

23P-pm22

自己ミセル形成型固体分散体技術による Tacrolimus の生物薬剤学的特性向上
○牧野 圭祐¹, 塚田 遼太¹, 世戸 孝樹¹, 佐藤 秀行¹, 尾上 誠良¹ (¹静岡県大薬)

【目的】Tacrolimus (TAC) は免疫抑制剤として自己免疫疾患等に用いられるが、難水溶性に起因した低い生物薬剤学的利用能 (BA) より消化管吸収性の改善が望まれる。本検討では TAC に自己ミセル形成型固体分散体技術を適用した製剤 (SMSD/TAC) を開発し、TAC の経口吸収性を評価した。

【方法】凍結乾燥法により HPC-SSL および両親媒性ポリマーの Soluplus® を担体とした非晶質固体分散体制剤 (ASD/TAC) および SMSD/TAC を調製し、各製剤の物性を結晶性、溶出性および保存安定性の項目で評価した。各 TAC 製剤をラット経口投与後 (10 mg-TAC/kg)、TAC の体内動態を精査した。

【結果・考察】両製剤中の TAC は非晶質状態でポリマー中に均一に分散していた。TAC 原末は水への極めて低い溶出量を示したのに対し、ASD/TAC および SMSD/TAC は TAC 原末と比し速やかな薬物の溶出挙動を示した。特に SMSD/TAC は他の TAC サンプルと比し良好な溶出挙動を示し、水中で平均粒子径 170 nm の微細ミセルを形成した。40°C/75% RH にて 4 週間保存後、ASD/TAC では保存前と比し結晶の形成および成長を認めたのに対し、SMSD/TAC では保存前と比し有意な変化を認めなかった。各 TAC 製剤をラット経口投与後、TAC 原末投与群は極めて低い血中濃度推移を示したのに対し、ASD/TAC 投与群および SMSD/TAC 投与群は TAC 原末投与群と比し有意に高い血中 TAC 濃度を示した。ASD/TAC 投与群および SMSD/TAC 投与群は TAC 原末投与群と比し BA がそれぞれ 13 倍および 20 倍向上し、すなわち SMSD 適用による TAC の経口吸収性向上が顕著であった。本知見より、SMSD 技術の適用は TAC の生物薬剤学的特性の向上に寄与し、他の難水溶性化合物への発展的応用が期待できる。