

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

研究テーマ	水溶性薬物の皮膚浸透性向上を目的としたナノキャリア製剤の開発				
研究組織	代表者	所属・職名	静岡県立大学薬学部・准教授	氏名	内野 智信
	研究分担者	所属・職名	静岡県立大学薬学部・教授	氏名	賀川 義之
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	静岡県立大学薬学部・准教授	氏名	内野 智信

講演題目	水溶性薬物の皮膚浸透性向上を目的としたナノキャリア製剤の開発
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【研究の目的】 皮膚を薬物のデリバリールートと捉えた場合、非侵襲性の薬物ルートである点、肝臓での初回通過効果の回避可能な点、消化管の薬物の動態により薬効の持続が左右されない点などのさまざまなアドバンテージが存在する。しかし、経皮吸収製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。この角層のバリア機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。申請者はこれまでにさまざまな構造を持った NC に薬物を封入し、薬物の皮膚浸透性を向上させることを可能にしている (Int J Pharm, 592 (2021) 120004.など)。近年、分岐型ヘキシルデシルリン酸が上市されているが、この化合物は NC の構成成分として汎用されているホスファチジルコリンとは異なる構造を有し、特にヘキシルデシルリン酸-アルギニンの複合体(HAC)が 3 次元的な構造体を形成するという特徴を有している。我々はこれまでに HAC をベースにした NC に脂溶性薬物のジカプリルピリドキシリン(DK)を封入し、in vitro の皮膚浸透性試験を行ったところ、コントロール群よりも DK の皮膚浸透性を有意に改善すること、また NC の分散媒にクエン酸緩衝液を用いると、水溶液を分散媒とした場合によりもより DK の皮膚浸透性が向上することを見出した。また、この HAC による薬物皮膚浸透性向上のメカニズムについては、主に水溶性薬物の浸透ルートである角層細胞に HAC が作用することが放射光 X 線の結果から推察されている。</p> <p>そこで、本研究では HAC の NC 製剤に水溶性薬物を添加し、HAC の NC 製剤の製剤物性とヘアレスマウス皮膚を用いた in vitro 皮膚浸透性試験を行い、HAC の NC 製剤が水溶性薬物の皮膚浸透性を向上させることができるか否か検討を行った。</p> <p>【成果及び今後の展望】 水溶性モデル薬物としてカフェイン(CAF)を、分散媒として前回と同様に精製水 (pH 7.0)、50mM のクエン酸緩衝液 (pH 5.0) を使用した。調製した CAF 含有 HAC-NC 製剤中の CAF 含量は 1% で、粒子径は約 100nm、またゼータ電位測定の結果、粒子の表面は負に帯電していた。透析実験により HAC-NC 製剤中の CAF の封入率は 30% 程度であったことから、多くの CAF は NC の脂質鎖に封入されていないことが示唆された。両製剤の in vitro 皮膚浸透性試験の結果では、CAF1%水溶液およびクエン酸緩衝液 (コントロール群) と比較して、精製水系およびクエン酸緩衝液 HAC-NC 製剤ではそれぞれ 4.5 および 3.2 倍の皮膚貯留量の増大が認められ、また精製水系 HAC-NC 製剤の方がクエン酸緩衝液系の HAC-NC 製剤よりも CAF の皮膚貯留量が多かった。</p> <p>今後は、放射光 X を用いた HAC-NC 製剤と角層の相互作用の解析実験を行い、CAF 含有 HAC-NC 製剤の皮膚浸透性改善メカニズムについて検討していきたい。</p>