

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

研究テーマ	分岐型ヘキシルデシルリン酸-アルギニン複合体ナノ粒子を用いた 経皮吸収剤の薬物皮膚浸透性改善メカニズムの検討				
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	分岐型ヘキシルデシルリン酸-アルギニン複合体ナノ粒子を用いた 経皮吸収剤の薬物皮膚浸透性改善メカニズムの検討
研究の目的、成果及び今後の展望	<p><b>【研究の目的】</b> 医学部外品原料規格を満たしている新規添加剤である分岐型ヘキシルデシルリン酸(B-HP)は、アルギニン(Arg)と複合体を形成することによって水溶液中でラメラ構造を形成し、外用剤の処方に配合すると水分保持能を有することが知られているが、その他の機能の詳細についてはあまり検討されていない。昨年度、我々はB-HPとArgの複合体(B-HAC)をナノ粒子化した水溶液(pH 7.0)にビタミン B6 の誘導体であるジカプリルピリドキシリン(PD)を封入した製剤を調製したところ、このナノ粒子は約 100 nm のユニラメラ構造を有したナノ粒子の状態を保持し、PD は B-HAC のアルキル鎖に取り込まれた状態で存在することを動的散乱法、透過型電子顕微鏡、小角 X 線散乱法 (SAX)、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>31</sup>P-NMR の結果から明らかにした。また、この製剤のヘアレスマウス皮膚を用いた PD の皮膚貯留性試験を行ったところ、B-HAC を用いないコントロール群に比べて、B-HAC 封入群では PD の皮膚貯留性を 5.7 倍改善することを見出した。そこで、本年度は、① 処方内の分散媒の pH が PD 封入 B-HAC の安定性や PD の皮膚浸透性に及ぼす影響の検討、② B-HAC への薬物封入による薬物貯留性改善のメカニズムの検討の 2 点についてフォーカスを絞り、研究を行った。</p> <p><b>【成果】</b> 分散媒に精製水(pH=7.0)を用いた場合よりも、クエン酸緩衝液(pH=5.0)を用いた系の方が PD の皮膚貯留性は高かった。この結果のメカニズムについて放射光 X 線の時間変化測定を用いて考察したところ、<math>S=1.0 \text{ nm}^{-1}</math> 付近に観察される角層細胞のソフトケラチン由来のピークの小角側のシフトが観察され、この変化量はクエン酸緩衝液の系の方が精製水の系よりも大きく小角側にシフトした。よって、B-HAC 中の成分が角層細胞に作用することが示唆された。また、SAX の結果からクエン酸緩衝液系の方が精製水系よりも乱れた構造をしていることから、クエン酸緩衝液系におけるナノ粒子の乱れた構造が PD の皮膚貯留性向上に寄与しているものと推察された。</p> <p><b>【今後の展望】</b> B-HAC を皮膚に適用することにより、角層中の角層細胞のソフトケラチン由来のピークシフトが観察され、これが脂溶性薬物である PD の皮膚貯留性を向上させる結果となった。このルートは本来は水溶性薬物の皮膚浸透性ルートとして提唱されているものであることから、B-HAC に水溶性薬物を添加することによって水溶性薬物の皮膚浸透性も改善する可能性が示唆される。よって、今後は水溶性薬物を処方内に添加し PD と同様の現象が起こるか否か検討していきたい。</p>