて、製剤の大型化による利便性・使用性の低下が懸念されるため、担体の配合量を低下できる処方設計が求められている。

固体分散体技術に加え、近年、非晶質状態にある薬物を安定化する技術の一つとして共非晶質: Co-amorphous が注目されている。共非晶質とは、二成分以上の低分子化合物の組み合わせにより安定化した非晶質状態とされる。目的とする薬物に対してモル比で等量前後の低分子化合物を配合することにより、非晶質状態の安定化ならびに溶解性改善を図ることができる。したがって、製剤に共非晶質を配合することによって担体の配合量の低下が見込まれる。現在までに報告されている共非晶質の知見は少なく、詳細な検討が求められている。中でも薬物 - 薬物ならびに薬物 - 添加剤の共非晶質の配合について、最適な配合比に関する知見は十分ではなく、共非晶質の安定化メカニズムと配合比との関係の解明が望まれている。また、共非晶質中の薬物や添加剤の物理化学的状態についても十分に解明されていない。したがって、共非晶質中の薬物の分子状態や結晶化抑制メカニズムを明らかにすることが、最適な化合物配合比の設定ならびに長期安定の製剤設計に貢献すると考えられる。しかし共非晶質には、共非晶質は形成するが溶解性改善が見られない場合や試料のガラス転移点が低い傾向を示す課題があり、固体分散体化技術との融合がもたらす利点は多い。薬物と分子レベルで相互作用し、薬物を非晶質化する添加剤として他に、シクロデキストリン(CD)類がある。CDは環状糖類であり、その空洞内に疎水性物質であるゲスト化合物を取り込み(包接し)包接複合体を形成する。また、CD類は凍結乾燥法や混合粉砕法等を適用することで難溶性薬物を非晶質化できることから、製剤化において広く用いられている。このCD類を固体分散体に配合し、CD類による薬物の包接化ならびに非晶質化を利用することで、溶出性に優れ、また、薬物自身の結晶化を抑える保存性に優れた製剤設計が期待できる。

上記背景のもと、本研究では安定性と溶解性、経口吸収性に優れた製剤調製を目的として、従来の二成分系固体分散体に、共非晶質ならびにCD類 薬物非晶質を適用する製剤設計を企画した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、共非晶質ならびに CD 類 薬物非晶質を固体分散体技術に適用することにより、担体の配合量が少なく、従来の薬物と担体（高分子）の二成分系固体分散体よりも安定性が高く、経口吸収性の優れた三成分系非晶質製剤の設計を提言することである。そこで本研究では、(1) 共非晶質の作製とその評価、(2) 共非晶質ならびに CD 類 薬物非晶質を含有する三成分系固体分散体の調製と評価を行った。

3. 研究の方法

(1) 共非晶質の作製とその評価

難溶性薬物モデルとして、インドメタシン、ニフェジピン、プロブコールを用い、それぞれについて共非晶質の作製を試みた。共非晶質の作製は、溶媒留去法、噴霧乾燥法、加熱溶融法、凍結乾燥法等により行った。共非晶質を形成する Co-former 候補化合物として、アミノ酸やモデル薬物と類似した構造を有する薬物、同効薬等を選択した。共非晶質の形成は、熱分析 (DSC)、粉末 X 線回折測定法 (PXRD) にて評価を行った。また、共非晶質中の薬物と Co-former 間の相互作用検討のため、薬物単体による非晶質の作製を行い、結晶性や分子間相互作用の評価を行った。分子間相互作用の検討は、フーリエ変換赤外分光法 (FT-IR) により行った。共非晶質化による難溶性薬物モデルの溶解性の変化を評価するため、第十八改正日本薬局方に従い溶出試験を行った。さらに、共非晶質の安定性評価を、試料を恒温高湿度 (40℃、相対湿度 75%) 下に静置し、結晶性を評価することにより行った。

(2) 共非晶質ならびに CD 類 薬物非晶質を含有する三成分系固体分散体の調製と評価

難溶性薬物モデルとして、インドメタシン、ニフェジピン、プロブコールを用い、それぞれについて三成分系の固体分散体を調製し、物性評価を行った。難溶性薬物に、両親媒性高分子と第三の成分を添加し、噴霧乾燥法により固体分散体を調製した。第三成分として、共非晶質を形成する Co-former もしくは水溶性 CD 類を用いた。調製した固体分散体の結晶性は、DSC と PXRD により行い、粒子外観の観察は電子顕微鏡 (SEM) により行った。また、調製した固体分散体からの難溶性薬物の溶出挙動について、第十八改正日本薬局方に従い溶出試験を行い評価した。

4. 研究成果

(1) 共非晶質の作製とその評価

プロブコール (PC) の共非晶質作製を試みた結果、アトルバスタチンカルシウム三水和物 (ATO) を Co-former とし、噴霧乾燥法により調製することで、共非晶質化に成功した。また、溶出試験の結果、水への溶解性が著しく低い PC 単体では、溶出がほとんど検出されなかったことに対して、作製した共非晶質からは PC が高い溶解度と早い溶出速度を示したことから、共非晶質化の有用性を明らかとした。さらに、PC と ATR の共非晶質の安定性評価の結果、PC と ATR の共非晶質は、恒温高湿度条件下にて 35 日もの長期間に非晶質を保持することを見出した。¹⁾

また、ATO と同様にスタチン類であるフルバスタチンナトリウム水和物 (FLU) を Co-former として PC の共非晶質化を試みた結果、PC と FLU の組み合わせにおいても、共非晶質を形成することが分かった。溶出試験の結果、FLU を Co-former を用いた共非晶質化では、PC と ATO による共非晶質よりも PC の溶解性が改善することが明らかとなった。一方、安定性試験の結果、PC と FLU の共非晶質は非晶質を長期間保持することができず、恒温高湿度条件下保存により PC 由来と考えられる結晶が検出された。試料中の PC と Co-former であるスタチン類の相互作用を FT-IR に

より評価した結果、ATO と FLU は同種の薬物であっても異なるメカニズムにより PC と非晶質を形成することが推察された。

共非晶質の形成メカニズムをさらに解明するため、PC、ATO 単体による非晶質の作製と物性評価を試みた。作製した PC、ATO 単体の非晶質ならびに非晶質 PC と非晶質 ATO の物理混合物を作製し、安定性試験を行った結果、SD 法による PC と ATO の共非晶質は、非晶質 PC と非晶質 ATO、ならびに両者の物理混合物と比較して、安定性が高いことを明らかとした。さらに、熱分析によるガラス転移温度の測定を行った結果、PC と ATO の共非晶質では、非晶質 PC、非晶質 ATO、ならびに両者の物理混合物と比較して、高いガラス転移温度を持つことが分かり、共非晶質の安定性の高さを裏付ける結果となった。¹⁾ PC と ATO の共非晶質では、水素結合かと考えられる分子間相互作用が検出されたことから、こうした分子間相互作用が高い非晶質の安定性に寄与していることが推察された。以上の、PC の共非晶質化とそのメカニズム解明は、著しく水への溶解性の低い薬物の製剤化に有用であると考えられる。

難溶性薬物モデルであるニフェジピン (NFD) の共非晶質の作製を試みた結果、類似構造をもつ薬物であるニモジピン (NIM) を Co-former とすることで共非晶質を形成することを見出した。また、インドメタシン (IMC) と各種アミノ酸の共非晶質を調製し、結晶性を評価した結果、L-アルギニンと IMC の噴霧乾燥試料はハローパターンを示し、非晶質となることを確認した。上記で得られた共非晶質試料の情報をもとに、三成分系固体分散体の調製を行った。

(2) 共非晶質ならびに CD 類 薬物非晶質を含有する三成分系固体分散体の調製と評価

難溶性薬物モデルである PC の共非晶質作製を試みた結果、ATO と共非晶質を形成することが明らかとなったことから、PC と ATO に固体分散体担体である両親媒性高分子を添加し、固体分散体を作製した。作製した試料の結晶性を PXRD や DSC により評価した結果、三成分系固体分散体試料が非晶質であることを確認した。また三成分系固体分散体が PC 単体と比較して、高い溶解性と早い溶出速度を示したことから、共非晶質化ならびに固体分散体化の有用性を明らかとした。また、PC と ATR の三成分系固体分散体の安定性を評価した結果、恒温高湿度条件下にて非晶質を保持することを確認した。

難溶性薬物モデルである NFD が NIM と共非晶質を形成することを見出したことから、次に、両親媒性高分子との三成分系固体分散体粒子を調製し、物性を評価した。NFD と NIM と両親媒性高分子の三成分系固体分散体試料は、PXRD と DSC の結果より、非晶質であることが確認された。また、溶出試験の結果、NIM 原薬よりも高い溶解性を示すことを明らかとした。さらに、三成分系固体分散体を構成する高分子担体の選択が薬物の溶出性に大きく影響することが確認された。

難溶性薬物モデルである IMC と固体分散体用担体の処方に基づき、各種アミノ酸を添加して固体分散体を調製し、物性および溶出挙動を評価した。溶出挙動検討の結果、アミノ酸を添加した噴霧乾燥粒子では、添加していない粒子と比較して速い溶出速度と高い溶出率を示した。中でも L-アルギニンを添加した SD 試料が最も高い溶出率を示すことを確認した。また、IMC に対して、水溶性の CD 類を添加した三成分系固体分散体を噴霧乾燥法にて調製した。調製では、CD の添加量や溶媒条件、調製条件の異なる数種類の処方を設定し、高い溶出率を示す条件検討を行った。

本研究では、数種類の難溶性薬物モデルを用いて三成分系固体分散体を調製し、結晶性や溶解性等の評価を行った。調製条件によって固体分散体からの薬物の溶出性は大きく影響を受け、また、薬物と Co-former、CD 類、高分子担体間の相互作用が溶解性や安定性に大きく影響を与えることが推察された。今後、さらなる検討と解析により、三成分系固体分散体の処方最適化が期待される。

引用文献

- 1) Shinji Oyama, Noriko Ogawa, Kaori Kawai, Kanako Iwai, Toshiya Yasunaga, Hiromitsu Yamamoto, Improved Dissolution Properties of Co-amorphous Probucol with Atorvastatin Calcium Trihydrate Prepared by Spray-Drying, *Chem. Pharm. Bull.* **72**, 190-199 (2024).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Oyama Shinji, Ogawa Noriko, Kawai Kaori, Iwai Kanako, Yasunaga Toshiya, Yamamoto Hiromitsu	4. 巻 72
2. 論文標題 Improved Dissolution Properties of Co-amorphous ProbucoI with Atorvastatin Calcium Trihydrate Prepared by Spray-Drying	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 190 ~ 199
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/cpb.c23-00673	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 大山晋司、小川法子、河合かおり、安永峻也、山本浩充
2. 発表標題 プロブコールとスタチン類からなる共非晶質の調製と安定性評価
3. 学会等名 日本薬剤学会 第48回製剤創剤セミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 草野真奈、小川法子、安永峻也、山本浩充
2. 発表標題 ニフェジピンによるニモジピンの共非晶質化と三成分系固体分散体の調製
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Noriko Ogawa, Ayumi Nishikata, Toshiya Yasunaga, Hiromitsu Yamamoto
2. 発表標題 Preparation and evaluation of three-component solid dispersion particles with using hydrophilic cyclodextrin derivative
3. 学会等名 International Conference on the Characterization and Control of Interfaces for High Quality Advanced Materials 2022 (ICCCI2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大山 晋司、小川 法子、安永 峻也、山本 浩充
2. 発表標題 プロブコールと共結晶/共非晶質を形成する添加物の探索
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大山晋司、河合かおり、小川法子、安永峻也、山本浩充
2. 発表標題 プロブコールとスタチン類からなる共非晶質の物性検討
3. 学会等名 第68回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大山晋司、河合かおり、小川法子、安永峻也、山本浩充
2. 発表標題 プロブコールとスタチン類から成る共非晶質の設計
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Noriko Ogawa, Ayumi Nishikata, Kosuke Fujita, Ryohei Yasue, Toshiya Yasunaga, Hiromitsu Yamamoto
2. 発表標題 Formulation design of three-component solid dispersion particles with using hydroxy propyl-beta-cyclodextrin and their drug release profiles
3. 学会等名 4th International Symposium on BA/BE of Oral Drug Products, 2022 (BABA2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Noriko Ogawa, Shinji Oyama, Kaori Kawai, Toshiya Yasunaga, Hiromitsu Yamamoto
2. 発表標題 Preparation of solid dispersion particles with using co-amorphous of probucol and atorvastatin
3. 学会等名 8th Asian Particle Technology Symposium (APT2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大山晋司、河合かおり、小川法子、安永峻也、山本浩充
2. 発表標題 アトルバスタチンとの共非晶質を利用したプロブコールの三成分系固体分散体の設計
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2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大山晋司、小川法子、安永峻也、山本浩充
2. 発表標題 共非晶質を利用したプロブコールの三成分系固体分散体の設計
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川法子、大山晋司、藤尾和紀、藤田浩輔、安永峻也、山本浩充
2. 発表標題 難溶性薬物の溶解性改善を目的とした三成分系固体分散体の設計
3. 学会等名 粉体工学会 春期研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川法子、藤尾和紀、藤田浩輔、安永峻也、山本浩充
2. 発表標題 アミノ酸を添加した三成分系固体分散体の設計
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018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
---------	---------