

Scissor によるインスリン注射剤の徐放化検討

国立研究開発法人物質・材料研究機構

国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 (MANA) 医療応用ソフトマターグループグループリーダー/ 主席研究員

(併任) 筑波大学大学院数理工学物質科学研究科物質・材料工学専攻教授工学博士 川上巨作先生

【目的】

我々が開発した新規添加剤である BCC (β -シクロデキストリングラフト化キトサン) はペプチドと強く結合することが分かっており、さらに緩衝液種によって複合体形状が変化する 1)。酢酸緩衝液中でインスリンと混合すると分子溶解状態のまま複合化するが、クエン酸緩衝液中ではクエン酸を介してキトサン主鎖がイオン架橋され、ナノ粒子状の複合体となる。これらを消化管内投与するといずれも顕著にインスリンの吸収を増大させるが、前者は速やかな吸収に繋がるのに対し、後者は吸収を遅延・持続させることが分かった 2)。つまり BCC を用いると、同じ製剤組成で緩衝液を変えるだけでインスリンの吸収プロファイルを変化させることが可能であったが、皮下投与製剤でも同様に吸収プロファイルの制御を行うべく、Scissor を用いた評価を行った。

【実験】

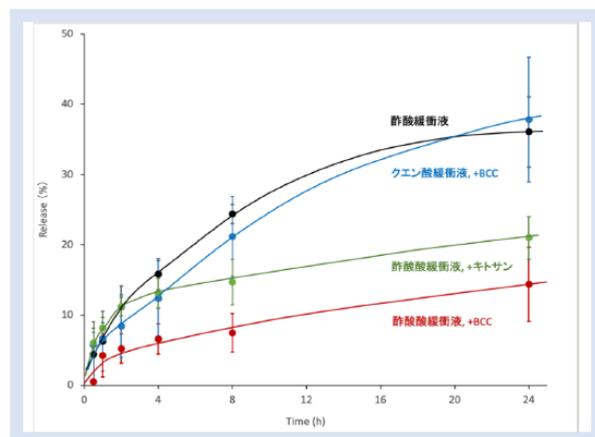
以下の 4 検体を Scissor のカートリッジに 1 mL ずつ注入し、50 mL チャンバーにて 24 時間までの放出量を評価した。循環緩衝液には標準の炭酸緩衝液に 0.05% のメチルセルロースを加えたものを用いた。

インスリンの定量はピシンコニン酸法にて行った。

1. インスリン 2.5 mg/mL の酢酸溶液 (pH3.6)
2. インスリン 2.5 mg/mL + キトサン 7.2 mg/mL の酢酸溶液 (pH3.6)
3. インスリン 2.5 mg/mL + BCC 11.2 mg/mL の酢酸溶液 (pH3.6)
4. インスリン 2.5 mg/mL + BCC 11.2 mg/mL のクエン酸溶液 (pH3.6)

参考文献

1. Media-Dependent Morphology of Supramolecular Aggregates of β -Cyclodextrin-grafted Chitosan and Insulin through Multivalent Interactions Y. Daimon, H. Izawa, K. Kawakami, P. Żywicki, H. Sakai, M. Abe, J.P. Hill, K. Ariga, J. Mater. Chem. B 2, 1802-1812 (2014).
2. Dependence of Intestinal Absorption Profile of Insulin on Carrier Morphology Composed of β -cyclodextrin-grafted Chitosan Y. Daimon, N. Kamei, K. Kawakami, M. Takeda-Morishita, H. Izawa, Y. Takechi-Haraya, H. Saito, H. Sakai, M. Abe, K. Ariga, Mol. Pharmaceutics 13, 4034-4042 (2016).



【結果】

キトサン、BCC いずれもインスリンと複合体を形成するが、キトサン部位とシクロデキストリン部位の両方がインスリンと相互作用するため、結合力は BCC の方が強い。図に示す通り、これらを酢酸溶液としてインスリンに混合して投与することで放出性が顕著に抑制された。抑制力は BCC の方が強いので、インスリンの拡散速度がこれら高分子担体との相互作用によって低下したものと解釈できる。緩衝液をクエン酸にすると複合体はナノ粒子状となるが、この場合のインスリンの放出速度はインスリン単独のときと同等であった。ただし初期放出がインスリン単独と比べて少し抑制されており、ナノ粒子化によって拡散機構が変化していると推察できた。

【結論】

インスリンの皮下投与後の吸収速度が、BCC の添加によって制御できる可能性が示唆された。BCC は他のペプチド、タンパク質にも同様に結合するため、それらにも同様の効果を発揮すると期待される。