

M10

薬物の吸収促進のための経口投与パッチの開発

(大分大・工) ○ (学)前田歩・渡辺貴久美・(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

一般的にタンパク質性薬物の投与は注射で行われている。注射投与により効果的に治療できるが、頻繁な投与は患者に苦痛を与え、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、患者への負担を軽減できる経口投与が望まれている。しかし、タンパク質性薬物を経口投与すると、胃酸や消化酵素による分解や腸粘膜での吸収性の低さが障害となる。そこで本研究では、脂溶性集合体による吸収改善と粘膜付着性パッチシステムによる粘膜への直接放出を組み合わせた経口製剤の開発を試みた。

集合体の利点は、タンパク質性薬物の活性保持、粘膜透過性の低い水溶性高分子の吸収促進などが挙げられる。また、粘膜付着性パッチ製剤は、経口投与後にパッチの粘膜付着層が腸粘膜に付着し、粘膜方向へ脂溶性集合体が放出されるため、長時間にわたり腸内へ滞留させることができ、腸粘膜方向へのみ薬物を放出することができる。そして、酸やタンパク質分解酵素からの保護ができるという利点もある。そのため、薬物の吸収改善が期待できる。

本研究では、パッチ型製剤の安定性、薬物の腸管膜透過性を検討し、製剤の組成や構造の最適化を試みた。

2. 実験

粘膜付着性パッチ型製剤の調製

穴の開いたシリコンシート(直径:2.8 mm, 厚さ:2 mm)に5 wt%エチルセルロース溶液を入れ、室温で乾燥させた。その後で粘膜付着性高分子の水溶液を入れ、凍結乾燥させパッチを調製した。

続いて、タンパク質の水溶液と界面活性剤を溶解したヘキサンを高速攪拌し、W/O エマルジョンを調製後、凍結乾燥することで脂溶性集合体を得た。この集合体を植物油に分散させたS/Oサスペンションをパッチ製剤の粘膜付着性高分子層へ含浸させた。

パッチ製剤の特性評価

調製した製剤の粘膜付着性をラットの小腸を用いて評価した。リン酸緩衝液(pH 6.8)を入れたビーカーに腸管を固定し、粘膜表面へ付着させた製剤の付着時間を測定した。

また、製剤の構造は、表面と断面のSEM観察

により評価した。

この他、水中での製剤の膨潤特性から安定性も評価した。

3. 結果と考察

粘膜付着性パッチは、エチルセルロースで器状に成型した50 µm程度の厚みの薬物不透過層と粘膜付着性高分子で調製した多孔質粘膜付着層の2層構造を形成していた(図1)。粘膜付着性高分子溶液の濃度を上げるほど微細な細孔を有する高分子層が形成された。

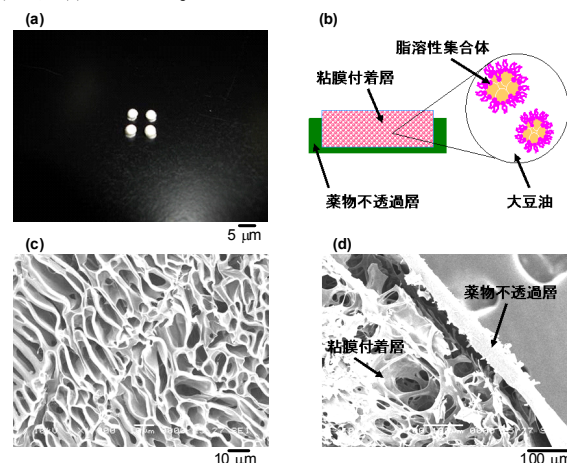


図1 粘膜付着性パッチ

(a) 製剤の写真, (b) 概念図,

(c) 表面のSEM画像, (d) 断面のSEM画像

粘膜付着性高分子として、キトサン、カルボゴール、ヒドロキシプロピルセルロース、そしてカルボキシメチルセルロースを使用してそれぞれの製剤特性を評価した。カルボゴールを使用した製剤は膨潤が激しく、安定性が低いことが確認された。一方で、キトサンを使用した製剤は、ほとんど形状の変化がなかった。

また、粘膜付着性の評価からキトサン使用した製剤が最も長時間付着することが判明した。

これらの結果より、粘膜付着性高分子としてキトサンを用いて調製したパッチ製剤が、脂溶性集合体を封入するのに適していると考えられた。

現在、本製剤を使用して腸管膜からの薬物透過性の評価を行っている。

※ E-mail : torisaka@cc.oita-u.ac.jp