

研究区分	教員特別研究推進（地域振興）
------	----------------

研 究 テ ー マ	コアモルファスによる難水溶性薬物の溶解性改善機構に関する検討				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部 創剤科学・助教	氏名	畑中 友太
	研究協力者	所属・職名	薬学部 創剤科学・教授	氏名	近藤 啓
		所属・職名	薬学部 創剤科学・講師	氏名	照喜名 孝之
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部 創剤科学・助教	氏名	畑中 友太

講演題目
低分子添加剤が難水溶性薬物の過飽和状態の安定性に及ぼす影響
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】非晶質に代表される過飽和製剤技術は、平衡溶解度を超える過飽和状態を一時的に形成することで難水溶性薬物の溶解性を向上させる手法である。しかしながら、非晶質状態の薬物は熱力学的に不安定であり、製造工程や流通過程、経口投与後の生体内でより安定な結晶へと転移してしまう。近年、非晶質状態の薬物を安定化する技術としてコアモルファス技術が注目されている。コアモルファスは複数の低分子化合物を同時に非晶質化する技術であり、固体状態における分子間相互作用が非晶質状態の安定化に寄与すると考えられている。一方で、水中分散時に形成される過飽和状態の安定化に対する添加剤の役割については十分に解明されていない。そこで本研究では、コアモルファス形成時に用いる添加剤が薬物の過飽和状態の安定性に及ぼす影響について検討した。 【方法】モデル薬物としてイトラコナゾール（ITZ）を用いた。添加剤として、アミノ酸（アスパラギン酸、フェニルアラニン、トリプトファン（TRP））およびカルボン酸類（酒石酸、マレイン酸、フマル酸）を選択した。各添加剤をリン酸緩衝液に溶解後、ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解したITZ溶液を添加する solvent shift 法により、過飽和状態を誘起した。添加後の ITZ 濃度の経時変化を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により測定した。添加剤による結晶化抑制効果を評価するために、excipient gain factor（EGF）を算出した。さらに、得られた沈殿物の形態を走査型電子顕微鏡（SEM）により観察した。 【結果・考察】Solvent shift 法において、添加剤非存在下では ITZ 濃度は経時的に低下した。一方、添加剤存在下では TRP 添加系において ITZ 濃度の低下が最も抑制された。EGF の値も TRP で最も高く、TRP が過飽和状態の安定化に有効であることが示唆された。この効果は、ITZ と TRP 間の分子間相互作用に起因すると考えられる。SEM 観察の結果、無添加系では ITZ は針状結晶として析出した。一方、TRP 添加系においても針状形態は維持されていたが、より微細な粒子の凝集体として観察された。この結果は、TRP が核生成を促進する、あるいは結晶成長を抑制することで、結晶サイズの微細化を引き起こしたことを示唆している。本研究により、添加剤の種類が過飽和状態の安定性および結晶化挙動に影響することが明らかとなった。特に TRP は ITZ の過飽和状態を安定化し、結晶成長挙動にも影響を及ぼすことが示唆された。今後は、固体状態および溶液状態における分子間相互作用の関連性について詳細に検討することで、コアモルファス技術の有用性を体系的に評価する予定である。