

B2-12 生体界面を突破するための製剤設計

川上 亘作 (物質・材料研究機構/筑波大学)

生体は多様な界面で外界から防護されており、医薬品などを体内に送り届けるためには、それらを突破しなければならない。最も分かりやすい例は注射であり、針を刺すことによって物理的に皮膚という強力なバリアを突破する。単に皮膚表面に製剤を塗布するだけでも、適切な製剤設計によって有効成分は深く浸透し、血中にまで送り届けることができる。口から摂取する医薬品も、消化管内における薬効を期待するものは限られており、多くは消化管粘膜を突破して血中に吸収されなければならない。しかしながら、医薬品候補化合物の中には吸収が不十分で製品化に至らないものも多く、吸収改善は昔から今に至るまで重要な克服課題である。

経口投与された薬物を効率的に体内に吸収させるためには、化学的な安定性が十分担保できることに加え、溶解性と膜透過性が重要となる。これらは一見すると独立した因子に見えるが、胆汁酸ミセルなどの分子集合体が関与すると切り離しは難しい。分子集合体による可溶化は難水溶性薬物の溶解度を上昇させるが、主に脂質で構成される生体膜の透過は妨害することがある。その一方で、分子集合体のようなコロイド担体は消化管粘膜層の拡散を容易にするとの指摘もある。多くの界面活性剤は、吸収促進剤や排出トランスポーターの阻害剤としても機能する。過飽和溶解する製剤設計を行って薬物を経口投与すると、溶解後にスピノーダル分解の原理によって液液相分離を起こすことがある。濃縮分散相は固相粒子化し、この粒子そのものは吸収されないが、薬物リザーバーとして機能することで連続相の薬物濃度が高濃度で維持され、その結果難水溶性薬物の経口吸収性が改善される¹⁾。つまり難水溶性薬物の経口吸収においては、製剤的な工夫で溶解度を上げて必ずしも吸収が改善されるわけではなく、消化管内でどのように溶解しているかが重要となる。

我々の創製した多孔性リン脂質粒子は、消化管内で混合ミセルを形成することによって難水溶性薬物の吸収を促進する。フェノフィブラートをモデル化合物としてラットに経口投与したところ、製剤中の薬物は結晶性を維持していたが、顕著な吸収促進効果を持つ非晶質固体分散体に匹敵する吸収改善効果を示した²⁾。これは薬物の経口吸収改善において、全く新しいメカニズムによるものである。

分子量が大きいペプチドは脂質膜の透過が物理的に難しく、それが経口投与を困難とする一因になっている。我々は膜透過促進効果を有するキトサンに、同じく膜透過促進効果を有するβ-シクロデキストリンをグラフトし、これをインスリンに結合させると経口吸収を促進することが分かった。さらに複合体のモルフォロジーを分子溶解型に制御すると迅速な吸収が起こる一方で、イオン架橋を利用してナノ粒子状にすると持続型の吸収となることが分かり、同じ素材でも複合体モルフォロジーを制御することで吸収パターンが変化することが分かった³⁾。

本講演では、薬物の界面突破に関わる諸因子に対する最新の理解を紹介する。

1) K. Kawakami et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. 132, 146-156 (2018).

2) K. Kawakami et al., Pharm. Res. 34, 208-216 (2017).

3) Y. Daimon et al., Mol. Pharmaceutics 13, 4034-4042 (2016).

PROFILE

川上 亘作 (物質・材料研究機構/筑波大学)

京都大学大学院工学研究科修了後、塩野義製薬、万有製薬を経て 2006 年より物質・材料研究機構勤務、2018 年より筑波大学教授併任 (連携大学院)。結晶多形などの医薬品原薬物性評価、および各種製剤化研究に従事。特に最近は、医薬品化合物や高分子化合物が形成する非晶質状態のダイナミクスに関する研究に注力している。主な受賞歴として、2004 年日本薬剤学会奨励賞、2009 年日本熱測定学会奨励賞など。連絡先: kawakami.kohsaku@nims.go.jp