

M09

粘膜付着性微粒子を用いた経口投与製剤の開発

(大分大工) ○木村味加・(正)通阪栄一*・(正)平田 誠
(九大院工)(正)神谷典穂・(正)後藤雅宏

1. 緒言

経口ワクチンは、腸粘膜面に抗原特異的免疫を誘導することができ、同時に全身免疫機構へも誘導するため、二段構えの防御が可能となる。現在一般的な注射投与では、全身免疫を誘導するのみであることを考慮すると、経口ワクチンは粘膜を介して感染する病原体に対して絶大な効果が期待できる。しかし、現在活発に開発が進められているワクチンは DNA ワクチンや病原体の一部を組み換え蛋白質として用いるサブユニットワクチンであり、消化管内で分解、排出されてしまう。本研究では、消化管で薬物を保護でき、そして腸粘膜からの薬物吸収を促進できる Solid-in-Oil-in-Water (S/O/W) エマルションを経口ワクチンデリバリーに応用した。免疫誘導部位への取り込みを効果的に行わせるために、エマルションの粒子径制御と、粘膜付着性の付与を試みた。

2. 実験方法

まず、薬物水溶液とショ糖エルカ酸エステルを含むヘキサン溶液を高速攪拌して、W/O エマルションを調製し、一晚凍結乾燥させ、界面活性剤-薬物複合体を得た。これを油に分散させ、S/O サスペンションを調製した。次に、1 wt%の水溶性界面活性剤（コール酸ナトリウムと Tween20）を含む水溶液と S/O サスペンションで、S/O/W エマルションを調製した。次に、膜乳化を行い、そのエマルションの粒子径を制御した。その後、粘膜付着性を有する電解質高分子の水溶液と混合した。（エマルションは、光学顕微鏡観察、粒度分布測定及び表面電位測定で評価した。）

3. 結果と考察

エマルション調製時の水溶性界面活性剤として、コール酸ナトリウムと Tween20 を用いて、それぞれの混合比を変え、粒子特性への影響を検討した（図 1）。Tween20 のみを用いたエマルションの場合、電解質高分子溶液中で、粒子径はほとんど変わらなかった。しかし、コール酸ナトリウムの割合を増やすことにより、電解質高分子溶液中で粒子径は大きくなった。ノニオン性の Tween20 のみのエマルションは、電解質高分子との相互作用がないが、アニオン性のコール酸ナトリウムが、エマルションの表面に配向することで、カチオン性のキトサンと相互作用し、その割合が大きい

ほど、エマルション同士の凝集が生じ、その結果エマルションの融合が生じたと考えられる。結果として、0.1 wt% コール酸ナトリウムと 0.9 wt% Tween20 含む水溶液を用いると、キトサンとの適度な相互作用のため、エマルションの安定性が維持できることがわかった。実際に、電解質高分子がコーティングされているか調べるため、エマルションのゼータ電位を測定した（図 2）。カチオン性のキトサンとアニオン性のアルギン酸ナトリウムの水溶液にエマルションを交互に浸すことにより、ゼータ電位が大きく変化していることから、エマルション表面にそれぞれの高分子がコーティングされていることがわかる。これらの結果から、この条件で調製したの粒子中へ抗原薬物を封入することとした。

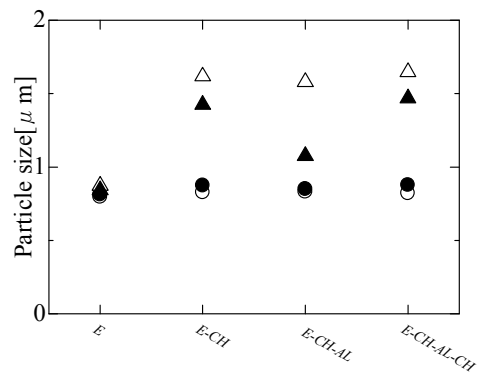


図 1 電解質高分子コーティング後の粒子径
E:エマルション, CH:キトサン, AL:アルギン酸
[コール酸 Na]/([コール酸 Na]+[Tween20]): (○) 0, (●) 0.1, (△) 0.25, (▲) 0.5

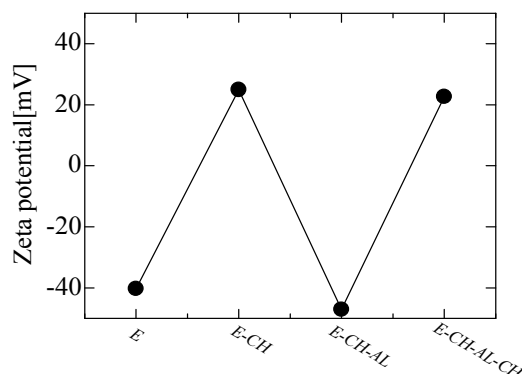


図 2 調製したエマルションのゼータ電位変化
[コール酸 Na]/([コール酸 Na]+[Tween20]) = 0.1

※ E-mail : torisaka@cc.oita-u.ac.