

## 29-0657

遅延放出制御マイクロカプセル化されたインスリンのビーグル犬への経口投与における吸収特性

○市川 秀喜<sup>1</sup>, 有本 昌弘<sup>2</sup>, 福森 義信<sup>1</sup> (<sup>1</sup>神戸学院大薬・ハイテクリサーチセ,<sup>2</sup>アルフレッサファーマ)

【目的】演者らは、ペプチドの経口投与用微粒子製剤として乳糖核粒子・薬物被覆層および新たに開発した pH 非依存型のアクリル系三元共重合体放出制御膜からなる粒子径約 200  $\mu$  m の遅延放出型マイクロカプセル (MC) 製剤の開発研究を手がけてきた。本研究では、モデルペプチドとしてインスリン (Ins) を含有する MC を試作し、その保存安定性・放出特性・in vivo 吸収特性の評価結果を報告する。

【実験】ワースターコーター (GrowMax (140), 不二パウダル) により Ins またはプロテアーゼ阻害剤メシル酸カモスタット (Cam) 含有 Ins-MC と Cam-MC, 両者を含有する Ins-Cam-MC を調製した。Ins 保存安定性はそのデスマイド体生成を指標とした HPLC 分析により評価した。パドル法放出試験ではヒト消化管液 pH 変化を模して試験液 pH を 1.2 から 7.4 まで経時変化させた。Ins 吸収性は、胃内 pH 調整・消化管内移動時間調整処置したビーグル犬 (1 群 5 頭) に Ins 100 unit/dog, Cam 70 mg/dog 相当量の各 MC 経口投与後の血清中グルコース濃度測定により評価した。

【結果・考察】MC 調製過程での Ins 残存率は 95% 以上、4°C で 12 ヶ月保存後でも MC 化された Ins の約 90% はインタクトな状態で保持された。各 MC において Ins と Cam はほぼ同等のラグタイムを有する pH 非依存性の遅延放出を示した。Ins-MC 単独投与では血糖降下が認められなかったのに対し、Cam-MC との併用同時投与では大腸到達時間に相当する 6 時間のラグタイムを有する場合に投与後 8 時間で血糖降下が見られた。Ins-Cam-MC では最大約 46% の約 6 時間持続した血糖降下が見られ、併用投与に比べて有意に高い ( $p < 0.05$ ) 血糖降下作用を示し、その薬理学的利用能は併用投与時の 1.8% から 2.8% に増加した。このことは、消化管内で Ins-Cam 混合溶液放出により Ins の分解阻害効果が高められる可能性を示唆した。