

老年期うつ病患者のコンプライアンス向上を目指した抗精神病薬の非経口製剤化

研究代表者：小川法子（医療生命薬学研究ユニット）

【背景】

平均寿命の延びとともに老年期の精神疾患が大きな問題となっている。なかでもうつ病は、認知症と並んで、老年期の主要な精神疾患の一つである。老年期には、重要な他者との死別や病気などの重大なライフイベントが多く、自身の健康の減退などの慢性的なストレスもあることから、うつ病を発症する危険性が高い。うつ病を患う高齢者の自殺率は高く、積極的な治療が求められている。うつ病治療は、薬物療法、精神療法、環境整備の三本柱で行われており、薬物治療は重要な役割を担っている。

精神疾患の薬物治療では、患者が抗精神病薬の服用に精神的な抵抗を示すことから生じるコンプライアンスの低下が大きな問題であるが、さらに患者が高齢の場合、嚥下能力低下から生じる経口投与の困難も重大な課題である。多くの抗精神病薬は、安定性や水への溶解性を向上させるために、塩酸塩やクエン酸塩などの塩として広く用いられている。しかし、薬効を示す本体である遊離体は塩と比較して脂溶性が高いため、生体へ速やかに吸収されると考えられる。したがって、遊離体の安定性や水への溶解性を製剤化により改善することで、塩よりも少量で高い治療効果を得ることができ、かつ副作用を軽減できることも期待される。

環状糖類であるシクロデキストリン（CD）は、安全性、機能性、安定性に優れることから、医薬品、食品、サプリメント、バイオテクノロジーなどに応用されている。CDは、水溶液中で疎水性の空洞内に疎水性物質であるゲスト化合物を取り込み（包接し）、可溶化や安定化等の機能を有する。

そこで本研究では、抗精神病薬の遊離体を原薬として、CDを利用した徐放性非経口製剤化を目的として、注射剤に適用のあるスルホブチルエーテル- β -CDとの相互作用検討ならびに β -CDとの複合体結晶試料の作製を行った。

【方法】

【薬物遊離体の調製】

本研究ではモデル薬物としてクエチアピン（Fig. 1）を用いた。クエチアピソフマル酸塩に対して液-液抽出により塩の除去を行い、遊離体を得た。脱塩の確認は、試料をDMSO- d_6 に溶解し、30°Cの条件下で ^1H および ^{13}C NMR測定を行いフマル酸塩とのスペクトルを比較検討することで行った。¹⁾

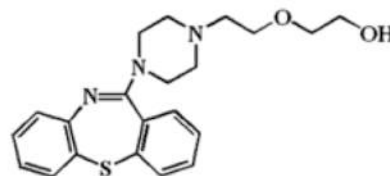


Fig.1 Chemical structure of quetiapine.

【薬物遊離体の溶解性評価】

一定過量のクエチアピン遊離体に、スルホブチルエーテル- β -CD（SBE- β -CD, Captisol®, Ligand Technology）の水溶液（1.0 mM, 2.5 mM, 5.0 mM, 10mM）を加え、25°C、120 rpmにて一週間振とうした。平衡時の上清を0.45 μm のメンブランフィルターにてろ過し、薬物濃度を定量することで薬物溶解性の評価を行った。

【薬物遊離体と CD の相互作用評価】

クエチアピソフマル酸塩、SBE-β-CD 単体、ならびにクエチアピソ遊離体と SBE-β-CD の混合試料について、重水に溶解し、核磁気共鳴スペクトル (NMR) 測定を行うことで、薬物の CD 環による包接状態について評価した。なお、クエチアピソ遊離体と SBE-β-CD の混合試料は、SBE-β-CD 10 mM での溶解性評価で得た試料を凍結乾燥して調製した。

【薬物-CD 複合体、複合体結晶の調製と物理化学的性質の評価】

クエチアピソ遊離体と SBE-β-CD の複合体を凍結乾燥法により調製した。また、不溶性複合体を形成するβ-CD と共沈殿法で薬物-CD 複合体を調製した。調製した複合体の過飽和水溶液を調製し、加熱、冷却することにより、複合体結晶を調製した。調製した各試料の結晶性を粉末 X 線回折測定により評価した。

【結果および考察】

クエチアピソ遊離体の水への溶解度は 0.92 mM であるが、SBE-β-CD の添加量に比例して溶解度は向上し、SBE-β-CD 10 mM では 5.9 mM の溶解度を示した。また、¹H-NMR 測定の結果、SBE-β-CD が存在することにより、クエチアピソのベンゼン環にシフトが確認された。さらに、二次元 NMR (ROESY) 測定の結果、SBE-β-CD の CD 環と QTP のベンゼン環間にクロスピークを検出したことから、SBE-β-CD のβ-CD 環が QTP のベンゼン環を包接することが確認された。

次に、非経口製剤化を図るため、クエチアピソ遊離体と SBE-β-CD とβ-CD のそれぞれの複合体粉末を調製した。粉末 X 線回折測定の結果、クエチアピソ遊離体と SBE-β-CD の複合体は非晶質で

あることが確認された。また、クエチアピソ遊離体とβ-CD より作製した結晶は、β-CD 単体と異なる結晶性を示し、包接複合体を形成していることが示唆された。

今後、調製した薬物-SBE-β-CD 複合体を植物油や脂肪酸モノグリセリド等の注射用油性溶剤に分散させて、持続性注射剤を調製する。また、局所への滞留を目的として温度感受性高分子である Kolliphor P407 や Kolliphor P188 等の高分子の適用も検討する。薬物-β-CD 複合体結晶については、微粉碎し外用剤への応用を図る予定である。調製した製剤について、ラット等の小動物の *in vivo* 血中濃度変化を評価することにより、作用持続性を評価する。さらに、投与箇所組織の組織侵襲性についても、顕微鏡観察等で評価する予定である。

【謝辞】

愛知学院大学医療生命薬学研究所 医療薬学助成により本研究を実施できましたことに感謝申し上げます。

また、スルホブチルエーテル-β-CD (Captisol[®]) を提供下さいました Ligand. Technology (USA) に感謝申し上げます。

【参考文献】

- 1) Ogawa N. et al, Quetiapine free base complexed with cyclodextrins to improve solubility for parenteral use, *Chem. Pharm. Bull.* 6, 809-815 (2013).

【研究成果発表】

1. 小川法子, 石原慎太郎, 安永峻也, 山本浩充
非経口製剤化を目指した抗精神病薬遊離体とシクロデキストリンの相互作用評価.
日本薬剤学会第 34 年会 (2019 年 5 月, 富山)