

《若手研究者紹介》

非晶質複合体化による原薬の物性改善と
過飽和を利用した経皮吸収促進

増 田 孝 明* Takaaki Masuda
株式会社ポーラファルマ 医薬研究所

1. は じ め に

今回、幸いにもこのような執筆の機会をいただいたため、これまでの研究生活を振り返るとともに、現在筆者が主に携わっている皮膚に適用する外用製剤を題材とした研究について紹介させていただきたいと思う。

筆者の製剤研究との出会いは、学部4年次に東邦大学薬学部薬剤学教室にて、寺田勝英教授（現高崎健康福祉大学薬学部教授）、米持悦生助教授（現星薬科大学教授）、吉橋泰生助手の下で研究生活をスタートさせた2002年であった。先生方のご指導の下、原薬物性を評価し、その応用方法を研究していく中で、薬物と剤形との関わりを物理化学的側面から探求する楽しさに魅了されたのはちょうどこの頃からである。

このように始まった研究生活の中、修士課程時代も含め、学生時代は専ら経口製剤を中心とした“固形”製剤に関わる研究に携わってきたが、就職後は一転して軟膏、クリーム、ゲルといった皮膚に適用する外用製剤である“半固形”製剤が主たる研究領域となった。筆者が所属する株式会社ポーラファルマは、化粧品事業を母体とするポーラ・オルビスグループ傘下の製薬企業として、85年にわたる化粧品

の研究開発で培った皮膚科学研究、外用製剤研究の成果を活用し、皮膚という分野において存在価値の高い企業となることを目指している。

研究対象とする剤形は変わったものの「原薬物性を評価し、その応用方法を研究する」という学生時代に学んだ研究視点の重要性は筆者にとって今も変わらず、外用製剤研究においても原薬物性に着目し、製剤設計の効率化と新しい製剤技術の構築に繋がる可能性を日々模索している。特に原薬の溶解性については、経口製剤同様、有効性（経皮吸収性）に影響を及ぼす重要な物性として、外用製剤においても重要な検討課題である。一方、外用製剤の製剤設計においては、原薬の溶解性に課題がある場合、溶剤や界面活性剤といった添加物を適切に選択することによって解決することが多いが、このような溶解性を高める添加物は時として皮膚に対する刺激を引き起こすことがある。そのため、原薬自体の溶解性を改善し、刺激性の懸念がある添加物の配合を低減することができれば安全性面でも大きなメリットになると考え、日々の製剤開発業務を行っている。

さて、前置きが長くなったが、今回本コラムでは、筆者が東邦大学薬学部薬剤学教室にて社会人博士課程としてお世話になっていた頃に携わった研究について紹介したい。筆者らは、外用製剤における原薬の溶解性に着目し、非晶質複合体化による原薬物性の改善とその応用として過飽和を利用した経皮吸収促進効果を検証した。実用化に向けてはまだ課題は多いが、外用製剤における原薬物性研究の一例として、一人でも多くの先生方や研究者の皆様に興味を持っていただければ幸いである。

*2005年3月東邦大学大学院薬学研究科博士前期課程修了。同年4月ポーラ化成工業株式会社入社。医薬品事業分社化により、2007年に株式会社ポーラファルマへ転籍。2012年東邦大学より博士号（薬学）取得。研究モットー：何事にも興味を持ち、好奇心を忘れない。連絡先：〒244-0812 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町 560
E-mail: ta-masuda@pola-pharma.co.jp

2. 非晶質複合体を利用した原薬の物性改善

日々の製剤研究業務に従事する中、原薬物性の評価及び改善方法に関する知識をさらに高めたいと考え始めた頃、幸運にも社会人博士課程として再び寺田先生の下で研究を行う機会をいただいた。当初の研究テーマは「コクリスタルを利用した原薬の物性改善とそのメカニズムの解明」であり、筆者はモデル薬物として難溶性の抗ウイルス薬であるアシクロビルを用いて、医薬品添加物をカウンター分子に、両者の相互作用によるコクリスタル形成を試みた。一般に、コクリスタルは2種以上の分子から成る分子結晶であり、構成分子の少なくとも1つの分子に相互作用としてイオン結合が存在しない分子結晶と定義され、単一分子では成し得ない原薬物性の改善手法として近年注目されている。本研究では、アシクロビルと酒石酸との間でコクリスタルが形成されることを見出し、結晶構造解析の結果から、アシクロビル分子のスタッキング構造の間に酒石酸が入り込み、薬物分子同士の分子間相互作用が弱まったことが水溶性改善に寄与したと考察している¹⁾。

上記の検討は経口固形製剤を念頭に実施したものであるため、外用製剤における原薬の物性研究とは関係がないと思われるかもしれないが、コクリスタルの発見と同時に、筆者らはそのスクリーニング過程で、結晶化せず、非晶質形態で複合体を形成する分子の組み合わせを見出しており、この非晶質複合体の外用製剤への応用性について検証したのが今回主に紹介したい研究内容である。

近年ではコアモルファスという呼び方の方が一般的かもしれないが、非晶質複合体は、薬物分子とカウンター分子の相互作用により形成された複数の分子から成る非晶質形態であり、コクリスタルと同様に原薬物性の改善が期待された。本研究では、アシクロビルとクエン酸の組み合わせで非晶質複合体が形成されることを見出した。外用製剤への応用については後述するが、アシクロビル-クエン酸非晶質複合体について、赤外分光測定により相互作用を確認したところ、アシクロビルのアミノ基とクエン酸のカルボキシル基が水素結合を介して複合体を形成していることが示唆された。また、示差走査熱量測定の結果、アシクロビル-クエン酸非晶質複合体では1つのガラス転移温度しか観察されなかったことか

ら、両者は非晶質状態で混和し、固体分散体のようにその非晶質状態が維持され、物理化学的安定性が保持されているのではないかと考えた。

偶然の発見であったが、この非晶質複合体を外用製剤に応用した際、予想以上の結果に驚いたことを今でも鮮明に覚えている。また、当初目的としていたコクリスタルに対して、言わば目的外であったこの非晶質複合体についても製剤への応用性を検証することができた背景として、経口から外用まで幅広い剤形の研究に少しでも関わられた経験があったことが大きかったと考えている。同じ医薬品でありながら、経口と外用では製剤設計における基盤技術が異なる部分も多いため、各々が蓄積してきた知識や技術の相互活用という点ではまだまだ事例は少なく、逆に言えば、新しい研究の芽が隠れている可能性が大いにある領域であると感じている。

3. 非晶質複合体の外用製剤への応用

外用製剤において非晶質薬物を用いる主な利点は、その優れた溶解性を利用した経皮吸収促進効果であり、基剤中で過飽和状態を維持することによる経皮吸収促進法が報告されている²⁾。また、外用製剤における薬物の溶解性と経皮吸収性の関係について、理論的には以下の通り説明できる。

一般に薬物の皮膚透過は受動拡散であり、基剤への薬物の溶解、溶解した薬物の基剤から皮膚への分配、そして皮膚中（主に角層）での薬物の拡散過程から成る。したがって、皮膚を均一な1枚膜と仮定したとき、皮膚の両側の薬物濃度差が薬物の皮膚透過における駆動力となる。この場合、定常状態における薬物の皮膚透過速度 dQ/dt は Fick の第1法則に従い、薬物の基剤中の熱力学的活動度 a_v を用いて次のように表すことができる³⁾。

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{KC_vDA}{L} = \frac{a_vDA}{\gamma_s L} \quad (1)$$

ここで、 K は皮膚/基剤の分配係数、 C_v は基剤中薬物濃度、 D は薬物の皮膚中拡散係数、 A は薬物の投与面積、 L は皮膚の厚み、 γ_s は薬物の皮膚中での活動度係数を示す。なお、薬物の熱力学的活動度 a_v は、薬物の基剤からの逃散傾向や逸散能を表しており、その系における薬物の居心地の悪さであると考えられることができる。そのため、 a_v は薬物の基剤中濃度に比例し、飽和濃度以上で一定となる。

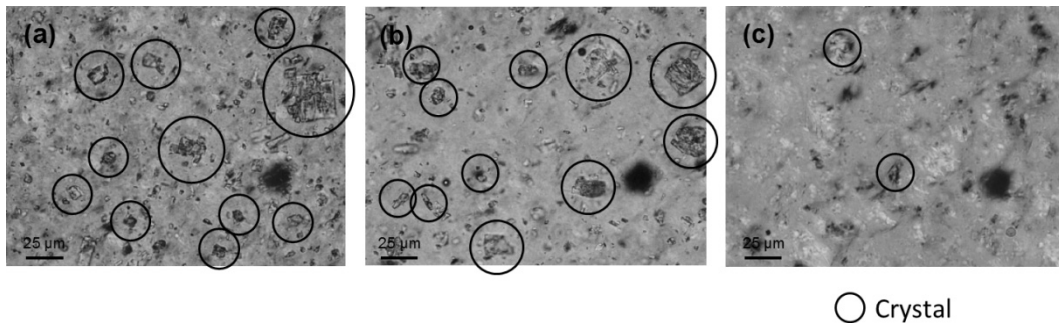


図1 アシクロビル含有マクロゴール軟膏製剤の光学顕微鏡写真
 ((a) 薬物単独, (b) 物理混合物, (c) 非晶質複合体)

(1) 式において、投与面積 A は単位面積として固定して考えることができる。また、皮膚の厚み L 、薬物の皮膚中拡散係数 D 、皮膚中の活動度係数 γ_s についても薬物が決定し、基剤が皮膚に作用しない限り固定して考えることができるため、薬物の熱力学的活動度 a_v のみが皮膚透過性の決定因子となる。したがって、原薬の基剤に対する溶解性を改善し、基剤中の薬物濃度を高め、飽和濃度以上(過飽和状態)を維持することができれば、理論上、最大の透過速度を得ることができる。

ここで、本研究に用いたモデル薬物であるアシクロビルに話を戻すと、アシクロビルはマクロゴール軟膏を基剤とした軟膏剤が、外用製剤の1つとして、実際に医療現場で用いられている。そのため、本研究では、非晶質複合体をマクロゴール軟膏中に分散させ、アシクロビル単独と比較して、基剤への溶解性が向上するかどうか検証した。なお、本研究では、液体成分であるマクロゴール400と固体成分であるマクロゴール4000を重量比7:3で加温混合後、冷却し固化させたものをマクロゴール軟膏として用いた。その結果、配合した基剤1g当たりの薬物重量は同じであるにもかかわらず、アシクロビル-クエン酸非晶質複合体は、アシクロビル単独及びアシクロビルとクエン酸の物理混合物と比較して、軟膏基剤中に観察される結晶の量が顕著に低下していることが光学顕微鏡観察下で確認された(図1)。これは非晶質複合体化により生じた可溶化効果によるものであると考えられ、薬物の基剤に対する溶解性が向上した結果、薬物単独及び物理混合物と比較して、薬物がより高濃度で基剤中に分散したことによるものであると考えられた。

そこで、基剤に対する薬物の溶解性を評価するこ

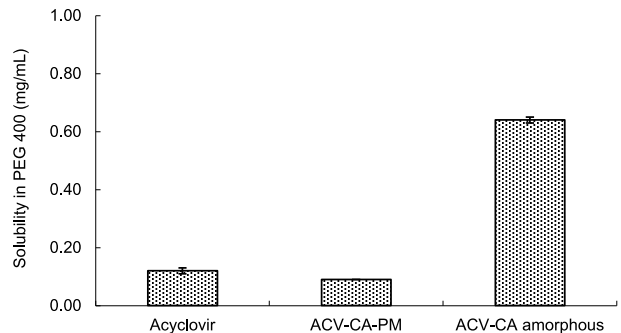


図2 マクロゴール400に対するアシクロビルの溶解度

とにしたが、半固形状態の基剤に対する固形薬物の溶解性を評価することは一般に困難である。そのため、軟膏基剤に対する薬物の溶解性を評価する方法の1つとして報告されている軟膏基剤から漏出した離漿液中の薬物濃度を測定する方法を参考にした。本研究では、マクロゴール軟膏中の液体成分であるマクロゴール400に対する薬物の溶解度を測定し、基剤に対する溶解度の代用として比較検討することにした。その結果、薬物単独(Acyclovir)及び物理混合物(Acyclovir-Citric acid-Physical mixture; ACV-CA-PM)と比較して、非晶質複合体(Acyclovir-Citric acid amorphous; ACV-CA amorphous)では顕著に高い溶解度を示すことが確認された(図2)。したがって、マクロゴール400に対する薬物の溶解度と基剤中に析出する結晶量との間には相関性があり、非晶質複合体で基剤中に析出する結晶量が顕著に減少した原因は、基剤に対する薬物の溶解性が向上した結果によるものであると考えられた。さらに、非晶質複合体ではその可溶化効果により、薬物単独の飽和溶解度以上に薬物が基剤中に分散していると考えられ、メカニズム解明までには至らなかったが、アシクロビルはクエン酸との相互作用を介し

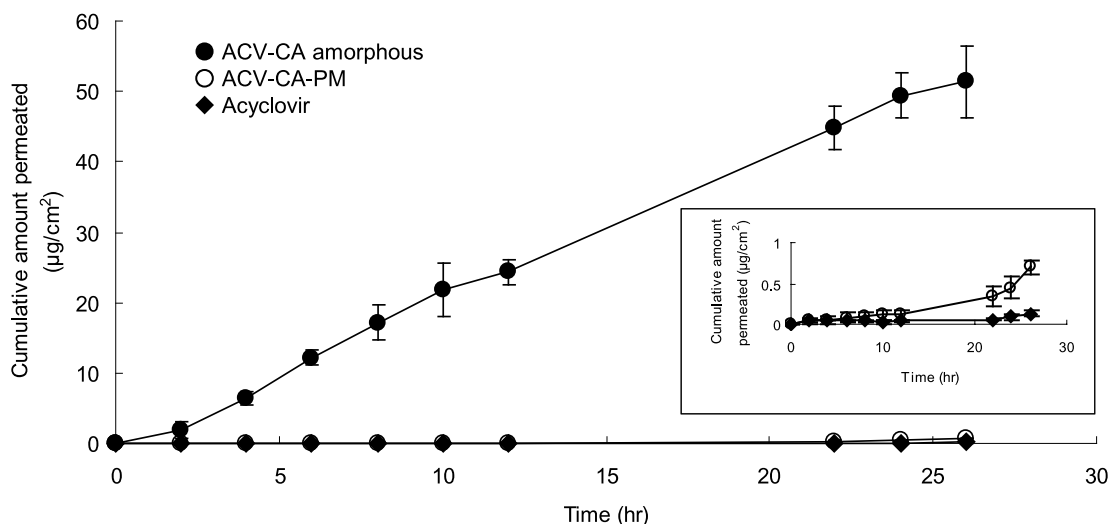


図3 アシクロビル含有マクロゴール軟膏製剤における薬物の累積皮膚透過量

て、マクロゴール軟膏基剤中で過飽和状態を維持することが可能になったと推察された。

以上の結果より、非晶質複合体を用いることで薬物を過飽和状態で含有する軟膏剤を調製することが可能になったため、皮膚透過試験を実施し、経皮吸収促進効果につながるかどうか検証することにした。

4. 経皮吸収促進法としての過飽和の応用

過飽和を利用した経皮吸収促進法のメカニズムは、皮膚の両側における薬物濃度差を増大させるというシンプルなものであるため、吸収促進剤やデバイス（マイクロニードル、イオントフォレシス等）による物理的な力を要求しないという点で、低コストかつ安全性の高い吸収促進法として期待されている⁴⁾。しかしながら、非晶質薬物を用いて過飽和状態を維持する場合、非晶質が物理的に不安定であることから、製造や保管時における結晶化等、実用化に向けては克服しなければならない課題が多くあることは広く知られるところである。一方、近年では薬物の非晶質複合体、コアモルファスを利用することにより、非晶質状態での安定性が改善する事例が報告されており、まだまだ課題はあるものの、非晶質を有効活用し、医薬品の付加価値を高める手段の1つとして、今後の研究の発展が望まれている。

本研究においては、非晶質複合体を含有する軟膏剤からの薬物の皮膚透過性を確認し、その経皮吸収促進効果について検証した。ヘアレスマウスの背部皮膚を用いて、フランツ型拡散セルによるアシクロ

ビルの皮膚透過性を評価したところ、アシクロビル-クエン酸非晶質複合体（ACV-CA amorphous）を含有する軟膏剤では、アシクロビル単独（Acyclovir）及びアシクロビル-クエン酸物理混合物（ACV-CA-PM）をそれぞれ含有する軟膏剤と比較して、試験24時間後の累積薬物透過量の顕著な増加が確認された（図3）。

マクロゴール400に対する溶解度の結果から、非晶質複合体では透過速度において数倍程度の上昇が予測されていたが、実際にはアシクロビル単独と比較して約100倍の向上効果が認められた。クエン酸による薬物の経皮吸収促進効果について言及している報告もあるが、物理混合物との比較でも透過速度として約20倍の向上効果が認められたため、メカニズム解明には至らなかったが、非晶質複合体化により、基剤に対する溶解性向上効果だけでは説明できない皮膚との相互作用が起こっている可能性が示唆された。今後は、非晶質複合体の形成メカニズムを解明するとともに、外用製剤中での物理状態及び皮膚との相互作用についても解明に向けた検討を進め、実用化に向けた課題を克服しながら、より安全でより効果の高い製剤を患者さんに届けられるよう尽力したい。

5. おわりに

以上、原薬の物性に着目した外用製剤研究の一例を、経口固形製剤における原薬の物性研究から始まった筆者のこれまでの研究生活とともに紹介させて

いただいた。原薬の物性研究は、剤形を問わず、理論に裏付けされた製剤技術の構築につながり、製剤設計の効率化だけにとどまらず、製剤に新たな機能を付与し、付加価値を高めることにもつながる重要な研究テーマであると言える。筆者も微力ながらその発展に貢献できるよう切磋琢磨し、病に苦しむ患者さんが真に望まれる製剤を具現化することを目指して日々邁進したいと思う。

最後に、筆者の研究に対する視点や考え方といった研究者として基本となる部分を育てていただき、本研究においても多大なるご指導を賜りました高崎健康福祉大学薬学部 寺田勝英教授、星薬科大学 米持悦生教授、ならびに元東邦大学薬学部 吉橋泰生助教に心より感謝申し上げます。また、本研究の機会を与えていただき、筆者が成長できるよう日々後押ししていただいている株式会社ポーラファルマ医薬

研究所長 久保田信雄博士、製剤開発室長 小林浩一様、並びに医薬研究所の皆様へ深く感謝の意を表します。

引用文献

- 1) T. Masuda, Y. Yoshihashi, E. Yonemochi, K. Fujii, H. Uekusa, K. Terada, Cocrystallization and amorphization induced by drug-excipient interaction improves the physical properties of acyclovir, *Int. J. Pharm.*, **422**, 160–169 (2012).
- 2) K. Inoue, K. Ogawa, J. Okada, K. Sugibayashi, Enhancement of skin permeation of ketotifen by supersaturation generated by amorphous form of the drug, *J. Controlled Release*, **108**, 306–318 (2005).
- 3) T. Higuchi, Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **11**, 85–97 (1960).
- 4) F. Cilurzo, A. Casiraghi, F. Selmin, P. Minghetti, Supersaturation as a tool for skin penetration enhancement, *Curr. Pharm. Des.*, **21**, 2733–2744 (2015).