

多孔性シリカを用いた有機・無機ハイブリット機能性薬物 放出担体の開発

千葉大学 大学院薬学研究院 森部久仁一

Preparation of Organic/Inorganic Hybrid Drug Carrier Using Mesoporous Silica

Kunikazu Moribe

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

メソポーラスシリカ (MPS) に封入されたリトナビル (RTN)- サッカリン (SAC) 共非晶質の分子状態を評価した。RTN-SAC の非晶質化は、粉末 X 線回折測定と温度変調示差走査熱量 (MDSC) 測定により確認した。また、RTN のチアゾール基の N 原子と SAC のアミンの H 原子との水素結合形成が、 ^{13}C 固体 NMR 測定により明らかになった。低 RTN 含量の試料では、RTN-SAC 共非晶質のガラス転移が MDSC 測定で検出できないことから、RTN と SAC は細孔中に存在することが示された。また、固体 NMR 測定の結果から、細孔内に SAC が共存することで RTN のチアゾール基の局所的な運動性が抑制されたと推察された。

Molecular state of ritonavir (RTN)-saccharin (SAC) coamorphous incorporated into mesoporous silica was investigated. The amorphization of RTN-SAC was confirmed by powder X-ray diffraction and modulated differential scanning calorimetry (MDSC) measurements. ^{13}C solid-state NMR measurement revealed a hydrogen bond between the thiazole nitrogen of RTN and the amine proton of SAC. The glass transition of the RTN-SAC coamorphous in mesoporous silica was not found in the MDSC curve at lower RTN amount, indicating that RTN and SAC were incorporated into the mesopores. Solid-state NMR measurements suggested that the co-incorporation of SAC into the mesopores decreased the local mobility of the thiazole group of RTN.

1. はじめに

現在開発中の新規候補化合物の半数以上は難水溶性である。難水溶性薬物の溶解性改善は、経口固形製剤開発における重要な課題であり、薬物の溶出挙動が原因で医薬品の開発を断念せざるをえないケースも多い。薬物の溶解性を改善する方法として、薬物を適切な添加剤と複合化する方法、添加剤に薬物を分散する方法の2つが挙げられる。難水溶性薬物の溶解性改善の手法の一つとして、多孔性シリカの利用が注目されている。特にメソポーラスシリカ (MPS) は界面活性剤を鋳型として合成されるメソ (2~50 nm) サイズの細孔を有するシリカ多孔体で、均一な細孔径・広大な比表面積といった構造的特徴を利用し、分離・触媒・合成など様々な分野で応用的研究がなされてきた。MPS 細孔内では、分子配列及び粒子サイズを微小な細孔構造によりコントロールできることから、薬物の非晶質化・微細化を達成することが可能である。これより通常バルク結晶を用いた製剤とは全

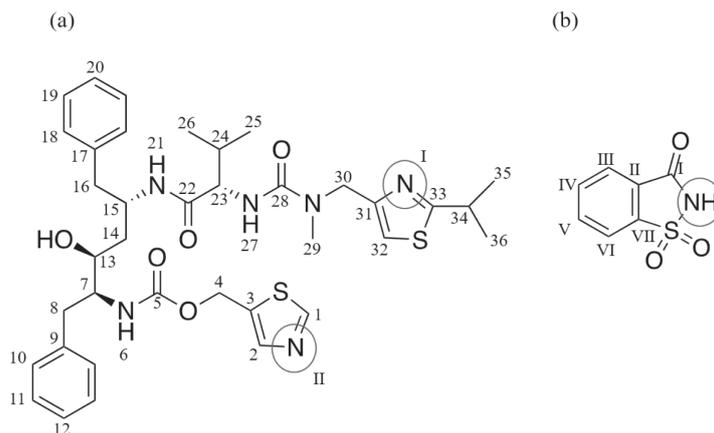


Fig. 1. Chemical structures of (a) ritonavir (RTN) and (b) saccharin (SAC). The pKa of RTN are 2.6 (I) and 1.8 (II), and that of SAC is 1.3.

く異なる溶出特性が期待できる。また最近では、細孔内を置換基で修飾することで難溶性薬物の封入を可能にしたシリカ多孔体や、鑄型となる界面活性剤をシリカ細孔内に保持した前駆体に薬物を封入することで放出制御を可能にした例も存在する¹⁾。

MPS を用いた難水溶性薬物の溶解性改善および封入性や封入状態については多くの報告がある^{2, 3)}。薬物はシリカ表面に吸着し非晶質化することで溶解性が改善するものの、これら 2 成分の組み合わせではそれ以上の放出制御は困難である。近年、薬物と添加剤の複合体 (例: 包接化合物、共結晶、共非晶質) を用いることで、薬物の溶出性・安定性を改善できることが明らかになっており、MPS にこれら複合体成分を封入することで放出性や安定性の制御が期待される。

本研究は MPS を用いた機能性薬物放出担体の開発を目的とする。難水溶性薬物と添加剤が MPS の細孔内で共非晶質を形成することで、薬物が細孔内で単独で非晶質化する場合とは異なる薬物の溶出が期待される。薬物として ritonavir (RTN, Fig. 1) を、共非晶質を形成させる添加剤として saccharin (SAC, Fig. 1) を用いた。SAC は薬物と共結晶を調製する際の添加剤として知られている^{4, 5)}。MPS 中での RTN-SAC 共非晶質形成を、温度変調示差走査熱量 (MDSC) 測定、粉末 X 線回折 (PXRD) 測定、固体 NMR 測定により評価した。

2. 実験方法

2.1 RTN非晶質およびRTN-SAC共非晶質の調製

いずれもクロロホルムを用い、溶媒留去法により調製した。

2.2 RTN-SAC共非晶質のMPSへの封入

RTN と SAC を任意の比率でクロロホルムに溶解し、そこに MPS を添加して超音波処理後、溶媒留去・減圧乾燥して調製した。

2.3 MDSC測定

DSC-7000X を用い、温度範囲: 0- 250°C、昇温速度: 2 °C /min、温度変調: ± 0.5 °C /min で測定した。

2.4 PXRD測定

Miniflex II を用い、スキャン速度： $4^\circ/\text{min}$ 、 $2\theta = 3\text{-}40^\circ$ で測定した。

2.5 固体 ^{13}C NMR測定

測定には 4 mm HXMAS プロブを用い、ECX-400 NMR (9.4 T) にて固体 NMR 測定を行った。MPS を用いない試料は、cross polarization (CP)/magic-angle spinning (MAS)/total suppression of spinning sidebands (TOSS) 法により測定した。MPS を用いた試料は CP/MAS 法と pulse saturation transfer (PST)/MAS 法により測定した。

3. 結果と考察

3.1 RTN-SAC共非晶質の物性評価

RTN 結晶 (I 型) と SAC 結晶はそれぞれ特徴的な X 線回折パターンを示す (Fig.2)。RTN は溶媒留去法により非晶質化しハロパターンを示す一方、SAC は非晶質化しなかった。次に RTN と SAC をモル比 2:1、1:1 で溶媒留去するとハロパターンが認められ、RTN-SAC 共非晶質形成が示された。

RTN 結晶と SAC 結晶の MDSC 測定では、それぞれ 122°C 、 228°C に結晶の融解による吸熱ピークを示す (Fig.2)。また、RTN 非晶質では 47°C にガラス転移点 (T_g) が観察される。モル比 2:1、1:1 の RTN-SAC 共非晶質では単一の T_g が観察されたことから、RTN と SAC が均一な非晶質混合物として存在することが示唆された。

RTN 非晶質および RTN-SAC 共非晶質の固体 ^{13}C CP/MAS NMR 測定では、RTN 結晶と比較してピークのブロード化が認められた (Fig.3)。また、RTN のチアゾール基の C33 ピークが低磁場シフトした。これは RTN のチアゾール基 N 原子と SAC のアミン H 原子との水素結合形成によると推察された。

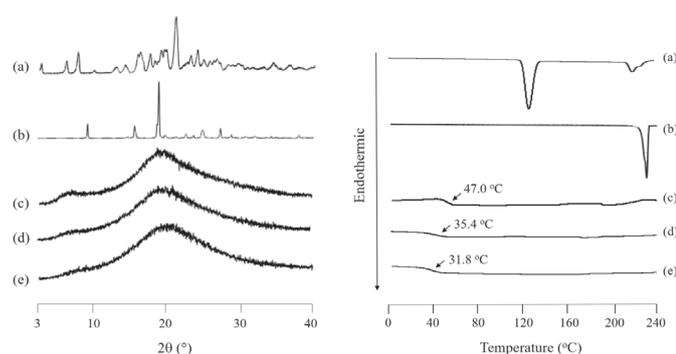


Fig. 2. (left) Powder X-ray diffraction (PXRD) patterns and (right) reversing heat flow of modulated differential scanning calorimetry (MDSC) curves of (a) RTN crystal, (b) SAC crystal, (c) RTN amorphous, (d) RTN-SAC 2:1 coamorphous, and (e) RTN-SAC 1:1 coamorphous.

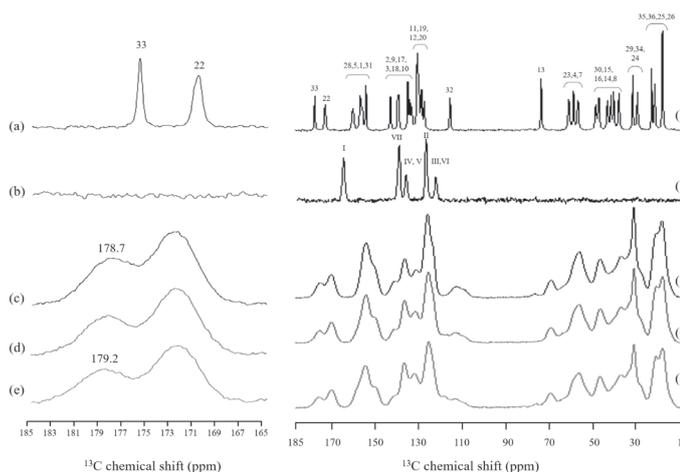


Fig. 3. (left) Expanded and (right) full ^{13}C cross polarization (CP)/magic-angle (MAS)/total suppression of spinning sidebands (TOSS) NMR spectra ($\nu = 5\text{ kHz}$) of (a) RTN crystal, (b) SAC crystal, (c) RTN amorphous, (d) RTN-SAC 2:1 coamorphous, and (e) RTN-SAC 1:1 coamorphous.

3.2 MPS中のRTN-SAC共非晶質の物性評価

RTN 非晶質および RTN-SAC 共非晶質の MPS への封入を MDSC により評価した (Fig.4)。RTN 非晶質の T_g 領域での比熱変化量 (ΔC_p) は、 T_g が一定であるにも関わらず、MPS 中の RTN 濃度の減少に伴い減少した。RTN の封入量が 30% 以下の場合、RTN は MPS 表面に単分子吸着するため、ガラス転移は認められなかった。一方、RTN/TMPS の質量比が 5:5 や 7:3 では、薬物の一部は MPS の細孔内に封入されていないと推察された。

RTN-SAC 共非晶質の ΔC_p も MPS 中の RTN-SAC 濃度の減少に伴い減少した。また、RTN-SAC 1:1 共非晶質 /MPS = 3:7 の試料ではガラス転移は認められず、RTN と SAC が MPS に封入されたと推察した。

MPS 中の RTN および RTN-SAC 共非晶質の分子状態の違いを検討するため、固体 ^{13}C CP/MAS 測定および PST/MAS NMR 測定を行い、両スペクトルの違いを確認した。その結果、スペクトルの違いは RTN amorphous/MPS で認められたものの、RTN-SAC 1:1 coamorphous/MPS では認められなかった。後者は SAC の存在により MPS 細孔内での RTN の局所的な運動性が抑制されたことによると推察された (Fig.5)。

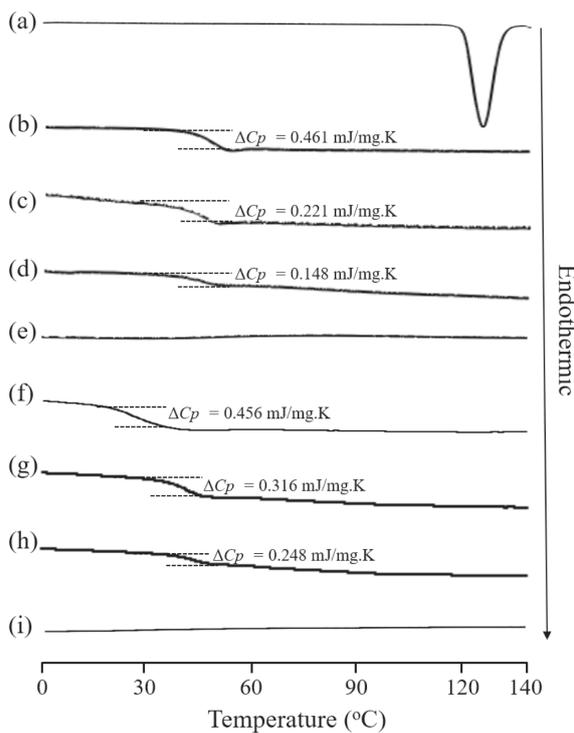


Fig. 4. Reversing heat flow MDSC curves of (a) RTN crystal, (b) RTN amorphous, RTN amorphous/TMPS = (c) 7:3, (d) 5:5, and (e) 3:7, (f) RTN-SAC 1:1 coamorphous, RTNSAC 1:1 coamorphous/TMPS = (g) 7:3, (h) 5:5 and (i) 3:7. Fig. 5. ^{13}C CP/MAS/TOSS NMR spectra ($\nu = 5$ kHz) of (a) RTN-SAC 1:1 coamorphous, (b) RTN-SAC 1:1 coamorphous/TMPS, (c) RTN amorphous, and (d) RTN amorphous/TMPS.

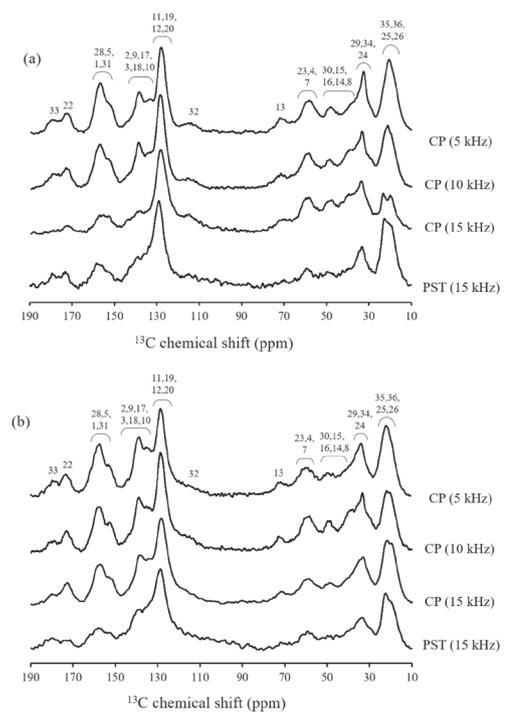


Fig. 5. ^{13}C CP/MAS/TOSS NMR spectra ($\nu = 5, 10$ and 15 kHz) and ^{13}C PST/MAS NMR spectra ($\nu = 15$ kHz) of (a) RTN amorphous/TMPS and (b) RTN-SAC 1:1 coamorphous/TMPS.

4. 結論

TN-SAC 共非晶質の調製および TN-SAC 共非晶質を MPS へ封入した機能性薬物放出担体を調製できた。RTN/MPS および RTN-SAC 共非晶質 /MPS 中の RTN の分子状態は MDSC 測定および固体 NMR 測定により評価できた。固体 NMR 測定により得られた RTN の分子状態の違いが、RTN の溶出特性の違いに影響することが期待される。

5. 謝辞

本研究は、平成 30 年度日本板硝子材料工学助成会の研究助成を受けて行ったものである。同助成会に心より感謝致します。

6. 参考文献

- 1) R. Chiba, Y. Kuroiwa, K. Higashi, K. Yamamoto, K. Moribe, *J. Drug Del. Sci. Tech.*, 24, 673 (2014).
- 2) K. Moribe, R. Kinoshita, K. Higashi, Y. Tozuka, K. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 58, 214 (2010).
- 3) A. Nishiwaki, A. Watanabe, K. Higashi, Y. Tozuka, K. Moribe, K. Yamamoto, *Int. J. Pharm.* 378, 17 (2009).
- 4) A. Alhalaweh, L. Roy, N. Rodríguez-Hornedo, S.P. Velaga, *Mol. Pharm.* 9, 2605 (2012).
- 5) S. Kudo, H. Takiyama, *J. Cryst. Growth* 392, 87 (2014).