

エマルション内包マトリックスを有する経皮吸収型製剤の開発

法政大学 生命科学部環境応用化学科

木口 崇彦

1. はじめに

薬物を皮膚へ貼付し、皮膚から吸収させて全身へ送り届ける経皮投与は、肝臓での初回通過効果を回避できることや、薬物の血中濃度を一定にし、長時間にわたって安定的な効果が期待できるという利点がある。一方で、マトリックス内における薬物の拡散速度の低さや、皮膚表面の角質層が持つ高い物理的透過抵抗のために、使用可能な薬物が限られるという問題点がある。我々はこれまでの検討により、L型ポリ乳酸（PLLA）にポリビニルピロリドン（PVP）を様々な割合で添加することで、材料内部の溶質の溶解拡散性を任意に変化させられることを発見している。そこで本研究では、このブレンド高分子材料（PLLA-PVP）を膜型製剤のマトリックスの基材に用い、さらにこのマトリックスに微小なゲルを内包することで、様々な薬物を高濃度に含有し、多くの薬物の投与が可能な経皮吸収型製剤を目指した。そのために、Water in Oil エマルションを PLLA-PVP 材料作製時の溶媒に用いた膜型製剤作製プロセスの確立を試みた。

2. 実験方法

2.1 安息香酸含有 PLLA-PVP 膜からの安息香酸の放出実験

3.0 g の PLLA、0~0.46 g の PVP、0.33~0.39 g の安息香酸（モデル薬物）を 20 mL のジクロロメタンに加え、超音波洗浄機（40 kHz, 100 W）を用いて超音波を 2 時間照射して溶解した。この溶液を PET シートに滴下し、ギャップ 100 μm のフィルムアプリーケーターで製膜した。その後、得られた膜を 35°C の乾燥機内に 2 日間静置してジクロロメタンを完全に揮発させ、厚さ 16 μm の安息香酸含有 PLLA-PVP 膜（PVP 含有率：0~12%、安息香酸含有率：10%）を得た。

作製した安息香酸含有 PLLA-PVP 膜を 2 cm 四方に切り取り、25°C の純水に浸して放出実験を行った。実験中、紫外可視分光光度計を用いて溶液の吸光度（228 nm）を経時的に測定し、安息香酸の放出量を算出した。

2.2 Water in Oil エマルションを用いた膜型マトリックス製剤の作製

4.0 g の κ -カラギーナンと 0.0125 g のビタミン B₂ を 200 mL の塩化カリウム水溶液（塩化カリウム濃度：2.5 g/L）に加えて加熱し、ゲル溶液を作製した。また、300 mL の流動パラフィンに 9 g の Span85（ソルビタントリオレート）を溶解し、油溶液とした。20 mL のゲル溶液と 40 mL の油溶液をビーカーに入れ、超音波ホモジナイザ（20 kHz, 250 W）を用いて超音波を 1 分間照射して Water in Oil エマルションを作製した。このエマルションを、マグネチックスターラーを用いて攪拌したまま冷却し、水相をゲル化させることで微粒ゲルを得た。3 g の

微粒ゲルと 1.5 g の Span80 (ソルビタンモノオレエート) を混合した後、2.5 mL のジクロロメタンを加えて、自転・公転方式ミキサーを用いて回転数 2000 rpm で 15 分間混合した。これを 1 時間静置し、さらに 2.5 mL のジクロロメタンを加え、再度自転・公転方式ミキサーを用いて回転数 2000 rpm で 10 分間混合した。同様の静置、ジクロロメタン添加、混合の操作を合計 4 回繰り返し、Water (Gel) in Oil エマルションを作製した。

3.2 g の PLLA と 0.6 g の PVP を 20 mL のジクロロメタンに溶かした溶液に、5 mL の Water (Gel) in Oil エマルションを加えて攪拌し、微粒ゲル分散 PLLA-PVP 溶液を作製した。この溶液を PET シートに滴下し、ギャップ 100 μm のフィルムアプリーケーターで製膜した。その後、得られた膜を 35°C の乾燥機内に 2 日間静置してジクロロメタンを完全に揮発させ、膜型マトリックスを得た。

3. 理論

膜型製剤の溶質放出実験における放出率 P (%) は、膜内に溶解した溶質の質量に対する膜から放出された溶質の質量の比で定義され、(1) 式で表される。

$$P = \frac{M_t}{M_\infty} \times 100 \quad (1)$$

ここで、 M_t [mg] は任意の時刻 t における放出量、 M_∞ [mg] は時間 $t = \infty$ における放出量 (= 仕込み量) である。

膜型製剤中の溶質の拡散は、(2) 式で表される Fick の第 2 法則に従う。

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (2)$$

ここで、 C [mg/cm³] は溶質濃度、 D [cm²/min] は膜内の拡散係数、 x [cm] は膜型製剤の中心からの距離である。

製剤中の溶質の初期濃度を C_0 [mg/cm³] とし、放出媒体にシンク条件 ($C = 0$) を仮定すると、初期条件および $x = \pm l$ (製剤と放出媒体の界面) と $x = 0$ (製剤中心) における境界条件はそれぞれ式(3)~(5)となる。

$$C = C_0 \quad (-l < x < l, \quad t = 0) \quad (3)$$

$$C = 0 \quad (x = \pm l, \quad t \geq 0) \quad (4)$$

$$\frac{dC}{dx} = 0 \quad (x = 0, \quad t \geq 0) \quad (5)$$

以上の式(2)~(5)より、放出率に関して次の式(6)が得られる¹⁾。

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp\left\{-\frac{D(2n+1)^2\pi^2 t}{L^2}\right\} \quad (6)$$

ここで、 L [cm] は膜厚であり、 $L = 2l$ である。

また、式(6)において放出率が 60%以下のとき、式(7)の近似が成り立つ。

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{\pi L^2} \right)^{1/2} \quad \left(0 \leq \frac{M_t}{M_\infty} \leq 0.6 \right) \quad (7)$$

したがって、横軸を時間の平方根、縦軸を放出率としたグラフに膜型製剤からの放出実験結果をプロットすることで、得られる直線の傾きから材料中での溶質の拡散係数を求めることができる。

4. 結果および考察

PVP 含有率を様々に変えて作製した安息香酸含有 PLLA-PVP 膜による放出実験の結果を図 1 に示す。いずれの PVP 含有率においても、時間経過とともに安息香酸の放出量は増加した。

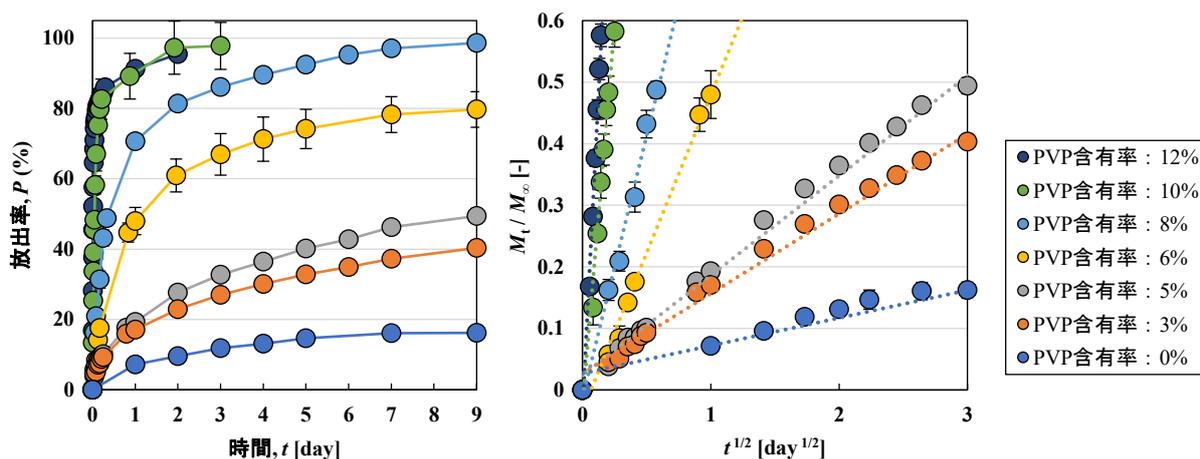


図 1 . PLLA-PVP 膜からの安息香酸放出率の経時変化(左)と時間の平方根との関係(右)

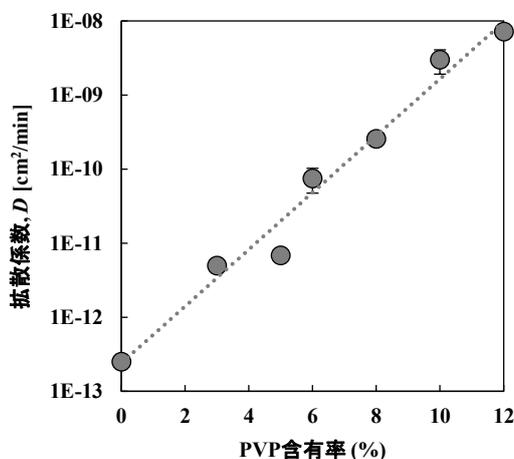


図 2 . PLLA-PVP 膜内の安息香酸の拡散係数に及ぼす PVP 含有率の影響 (片対数グラフ)

また、膜の PVP 含有率が増加するほどその放出速度は大きく、PVP 含有率が 8%以上の膜では放出率が速やかに 100%に漸近した。時間の平方根と放出率の関係を示したグラフ(図 1 (右))では、いずれの PVP 含有率も原点近傍を通る直線関係を示した。このことから、PLLA-PVP 膜からの安息香酸の放出は Fick の法則に従うことがわかる^{2,3)}。この直線の傾きから拡散係数を求め、PVP 含有率との関係を図 2 に示す。PVP 含有率が高いほど拡散係数は高値を示し、PVP 含有率 0~12%の範囲でほぼ直線関係が得られた。PVP 含有率が高いほど PLLA-PVP 膜が親水化し、電離した安息香酸が膜内を拡散しやすくなったためと考えられる。以上より、PLLA-PVP 膜を用いたマトリックス型製剤は PVP 含有率を変更することで薬物の放出速度を制御できることが示された。

PLLA-PVP 膜にエマルジョンを内包させるための Water (Gel) in Oil エマルジョン作製に関する検討結果を図 3 および図 4 に示す。PLLA の溶媒となるジクロロメタンにゲルのみを添加して混合した場合、ビタミン B₂ で着色したゲルが上層、ジクロロメタンが下層となって完全に二層に分離した(図 3 (左))が、ゲルに界面活性剤 (Span80) を添加して攪拌することでゲルを分散させた Water in Oil 型のエマルジョンが作製できた(図 3 (右))。このエマルジョンをマイクロスコップで観察したところ、直径 1~10 μm 程度のゲルが確認され(図 4)、ゲルを凝集させずにジクロロメタン中に分散できることが示された。また、このゲルのサイズはエマルジョン作製時の乳化条件によって液滴径を制御することにより、更なる微小化が可能と考えられる。

Water (Gel) in Oil エマルジョンを用いて作製したゲル内包 PLLA 膜および PLLA-PVP 膜の断面の走査型電子顕微鏡 (SEM) 画像を図 5 に示す。ゲル内包 PLLA 膜の内部には、大きさが比較的揃った (1 μm 程度) 凹みが膜の表から裏まで全体的に分布していることがわかる。これらの凹みはゲルの存在に由来するものであり、ゲルは PLLA 膜に均一に分散していたと考えられる。ゲル内包 PLLA-PVP 膜ではこのゲル由来の凹みのみでなく、PVP に由来すると思われる微細な凹みも数多く観察された。したがって、ゲル内包 PLLA-PVP 膜では膜が親水化したことに加え、膜内に微細な空隙を数多く有する物理的構造も関係して、拡散透過性が増大した可能性が示唆された。

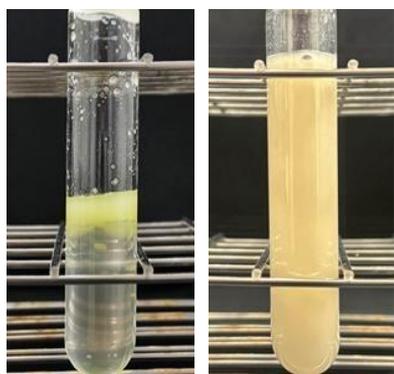


図 3. 界面活性剤添加なし(左)とあり(右)でのエマルジョンの外観



図 4. エマルジョン(界面活性剤添加あり)のマイクロスコップ観察画像

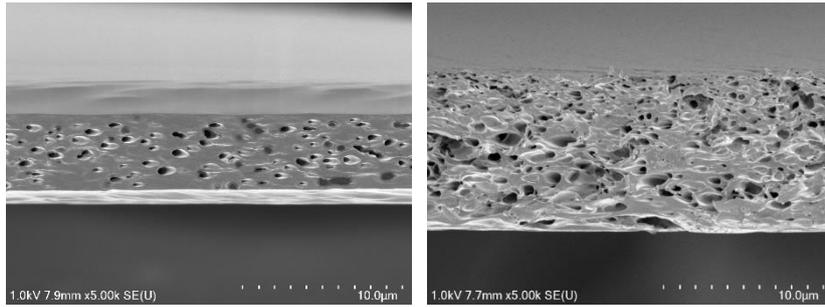


図5. ゲル内包 PLLA 膜(左)および PLLA-PVP 膜(右)の断面 SEM 画像

5. まとめ

本研究では、経皮吸収型製剤をより広範囲な薬物に適用することを目指し、溶質透過性を有する PLLA-PVP ブレンド高分子材料を用いたゲル内包の膜型製剤の作製を試みた。PLLA の溶媒となるジクロロメタンにゲルを安定的に分散させた Water in Oil エマルジョンを調製することで、内部にゲルを均一に分布させ、かつ多くの微細な空隙を有する PLLA-PVP 膜が得られた。今後はこのゲル内包 PLLA-PVP 膜型製剤からの薬物放出挙動を調査し、本製剤の有効性について検証する。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、公益財団法人 天野工業技術研究所より多大なご支援を頂きました。ここに記して謝意を示します。

参考文献

- 1) Siepmann J, Siepmann F. Modeling of diffusion controlled drug delivery, *J. Control. Release*, 2012, 161, 351–362.
- 2) Langer RS, Peppas NA. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems, *Biomaterials*, 1981, 2(4), 201-214.
- 3) Korsmeyer RW, Gurny R, Doelker E, Buri P, Peppas NA. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.*, 1983, 15(1), 25-35.