

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
113 (5) 356-368 (1993)

高分子材料を用いた局所投与剤形¹⁾

町田良治

星薬科大学, 〒142 品川区荏原 2-4-41

Development of Topical Drug Delivery Systems Utilizing Polymeric Materials¹⁾

Yoshiharu MACHIDA

Department of Pharmaceutics, Hoshi University
2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142, Japan

Topical drug delivery is important from the view points of improvement of therapeutic effect and reduction of systemic side effects. Utilization of polymeric materials seemed to be as a key for the development of new topical dosage forms including targeting drug delivery systems.

Adriamycin ointment for local chemotherapy to breast cancer prepared using polyethylene glycol, ammonium polyacrylate and hydroxypropyl cellulose (HPC) according to an optimum formulation showed an excellent clinical effect in spite of a decreased drug content.

Double-layered mucoadhesive sticks for the treatment of uterine cervix cancer were prepared by direct compression of powder mixture of bleomycin, HPC and carboxyvinyl polymer (CP). Drug release property of the sticks could be controlled by the weight of outer layer, drug combining ratio to each layer and coating of core layer. The results suggested a possibility of a "once-a-week" treatment that is preferable for the patients.

Magnetic granules for the treatment of esophageal cancer were prepared using ferrite, HPC and CP. Magnetic guidance and retainment of the granules on esophageal mucosa were confirmed using rabbits *in vivo*.

Buoyant sustained release preparations were prepared using chitosan, soybean protein, HPC and other polymers. Usefulness of the buoyant preparations was suggested from the results *in vitro* and *in vivo*.

Insulin microspheres (IMS) for targeting delivery to the small intestine were prepared by the newly developed method. Employment of enteric coating material (Eudragit) and combination of protease inhibitor protected insulin from enzymatic attack and gave decreased levels of blood glucose by oral administration.

Keywords—topical drug delivery; targeting; mucoadhesive preparation; magnetic guidance; buoyant preparation; insulin microsphere

1. はじめに

医薬品の投与法は、一般に全身投与と局所投与とに分けられることが多い。これらはいうまでもなく適用される薬物の作用が全身的还是局所に限定されているかということであり、また薬物がほぼ全身的に分布するのか局所に留まるのかという点でも区別される。疾患の多くは全身的な異常もしくは非常に複雑なシステムとして動いている生体の複合的な変調であると考えられる。

したがって、その修復や復調のために用いられる薬物が全身的分布を目的として行われることが多いのも当然であろう。しかし近年になって、単独であるいは全身的投与との併用の形での局所投与の重要性が見直されるようになっていく。

局所投与や局所療法は、傷ついたり痛みのある部位に思わず手を伸ばすように、人類の歴史上かなりの昔から行われてきたと考えられる。「手当て」という言葉がそのような動作からできたものかどうかは知らないが、障害が生じた部位に対して薬を塗布したり貼ったりする行為は自然である。しかし、局所投与における薬物の吸収率は低く、その治療効果はせいぜい消毒、鎮痛、冷却によるものを含む消炎などの作用に留まっていた。一方、全身投与は初期には経口投与のみであったわけだが、システムとしての生体の乱れたリズムや各機能の協調関係の回復に寄与してきた。しかし、薬が天然物由来の比較的緩和な作用を示すものから、化学的に純粋な、そしてさらに切れ味のよい薬物へと変わっていくにつれて、薬の選択や投与は対症的なものへと偏っていったと考えられる。

局所での作用を期待する薬物を全身的に投与しなければならなかったのは、投与部位での低い吸収性と、作用部位に薬物を選択的に送達するために必要な技術の未発達のゆえであったが、近年、それらのハードルを1つ1つ跳び越えることができるようになり、それが薬物送達システム、すなわち薬を必要とときに必要とする部位へ、必要な量だけ又は必要な速度で供給するシステムの考案と実現につながった。局所投与も、従来の気休め的な、あるいは全身投与の付け足し的な扱いから、全身投与の欠点を補う局所適用形薬物送達システムへと変わりつつある。

2. 局所投与剤形の種類と特徴

局所投与は従来、局所での作用のみを期待して行われてきたが、前項で述べたように現在ではそれのみではなくなっている。つまり、局所投与においても局所療法を目的としたものと、全身作用を目的としたものに分けて考えなければならない。局所投与の難易度は、目標とする部位に容易にアプローチできるか否かにかかっている。皮膚や眼、鼻、口腔、膣などの粘膜であれば、これまでに用いられてきた剤形を応用すれば、容易に投与は可能である。しかし、その目標部位が体外から手の届かない消化管内の特定部位や特定器官である場合には、アプローチの可能な部位から投与して目標部位に集中させる、いわゆるターゲティングを行うことが要求される。これは全身投与に見えるが効果としては局所療法に近いものを期待しているといえる。

これらの拡大した解釈での局所投与剤形は、その目的達成の難易度においてかなりの開きがあるが、共通した特徴がある。まず、剤形を目標部位に確実に送達し、薬効の発現にいたるだけの量の薬物が放出・吸収されるまで、そこに滞留することが必要である。次にもし十分な滞留性が得られるとすれば、必要な期間、目標部位において薬物を放出し続けるか、あるいはタイミング良く放出することが要求される。局所投与剤形における選択的送達性、局所滞留性、そして制御放出性を実現するうえで、高分子材料の活用と開発が重要になる。

3. 局所投与剤形における高分子材料の役割

医薬品剤形には多種類の高分子材料が用いられている。添加物として薬物と共に用いられているものだけを挙げても、それらの用途はコーティング剤、賦形剤、徐放化剤、崩壊剤、増粘剤、乳化剤、懸濁化剤、結合剤、軟膏基剤、坐剤基剤、保水剤など多様であり、これに容器として用いられている高分子材料を加えればその数はさらに増える。医薬品添加物としての高分子の利用は安全性が重視されることから、天然高分子とその誘導体が多いといえる。特にセルロースは、賦形剤として用いられる結晶セルロースをはじめ、エーテルや塩などとして17種余の添加剤が活用されている。²⁾ 著者はかつて、その1つであるヒドロキシプロピルセルロース (HPC) の剤形への応用性を検討し、直打用賦形剤、³⁾ ゲル軟膏基剤、⁴⁾ 徐放化剤⁵⁾ などとしての利用が可能であることを見いだ

している。

医薬品添加物は主薬よりも使用量が多いことが少なくないため、高い安全性が要求される。セルロースとその誘導体が繁用される背景には、それらが天然高分子からなるものであるということがある。安全で容易に大量を入手できる医薬品添加物を捜し求める研究は常に続けられており、近年ではキチンやキトサンの利用にも関心が集まっている。

キチンはカニやエビなどの甲殻類、昆虫、菌類など多くの生物から得られるポリ (*N*-アセチル-D-グルコサミン) であり、構造はセルロースと類似している。その潜在的生産量は年間に 1×10^{11} t ともいわれているが、⁶⁾ 現在は主としてカニ、エビ、オキアミなどの漁業資源の副産物として得られている。キチンとその部分的脱アセチル化体であるキトサンは、共に高い安全性と生体適合性を有しており、医薬品添加物としての用途開発が活発になっている。これまでに直打用賦形剤、⁷⁾ 徐放化剤、⁸⁾ チュアブル用賦形剤、⁹⁾ 胃内浮遊性顆粒剤¹⁰⁾ などへの応用が報告されている。また、生体内で酵素により分解されることも知られており、⁶⁾ 著者らも体内埋め込み形の製剤への応用を検討した。¹¹⁾

これらの高分子材料は、ゲル化能や粘着性による徐放化や局所滞留のために利用されることが多いが、著者らは添加物粒子の膨潤による徐放化を試みた。かまぼこや魚肉ソーセージなどの結着剤として用いられる粉末状ダイズタンパクは、魚肉と練合して加熱することにより強力な結着性を発揮するが、水中に投じると単に膨潤するのみである。しかし、これを薬物と混合して直接圧縮した錠剤は、それを構成する個々の粒子が緊密に絡み合った状態で膨潤するために崩壊することなく、薬物を徐々に放出する。¹²⁾ この錠剤は HPC を基剤としたゲルマトリックスによる徐放錠とは異なり、ビーズを添加したパドル法による溶出試験においても、一定の放出性を保つことが示された。¹³⁾

高分子材料はこのように、その特質に合った種々の利用が行われており、また複数の材料を組み合わせることにより、従来なかった剤形を得ることも可能である。以下に、種々の材料を用いて著者らが行った局所投与剤形の開発例を挙げていきたい。

4. 局所投与剤形における高分子材料

4-1. 経皮投与剤 皮膚への薬物適用は、局所療法の代表例とも言うべきものであったが、現在では経皮吸収治療システムとして、全身作用を期待する製剤が開発されている。また、局所作用を目的とする製剤でも、基剤や吸収促進剤などの添加物の検討により、さらに深い部分への薬物の浸透を指向した製剤へと変わりつつある。経皮投与剤は、塗布するタイプと貼付するタイプに分けられるが、基剤としてはゲルを形成する高分子が多く利用されている。

岩田らは、ポリエチレングリコール 4000、ポリアクリル酸アンモニウム塩、HPC-H の 3 種の水溶性高分子を用いて、アドリアマイシン (ADR) の水性ゲル軟膏を調製した。処方決定にあたっては複合実験計画法¹⁴⁾を用い、高山らの方法に従って¹⁵⁾電算機処理により、最適処方と考えられるものを得た。¹⁶⁾ 本製剤は乳癌及び婦人科領域癌に用いるため、アルコール性のゲル軟膏では刺激が強いことから水性ゲル軟膏としたのであるが、従来の十分の一という低含量で臨床的に有用性が確認された。¹⁷⁾ また複数の施設の臨床医 9 名の協力により、市販の他薬を含有する軟膏剤と比較したが、進行乳癌と再発乳癌の患者への適用により、本 ADR 軟膏は腫瘍縮小と表面の乾燥効果において優れているという評価を得た。¹⁸⁾ さらにマウスを用いた実験において、血管収縮薬である硝酸ナフゾリンの添加により、主薬の局所滞留性を向上できることが示された。¹⁹⁾ 経皮投与剤では吸収改善に多くの努力が払われているが、局所療法では浸透量は多く全身への分布は少なく、という一見矛盾した方向への改善も必要であることが分かる。

4-2. 粘膜付着性製剤 粘膜から吸収された薬物は、経皮吸収における場合と同じく肝臓における初回通過効果を回避できることから、全身作用を期待した製剤が研究の対象となってきた。

これまでも、坐剤、点眼剤、眼軟膏剤、点鼻剤、点耳剤、エアゾル剤、錠剤などが粘膜投与剤として用いられてきた。しかし、最近では局所作用を目的とするものでも、作用増強のため滞留性や制御放出性を備えた製剤が開発されるようになった。著者らは全身作用形坐剤において、投与後の直腸内移動により初回通過効果を受けてしまう割合を少なくすることをめざし、直腸下部に滞留する性質のある坐剤を考案した。²⁰⁾ これは先端部に膨潤性の高分子からなる層を有する二層性坐剤であったが、最近、粘膜付着性を有する高分子を基剤中に混合することにより、患部付近に滞留する痔疾治療用の坐剤が OTC として市販されている。

このような機能性を有する粘膜投与のための局所療法剤あるいは局所投与剤の開発における難点は、粘膜が通常は分泌液で覆われていることである。また感覚器官である眼や鼻では刺激に対して鋭敏であることも忘れてはならない。著者らは子宮癌の局所薬物療法剤の開発に携わり、絶えず湿った環境にある粘膜表面に付着する徐放性製剤を考案した。この粘膜付着性製剤に関してはこれまでも多くの誌上において述べてきたので、研究の発端などについては省略するが、HPC とカルボキシビニルポリマーであるカーボポール 934 (CP) の混合物が基剤として適していることを見だし、ブレオマイシン、カルボコン、フルオロウラシルをそれぞれ主薬として配合して、まず錠剤、²¹⁾ 次に頸管内に挿入するために棒状製剤²²⁾を調製して臨床的に有用性を証明した。²³⁾ 30 mg のブレオマイシン (BLM) を配合した棒状製剤では、週 2 回、計 5 回以上の投与を受けた 0 期の子宮頸癌患者の 90%、Ia 期の患者でも 50% において、摘出された子宮頸部から癌細胞が消失するという良好な成績を得た。しかしながら、週 1 回の投与では、癌細胞の完全消失を得ることができなかった。入院患者ならともかく、通院する場合には週 2 回病院で製剤の投与を受けるのは不便であり、また自己投薬のできるような剤形でもない。そこで、週 1 回の投与でも治療可能な製剤を目指して、徐放性の向上を試みた。²⁴⁾ 週 1 回投与形製剤とするには徐放性を高めればよいことは明らかであったが、製剤の表面にコーティングを施すと、粘膜付着性が損なわれる。そこで錠剤における有核錠の考え方を応用し、Fig. 1 のような 2 重の棒状製剤を考案した。調製にあたっては HPC-H と CP の混合粉末を基剤として、著者らが考案した成形器により、まず核となる棒状製剤 (コアスティック) を調製し、次にこの外側を 2 段階で同様な基剤でドライコーティングする方法を開発した。つまり重量 150 mg のコアスティックを直径 4 mm の製剤を調製するための下枠の溝に置き、外層用の混合粉末を均一に加えた後加圧して、一度目のコーティングを行う。得られたものを裏返して再び下枠に置き、コーティングを繰り返すことにより、2 重棒状製剤を得ることができる。この際コアスティックが中心部に位置するようにするためには、第 1 段階では 55%、第 2 段階では残りの 45% の外層用粉末を用いてコーティングすることが必要であった。

コアスティックにモデル薬物としてブリリアントブルー FCF (BB) を 5 mg 配合し、外層重量を変えて調製した 2 重スティックの放出性をケラミフィルター法^{22,25)}で測定したところ、300 mg から 500 mg までは直線的に放出率が減少したが、600 mg に増量してもほぼ同様であった。外層重量を増加することにより、圧縮後の外層の密度が高まり試験液の浸透速度が遅くなるうえに内部の薬物が放出されるまでに通過しなければならないゲル層の厚さが増加するために徐放化される。しかし外層が 600 mg 近辺を超えると、2 重製剤の断面は円形から楕円形へと変わるため、外層の効果が完全には発揮されなくなるものと推測される。

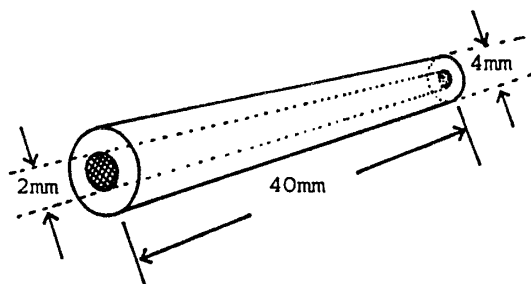


Fig. 1. Schematic Illustration of Double-Layered Mucoadhesive Stick for the Treatment of Uterine Cervix Cancer

次に徐放性をさらに高めるため、粘膜付着性には影響が少ないコアスティックをコーティングすることを検討した。2-Methyl-5-vinylpyridine methylacrylate-methacrylic acid copolymer (MPM) の 10% エタノール溶液で浸漬法によりコーティングすると、コーティング回数に比例して 23 時間後の BB の放出率は減少し、5 回では 20% 近くにまで抑制された。これらの結果から BLM を主薬として、Table I に示す処方に従って調製した製剤の溶出曲線を Fig. 2 に示す。コアスティックを MPM で 3 回コーティングすると 24 時間及び 72 時間後の放出率はそれぞれ 24% 及び 39% となり、体内ではさらに放出が抑制されるものと考えられた。また、コーティングを施さない場合でも、時間軸を平方根でプロットして得た直線から 100% 放出には約 5.7 日を要すると推測された。したがって内外層への薬物配分比、外層量、コーティング回数などにより放出性を調整して、週 1 回投与でも有効な製剤となしうることが確認された。

この粘膜付着性製剤に関する研究は、現在市販されているアフタ性口内炎の治療に用いる貼付錠、さらに粉末スプレー形のアレルギー性鼻炎、口内炎治療剤の開発につながった。

粘膜付着性と徐放性をもたらす HPC-CP 系混合物については、後に重量比 3:2 で高分子電解質複合体を形成することが解明された。²⁶⁾ またその複合体の直接圧縮錠は水中で速やかに崩壊するが、物理的混合物の直接圧縮錠は形状を長く保ち、徐放性を示すことも示された。²⁷⁾ 子宮頸癌治療用製剤では圧縮成形性を考慮し、混合比は必ずしも複合体形成比とは一致していないが、製剤が粘膜面に投与された際に水分を吸収し、膨潤しつつ複合体を形成するため、体内で形状を保持し、徐放性を発揮したものと考えられる。

4-3. 部位選択性を有する経口投与製剤 経口投与は通常全身作用を目的とするが、薬物によっては消化管内での部位特異的な放出が望ましいものもある。例えば消化管内の特定部位にのみ作用させる場合や、特定部位からのみ吸収される薬物では、部位選択性を備えることが好ましい。しかし、消化管は食物が消化、吸収を受けつつ通過する長い経路であり、各部位の運動性や pH、消化液の影響は異なるため、部位特異的送達にあたってはそれらの条件を十分に考慮する必要がある。著者らは食道、胃、小腸への部位選択的送達をそれぞれ試みた。

4-3-1. 磁力と粘膜付着性高分子を用いた食道への薬物送達²⁸⁾——食道は消化管の一部とは言っても、食物が短時間で通過する経路に過ぎず、薬物送達のターゲットとしては一般的ではない。しかし、食道癌の患者では放射線療法と病巣への薬物送達が可能であれば、治療効果の改善が期待できる。また、制癌薬の全身投与による副作用を軽減することも可能と考えられる。そこで著者らは、食道をターゲットとした局所滞留性製剤の開発を試みた。

嚥下された製剤を食道で滞留させる方法については種々考えたが、服用の容易性を考え、しかも平滑な食道粘膜に製剤を捕捉するには、何らかの外的引力により強制的に胃内への移行を阻止する

TABLE I. The Formula of Double-Layered Stick Containing BLM

Core stick			Outer layer		
BLM (mg)	HPC (mg)	CP (mg)	BLM (mg)	HPC (mg)	CP (mg)
30	90.0	30.0	20	400	80.0

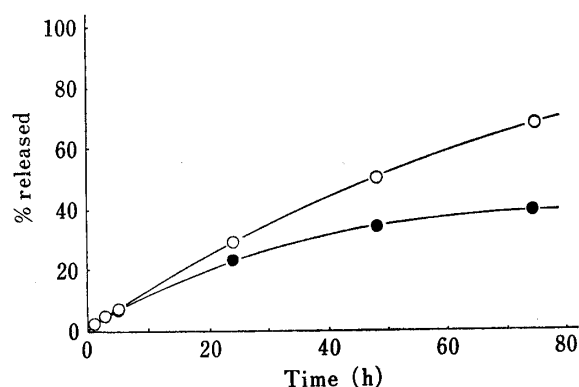


Fig. 2. *In Vitro* Release Profiles of Bleomycin from Double-Layered Sticks Containing 50 mg of Bleomycin

○, non-coated; ●, coated.

以外にはなかった。そこで、製剤に磁性体(フェライト)を配合し、体外から強力な永久磁石で捕捉する方法をとることを考えついた。磁性体を用いたターゲティングは血管内投与で試みられているが、経口投与であれば磁性体の毒性の問題も少なく、何よりも消化管以外に製剤が移行してしまうことはないため、より実用化しやすいと予測されたからである。しかし、服用後に長時間磁石を適用したままではいけないのは、患者の自由を束縛する時間が長くなることから好ましくない。そこで、製剤の基剤として粘膜付着性を有する HPC-CP (3:2) 混合物を用い、磁石での短時間の保持後は、製剤自体の粘膜付着性で食道内に滞留させることを目指した。

まず、1% 寒天ゲルを内径 5 mm, 外径 20 mm, 長さ 15 cm の管状に調製し、これを食道のモデルとして、中間を一对の Sm-Co 磁石ではさみ、上から磁性顆粒を流下させて捕捉率を測定した。Fig. 3 は顆粒中の磁性体 ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 微粉末) 配合率と下部から流出したモデル薬物であるブリリアントブルー FCF (BB) の量から逆算した捕捉率である。1700G の磁場を適用した場合、磁性体配合率 50% 付近で捕捉率はプラトーに達することが分かった。捕捉率は顆粒を流下するときの液の粘度にも影響を受け、0.65% w/v HPC-H 溶液を流した際に最高値を示した。

次に家兎と Fig. 4 に示す磁石を用いて、*in vivo* での捕捉性を測定した。家兎は絶食後ペントバルビタールで麻酔し、約 45° の角度で仰位に固定し、食道のある位置に前述の磁石をセットして、1900G の磁場が得られるようにした。磁性顆粒を 2 ml の 0.65% HPC 溶液と共にカテーテルを通

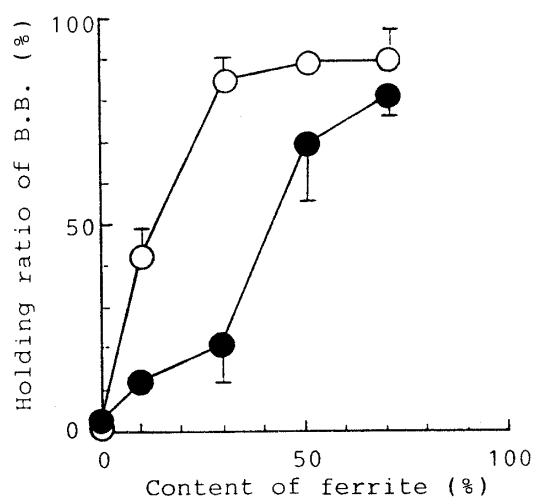


Fig. 3. Relation between Ferrite Content in Magnetic Granules and Holding Ratio of Brilliant Blue FCF

●, 700 G; ○, 1700 G.

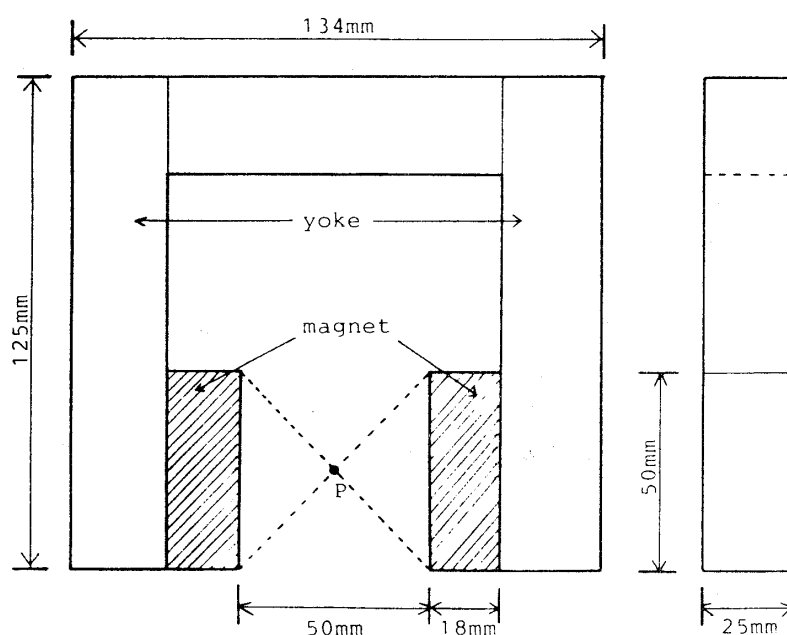


Fig. 4. Illustration of the Magnetic Circuit Used for the *in Vivo* Study Using Rabbits

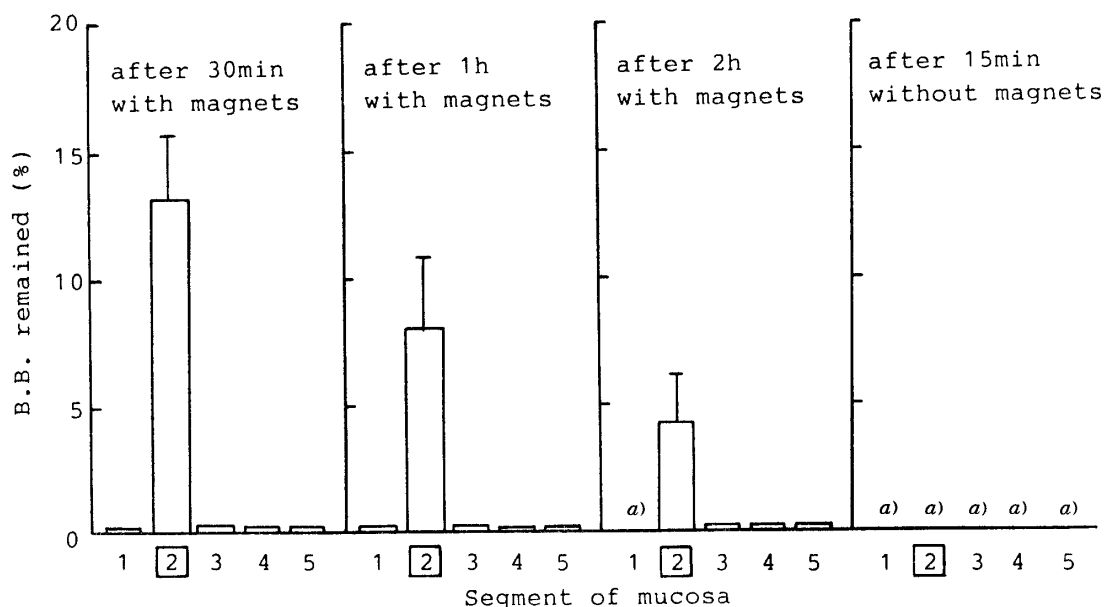


Fig. 5. Effect of Magnetic Field on Proportion of Brilliant Blue FCF Remaining on Esophageal Mucosa of Rabbits

Each value is the mean $\pm$ S.E. a) Not detected.

して流下させた後に屠殺して食道を取り出し、磁場を適用した No. 2 のセグメントを含め 5 セグメントに切断し、各セグメントの BB 残存量を比較した。Fig. 5 はその結果を示したもののだが、磁場を適用した場合には No. 2 セグメントの BB 量が 2 時間後まで他に比較して高いことが明らかである。また磁場を適用しない場合には、15 分後においても BB は検出されず、磁場によるターゲティングが可能であることが示された。次に顆粒の粘膜付着性を検討するため、顆粒投与時から 2 分後までのみ磁石を適用し、あとは磁石なしで 2 時間放置して測定したところ、No. 2 セグメントの BB 残留量は約 18% であり、2 時間後まで磁石を適用し続けた場合の 4 倍近く高かった。これは粘膜に付着した顆粒内の磁性体が磁力によってゲル内を移動したために、放出が促進されたとも考えられるが明らかではない。

食道への磁場を利用した局所投与は、唾液を無意識に飲み込むときの刺激による製剤の落下や、磁石の大きさや重量の問題などを残しており、実用化には道が遠いと思われる。しかし将来は関連技術の進歩により、臨床的に用いられるようになることを期待している。

4-3-2. 胃内滞留性製剤——胃内に製剤を滞留させる必要性は、胃内の局所的疾患の治療薬や低 pH でのみ溶解し腸管から吸収される薬物、さらに腸管の限られた部位から能動的に吸収を受ける薬物において生じると考えられる。また他の薬物の持効性製剤においても、個人内及び個人間変動を避ける際には、胃内に製剤が滞留するほうが有利である場合もあろう。胃内に製剤を滞留させる方法は 3 種に大別できる。まず、製剤が服用後に速やかに膨潤などにより大きさを増す方法がある。第二は胃壁に製剤が強固に付着する方法で、磁力の利用もこの中に含めることができる。そして第三は、製剤に何らかの手段で浮力を与え、胃内で浮遊させて胃排出に抵抗する方法である。著者らは Sheth らの hydrodynamically balanced system (HBS[®])²⁹⁾ と同じく、胃内浮遊形を選択した。また浮力を付与するためには、製剤内にあらかじめ空洞を設けるか、内部で気体を発生させて比重を小さくする方法をとることとし、キトサン、ダイズタンパク、HPC、CP などの高分子材料を用いて胃内浮遊性製剤の調製を試みた。

Hou らはインドメタシンを配合したキトサン顆粒が pH 1.2 の液中で徐々に膨潤し浮遊すること

TABLE II. Comparison of the Bioavailability Parameters

Sample	$T_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/ml)	AUC_{0-8} (ng·h/ml)
Ordinary commercial tablet	0.7 ± 0.1	569.5 ± 76.3	1059.8 ± 120.3
Buoyant preparation	1.8 ± 0.9	378.4 ± 50.8	1090.2 ± 189.8
Non-buoyant preparation	1.7 ± 0.3	192.4 ± 23.5	510.6 ± 93.9

から、胃内浮遊性製剤としての可能性があることを報告した。^{10,80)} キトサンは一般に希酸に可溶であるため、キチンに比較して徐放化剤としての利用が容易である。そこで、モデル薬物としてプレドニゾロン (PDS) を配合した直接圧縮錠に、有泡キトサン膜を接着した浮遊錠を調製した。⁸¹⁾ 有泡キトサン膜は脱アセチル化度 93% のキトサンの 2.5% 溶液に可塑剤としてグリセリンを加え、さらに炭酸水素ナトリウムを加えた後、型に流し込んで乾燥することにより調製した。キトサン溶液は 1.5% 酢酸を溶剤としており、これと炭酸水素ナトリウムの反応で生成した CO_2 が、pH の上昇によりゲル化するキトサン層内に保持されることになる。脱アセチル化度 50—60% のキトサン 100 mg に PDS 15 mg を加えて調製した錠剤の片面のみに有泡キトサン膜を接着した浮遊錠は明らかな徐放性を示した。Table II は市販錠と前述の浮遊錠及び気泡をもたないキトサン膜を接着しているため浮遊しないが、ほとんど同様の放出性を示す錠剤を、18 時間絶食したビーグル犬に投与した後の血中 PDS プロファイルから得られたパラメータである。浮遊錠の $C_{\max}$ と $T_{\max}$ の値はそれぞれ市販錠の約 66%, 300% になり、 AUC_{0-8h} はほとんど同等であった。しかし非浮遊性キトサン錠では、 $T_{\max}$ の延長は認められるが AUC は明らかに低い値であり、胃内浮遊の利点が示唆された。

次にキトサンを用いた浮遊性顆粒とそれをキトサン膜で挟んだ、ラミネート形浮遊性製剤を調製した。⁸²⁾ 浮遊性キトサン顆粒は、前述の有泡キトサン膜で用いた方法を応用し、流動パラフィン中にキトサン溶液を滴下し、分散状態で炭酸水素ナトリウム粉末を加えることで調製した。この方法によりキトサン溶液は不溶化しつつ、内部に空洞を有する粒子となる。浮遊性については先の浮遊錠と同じく精製水中でも速やかに浮上し、2 日間は浮遊状態を保った。

浮遊性キトサン顆粒の放出性は用いたキトサンの脱アセチル化度によって異なり、約 93% のキトサン (キトサン H) より約 60% のもの (キトサン L) がより著しい徐放性を示した。また放出性はこれらのキトサンの混合比を変えることで調節が可能であった。また浮遊性キトサン顆粒をキトサン L の膜で覆ったラミネート形製剤では、内部顆粒のキトサン組成のみでなく、膜の厚さでも放出性が調節できることが示された。これをビーグル犬に投与した結果を Table III に示すが、市販製剤と比較して浮遊性キトサン顆粒及びラミネート形製剤の徐放性が *in vivo* でも確認された。ただしラミネート形製剤の直径は 16 mm あり、ビーグル犬やヒトで製剤サイズの増大により胃排出が遅延する可能性が報告されていることから、⁸³⁾ その影響も否定はできない。

TABLE III. Comparison of the Bioavailability Parameters

Sample	$T_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	MRT (h)	VRT (h ²)
Ordinary commercial tablets	0.7 ± 0.1	553.5 ± 78.0	1066.1 ± 121.5	1.7 ± 0.1	1.6 ± 0.4
Granules prepared from chitosan H	2.0 ± 0.0	309.2 ± 61.6	999.3 ± 226.5	$2.6 \pm 0.2^a)$	$4.2 \pm 0.7^a)$
Granules prepared from chitosan L	3.7 ± 1.8	230.8 ± 42.1	888.5 ± 152.7	$3.9 \pm 0.3^a)$	$8.8 \pm 1.4^a)$
Laminated preparation containing chitosan H granules	1.7 ± 0.3	368.8 ± 136.1	1045.2 ± 435.5	$3.5 \pm 0.3^a)$	$6.5 \pm 1.2^a)$

Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 3 dogs. a) $p < 0.05$ (compared with ordinary commercial tablets).

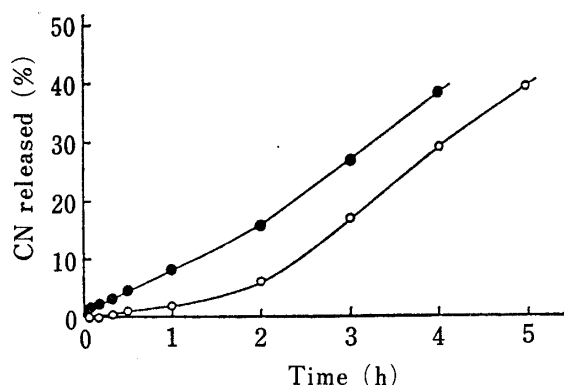


Fig. 6. Dissolution Profile of Cinnarizine from the Buoyant Tablet and the Film-Type Preparation in the 1st Fluid of JP XI

●, buoyant tablet; ○, film-type preparation.

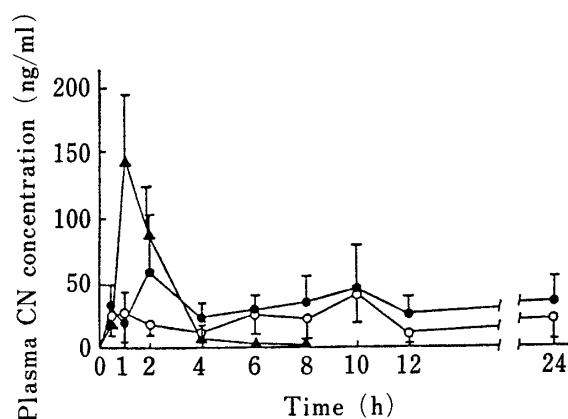


Fig. 7. Plasma Concentration-Time Profiles of Cinnarizine after Oral Administration of the Buoyant Preparations and the Ordinary Commercial Tablet to Beagle Dogs

●, buoyant tablet; ○, film-type preparation; ▲, ordinary commercial tablet.

次にダイズタンパクを利用した胃内浮遊錠と HPC, CP などを用いたフィルム積層形浮遊性製剤について述べる.⁸⁴⁾ 粉末状ダイズタンパクの徐放性製剤への利用についてはさきに述べたが, その非崩壊性を利用して内部に気体を保持し浮力を得ることを考え, 直径 13 mm の浮遊錠を調製した. またフィルム積層形製剤は HPC, CP 及びエチルセルロースからなる 1 辺が 25 mm の正方形フィルム 2 枚を用いて, HPC, ポリエチレングリコール 400 及び 50 mg のモデル薬物からなるフィルムと, HPC, CP 及び 56 mg の炭酸水素ナトリウムからなる発泡剤フィルム (いずれも 1 辺 15 mm) を挟んだ形式のものである. モデル薬物は酸性条件で溶解し腸管から吸収されるシンナリジンを選び, 胃内滞留性の証明の一助とした.

50 mg/剤のシンナリジンを含むこれらの製剤は日局第 1 液中で迅速に浮上し, パドル法 100 rpm の条件下でも 24 時間以上浮遊性を保った. Fig. 6 はダイズタンパク 200 mg, 炭酸水素ナトリウム 100 mg, シンナリジン (CN) 50 mg の組成の混合物を直打して製した浮遊錠とフィルム状製剤の第 1 液 800 ml 中での溶出曲線である. 両製剤とも十分な徐放性を示しており, フィルム状製剤では薬物フィルムに試験液が浸透して薬物がフィルムを透過し始める間での時間に起因すると思われるラグタイムが認められる. これらの製剤をビーグル犬に投与した後の血中濃度曲線を Fig. 7 に示すが, 市販錠では 8 時間後には血中からシンナリジンが認められなくなるのに対して, 浮遊性製剤では 24 時間後も血中にシンナリジンが存在することがわかる. 市販錠は徐放性製剤ではないが, シンナリジンの溶解性を考えると, この相違は放出性の差のみによるものではなく, 胃内に滞留していたことを支持していると考えられる.

その後さらに, 胃癌の局所療法に用いることを目的とし, フルオロウラシルを主薬とした製剤について検討し, 低酸症や無酸症の患者においても浮遊性を発揮する製剤の開発を試みた. すなわち製剤内に炭酸水素ナトリウムのみでなく無水クエン酸も配合し, 中性の条件でも確実に浮遊する製剤を HPC を基剤として調製した. この製剤を胃癌で手術予定の患者と臨床医の協力により, 患者に術前に投与して, その浮遊性を確認した.⁸⁵⁾ また, 天然高分子であるキサンタンガムとローカストビーンガム, タマリンドガムとショ糖の混合物を材料として浮遊錠を調製し, 術後の残胃を有する患者においても, 浮遊性を発揮するという知見を得ることができた.⁸⁶⁾

4-3-3. 小腸への選択的な薬物投与——腸管の特定の範囲への薬物送達には二通りの理由がある

と考えられる。1 つは腸管の特定の部位に存在する病変へのターゲティングで、たとえば潰瘍性大腸炎の治療を目的とし、経口投与した薬物が大腸において放出されるような製剤が考えられている。もう1つは薬物の側におけるもので、胃内で分解されるのを防いだり、胃壁への刺激を避けるために腸溶性製剤とするのはこれに含まれると考えられる。著者らは、胃液や脾液に含まれる酵素により失活するインスリンを経口的に投与することを目的とした腸溶性マイクロスフィア (IMS) の調製を試みた。

インスリンは注射剤として投与されており、患者の苦痛などを考え、経口投与を含む他の方法による投与が研究されているがまだ実用化には至っていない。インスリンがヒトにおいても消化管から吸収されることは確認されており、⁸⁷⁾ 投与後の消化酵素による分解が避けられれば、経口投与製剤化も可能と考えられる。胃液内に存在するペプシンに対しては、腸溶性製剤とすることにより防御できると予測されたが、小腸に達しインスリンが溶出した後は脾液中のトリプシンやキモトリプシンによる分解を受けることになる。そこで、IMS 中にこれらの酵素に対する阻害剤を配合して、分解抑制を図った。IMS はエリスロマイシンのマイクロスフィア化で用いた方法を応用し、⁸⁸⁾ メタクリル酸-メタクリル酸メチル共重合体で腸溶性コーティング剤として用いられる Eudragit® L-100, S-100 を基剤として調製した。すなわち、インスリンと酵素阻害剤を 0.1 N HCl に溶解し、次にエタノールと Eudragit を加えて溶解する。これを流動パラフィン中に懸濁させつつ、0.5% w/w ゼラチン水溶液を添加して不溶化させる。さらに少量の Eudragit/エタノール溶液を加えコーティングした後、再びゼラチン水溶液を加えて不溶化し、分取、洗浄、乾燥後、篩別して 180—500 μm の IMS を得た。In vitro で各種酵素溶液を用いて検討した結果、ペプシンに対しては腸溶性とすることで十分にインスリンを保護できることが分かった。また、トリプシンと α -キモトリプシンに対

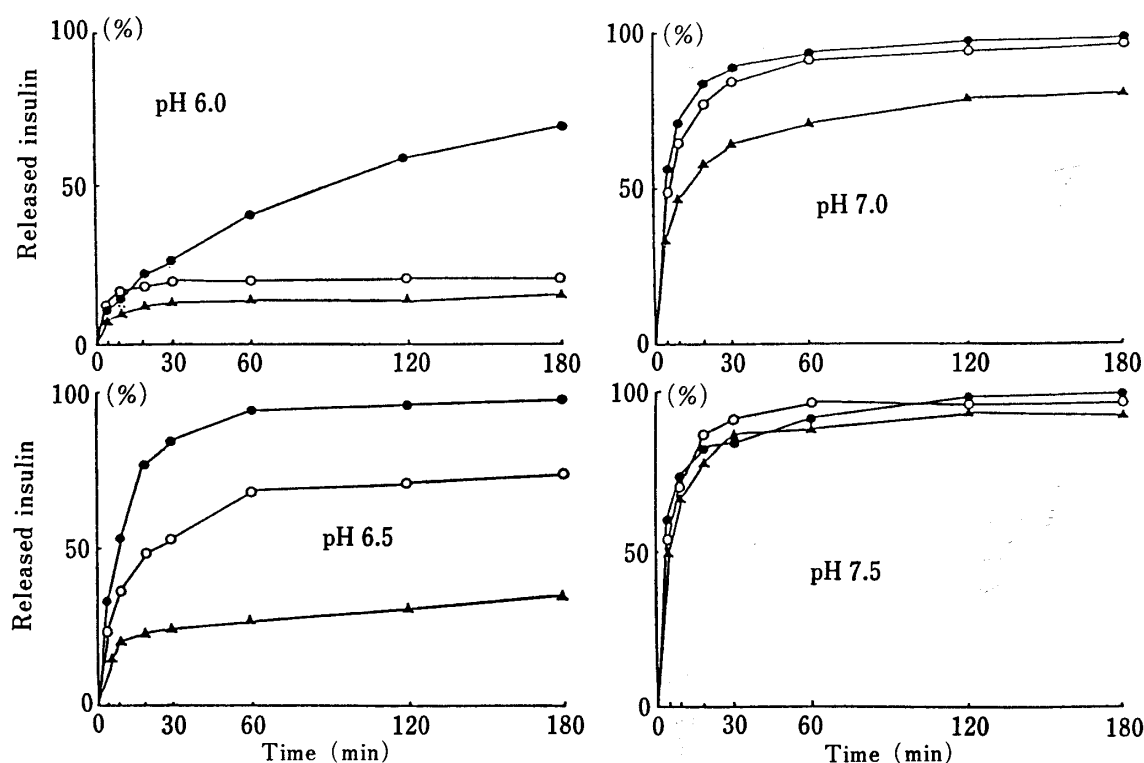


Fig. 8. Release Profiles of Insulin from IMSs in Phosphate Buffer Solutions with Different pHs

●, L-IMS; ○, LS-IMS; ▲, S-IMS.

Each point represents the mean of 4—6 determinations.

しては酵素阻害剤の配合が有効であり、前者に対してはトリプシンインヒビター (TI) > アプロチニン (AP) ≒ ボーマンバークインヒビター (BBI) の順に、後者に対してはキモスタチン (CS) ≫ AP > BBI の順に効果があった。³⁹⁾

インスリンの吸収には部位特異性があると報告されており、⁴⁰⁾ IMS の設計にあたっては、分解を避けるためにもその部位で急速に放出させることを考慮することが必要であろう。これもいわば経口での局所投与であると言える。ラットを用いた *in situ* ループ法による検討から、インスリンを効率よく吸収させるためには、回腸内に多量のインスリンを放出させれば良いことが示唆された。⁴¹⁾ そこで、pH 6.0 以上で溶解する Eudragit L100 と pH 7.0 以上で溶解する S100、及びこれらの 1:1 混合物をそれぞれ基剤として、溶解挙動の異なる IMS を調製し検討した。⁴²⁾ Fig. 8 はそれらの IMS の溶出曲線であるが、pH 6.0 での溶出は IMS の表面及び表層から溶出したものと考えられる。これらの IMS を 24 時間絶食したラットに強制的に胃内投与し、投与後の消化管内 IMS 分布を経時的に調べた。その結果、L-IMS では十二指腸から回腸でインスリンが放出され、LS-IMS ではほとんどが空腸から結腸上部で、また S-IMS では主に回腸から結腸中部で放出されることが示唆された。

次にインスリン 20IU/kg を L-IMS として正常ラット及びストレプトゾトシンにより誘発した糖尿病ラットに投与して、血糖値の変化を検討した。⁴³⁾ Fig. 9 は正常ラット、Fig. 10 は糖尿病ラットでの結果を示したものである。TI 又は CS を含有する IMS は正常ラットでは有意な効果を示さなかったが、糖尿病ラットでは血糖値の低下を示した。また AP あるいは BBI を含有する IMS は

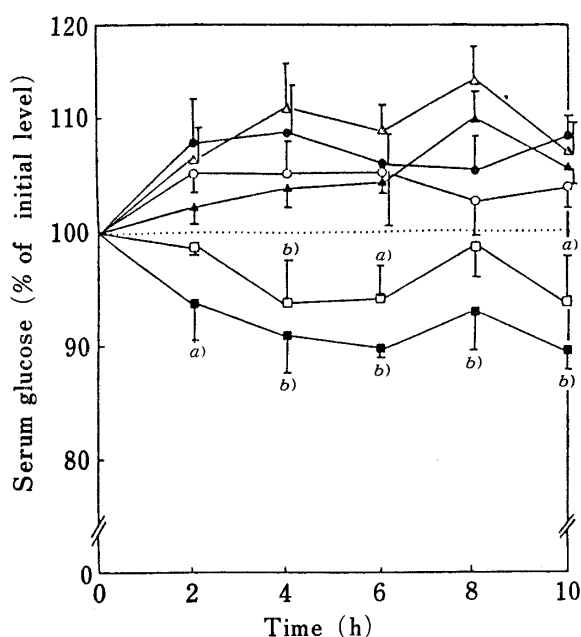


Fig. 9. Hypoglycemic Effect of Insulin Microspheres Administered Orally to Normal Rats

●, control; ○, IMS without protease inhibitor; ▲, IMS containing TI; △, IMS containing CS; ■, IMS containing AP; □, IMS containing BBI. Each point represents the mean $\pm$ S.E. of 8 animals. Comparisons calculated at each period against controls: a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$.

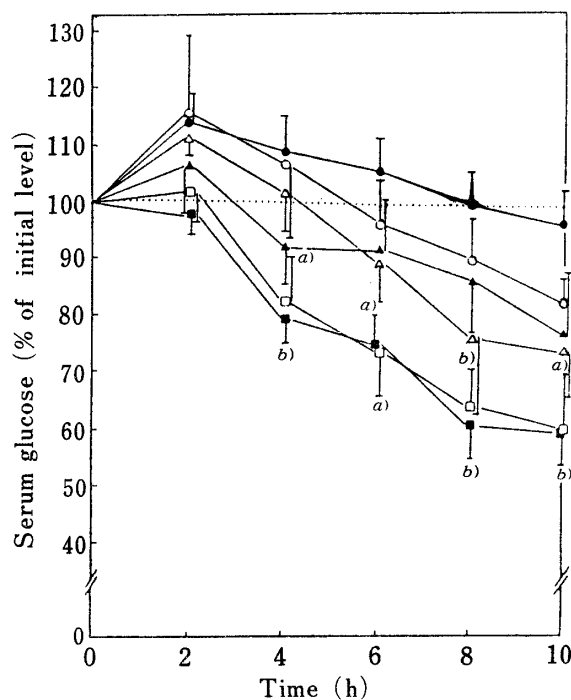


Fig. 10. Hypoglycemic Effect of Insulin Microspheres Administered Orally to Diabetic Rats

Meaning of the symbols are similar to Fig. 9. Each point represents the mean $\pm$ S.E. of 7 animals.

どちらのラットにおいても効果を表し、特に AP 配合 IMS において著明な血糖低下が認められた。静脈内投与に対する相対的有効性 (relative efficacy) は最高でも 3.4% であり、また酵素阻害剤の常用による影響も検討されなければならない。しかし、今後種々のペプチド性薬物の開発が予想されることを考えると、本製剤はそれらの経口投与製剤化にあたって、1 つの方向を示すものである。

5. おわりに

以上、著者らが行った、高分子材料を利用した広義での局所投与製剤の開発例を紹介した。高分子と一口に言っても性状にはそれぞれ特徴があり、その特性を活用することが新しい剤形の開発の鍵であるように思う。また、今後は既存の高分子材料に捕われ過ぎることなく、求めている剤形に適した材料を要求にあわせて作り出すことも活発になると考えられ、既に DDS の開発研究において見られるように、高分子化学などの分野との協力が、さらに必要となる。いずれにしても、ターゲティング製剤を含めて生体全体を考慮した局所投与製剤の開発は有意義であり、材料と技術の進歩につれて、これまでは望むべくもなかった部位あるいは臓器への局所投与が可能になってくることが期待される。

引用文献及び注

- 1) 本稿は薬学研究財団研究成果報告集 6 に掲載された「高分子材料を用いた局所療法用剤形に関する研究」をもとにして、あらたに書き直したものである。
- 2) “ファルマシアレビュー No. 22 医薬品添加物—くすりが薬となるための助剤,” 日本薬学会ファルマシアレビュー編集委員会編, 日本薬学会, 東京, 1987, pp. 120—128.
- 3) Y. Machida, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 2346 (1974).
- 4) Y. Machida, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1003 (1975).
- 5) Y. Machida, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1652 (1978); *idem, ibid.*, **28**, 1082 (1980).
- 6) 矢吹 稔, “最後のバイオマス キチン, キトサン,” キチン, キトサン研究会編, 技報堂出版, 東京, 1988.
- 7) Y. Sawayanagi, N. Nambu, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2935 (1982).
- 8) Y. Sawayanagi, N. Nambu, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 4213 (1982); Y. Machida, T. Nagai, M. Abe, T. Sannan, *Drug Des. Delivery*, **1**, 119 (1986); K. Inouye, Y. Machida, T. Nagai, *ibid.*, **1**, 297 (1987); T. T.-Rui, K. Inouye, Y. Machida, T. Sannan, T. Nagai, *Yakuzaigaku*, **48**, 318 (1988).
- 9) Y. Sawayanagi, N. Nambu, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 4216 (1982).
- 10) W.-M. Hou, S. Miyazaki, M. Takada, T. Komai, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3986 (1985).
- 11) Y. P. Li, Y. Machida, T. Sannan, T. Nagai, *S.T.P. Pharma Sciences*, **1**, 363 (1991).
- 12) Y. Machida, T. Tokumura, T. Nagai, *Drug Des. Delivery*, **1**, 179 (1987); *idem, ibid.*, **1**, 187 (1987).
- 13) Y. Machida, M. Morishita, M. Iwata, K. Takayama, T. Nagai, *S.T.P. Pharma Sciences*, **2**, 235 (1992).
- 14) 朝尾 正, 安藤貞一, 楠 正, 中村恒夫, “実験計画法,” 日科技連, 東京, 1973.
- 15) K. Takayama, N. Nambu, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 4496 (1983).
- 16) 岩田政則, 高山幸三, 町田良治, 伊藤 進, 清水 哲, 須田 嵩, 升田 博, 松本昭彦, 永井恒司, *薬剤学*, **45**, 71 (1985).
- 17) 清水 哲, 片山清文, 松川博史, 後藤 久, 松本昭彦, 横山日出太郎, 須田 嵩, 五島英迪, 有田峯夫, 城島標雄, 岩田政則, 高山幸三, 町田良治, 永井恒司, *癌と化学療法*, **13**, 590

- (1986).
- 18) 岩田政則, 高山幸三, 町田良治, 清水 哲, 片山清文, 須田 嵩, 松本昭彦, 永井恒司, 薬剂学, **47**, 74 (1987).
 - 19) 岩田政則, 高山幸三, 町田良治, 清水 哲, 片山清文, 須田 嵩, 松本昭彦, 永井恒司, 薬剂学, **48**, 64 (1988).
 - 20) 黄 崇智, 徳村忠一, 町田良治, 永井恒司, 薬剂学, **47**, 42 (1987).
 - 21) Y. Machida, H. Masuda, N. Fujiyama, S. Ito, M. Iwata, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 93 (1979).
 - 22) Y. Machida, H. Masuda, N. Fujiyama, M. Iwata, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1125 (1980).
 - 23) H. Masuda, T. Kikyo, Y. Sumiyoshi, Y. Shiojima, Y. Machida, M. Iwata, N. Fujiyama, T. Nagai, *Cancer*, **15**, 1899 (1981).
 - 24) M. Iwata, Y. Machida, T. Nagai, H. Masuda, *Drug Des. Delivery*, **1**, 253 (1987).
 - 25) 桜井正太郎, 南部直樹, 永井恒司, 日本薬学会第 98 年会, 岡山, 1978 年 4 月.
 - 26) K. Satoh, K. Takayama, Y. Machida, Y. Suzuki, M. Nakagaki, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1366 (1989).
 - 27) K. Satoh, K. Takayama, Y. Machida, Y. Suzuki, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1642 (1989).
 - 28) R. Ito, Y. Machida, T. Sannan, T. Nagai, *Int. J. Pharm.*, **61**, 109 (1990).
 - 29) P. R. Sheth, J. Tossounian, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **10**, 313 (1984).
 - 30) S. Miyazaki, H. Yamaguchi, C. Yokouchi, M. Takada, W.-M. Hou, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 4033 (1988).
 - 31) K. Inouye, Y. Machida, T. Sannan, T. Nagai, *Drug Des. Delivery*, **2**, 165 (1988).
 - 32) K. Inouye, Y. Machida, T. Sannan, T. Nagai, *Drug Des. Delivery*, **4**, 55 (1989).
 - 33) T. Itoh, T. Higuchi, C. R. Gardner, L. Caldwell, *J. Pharm. Pharmacol.*, **38**, 801 (1986).
 - 34) Y. Machida, K. Inouye, T. Tokumura, M. Iwata, T. Nagai, *Drug Des. Delivery*, **4**, 155 (1989).
 - 35) 渡邊一則, 町田良治, 高山幸三, 岩田政則, 今田敏夫, 松本昭彦, 永井恒司, 薬剂学, **53**, 1 (1993).
 - 36) 渡邊一則, 町田良治, 高山幸三, 岩田政則, 野口芳一, 松本昭彦, 永井恒司, 薬剂学, **53**, 8 (1993).
 - 37) M. J. Balsam, P. G. Holtzapple, R. Kaye, E. M. Sewell, *J. Pediatr.*, **79**, 1011 (1971).
 - 38) I. Morishita, M. Morishita, Y. Machida, T. Nagai, *Drug Des. Delivery*, **7**, 309 (1991).
 - 39) M. Morishita, I. Morishita, K. Takayama, Y. Machida, T. Nagai, *Int. J. Pharm.*, **78**, 1 (1992).
 - 40) R. J. Schilling, A. K. Mitra, *Int. J. Pharm.*, **62**, 53 (1990).
 - 41) M. Morishita, I. Morishita, K. Takayama, Y. Machida, T. Nagai, *Biol. Pharm. Bull.*, accepted for publication.
 - 42) I. Morishita, M. Morishita, K. Takayama, Y. Machida, T. Nagai, *Int. J. Pharm.*, accepted for publication.
 - 43) I. Morishita, M. Morishita, K. Takayama, Y. Machida, T. Nagai, *Int. J. Pharm.*, **78**, 9 (1992).