

23R-pm05S

経口バイオアベイラビリティの改善を志向した Cu-GTSM ナノ結晶製剤の開発
○明石 大希¹, 菅野 有香¹, 高橋 一希¹, 永瀬 知子², 伊藤 清美³, 高橋 秀依⁴,
深水 啓朗¹ (¹明治薬大, ²シンキー, ³武蔵野大薬, ⁴東京理大薬)

【目的】Menkes 病は銅輸送 ATPase (ATP7A) 遺伝子異常により, 全身における銅の欠乏が生じる指定難病である. 現在, 治療にはヒスチジン銅の皮下注射が行われているが, 侵襲的であり治療効果が十分とは言えない. 一方, これまでの研究において銅錯体 (Cu-GTSM) の投与が治療に有効であることが示唆されている. しかしながら Cu-GTSM は極めて難水溶性であるため, 各種ポリマーとの混合粉碎によりナノ粒子を調製し, 経口バイオアベイラビリティの改善について試みた.

【方法】自転・公転方式粉碎機である NP-100 (シンキー社製) を用いて, Cu-GTSM を各種ポリマー溶液とともに湿式粉碎することによりナノ粒子の懸濁液を調製した. 得られた懸濁液は動的光散乱 (DLS) 測定による粒度分布測定, ゼータ電位ならびに走査電子顕微鏡 (SEM) を用いた粒子の形態観察により評価した. また, Cu-GTSM 懸濁液をマウスに経口投与し, その体内動態について検討した.

【結果・考察】ポリマーとしてポリビニルピロリドン (PVPK-15), ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) あるいは POVACAT[®] (各々 0.5, 1.0 および 5.0 w/w%) を添加して粉碎した結果, PVPK-15 を添加した系の平均粒子径は濃度によらず約 200 nm, ゼータ電位は高濃度であるほど大きい値を示した. また, POVACAT[®] を添加した系では 5.0 w/w% において平均粒子径が約 200 nm, ゼータ電位は全ての系の中で負に最も大きい値 (-17.7 mV) を示した. さらに, ナノ粒子懸濁液 (1.0 mg/mL) をマウスに投与したところ, 未処理の Cu-GTSM と比較して AUC および C_{max} ともに有意に高い値を示し, T_{1/2} は延長する傾向が認められた. 以上の結果から, Cu-GTSM をナノ粒子化することにより, 経口投与時におけるバイオアベイラビリティの改善が示唆された.