

C323

薬物の吸収改善を目指した粘膜附着性製剤の開発

(大分大工) (正)通阪栄一*・(学)前田 歩・(就実大薬)小野浩重
(大分大工)(正)平田 誠・(九大院工)(正)神谷典穂・(正)後藤雅宏

1. 緒言

現在、タンパク質性薬物の投与は一般的に注射で行われている。しかし、注射投与を頻繁に行うと、患者に苦痛を与えるだけでなく、アレルギー反応などの副作用を発現することもある。そのため、患者の負担を大きく軽減できる経口製剤化が望まれている。しかしながら、タンパク質性薬物を経口投与した場合、胃酸や消化酵素による分解と腸管膜への透過性の低さが障害となり体内にはほとんど吸収されない。そこで本研究では、界面活性剤 - 薬物複合体による吸収性改善機能と粘膜附着性パッチシステムによる粘膜層への薬物の直接放出機能を合わせもつ新しい経口製剤の開発を試みた。ここでは、モデル薬物としてインスリンを用いて、粘膜附着性製剤の調製とその製剤による薬物の腸管膜透過性を評価した。

2. 実験

2.1 粘膜附着性製剤の調製

FITC 修飾インスリン(FITC-Ins)水溶液と界面活性剤を含むヘキサソール溶液をホモジナイザーにより高速攪拌し、W/O エマルションを調製した。そのエマルションを一昼夜凍結乾燥することで界面活性剤 - インスリン複合体を得た。この複合体に植物油を添加し、複合体を分散させて S/O サスペンションを得た。続いて、薬物不透過層(エチルセルロース)と粘膜附着層(高分子多糖)からなる粘膜附着性パッチを調製した。その後 粘膜附着層に S/O サスペンションを含浸させた。

2.2 膜透過性の評価

薬物の腸管膜透過性の評価には、雄性 Wister 系ラット(7 週齢, 150-170 g)の腸を使用した。切り開いた腸の粘膜表面にパッチ製剤を貼り付け水平拡散セルに固定し、リン酸緩衝液(pH 6.8)でセル内を満たした。時間毎に溶液を採取し蛍光分光光度計(励起波長 490 nm, 蛍光波長 520 nm)で FITC-Ins 濃度を測定した。

3. 結果及び考察

ラット腸管膜(空腸)を用いてパッチ型製剤によるインスリン透過性の評価を行った。S/O サスペンションと粘膜附着性製剤の薬物透過への効果を評価するた

め、S/O サスペンション(界面活性剤でコーティングしたインスリンが分散した大豆油)を粘膜附着層に組み込んだ製剤、インスリン粉末と界面活性剤を分散させた大豆油を組み込んだ製剤、そしてインスリン水溶液を用いて比較した。その結果を図 1 に示す。インスリン等のタンパク質性薬物は水溶性高分子であるため腸上皮細胞透過性が低い。そのため水溶液では、インスリンはほとんど透過しなかった。油中にインスリンを分散させただけのパッチ製剤は、わずかに透過が確認された。これはパッチ製剤により、インスリンを腸上皮細胞近傍に集積できるため、水溶液と比べて腸管膜透過性が向上したためだと考えられる。一方、S/O サスペンションを組み込んだ製剤では、劇的に腸管膜透過性が向上することが確認された。これは、パッチ製剤によるインスリンの集積効果に加えて、パッチが腸粘膜に附着することにより、S/O サスペンションが粘膜へ接触できるようになったことで、製剤から直接粘膜中へ親油化インスリン(界面活性剤 - インスリン複合体)の分配が可能となったためだと考えられる。

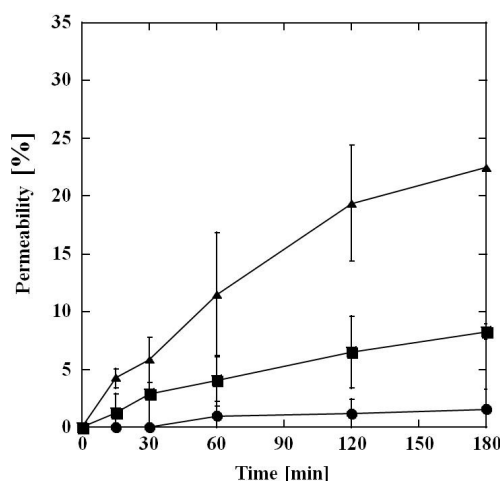


図1 インスリンの腸管膜透過特性
(○) S/O サスペンションを内封した製剤,
(□) 粉末インスリン分散溶液を内封した製剤,
(△) インスリン水溶液, 値は平均値 ± SD, N=3

*E-mail : torisaka@cc.oita-u.ac.jp