15507

機能性粉体調製による難水溶性化合物の溶解性改善

Improvement in Solubility of Poorly Water-soluble
Drugs by Preparation of Functional Powder

援助対象者 Scholarship Student: 藤森 美季 Miki FUJIMORI

藤森 美季

大阪薬科大学 薬学博士課程 1 年

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, PhD Student (D1)

E-mail: e16052@gap.oups.ac.jp

研究指導者 Academic Leader: 戸塚 裕一 Yuichi TOZUKA

教授, Professor

E-mail: ytozuka@gly.oups.ac.jp

成果の概要

1. 背景

現在、有用な薬理効果を持った多くの医薬品候補化合物が合成されており、創成される化合物の多くが難水溶性薬物となる。難水溶性薬物は消化管での溶解性が低いため、十分な薬理効果を示す薬物量が体内に吸収されないことが問題となっている。

我々はこれまで、難水溶性薬物と糖転移化合物である α -Glycosyl Stevia (Stevia-G) を溶液中で混合し、それを噴霧乾燥することで糖転移化合物と薬物とのナノコンポジットを形成させ、薬物の溶解性が向上することを報告してきた^[1]。さらに、薬物と Stevia-G との系に三成分目として界面活性剤を添加することで薬物の飛躍的な溶解性向上が可能であると報告してきた^[2]。しかしながら、3 成分目である界面活性剤が薬物溶解性改善に与える影響についての詳細は明らかでない。

2. 本研究の目的と意義

本研究の目的は、Stevia-G と界面活性剤による薬物の溶解性改善機構を解明することである。これまでの検討において、Stevia-G は弱い界面活性作用を示し、ミセル様の会合体を形成することを明らかにされてきた^[3]。そこで、混合ミセルの相互作用を評価する方法として既に適用されている Rubingh 式を、Stevia-G と界面活性剤について適用し、相互作用評価を行った。さらに、等温滴定型熱測定法 (Isothermal Titration Calorimetry: ITC) を用いて Stevia-G と界面活性剤間で生じる熱力学的パラメータを算出し、薬物の可溶化メカニズムの解明を試みた。

本研究による Stevia-G と界面活性剤による難水溶性薬物の溶解性改善効果に加えて、Stevia-G と界面活性剤間の相互作用に関する熱力学的な基礎的現象の理解は、製薬・食品会社で問題となっている難水溶性有効成分の商品開発への応用が期待される。

3. 研究成果

本研究では、Stevia-G 及び陽イオン性界面活性剤である 1-Dodecylpyridinium chloride (DPC) を使用し、可溶化機構の解明に取り組んだ。

3.1 相互作用パラメータの算出

Stevia-G と界面活性剤の相互作用パラメータは、混合ミセル系の評価として一般的に使用されている Regular solution model の Rubingh 式^[4]により算出した。なお、本実験での Critical micelle concentration (CMC) は、最大泡圧法による界面張力により求めた。

Rubingh モデルでは 2 種の界面活性剤が相互作用している場合、相互作用パラメータである β の値が負を示すことが報告されている^[4]。Table 1 に本実験により得られた各種相互作用パラメータを示す。 β の値は、すべて負の値を

Table 1 CMC values as a function of the mole fraction of DPC.

α_{DPC}	$^{\text{ideal}}C_{\text{cmc}}(\text{mM})$	$^{\text{expt}}C_{\text{cmc}}(\text{mM})$	β
0	10.0	10.0	0
0.05	10.2	5.95	-7.77
0.1	10.5	5.53	-7.75
0.2	11.0	5.77	-7.34
0.5	12.9	4.54	-10.00
0.8	15.6	9.54	-12.58
1	18.1	18.1	0

Fig. 1 Values of the mole fraction of DPC in mixed micelle (X).

示し、Stevia-G と DPC の分子間における相互作用が示唆された。また、2 種の界面活性剤が全く相互作用していないと仮定したときの CMC (Ideal, $\beta = 0$) と実際に測定した CMC を比較すると実測値は理想値を大きく下回った。これは、検討したすべての DPC モル分率において、Stevia-G と DPC の間で相互作用に基づく混合ミセル様の複合体が形成されていることを示唆する。

Fig. 1 は Stevia-G と DPC による混合ミセル様構造中における DPC のモル分率 (X) を示す。本来、界面活性剤の添加量に比例して増加するモル分率 X が、実測値では 0.2 ~ 0.6 を示し、添加した組成比とは異なった比での複合体形成の可能性が示唆された。

3.2 ITC による Stevia-G 界面活性剤間の相互作用評価

等温滴定型熱測定法 (Isothermal Titration Calorimetry: ITC) による測定では、25°C 条件下においてセル (200 μL) に精製水もしくは Stevia-G 溶液を充填し、シリンジ (40 μL) から試料を 0.5 μL 毎で滴下し評価した。相互作用の評価に用いたギブスエネルギー変化 (ΔG) 及びエントロピー変化 (ΔS) は、測定によって得られた CMC 及び、熱量変化 (ΔH) から偽層分離モデルを利用して算出した。

ITC を用いて Stevia-G と DPC 間における相互作用の評価を行った。ITC のセルに蒸留水もしくは Stevia-G 溶液を充填し DPC 溶液を滴下

Fig. 2 ITC curves obtained at 25°C for DPC solution titrated into water (○) and into stevia-G solution (●).

した結果を Fig. 2 に示す。Fig. 2 より両プロットの ΔH の違いは Stevia-G と界面活性剤の相互作用を表している^[5]。また、DPC モル分率が 0.3 において得られたプロットに変曲点が観察されたことから、Stevia-G と界面活性剤の混合ミセル様の構造が変化した可能性が示唆された。

続いて、ITC を用いて熱力学的パラメータの算出を行った。求めた ΔH , ΔG , ΔS の値を Table 2 に示す。異なるモル分率で調製した Stevia-G と DPC の混合溶液においては、 ΔH の値が 0.2 と 0.5 の間を境に正負が変化しており、Fig. 2 の Stevia-G 存在下での DPC 添加時に生じた変曲点が観察された DPC モル分率が 0.3 であったこととあわせて、ここでの構造変化の可能性が示唆された。また ΔG の値はすべての比でマイナスを示し、特に 0.5 のときに最も自発的に混合ミセル様の構造体を形成することが明らかとなった。また、 ΔS はすべてのモル分率で正の値を示しミセル形成には疎水性相互作用が寄与していると示唆された。

3.3 溶解度試験

モデル薬物として BCS Class II に属する酸性医薬品である Mefenamic Acid (MFA) と塩基性医薬品である Clotrimazole (CTZ) を用いた。薬物の溶解度は、薬物を 50 mg として精製水 25 mL, 37°C, で 24 時間のインキュベーションを行い、平衡溶解度に達した後、HPLC にて

測定した。各添加剤添加時の溶解度は、薬物 50 mg に対し Stevia-G/DPC の総物質量を固定し各モル比で添加し同様の条件でインキュベーションを行った。

各 DPC モル分率での溶解度試験の結果を Fig. 4 に示す。その結果 MFA, CTZ とともに DPC 単独及び Stevia-G 単独よりも 2 成分を混合した際に顕著に溶解度の向上を示した。また、Stevia-G, DPC を DPC モル分率 0.8 で添加した際に最も溶解性の改善効果が高いことが示された。これは、薬物溶解度が糖転移ステビアと界面活性剤の相互作用だけでなく、混合ミセルと薬物との相互作用も寄与していることからこのような結果になったと考えられる。

3.4 結論

Stevia-G と DPC は、疎水性相互作用によって混合ミセルを形成しており、DPC モル分率が 0.5

Table 2 Contributions of thermodynamic parameters of micellization of Stevia-G and surfactant.

α_{DPC}	ΔH_{mic} (kJ/mol)	ΔG_{mic} (kJ/mol)	ΔS_{mic} (J/K·mol)
0	-1.71	-21.2	65.5
0.05	-0.94	-24.8	80.1
0.1	-0.65	-24.2	79.0
0.2	-0.71	-24.5	79.9
0.5	0.47	-25.4	86.7
0.8	1.30	-23.3	82.5
1	3.22	-20.2	78.7

Fig. 3 (A), (B) Difference in concentration of dissolved drugs between ternary system and the sum of binary system as a function of the mole fraction of DPC.

のとき最も CMC が低下する。また難水溶性薬物の可溶化効果は DPC 単独及び Stevia-G 単独よりも 2 成分を混合した際に、顕著に向上することを明らかにした。この Stevia-G と界面活性剤の溶解性改善技術を用いて高溶解性の機能性粉体を調製することは、医薬品及び健康食品開発における貢献が期待される。

参考文献

[1] Uchiyama H., Tozuka Y., Asamoto F., Takeuchi H.,

Euro. J. Pharm. Sci. 43 (2011) 71-77.

[2] Uchiyama H., Tozuka Y., Nishikawa M., Takeuchi H., Int. J. Pharm. 428 (2012) 183-186.

[3] Zhang J., Higashi K., Ueda K., Kadota K., Tozuka Y., Limwikrant W., Yamamoto K., Moribe K., Int. J. Pharm. 465 (2014) 255-261.

[4] Kakehashi R., Shizuma M., Yamamura S., Takeda T., J. Colloid Interface Sci. 279 (2004) 253-258.

[5] Watson L., César B., Kam C. T., Biochimica et Biophysica Acta 1860 (2016) 999-101.

外部発表成果

論文発表

1. M. Fujimori, K. Kadota, Y. Tozuka., Mixed Micelle System Produced by Interaction Between Transglycosylated Stevia and an Ionic Surfactant Improves Dissolution Profile of Mefenamic Acid, Journal of Pharmaceutical Sciences, 106 (2017) 1117-1123.

“機能性食品添加剤と界面活性剤による混合ミセルの熱力学的評価” 粉体工学会 2016 年度 秋期研究発表会 (Tokyo, November 29-30, 2016) BP-3.

2. M. Fujimori, K. Kadota, Y. Tozuka., “Improvement in dissolution profile of poor water-soluble compounds using mixed micelle formation between transglycosylated stevia and ionic surfactant”, 1st Food Chemistry Conference (Amsterdam, Netherlands, October 30-November 1, 2016) P2.1.11.

口頭・ポスター発表

1. 藤森 美季, 内山 博雅, 門田 和紀, 戸塚 裕一,