

# 脳への薬物送達向上を目指したシクロデキストリン類を利用した非経口投与製剤の設計

小川 法子  
(医療生命薬学研究ユニット)

## 【背景と目的】

認知症、脳血管障害、パーキンソン病、精神疾患に代表される脳・中枢神経系疾患は、人間の機能の根幹をなすシステムの疾患であり、その克服は極めて重大な課題といえる。超高齢化社会を迎え、近年その有病率は増加しており、要介護者となる原因の46.6%を認知症、脳血管疾患とパーキンソン病が占めるとの報告もある。一方、脳・中枢神経系疾患は難治性のものが多く、いまだ治療法が見出されていないものも多い。その理由の一つに、脳には血液脳関門があり、薬物の脳への移行が難しいことが挙げられる。脳内への薬物送達には、血液脳関門を受動的に拡散する物理化学的特性をもつ脂溶性の高い薬物が有利である。しかし、脂溶性の高い薬物は水に溶けにくいいため、いかに薬物の物性を制御するかということが製剤化の可否に大きな影響を与える。我々は、中枢神経系治療薬がシクロデキストリン (CD) 類により可溶化できることを報告しており<sup>1)</sup>、CD 類の利用が薬物の脳内送達に有用であると推察した。CD 類による薬物の包接は、非共有結合に基づく分子間相互作用によってもたらされるため、溶液中での CD と薬物の包接複合体の形成は平衡状態にある。薬物と CD 類の包接平衡では「安定度定数が大きいほど薬物は CD 類に包接されるが、安定度定数が高すぎると薬物は生体膜に移行しづらくなり、吸収される薬物量が増加しない」という課題がある。

CD 類と薬物の包接平衡に関して、少量の第三の「添加物質」を加えることにより「安定度定数を高める」工夫が多く報告されている<sup>2)</sup>。一方で「添加物質」による「競合包接」による薬物の吸収性向上に関する研究も数少ないものの、報告されている<sup>3)</sup>。そこで本研究では、モデル薬物として、クエチアピン (QTP) を用い、「添加物質」による競合包接を利用して CD 類と薬物の包接平衡の制御することで、脳送達に優れた非経口投与製剤の設計を図ることとした (図 1)。

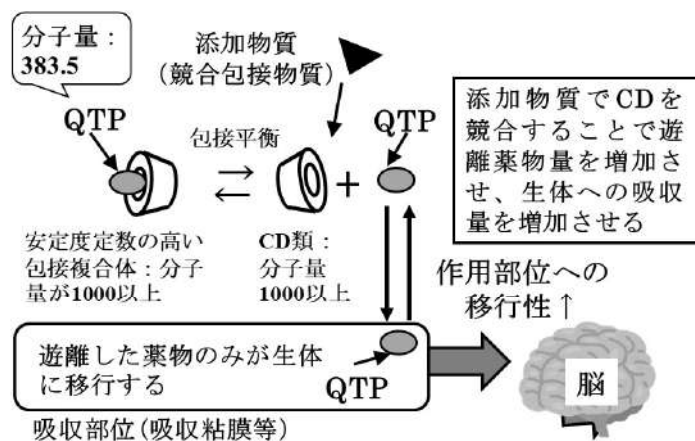


図1 CD類と薬物の包接平衡を制御し、生体膜移行性と脳移行性に優れた非経口投与製剤を設計する戦略

## 【方法】

**薬物遊離体の調製と脱塩の確認** 上市されている製剤では、クエチアピソフマル酸塩 (QTP-F, M.W.: 883.09) が使用されているが、著しく難溶性であるクエチアピソ遊離体 (QTP, M.W.: 383.51) を主薬とすることで、より脳への移行性の高い製剤設計を試みることにした。QTP は、クエチアピソフマル酸塩 (QTPF) より塩の除去を行うことで調製した。脱塩の確認は NMR により行った。

薬物遊離体と CD 類の包接複合体調製 QTP にモル比が QTP : CD = 1 : 2 となるようにβ-CD (M.W.: 1135) 溶液を添加し、振とうして得られた共沈物懸濁液を 85°C で加熱後に自然冷却することで、包接複合体 (QTP\_β-CD) を調製した。また、QTP にβ-CD の水溶性誘導体であるスルホブチルエーテルβ-CD (SBE-β-CD)、ヒドロキシプロピルβ-CD (HP-β-CD) 水溶液をいずれもモル比が QTP : CD = 1 : 2 となるように添加し振とうした後、上清を分取して凍結乾燥することで、包接複合体粉末 (QTP\_SBE-β-CD, QTP\_HP-β-CD) を得た。各試料中の QTP 含有量は、HPLC 法により確認した。

包接複合体中薬物の溶解性解析 QTPF と CD 類を QTP : CD = 1 : 2 のモル比となるように秤取り、QTP 含有濃度が 100 μg/mL の水溶性を調製した。対照として、QTPF 水溶液も調製した。また、QTP-CD 包接複合体試料に QTP 含有濃度が 100 μg/mL となるように超純水を添加した。調製した各溶液は 0.2 μm メンブランフィルターでろ過、もしくは、遠心ろ過デバイス (1K, 日本ポール株式会社) を用いて分子量 1000 以下の分子が含まれる溶液を分取した。溶液中の QTP は HPLC 法により定量した。

包接競合を示す添加物質の探索 添加物質への候補化合物として、経鼻投与製剤や点眼剤に医薬品添加物として使用実績のある複数の化合物を選択した。各候補化合物を QTP と等モルになるように、QTPF-SBE-β-CD 水溶液に添加し、一定時間後に溶液を採取した。採取した溶液は、0.2 μm メンブランフィルター、あるいは遠心ろ過デバイス (1K, 日本ポール株式会社) で分取し、溶液中の QTP 濃度を HPLC 法により定量した。

#### 【結果と考察】

包接複合体中薬物の溶解性解析 QTPF 水溶液ならびに QTPF と CD 類の混合溶液中の QTP 濃度は、0.2 μm メンブランフィルターでのろ過液では、いずれも約 100 μg/mL であった。難溶性薬物では、分子レベルでの溶解を確認することが困難であるため、0.2 μm メンブランフィルターを通過した薬物が「溶解している」と定義することが多い。したがって、QTPF 水溶液ならびに QTPF と CD の混合溶液中の QTP は、一般の定義ではいずれも溶解していることが確認された。一方、遠心ろ過デバイスで分取した分子量 1000 以下の溶液中の QTP 濃度は、QTPF 水溶液では 100 μg/mL よりも低い値を示した。これは分子状態では QTP が水中で分子レベルでは溶解できていない、もしくは遠心ろ過デバイスの膜に薬物が吸着した可能性が考えられる。遊離体薬物 QTP を用いた QTP-CD 包接複合体試料では、いずれも、QTPF と CD 類の混合溶液と比較して、遠心ろ過デバイスで分取した溶液中の QTP 濃度が低下した。以上の結果より、本評価系において QTPF と比較して QTP が水中で CD 類と強い包接複合体形成能を示すことを明らかにした。

包接競合を示す添加物質の探索 QTPF-SBE-β-CD 水溶液に各候補化合物を添加した結果、遠心ろ過デバイスで分取した分子量 1000 以下の溶液中の QTP 濃度は、添加物質を添加することで遊離 QTP が増加する可能性があることが示唆された。

【今後の展望】 QTP-CD 包接複合体溶液に対する添加物質の探索を進め、添加物質の有用性を確立する。さらに *in vivo* での評価を進め、脳送達に優れた製剤設計を行う。

参考文献 1) Ogawa N. et al, *Chem. Pharm. Bull.* 6, 809-815 (2013). 2) Jansook P. et al, *Int. J. Pharm.* 535, 272-284 (2018) 3) Ono N. et al, *J. Inclusion Phenom. Macro. Cycl. Chem.* 44, 93-96 (2002).