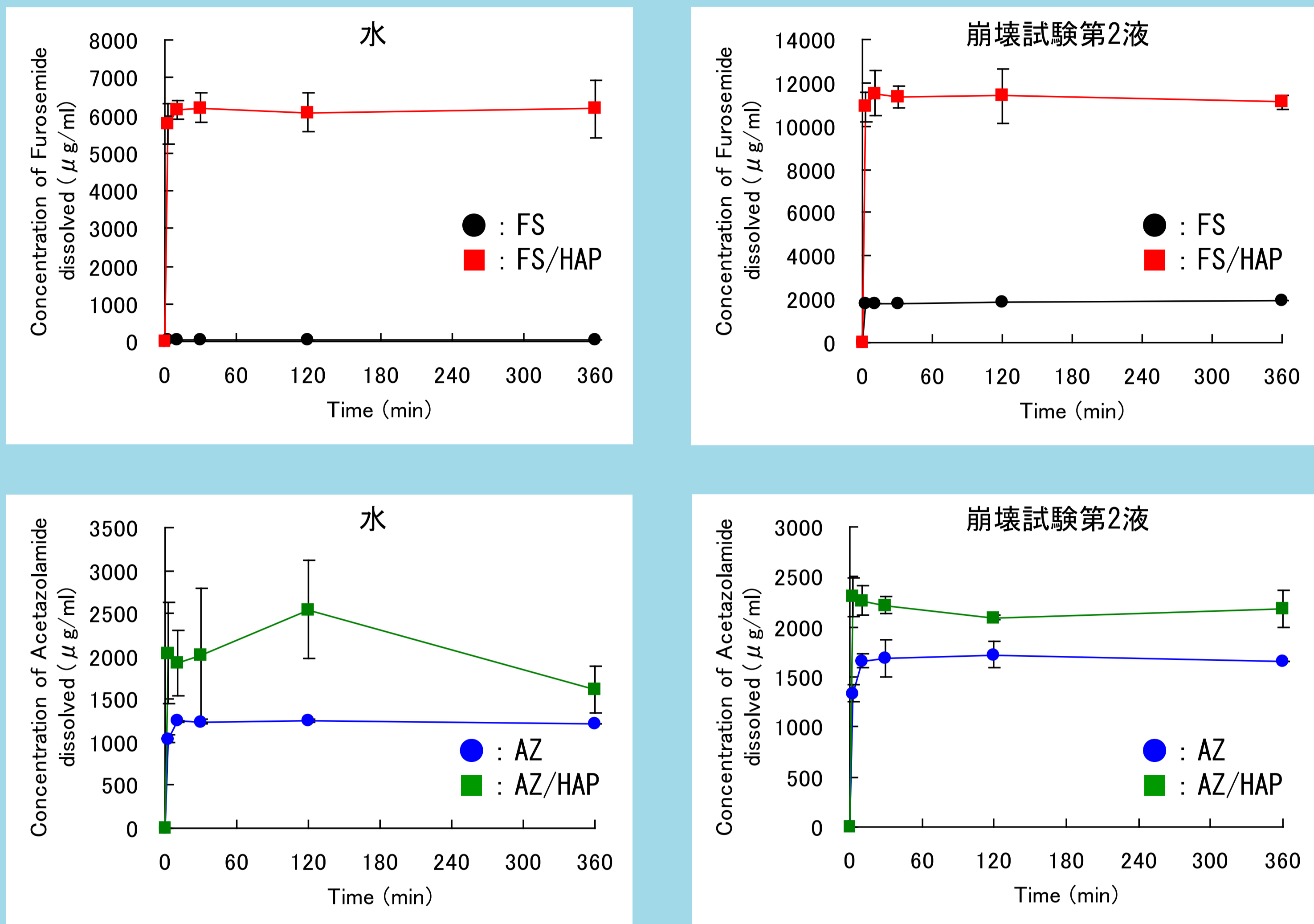


目的

BCSクラスIVに属する薬物は溶解性が低く、膜透過性も低いため、一般的に製剤化が困難であることが知られている。本研究では、BCSクラスIVのモデル薬物としてフロセミド (FS) 及びアセタゾラミド (AZ) を用い、薬物表面にナノ粒子ヒドロキシアパタイト (HAP) を機械的に被覆したFS/HAP製剤及びAZ/HAP製剤を作製することにより、薬物の溶解度と腸管吸収を改善することを目的とした。今回は、溶解度試験、in vitro膜透過性試験、薬物動態試験について、HAP製剤を原剤と比較し、検討を行った。

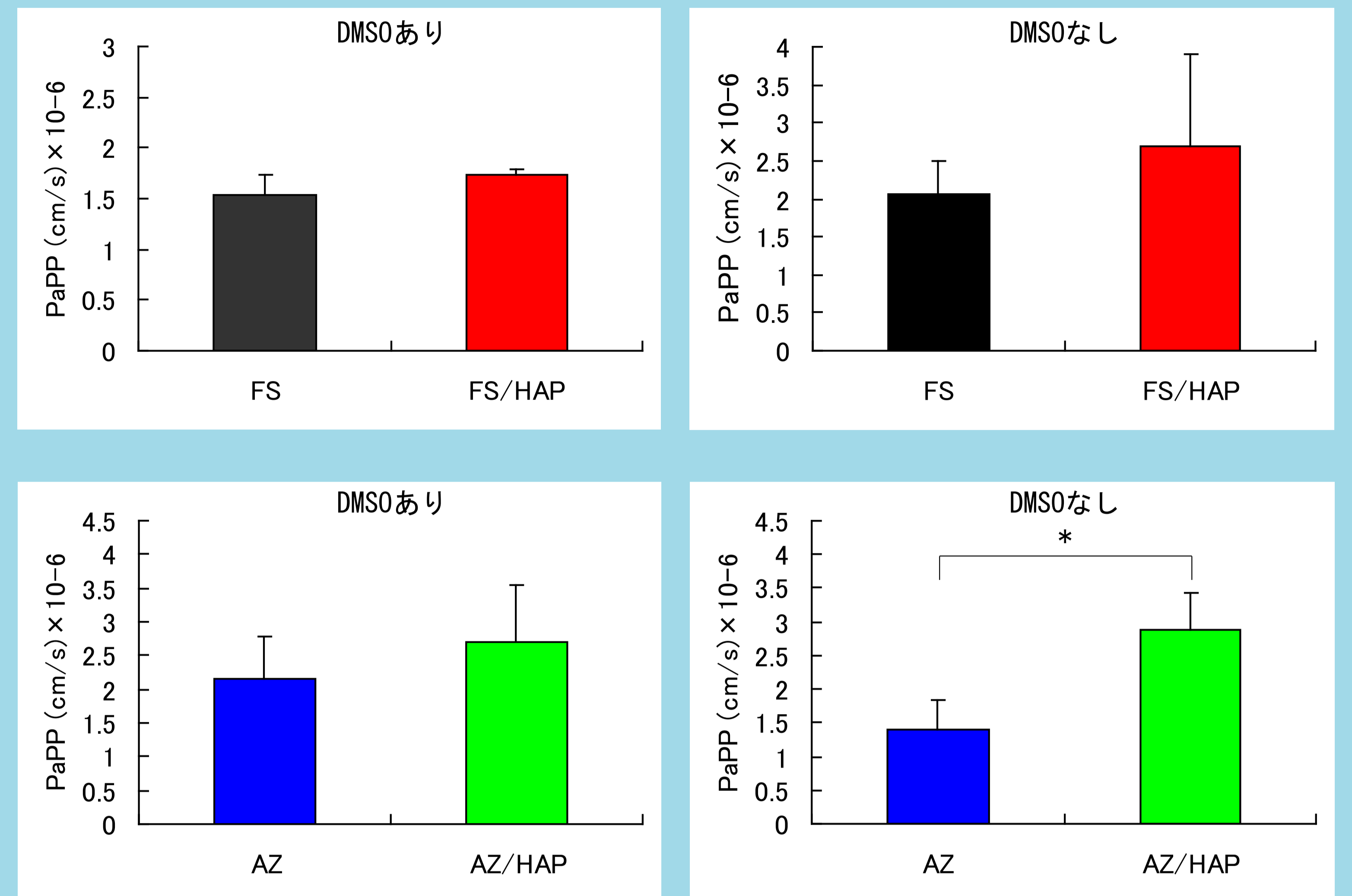
溶解度試験 (n=3)



50mlの蒸留水もしくは崩壊試験第2液 (pH=6.8) に原剤もしくはHAP製剤をFSとして1.2g、AZとして0.3g投入し、一定速度のスターラーで攪拌。3, 10, 30, 120及び360分でサンプル1mlを回収後、12,000rpmで3分遠心し、上清中の薬物濃度を吸光光度計により定量。

FS/HAP製剤の溶解度は、どちらの溶媒においても10分までに急激に増大し、その後一定となり、360分では原剤の約200倍となった。
AZ/HAP製剤の溶解度は、どちらの溶媒においても原剤と比べて常に大きかったが、360分では原剤の約1.3倍と大きな差はなかった。

膜透過性試験 (n=3)

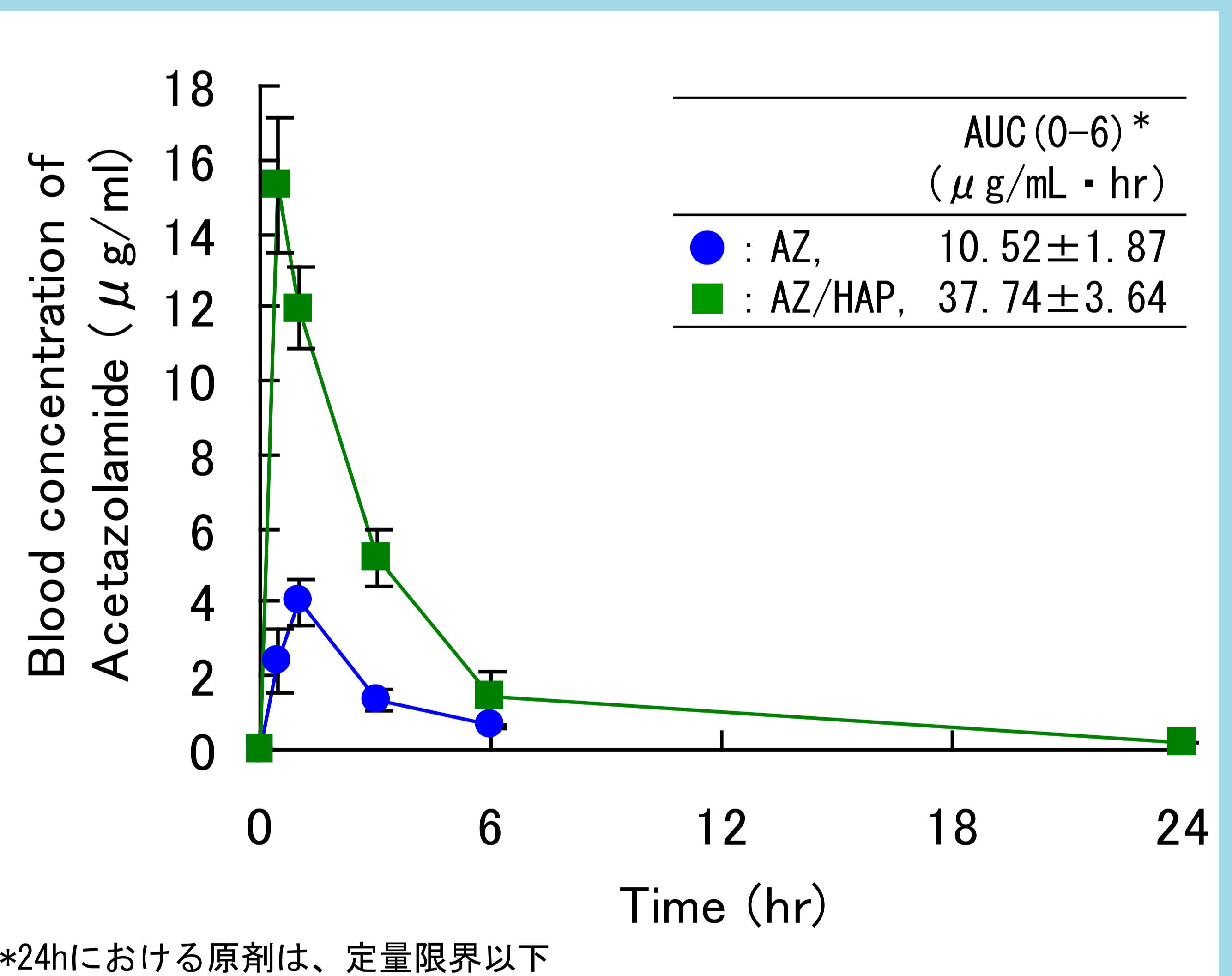
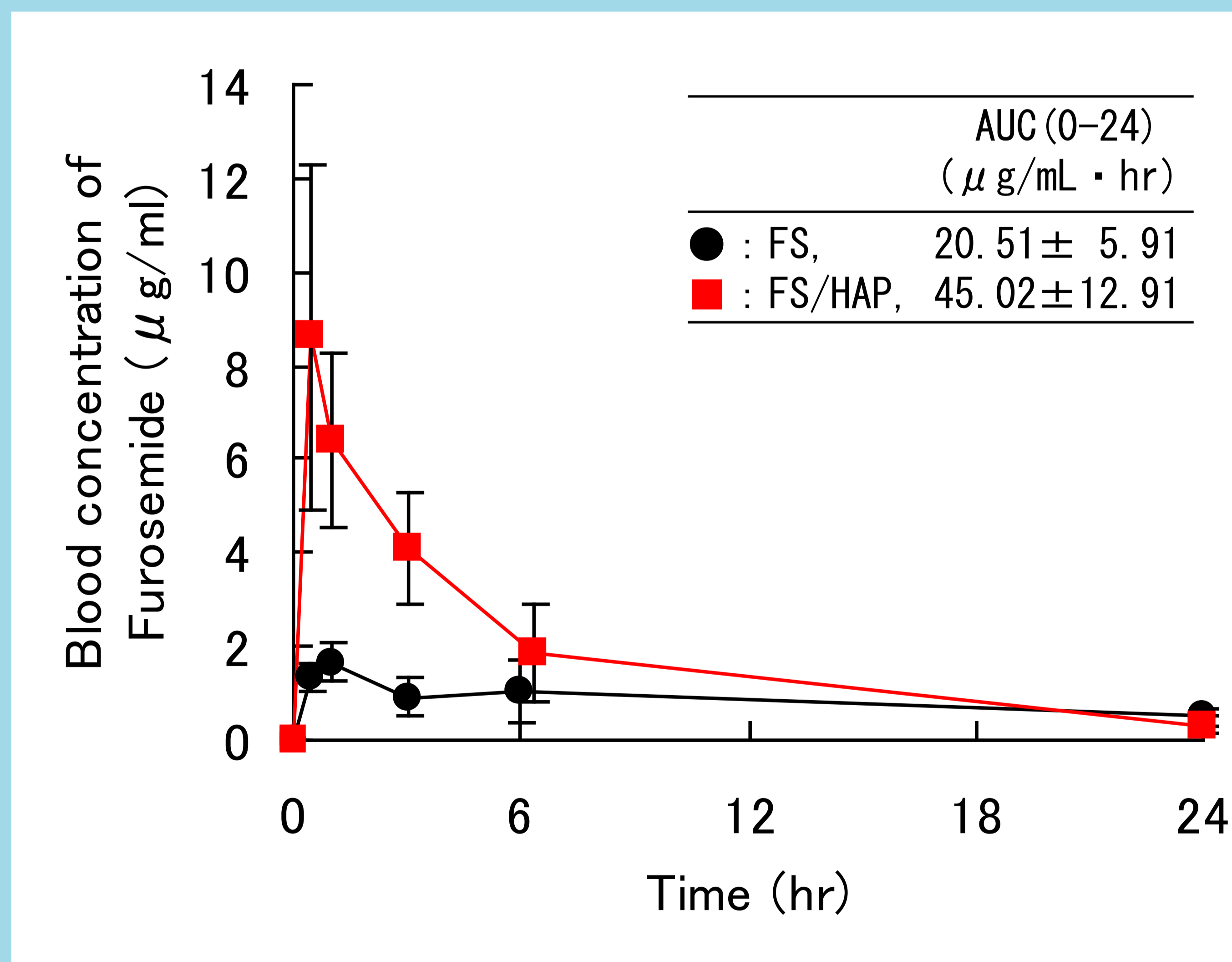


(*: P < 0.05)

Caco-2細胞を播種、分化させたウェルにFSもしくはAZの各製剤を薬物濃度として200 µM添加。薬物溶液はDMSOを無添加もしくは0.5%含む溶液とし、37°Cで1時間培養後、basal側の薬物濃度をHPLCにより定量し、膜透過係数 (PaPP) を算出。Caco-2単層膜はルシファーイエローにより漏出がないことを確認。

FS/HAP製剤の膜透過係数は、DMSOあり、なしどちらにおいても原剤と有意差はなかった。AZ/HAP製剤の膜透過係数は、DMSOなしの場合のみ原剤よりも有意に高くなったが、顕著な差はなかった。以上の結果から、HAPによる細胞間隙ルートを経た透過改善効果はほとんどないと考えられた。

薬物動態試験 (n=4)



*24hにおける原剤は、定量限界以下

ラット (8週令、オス) に原剤もしくはHAP製剤をFSとして60mg/kg、AZとして10mg/kg経口投与。投与後、0.5, 1, 3, 6及び24時間で血液を採取し、HPLCにより血液中の各薬物濃度を定量した。

FS/HAP製剤及びAZ/HAP製剤どちらも原剤と比較して、大幅に血中濃度は改善し、FS/HAP製剤のAUC (0-24) は原剤の約2.2倍、AZ/HAP製剤のAUC (0-6) は原剤の約3.6倍となった。FSについては、HAP製剤にすることで溶解度が改善し、これにより血中濃度が増大した可能性がある。しかし、AZ/HAP製剤では原剤の溶解度と大きな差はなく、別の要因が吸収改善に貢献していると考えられた。

結論

FS/HAP製剤、AZ/HAP製剤の溶解量は水、崩壊試験第2液どちらにおいても、それぞれ原剤の約200倍、約1.3倍となった。Caco-2細胞を用いた膜透過性試験における膜透過係数は、FS/HAP製剤では原剤と有意差はなく、AZ/HAP製剤ではDMSOなしの場合のみ原剤よりも有意に高くなったが、顕著な差はなかった。しかし薬物動態試験では、FS/HAP製剤、AZ/HAP製剤どちらも大幅に腸管からの吸収が改善した。以上の結果より、HAP製剤の腸管吸収改善効果は、溶解性の改善や、細胞間隙ルート以外の吸収経路が寄与していると考えられた。その機序については、今後、検討していく予定である。

連絡先

株式会社サンギ 新規事業開発本部
宮坂 亮介
E-mail: miyasaka@sangi-j.co.jp
菊川 馨一朗
E-mail: kikukawa@sangi-j.co.jp
埼玉県春日部市不動院野2745-1
Tel: 048-752-0111
Fax: 048-752-0120
URL: <http://www.sangi-co.com>