

28Q-pm06S

Tranilast の溶解性及び経口吸収性改善を指向した自己乳化型製剤の開発

○松永 沙織¹, 湖城 吉紀¹, 鈴木 寛貴¹, 尾上 誠良¹, 弓樹 佳曜², 橋本 直文², 山田 静雄¹(¹静岡県大薬,²摂南大薬)

【目的】難溶性薬物である Tranilast (TL) は, アレルギー性疾患の治療に用いられている. しかし, 低溶解性に起因する低く, ばらつきを伴った oral bioavailability (BA) が TL の臨床使用上の課題である. そこで本研究では, 物性改善及び経口吸収性の向上を試み新規両親媒性ポリマー Poly[MPC-co-BMA] を用いて TL の self-emulsifying solid dispersion (SESD/TL) を調製した.

【方法】Wet-mill 技術を用いて調製した SESD/TL の表面形態, 粒径, 安定性, 結晶性, 吸湿特性, 薬物-ポリマー間相互作用ならびに溶解性の評価を行った. さらに製剤の薬物含量を最適化した SESD/TL (10 mg-TL/kg) をラットに経口投与後, UPLC/ESI-MS を用いて血清中 TL 濃度をモニタリングした.

【結果・考察】SESD/TL 中の TL は結晶状態で存在し, 40°C/75% RH において 8 週間保存後も結晶性を保持していた. ¹H-NMR スペクトル解析によりポリマーと TL 間に疎水性相互作用の存在を示唆し, これが安定なミセルへの高効率な薬物封入に寄与すると推察する. SESD/TL は水中に分散後, 平均粒径が約 120 nm のミセルを形成し, TL の溶出挙動を改善した. しかし, SESD/TL は酸性条件において過飽和状態を維持できず, 急激な溶出率の低下を認めたため, 溶出挙動のさらなる向上を目的とし製剤中 TL 含量の最適化を行った. 薬物含量を 15% に最適化した製剤は過飽和状態を維持した. 最適化した SESD/TL をラットに経口投与した結果, C_{max} が 13.5 µg/mL, AUC が 21 h·µg/mL となり, TL 原末に比し BA の約 30 倍の向上を認め, 溶解性の改善が経口吸収性向上に寄与したと考える. 本知見より, SESD 技術は難溶性薬物の経口吸収性改善に有用であり, 治療効果向上に貢献できるものと期待する.