

添加剤との Co-crystal 化によるアシクロビルの物性の改善 Improvement of physicochemical character for Acyclovir by co-crystallization with additives.

米持悦生^{1*}, 寺田勝英¹, 藤井孝太郎², 植草秀裕²

¹東邦大学大学院薬学研究科、〒274-8510 船橋市三山 2-2-1

²東京工業大学大学院理工学研究科 〒152-8550 東京都目黒区大岡山 2-12-1

1 はじめに

アシクロビルは最も重要な抗ウイルス薬の一つとして、内服、静注、外用と様々な投与形態で用いられているが、難溶性に起因する課題を持っている。例えば、アシクロビルの経口固形剤におけるバイオアベイラビリティの低さについて、水への溶解性の低さとの関係性が指摘されている。また、局所皮膚適用剤については、アシクロビル軟膏の経皮吸収性の低さと軟膏基剤中における薬物の熱力学的活動度の低さとの関係性が指摘されている。これらの課題は、アシクロビルの溶解性を改善することにより解決できると考えられるが、アシクロビルの溶解性改善は難しく、現在でも溶解性改善を目的とした様々な研究が報告されている。

固体医薬品における溶解性改善の手法としては、塩形成や結晶多形等、様々な手法がこれまでに研究されてきているが、近年では薬物の物性改善手法として、薬物と 1 種以上の化合物で複合体を形成する Cocrystal という技術が注目されている。Cocrystal は塩形成と異なり薬物をイオン化することなく利用できるため適用範囲が広く、さらに、原薬の相手化合物の候補として安全性の高い医薬品添加物を利用できるというメリットがある。そこで、本研究では、医薬品添加物を用いてアシクロビルの Cocrystal 化を試みた。本研究では、アシクロビルと医薬品添加物の相互作用を利用することで、医薬品添加物との間での Cocrystal 形成を試み、アシクロビルの溶解性と経皮吸収性を改善することを目的とした。

2 実験

(1) Cocrystal のスクリーニングとキャラクタリゼーション：様々な医薬品添加物を用いて、溶媒法及び粉砕法により行った。Cocrystal の可能性がある結晶複合体について、PXRD、TG/DTA、IR、DSC、HPLC によりキャラクタリゼーションを行った。

(2) Cocrystal 結晶構造解析：放射光粉末 X 線回折測定データから結晶構造解析ソフトウェア DASH を用いて Simulated Annealing 法による実空間法により結晶構造解析を行った。得られた初期構造はソフトウェア GSAS を用いてリートベルト法により精密化を行った。

(3) Cocrystal の溶解性評価：Cocrystal 化によるアシクロビルの溶解性改善効果を確認するために、得られた cocrystal について、精製水、pH 6.8 リン酸緩衝液、エタノールに対する飽和溶解度を測定した。また、pH 6.8 リン酸緩衝液を用いて静止円盤法による溶出試験を実施し、初期溶出速度を確認した。

3 結果および考察

(1) Cocrystal のスクリーニングとキャラクタリゼーション：スクリーニングの結果、アシクロビルと酒石酸の組み合わせで Cocrystal が形成されることを見出した（この Cocrystal は以下 ACV-TA cocrystal と略す）。アシクロビル（無水物 1 型及び 2 型、2/3 水和物、2 水和物）、酒石酸、ACV-TA cocrystal 及び ACV-CA 非晶質の PXRD パターンを図 1 に示した。ACV-TA cocrystal 特有の PXRD パターンはアシクロビルや酒石酸と区別できるものであった。ACV-CA 非晶質においては 2θ が 5° から 25° の範囲でハローパターンとなった。さらに、物性の詳細を TG/DTA、IR、DSC、HPLC により評価した結果、ACV-TA cocrystal については、溶媒和結晶ではなく、アシクロビルのプリン骨格上の窒素原子と酒石酸のカルボニル基やヒドロキシル基と水素結合をすることで、1:1 のモル比で Cocrystal を形成していることが確認された。

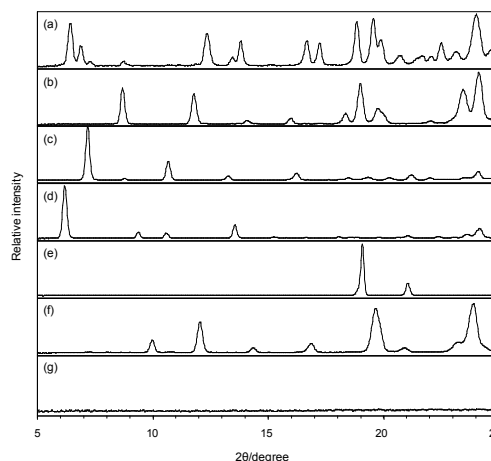
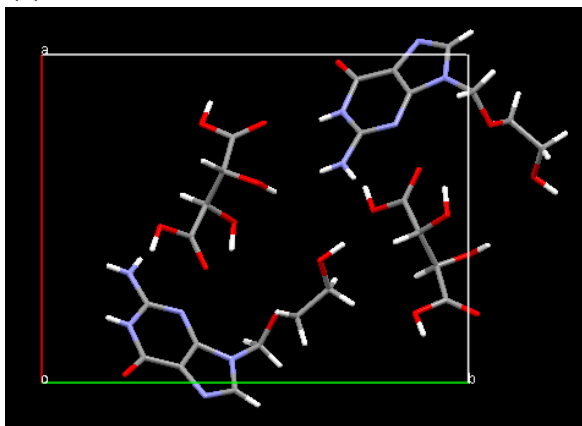


図 1 : PXRD patterns of acyclovir (anhydrous form 1 (a), anhydrous form 2 (b), two-thirds hydrate (c), dihydrate (d)), tartaric acid (e), ACV-TA cocrystals (f), ACV-CA amorphous (g).

(2) Cocrystal 結晶構造解析：ACV-TA cocrystal の結晶構造を図.2 に示した。キャラクターゼーションで確認されたように、ACV-TA cocrystal におけるアシクロビルと酒石酸のモル比は 1:1 であった。また、アシクロビルの結晶構造中で形成されていたプリン骨格のスタッキング構造に酒石酸が入り込むことにより、結晶のパッキングが崩れている可能性が示唆されたため、Cocrystal 化による溶解性改善効果が期待された。

(a)



(b)

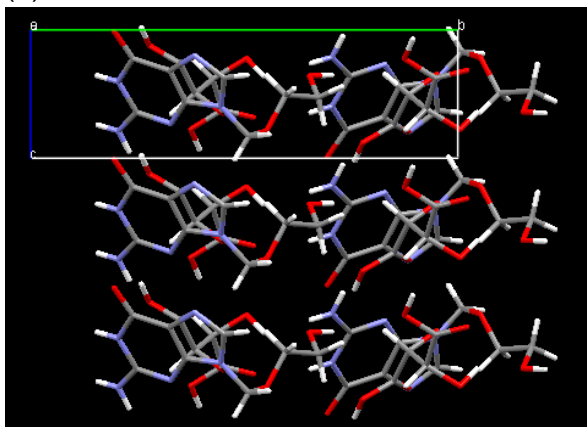


図 2. Packing diagram along the ab plane for ACV-TA cocrystal (a) and the bc plane for ACV-TA cocrystal (b).

(3) Cocrystal の溶出試験：アシクロビル無水物 2 型、アシクロビル - 酒石酸物理的混合物 (ACV-TA-PM)、ACV-TA cocrystal の各溶媒に対する飽和溶解度を図 3 に示した。また、アシクロビル結晶多形、ACV-TA-PM、ACV-TA cocrystal の溶出プロファイルを図 4 に示した。ACV-TA cocrystal は、溶解度及び初期溶出速度ともに、アシクロビル結晶多形及び ACV-TA-PM と比較し、顕著に改善した。

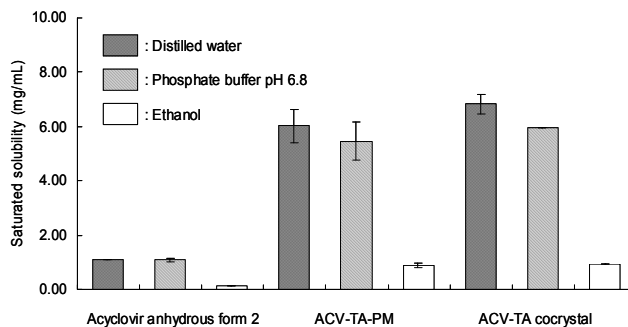


図 3. Dissolution profiles of acyclovir polymorph forms, ACV-TA-PM and ACV-TA cocrystals in phosphate buffer (error bars show SD, n=3).

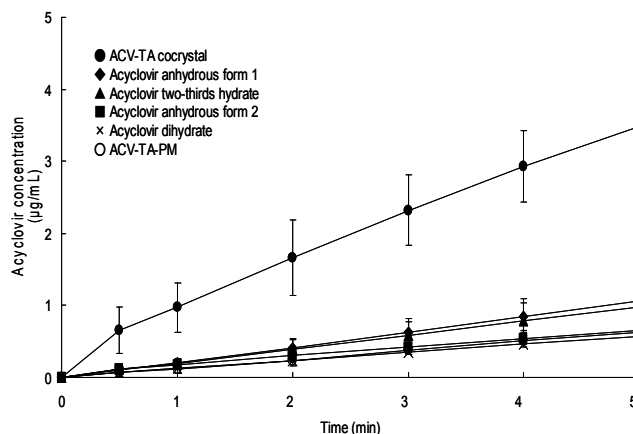


図 4. Dissolution profiles of acyclovir polymorph forms, ACV-TA-PM and ACV-TA cocrystals in phosphate buffer (error bars show SD, n=3).

4 まとめ

本研究において、アシクロビルは医薬品添加物と相互作用させることで、Cocrystal 化が可能であることを見出した。さらに、アシクロビルは Cocrystal 化により溶解性が顕著に向上したことで、経口固形製剤における有用性の向上が期待できた。[1] 本研究で見出したアシクロビルの Cocrystal 化による溶解性の改善は、臨床現場におけるアシクロビルの有用性をさらに高められる可能性を秘めた技術であると言える。

参考文献

[1] T. Masuda *et al.*, *Int. J. Pharm.*, **422** (2012) 160.

* yone@phar.toho-u.ac.jp