

キトサン誘導体微粒子を用いた難吸収性薬物の経口製剤開発
○徳安 彩子¹, 大西 啓¹, 笹津 備尚¹, 町田 良治¹(¹星薬大)

【目的】ペプチド・タンパク性薬物は通常の経口投与ではほとんど吸収されず、一般的に痛みを伴う注射による投与に限られている。キトサンは天然に存在する多糖類で、粘膜付着性や吸収促進作用があり安全性も高い。さらにキトサン誘導体である Chitosan-4-thio-butyl-amidine (Chitosan-TBA) はキトサン以上に強い粘膜付着性があると報告されており、また N-Trimethylchitosan (TMC) は吸収促進作用がキトサンより強いことが知られている。本研究では、モデル薬物としてカルシトニンを用い、TMC の吸収促進性、Chitosan-TBA の粘膜付着性を利用した微粒子経口製剤を調製し、その経口製剤としての有用性について検討を行った。

【方法】Chitosan-TBA の合成: Chitosan 溶液中に 2-iminothiolane を加えて Chitosan-TBA を合成した。TMC の合成: Chitosan からヨードメタンと触媒を用いて TMC を合成した。微粒子の調製: 合成した Chitosan-TBA と TMC を用いて液中乾燥法によりカルシトニン封入微粒子を調製し、腸溶性コーティングを施した。微粒子の評価: 調製した微粒子の大きさ、形状、カルシトニン含有量を調べた。更に第 1 液、第 2 液中におけるカルシトニンの放出性について検討した。ラットを用いて経口投与実験を行い、血中カルシウム濃度の変化を調べた。

【結果・考察】Chitosan-TBA の合成では、安定かつ十分にチオール化することが出来た。TMC の合成においても安定かつ十分にトリメチル化することができた。微粒子は平均粒子径約 650nm で、球状であった。放出試験では、腸溶性コーティングを施した場合、第 1 液中での放出が抑えられ、第 2 液中で 24 時間後に約 50~60% の放出が確認された。経口投与実験では、カルシトニン水溶液投与群と比較して、微粒子の方がより強くかつ持続的に血中カルシウム濃度を低下させる可能性が示唆された。