

## 学術交流・研究推進プロジェクト 成果報告書

研究代表者 所属 製剤設計学研究室  
職・氏名 教授・戸塚 裕一

研究テーマ：ガラス-液相分離現象に基づいた非晶質複合体ナノ粒子の調製技術の確立

研究期間：

2024 年 4 月 1 日 ～ 2026 年 3 月 31 日

研究担当者：

<本学>

研究代表者 戸塚 裕一（大阪医科薬科大学・薬学部・教授）

研究分担者 内山 博雅（大阪医科薬科大学・薬学部・講師）

研究分担者 小口 敏夫（元・山梨大学・大学院総合研究部・教授  
現・大阪医科薬科大学・客員研究員）

<共同研究機関>

研究分担者 東 颯二郎（千葉大学・薬学部・准教授）

研究目的：

現在、開発段階において約 90%の医薬品候補化合物が難水溶性を示すことが知られている。難水溶性医薬品の溶解性を改善する手法として、非晶質化やナノ粒子化が広く用いられているが、再結晶化や粒子の凝集が課題となる。これらの問題を解決するため、薬物量の 3 倍以上の水溶性ポリマーが添加されることが多い。一方で、臨床試験においては高用量の薬物投与が必要となる場合があるが、水溶性ポリマーの添加により製剤中の薬物含量が低下するため、服薬量の増加を招くことがある。このことは、患者の負担増加につながり、臨床試験におけるドロップアウトの一因となっている。

近年、複数の化合物を同時に非晶質化するコアモルファス技術が盛んに研究されている。コアモルファス系においては、化合物間の水素結合やイオン性相互作用などの分子間相互作用が、非晶質状態の安定化に寄与することが報告されている。我々はこれまでに、ガラス転移点が高く結晶化しにくい医薬品を用い、2 成分系において貧溶媒拡散法により粒子を調製した結果、粒子径の減少および非晶質状態の安定化が同時に達成されることを見出している。本研究では、貧溶媒拡散法を用い、有機溶媒に溶解した ATC およびニフェジピン(NFD)を 0.1% PVA 水溶液中に滴下することで、2 成分間の共沈現象を利用した非晶質複合体の形成を試みた。さらに、得られた複合体について、両薬物の溶解性および膜透過性の改善が可能であるかを検討した。

研究内容および研究成果：

NFD と ATC をモル比 2:1、1:1、1:2 となるようにメタノールに溶解し、ペリスタポンプを用いて 0.1%PVA 溶液中に滴下した。その後、超遠心分離操作後に上澄みを除去し、残渣を精製水に再分散

した後、凍結乾燥により粉末粒子を調製した。滴下直後および凍結乾燥粉末を再分散した後の粒子径を Table 1 に示す。NFD 単独および ATC 単独の場合では、滴下直後に凝集が確認された。一方、NFD と ATC を組み合わせることで粒子径の減少が確認された。特に NFD:ATC (1:2) では、凍結乾燥前後においてほぼ同じ粒子径をし、 $D_{50}$  は 300 nm 以下であった。また凍結乾燥後の粉末を電界放出形走査電子顕微鏡によって観察したところ、NFD:ATC (1:2) では球状の粒子が確認できた。

Table 1 Particle size of prepared particles (a) before freeze-drying and (b) after freeze-drying.

	Particel size before freeze drying ( $\mu\text{m}$ )			Particel size after freeze drying ( $\mu\text{m}$ )		
	$D_{10}$	$D_{50}$	$D_{90}$	$D_{10}$	$D_{50}$	$D_{90}$
NFD alone	1533.5 $\pm$ 167.7	1998.6 $\pm$ 205.4	2618.1 $\pm$ 271.4	-	-	-
ATC alone	993.9 $\pm$ 26.0	1313.2 $\pm$ 59.1	1900.5 $\pm$ 196.2	-	-	-
NFD:ATC (2:1)	182.1 $\pm$ 9.0	310.8 $\pm$ 2.5	786.1 $\pm$ 319.3	493.0 $\pm$ 134.6	942.7 $\pm$ 27.2	1572.9 $\pm$ 248.4
NFD:ATC (1:1)	188.4 $\pm$ 14.2	292.2 $\pm$ 26.6	461.2 $\pm$ 52.7	615.2 $\pm$ 13.4	919.3 $\pm$ 65.8	1513.6 $\pm$ 294.5
NFD:ATC (1:2)	171.5 $\pm$ 5.8	263.3 $\pm$ 5.3	419.1 $\pm$ 33.0	188.2 $\pm$ 4.9	284.4 $\pm$ 10.2	445.0 $\pm$ 40.5

NFD 単独で調製した粉末では、NFD 結晶に由来する回折ピークが認められたのに対し、ATC 単独で調製した粉末はハローパターンを示した。NFD と ATC の混合系においては、NFD の割合が高い NFD:ATC (2:1) では NFD 結晶に由来する回折ピークが確認されたが、NFD:ATC (1:1) および NFD:ATC (1:2) ではハローパターンを示した。さらに、示差走査熱量測定によりガラス転移点を評価したところ、NFD:ATC (1:1) および NFD:ATC (1:2) では単一のガラス転移点が観測された。加えて、水中においてもガラス状態が維持されていることが確認された。

Fig. 1 には、 $\mu\text{DISS}$  システムを用いた両薬物の相挙動評価の結果を示す。NFD 単独では 0.43 mM、ATC 単独では 0.44 mM において析出が確認された。一方、NFD と ATC が共存する系では、いずれの混合比においても NFD は ATC とほぼ同一の濃度で析出しており、ATC の析出が NFD の析出を誘導していることが示唆された。

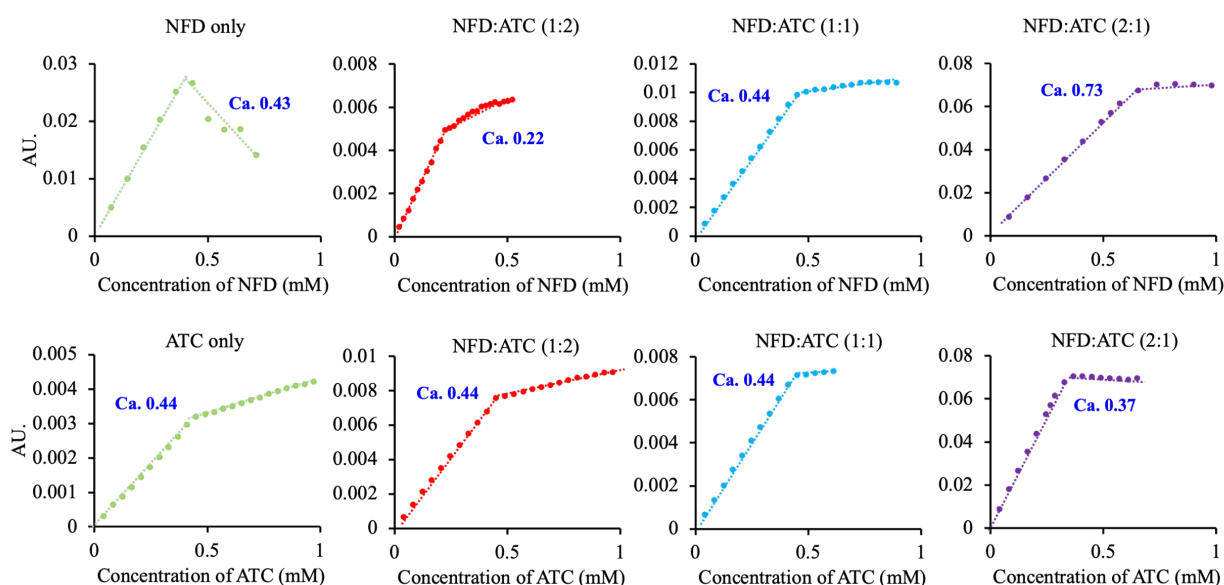


Fig. 1 Phase behavior of mixtures of NFD and ATC in PVA 0.1% solution at 37°C using a  $\mu\text{DISS}$  system.

Fig. 2 には、空腹時小腸模擬液をドナー側に、acceptor-sink buffer をアクセプター側に用い、 $\mu$ Flux システムにより NFD および ATC の溶出量および膜透過量を測定した結果を示す。試験は、ドナー側における NFD の初期濃度が 3 mg/20 mL となる non-sink 条件下で実施した。ATC においては、添加後速やかに全量が溶解したため、溶解濃度の差がそのまま膜透過量に反映された。一方 NFD では、製剤間で溶出量に明確な差が認められた。NFD:ATC (1:1) および NFD:ATC (1:2) は、NFD 単独と比較して顕著に高い溶出量および膜透過量を示した。また NFD:ATC (2:1) と比較すると、溶出量の差以上に膜透過量の増大が確認された。難水溶性薬物において、非攪拌水層は透過の律速段階となる。一方でナノ粒子化は、難溶性薬物の非攪拌水層の透過を促進することが報告されている。ドナー側での過飽和形成に加えて、存在するナノ粒子による膜近傍での NFD の供給が高い膜透過量の結果となったと推察される。

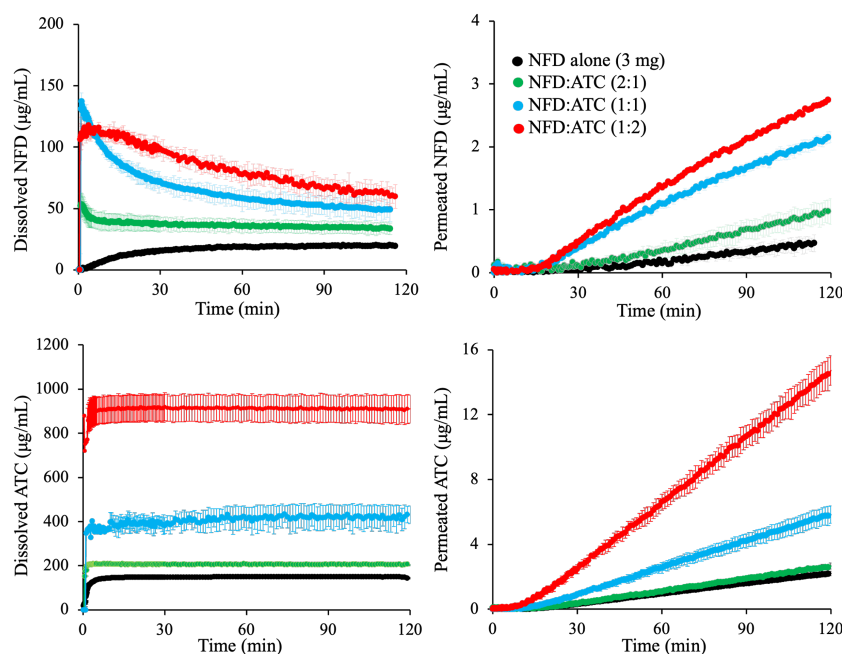


Fig. 2 Dissolution and permeation profile of NFD and ATC.

以上より、ガラス転移点が高くまた結晶化しにくい医薬品である ATC を用いることで、NFD との共沈が確認された。共沈により得られた粒子はサブミクロンサイズを維持し、更には非晶質状態であった。また、調製された非晶質複合体ナノ粒子は、難水溶性医薬品である NFD の溶解性および膜透過量の改善が可能であった。本検討で確認された現象は、ガラス-液相分離に基づくものである。今後は、高いガラス転移点かつ結晶化しにくい性質を持つ中分子化合物であるシクロスポリンなどへの応用を試みる予定である。

#### <学会発表>

・2 成分間の共沈現象を利用した非晶質複合体ナノ粒子の調製と評価, 野本康博, 内山博雅, 角山博人, 田仲涼真, 門田和紀, 戸塚裕一, 日本薬剤学会第 40 年会, 東京, 24P-25, 5/22-24 2025