

学術交流・研究推進プロジェクト 成果報告書

研究代表者 所属 製剤設計学研究室

職・氏名 講師・内山博雅

研究テーマ：

血中濃度の制御を指向した複合体含有マイクロニードル製剤技術の構築

研究期間：

2023 年 4 月 1 日 ～ 2025 年 3 月 31 日

研究担当者：

<本学>

研究代表者 (大阪医科薬科大学・薬学部・内山博雅)

<共同研究機関>

研究代表者 (国立医薬品食品衛生研究所・薬品部・安藤 大介)

研究目的：

マイクロニードル製剤は、ニードルを構成する高分子中に薬物を分子状態で分散させるため、投与後皮膚内でニードルが溶解すると薬物も速やかに溶出し全身へと吸収される。一方で超高齢化社会を迎える中、様々な薬物をマイクロニードル製剤へと応用していくには、薬物ごとに血中濃度を制御できることが望ましいが、吸収性の速い製剤しか実現できていないのが現状である。現在、物理的な相互作用により薬物を低分子添加剤と共に非晶質化させる非晶質複合体化技術による創薬が注目を集めている。申請者は、イオン間相互作用に基づく非晶質複合体化により、薬物の溶解速度を制御できることを報告してきた。本研究では、高分子内で非晶質複合体を作り出し、ニードル溶解後の薬物溶出を制御することで、血中濃度を制御可能にする新たなドラッグデリバリーシステムの構築を目指した。まずは研究の初期段階において、マイクロニードル内での非晶質複合体形成により、医薬品の溶出制御の可能性を検討した。

研究内容および研究成果：

【研究内容】

テープ剤による皮膚からの全身薬物送達には、血中濃度を長時間維持できるが、皮膚は強いバリア能を有するため、適用できる薬物は非常に少ない。マイクロニードルは、薬物を直接皮膚内へと送達し速やかな吸収を可能にするが、溶出制御が難しく血中濃度の維持制御が課題である。本研究では、モデル薬物にリドカイン (LID) のフリー体を使用し、カウンター化合物に 2,4,6-トリヒドロキシ安息香酸 (2,4,6-THBA)、2,5-ジヒドロキシ安息香酸 (2,5-DHBA)、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸 (1H2N)、2-ナフタレンスルホン酸 (2NSA) などの有機酸を使用して、イオン間相互作用により非晶質複合体をマイクロニードル内で形成させることで、真皮内での薬物溶出を制御することを目指した。

【研究成果】

非晶質複合体形成の可否を検討するため、示差走査熱量測定を用いて検討を行った。まず初めに単成分で昇温・冷却・再昇温の操作を行うことで、結晶化傾向を確認した。LID および使用した 4 つの有機酸では、最初の昇温過程において融解を認めたものの、冷却過程において結晶化が確認され、これらの化合物は非晶質化しにくいものであると確認できた。一方で市販品にも使用されている塩結晶であるリドカイン塩酸塩 (LH) では、昇温過程において融解が確認されたものの、その後の冷却過程および再昇温過程において結晶化が確認されず、アモルファス特有のガラス転移点が認められた。このことから、LH はアモルファス化しやすいことが確認された。次に LID と有機酸の組み合わせで示差走査熱量測定を行った。LID と有機酸を組み合わせることで、冷却および再昇温過程において結晶化が確認されず、ガラス転移点を確認することができた。以上より、LID と有機酸が相互作用することで結晶化を阻害し、非晶質複合体を形成していることが推察された。

水溶性のポリマーにポリビニルアルコール (PVA) を使用して非晶質複合体をマイクロニードル内へ含有させた製剤を調製し、偏光顕微鏡観察および示差走査熱量測定により評価した (Figure 1)。偏光顕微鏡観察では結晶成分は検出されず、また示差走査熱量測定では、単一のガラス転移を持つ非晶質であることが明らかとなった。

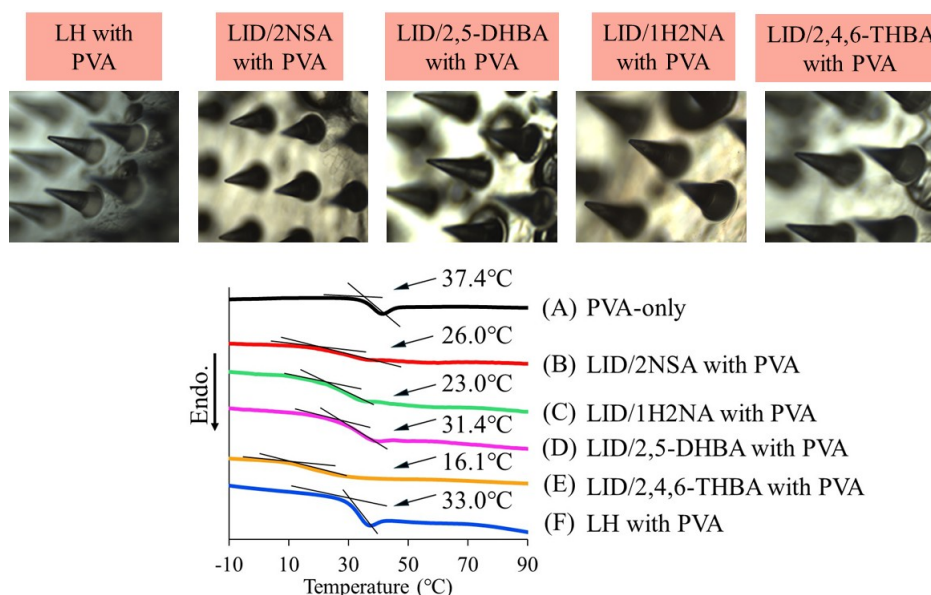


Figure 1 Polarized optical microscope images and DSC thermograms of microneedle arrays.

そこで、フランツセルを用いた、皮膚内を模擬した溶出試験により溶出制御が可能であるか評価を行った。(Figure 2) LH をマイクロニードル内に分散させた製剤では、速やかに溶出が確認されたが、2,4,6-トリヒドロキシ安息香酸 (2,4,6-THBA) と組み合わせさせた製剤において溶出の遅延が確認できた。これは、LID と 2,4,6-THBA が相互作用した状態でマイクロニードル中に分散することで、PVA の溶解後に LID の放出が 2,4,6-THBA により阻害されたためであると考えられた。また、結果には示していないが、ドネペジル、アリピプラゾール、ベラパミルなどでも同様に溶出制御が可能であることを確認しており、非晶質複合体をマイクロニードル中に分散させることで、溶出制御が可能であることが示された。

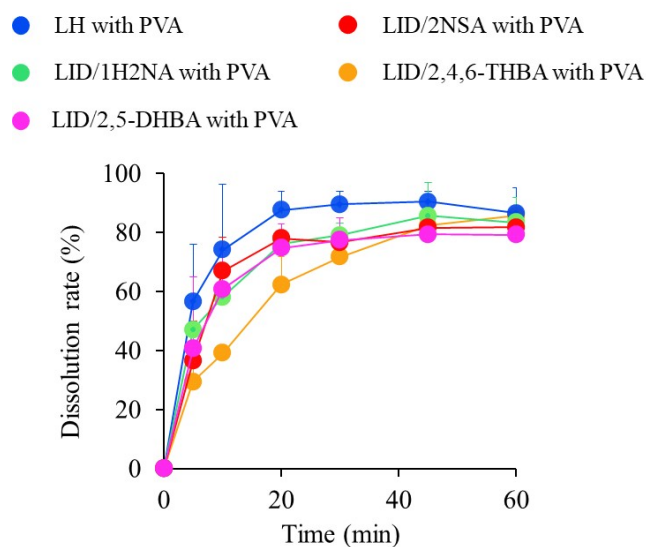


Figure 2 Dissolution profiles of lidocaine (LID) from microneedles array (n=3).

最後に人に穿刺できるかについて、テクスチャ測定を用いて評価を行った。人が穿刺する際の力の平均が 50 N であると報告があるため、50N に達するまでのストロークを用いて評価を行った。非晶質複合体を分散させることで、ニードルの強度が変化し、多くの場合において複合体を含有したニードルの方が、強度が向上する傾向が認められた。

成果発表：

<原著論文>

・なし

<学会発表>

・薬物の溶出及び血中動態の制御を目指したアモルファス塩含有マイクロニードル製剤作成の検討、青柳龍征, 内山博雅, 森下太揮, 田仲涼真, 門田和紀, 安藤大介, 小出達夫, 戸塚裕一、第 145 回日本薬学会、2025 年 3 月 28 日