

経口ペプチド送達用刺激応答性 Core-Shell 型ナノ粒子への薬物大量封入法と再分散性の検討

○岩井 友哉¹, 市川 秀喜¹, 福森 義信¹(¹神戸学院大薬)

【目的】当研究室では、ペプチドの経口投与型製剤として温度応答性の poly(*N*-isopropylacrylamide) (p(NIPAAm)) の Core 表面に pH 応答性の poly(methacrylic acid-*g*-ethylene glycol) (p(MAA-*g*-EG)) Shell を導入した Core-Shell 型のナノゲル粒子 (CSNPs) の開発を試みてきた。これまでに温度/pH 応答性膨潤収縮挙動に基づく穏和な条件での薬物封入、pH 応答型薬物徐放化と粘膜附着性、Caco-2 細胞の密結合組織開口作用等の特性を有することを明らかにしたが、薬物の大量封入や封入後の再分散性に課題を残した。そこで本研究では、凍結乾燥法の改良や分散剤の併用による薬物保持率の向上と薬物封入粒子の再分散性の改善を検討した。

【方法】水系分散重合で CSNPs を合成した後、CSNPs 水分散液の粒子濃度と予備凍結時の凍結層厚を 3 水準で変化させて凍結乾燥 (FD) 粒子を得た。次に、所定濃度のモデル薬物バンコマイシン (VCH) /PBS 溶液の所定量を FD 粒子に添加し、4°C で 24 時間封入後、少量の酸性溶媒で洗浄した。最後に所定濃度の分散助剤 poloxamer188 含有弱酸性溶媒を添加して、再度凍結乾燥して VCH 封入粒子を得た。

【結果と考察】予備凍結法の違いにより、FD 粒子の再分散性に大きな違いが見られ、粒子濃度と凍結層厚ともに大きい場合に最も良好になった。再分散性の違いは薬物保持率にも影響し、再分散性が良いタイプの FD 粒子ほど薬物保持率は増加する傾向にあった。これは、再分散性に優れた粒子は VCH 溶液との接触面積が大きくなり、VCH の粒子への浸透性が良好になったためと考えられ、VCH 封入粒子の薬物含量は最大で $20.1 \pm 2.0\%$ を示した。また、VCH 封入粒子の水中での再分散性は、poloxamer188 の濃度依存的に促進される傾向を示し、10 $\mu\text{g/mL}$ 以上の添加群ではわずか 10 秒程度でサブミクロンレベルへと再復元することが分かった。