

|      |               |
|------|---------------|
| 研究区分 | 教員特別研究推進 地域振興 |
|------|---------------|

|       |                                     |       |                |    |        |
|-------|-------------------------------------|-------|----------------|----|--------|
| 研究テーマ | 非晶質薬物含有ナノファイバー製剤中の薬物分子運動性と放出特性との関連性 |       |                |    |        |
| 研究組織  | 代表者                                 | 所属・職名 | 薬学部・創剤科学分野・教授  | 氏名 | 近藤 啓   |
|       | 研究分担者                               | 所属・職名 | 薬学部・創剤科学分野・准教授 | 氏名 | 金沢 貴憲  |
|       |                                     | 所属・職名 | 薬学部・創剤科学分野・助教  | 氏名 | 照喜名 孝之 |
|       |                                     | 所属・職名 |                | 氏名 |        |
|       | 発表者                                 | 所属・職名 | 薬学部・創剤科学分野・教授  | 氏名 | 近藤 啓   |

|                 |  |
|-----------------|--|
| 講演題目            | 難水溶性薬物の持続放出を指向したナノファイバーシート製剤の設計と評価   |
| 研究の目的、成果及び今後の展望 | <p><b>【目的】</b>非晶質固体分散体は、難水溶性化合物を非晶質状態で保持することで、化合物の水への溶解を高め過飽和を維持できる有用な方法である。一方、放出制御製剤は化合物の製剤からの放出性を時間の関数として記述できるように工夫することで薬理効果の持続時間を変化させることができるため、これにより投与回数を減らす、血中濃度の急激な上昇を抑え副作用の発現を軽減するなどのメリットを生み出す。この2つの製剤技術を、形状の自由度が高く適用部位に限定されないナノファイバーシート (NFS) に応用することで、長時間かけて難溶解性化合物を局所へ投与することが可能になると考えられる。本研究では、長期にわたり非晶質状態を保ちながら持続的に化合物を溶出可能なNFS製剤の設計を目的とし、徐放性高分子基剤に化合物の非晶質状態を安定化させる高分子基剤を割合を変えて添加した種々のNFSを調製し、その物性や結晶性ならびに化合物溶出性の評価をした。</p> <p><b>【方法】</b>難水溶性化合物にイトラコナゾール (ITZ)、徐放性高分子基剤としてポリ乳酸 (PLA)、非晶質の安定化基剤としてヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル (HPMC-AS) を用いた。ITZ含有率を10%に固定し、PLA、HPMC-ASの添加割合を変えた3種類 (PLA:HPMC-AS:ITZ=90:0:10, 80:10:10, 70:20:10) をジクロロメタン/ジメチルホルムアミド混合溶液に溶解し、電界紡糸法にてNFSを調製した。各NFSの表面形状や繊維径を走査型電子顕微鏡 (SEM)、ITZの結晶性をX線回析 (XRD) と示差走査熱量測定 (DSC) で評価した。また、NFSからのITZの溶出試験を30日間行い、経時的に溶液中のITZ量を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で、溶出試験後のNFS中のITZの結晶性をXRDで評価した。</p> <p><b>【結果・考察】</b>各NFSをSEMで観察した結果、いずれも微細な繊維形状が見られ、HPMC-AS添加時には、わずかに繊維径が太くなった。XRDの結果から、いずれの処方においてもNFS中にITZは非晶質で存在していることが示唆された。DSCで測定したITZのガラス転移温度は、NFS中のHPMC-ASの割合が増加するにつれて上昇した。このことから、NFS中のITZは、HPMC-ASの添加に伴い、より安定的に非晶質状態を保っていることが考えられた。また、溶出試験では、いずれのNFSにおいてもITZは30日間で20%程度の持続的な溶出を示したが、HPMC-ASの割合が増大するにつれて溶出速度は上昇する傾向を示した。溶出試験後のXRD測定の結果、いずれのNFSにおいてもITZの結晶ピークは確認されなかった。以上より、PLAとHPMC-ASを基剤として調製した難水溶性化合物含有NFSは、化合物の非晶質状態の維持と持続溶を可能とする新規製剤技術となることが期待される。</p> |