

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	消化管吸収改善のための粘膜付着性ナノファイバーシートの開発				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部 創剤科学分野・教授	氏名	近藤 啓
	研究分担者	所属・職名	薬学部 創剤科学分野・准教授	氏名	金沢 貴憲
		所属・職名	薬学部 創剤科学分野・助教	氏名	照喜名 孝之
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部 創剤科学分野・教授	氏名	近藤 啓

講演題目	持続的な薬物溶出性ならびに粘膜付着性を有するナノファイバーシート製剤の設計と評価
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【目的】薬物の経口投与時のバイオアベイラビリティ (BA) の指針として、生物薬剤学分類システム (BCS クラス) があり、薬物は水溶性と粘膜などの膜透過性に基づいて4つのクラスに分類される。そのうち、易水溶性で難膜透過性薬物 (BCS クラス3 薬物) のBA向上に関しては、プロドラッグ化による脂溶性向上、吸収促進剤の利用等の方法が採用されているが、製剤技術に関する報告は少ないのが現状である。本研究では、消化管上皮細胞に接着し、消化管粘膜上での薬物放出により薬物濃度を増大させ、持続的な濃度勾配の達成により膜透過性を向上させる技術開発を目指し、粘膜付着性製剤の設計を試みた。ナノファイバーシート (NFS) は、微細な繊維構造に基づく大きな表面積を有することから高い粘膜付着性が期待できるとの仮説を立て、疎水性の徐放性基剤と親水性基剤を組み合わせた薬物持続溶出型粘膜付着性 NFS 製剤の設計を行った。</p> <p>【方法】難膜透過性のモデル薬物としてアシクロビル、徐放性基剤として Eudragit® RS (ERS)、親水性基剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC、使用グレードは TC-5E, TC-5R, METLOSE 60SH-50) を用い、種々の濃度の基剤/薬物溶液を電界紡糸することで各種 NFS を調製した。調製した NFS について、走査型電子顕微鏡により表面形態と繊維径を、溶出試験により薬物溶出性を、引張試験により 3 wt% ムチン含有ゼラチンゲルに対する粘膜付着性を評価した。また、対照製剤として ERS フィルム製剤を調製し同様の評価を行った。</p> <p>【結果・考察ならびに今後の展望】全ての NFS において、繊維径 300 - 450 nm 程度の微細な繊維構造を確認することができた。薬物溶出性は ERS 単独の NFS に比べ、各 HPMC を 10% 含有する処方では速くなり、20% 含有する処方では遅延した。これは NFS の近傍に形成される HPMC のゲル層の寄与の程度が異なるためと考えられる。粘膜付着性については、ERS 単独の NFS は ERS フィルムの2倍以上の付着力を示した。また、NFS 間の比較において 60SH-50 を含む処方が TC-5E, TC5-R を含む処方に比べ高い付着力を示した。これは分子量が大きい 60SH-50 の方がムチンとの絡み合いをより形成しやすいためと考えられる。今後は <i>in vivo</i> にて薬物放出持続性、製剤の粘膜付着性を評価していく予定である。さらには、NFS に接着性ポリマーであるシルクエラスチン (天然由来タンパク質であるエラスチンとシルクフィブロインを模倣し、遺伝子組み換え技術によって作製された人工タンパク質)、キトサン誘導体を添加し、薬物持続溶出型粘膜付着性の機能を向上させていく。本技術は、インスリンなど現状では経口投与しても BA が向上しないような医薬品の経口製剤化を可能にするものであり、患者の QOL を向上させる製剤の開発に繋がるものとして期待される。</p>