

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

研究テーマ	ヘキシルデシルリン酸-アルギニン複合体を用いた経皮吸収剤の開発				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	内野 智信
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	賀川 義之
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	宮寄 靖則
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	内野 智信

講演題目	ヘキシルデシルリン酸-アルギニン複合体を用いた経皮吸収剤の開発
------	---------------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

【目的】 皮膚は成人で約 1.8 m² の体表面積をもち、外界と生体の境界として存在している。皮膚を薬物のデリバリールートと捉えた場合、さまざまなアドバンテージが存在するにもかかわらず、経皮吸収剤はこれまでに限られたものしか上市されていない。これは皮膚が侵入する刺激物質に対するバリア機能を有しているためであり、特に、皮膚の最外層に位置する角層はその最大のバリア機構を担っている。この角層のバリア能を効率的に突破するための手法の一つとして、両親媒性物質を構成成分に用いたナノキャリア(NC)の利用がある。ヘキシルデシルリン酸(HP)はリン酸基にアルキル鎖がエステル結合した新規添加剤であり、HP のリン酸基にアルギニンがイオン結合して複合体を形成し、このヘキシルデシルリン酸-アルギニン(AHP)複合体が種々の構造体を形成することが報告されている。今回、AHP をベースとした NC を含んだ経皮吸収剤を開発し、物性評価とモデル薬物を用いた皮膚貯留性試験を行った。

【研究成果】 モデル薬物として、ジカプリルピリドキシリン(DK)を使用した。AHP/モノラウリン酸ソルビタン(SM)/DK を 100/0/5、95/5/3、90/10/1 のモル比率で混合し、pH 5.0 (クエン酸緩衝液)または pH 7.0(精製水)の分散媒に分散させることで、計 6 種類のナノ粒子製剤を調製した。得られた製剤について、粒子径・ゼータ電位の測定、透過型電子顕微鏡(TEM)測定、小角 X 線散乱(SAX)測定、¹H および ³¹P-NMR 測定、ヘアレスマウスの皮膚を用いた DK の *in vitro* の皮膚貯留性評価を行った。調製したすべての製剤中のナノ粒子は負に帯電しており、粒子径測定、TEM 測定の結果から、いずれの製剤も平均粒子径は 200 nm 以下で 2 週間安定であった (図 1)。SAX 測定の結果から、得られた粒子はすべてユニラメラ構造をしており、また ¹H および ³¹P-NMR の結果、DK はナノ粒子の脂質鎖に封入されていることが示唆された。ヘアレスマウス皮膚を用いた *in vitro* の皮膚貯留性試験では、pH 5.0 の AHP/SM/DK(100/0/5)において 24 時間後の DK の皮膚貯留量が 296.4±116.6 ng/mg (mean±SD, n=6)と 6 種類のナノ粒子製剤の中で最も高く、また同一組成の製剤間で DK のヘアレスマウス皮膚貯留量を比較したところ、すべての製剤で pH 5.0 の系の方が pH 7.0 の系に比べて有意に高かった。

【今後の展望】 今後は、分散媒の pH の違いが DK の皮膚貯留性に与える影響について放射光 X 線を用いた検討を行っていきたい。

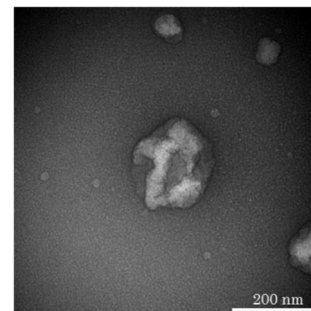


図 1 AHP/SM/DK(100/0/5) の TEM 画像