

【目的】 難水溶性薬物の溶解性・吸収性改善を目的として過飽和溶解薬物の液-液相分離 (Liquid-liquid phase separation) を活用した過飽和製剤が検討されている。本研究では、液-液相分離により形成される薬物濃縮相の製剤添加剤による安定化メカニズムの解明を目的として、溶液 NMR を含めた分子状態評価による検討を行った。加えて、薬物濃縮相が形成された溶液からの薬物経口吸収性改善能を比較評価した。

【方法】 各種製剤添加剤ポリマー溶液中に非晶質溶解度以上の薬物を solvent-shift 法により添加し、薬物濃縮相を形成させた。薬物濃縮相が形成した各種溶液について溶液 NMR、Cryo-TEM 及び、ラットを用いた *in situ* 一回灌流法による消化管吸収試験を行った。

【結果】 各種製剤添加剤ポリマーによる薬物濃縮相からの結晶化抑制作用を評価した結果、Hypromellose (HPMC) 誘導体による顕著な結晶化抑制作用が認められた。溶液 NMR 測定による解析の結果、HPMC 誘導体が水相から薬物濃縮相に分配し、薬物濃縮相中の薬物分子運動性を抑制することが示された。更に、各種 HPMC 誘導体による結晶化抑制作用の強さの違いを比較評価した結果、薬物濃縮相へのポリマー分配量の増加に伴い、薬物結晶化がより強く抑制されることが示された。以上の結果より、薬物と親和性の高いポリマーを用いることで、より多くのポリマーが水相から薬物濃縮相液滴に分配し、薬物濃縮相からの結晶化を効果的に抑制することが示唆された。続いて薬物濃縮相の水分散安定性に及ぼす製剤添加剤ポリマーの影響を評価した結果、特に Hypromellose acetate succinate (HPMC-AS) 溶液中において、薬物濃縮相液滴がナノサイズで維持された。薬物濃縮相液滴中への HPMC-AS の混合による Ostwald 熟成抑制および表面吸着した HPMC-AS による合一抑制作用が相乗的に働き、薬物濃縮相液滴がナノサイズに維持されたと考察した。ナノサイズの薬物濃縮相液滴が形成された溶液について、ラット小腸を用いた *in situ* 一回灌流法により薬物消化管吸収性を評価した結果、薬物濃縮相液滴サイズの減少に伴い、消化管吸収性が顕著に改善することが示された。薬物濃縮相のナノサイズ化は薬物濃縮相の拡散性を向上させ、より消化管近傍において薬物を供給し、薬物吸収性を効果的に改善したと考察した。以上の結果より、薬物と親和性の高く、粒子界面安定化作用の強い製剤添加剤ポリマーを用いることで薬物濃縮相液滴サイズをナノサイズで維持することが可能であり、難水溶薬物の経口吸収性を効果的に改善することが可能であることが示された。

ナノサイズの薬物濃縮相液滴形成による薬物吸収改善の模式図

