

28M-am03

非麻薬性鎮痛薬トラマドールの経皮吸収型製剤の開発

○野本 悟志¹, 小幡 誉子¹, 高山 幸三¹ (1星薬大)

【目的】トラマドール (TRA) は中等度の疼痛緩和を目的に鎮痛補助、疼痛予防の目的で臨床に用いられている。しかしながら現在のところ、TRA の投与剤形は経口剤と注射剤のみであり、経皮吸収型製剤は開発されていない。本研究では、安全に長期間使用できる TRA の経皮吸収型製剤を目的とした基礎的検討を行った。

【方法】TRA の皮膚透過実験：ヘアレスラット腹部摘出皮膚を縦型拡散セルに装着し、ドナーセルにはヒドロゲルを、レシーバーセルにはリン酸緩衝生理食塩液 (pH7.4) を適用し、所定時間毎にレシーバー液の一部を採取して透過 TRA 量を HPLC で定量した。TRA 及び μ -デスメチルトラマドール (M1) 血中濃度変化：SD 系雄性ラットの腹部除毛部へヒドロゲルを適用し、所定時間毎に頸静脈より採血を行い、HPLC で血清中 TRA 及び代謝活性体である ODT 量を定量した。ヒドロゲルの鎮痛効果の検討：マウスを用いて、酢酸 writhing 法及び Tail-clip test により鎮痛評価を行った。

【結果及び考察】TRA の皮膚透過はヒドロゲル中に IPA を添加することにより著明に増大した。一方 NMP の添加による TRA 透過量の増大は僅かであったが、ラグタイムの有意な減少が認められた。また、ヒドロゲルへの TRA の添加量増大に伴ってラットにおける TRA の血中濃度は増大し、同時に μ 受容体への親和性が TRA の約 200 倍と言われ、TRA よりも鎮痛活性が高いとされる M1 の血中濃度も増大した。鎮痛効果の検討では、ヒドロゲル適用 2 時間から 8 時間まではコントロールに比べて有意に高い鎮痛効果を示し、TRA50mg/kg 皮下投与と同程度の鎮痛効果が得られた。また、皮下投与では投与 2 時間で鎮痛効果の低下が認められた。以上の結果から、TRA の経皮吸収型製剤開発の可能性が示唆された。