

経皮投与 DDS に用いられる逆ミセル型粒子の構造解析 Structural Analysis of Core-Shell Particles Formed by Hydrophilic Drugs Dispersed in Hydrophobic Matrix.

川村 大地^a, 赤峰 隆之^a, 眞田 雄介^b, 櫻井 和朗^c
Daichi Kawamura^a, Takayuki Akamine^a, Yusuke Sanada^b, Kazuo Sakurai^c

^a積水化学工業(株), ^b福岡大学, ^c北九州市立大学
^aSekisui Chemical Co., Ltd., ^bFukuoka University, ^cThe University of Kitakyushu.

経皮吸収型製剤は、低侵襲な DDS (Drug Delivery System) として長年用いられているが、皮膚最外層に位置する角層が外部からの異物侵入に対する最大のバリアとして働くために、限られた薬物しか皮膚吸収できないことが知られている。小角 X 線散乱法を用いることで、経皮投与に用いられる逆ミセル型粒子の油相中での詳細構造を解析できる可能性が示唆された。

キーワード： 経皮投与 DDS、IPDM、小角 X 線散乱

背景と研究目的：

人の皮膚に接触させて薬物を体内に導入する経皮吸収型製剤は、低侵襲な DDS として長年使われており、肝初回通過効果が回避できること、投与が簡便であること、製剤を剥がすことで投与を中断できる等の理由から近年では全身作用を目的とした薬物の投与方法の一つとして注目されている。しかしながら、薬物を皮膚から体内へ送達する上で、角層が外部からの異物侵入に対する最大のバリアとして働くために、薬物も限られたものしか吸収できないことが知られている。一般的に、親水性薬物は経皮吸収させることが難しく、親油性薬物のみが経皮吸収剤として市販されている。しかし、生理活性物質の中には親水性薬物も多く、それらを経皮投与したいというニーズは強いものがある。また、そのような親水性薬物を有効成分とした外用剤が開発できれば極めて国際競争力のある製品となりうる。

弊社では、上述課題を解決する方法として、親水性薬物を界面活性剤を用いて油相に分散した逆相分散ミセル (Inverse Phase Dispersion Micelles: IPDM) が適用可能と考え、開発してきた。親水性薬物の経皮吸収性は、IPDM の構造により支配されていると考えられる。この IPDM の形状や大きさは、油相であるマトリックス、界面活性剤、親水性薬物の三者の複雑な相互作用で決まると考えられ、外用剤に用いる IPDM の構造を明らかにすることは親水性薬物の皮膚吸収性の高い外用剤を設計する上で重要である。このため、本報告書では皮膚吸収性の高い IPDM 構造を明らかにすることを目的とし、SPring-8 の BL40B2 を用いて、小角 X 線散乱法による解析を行った結果を報告する。

実験：

親水性薬物として塩酸メマンチン、新油性界面活性剤としてショ糖エルカ酸エステルを用いた IPDM を流動パラフィン中に分散させ、親水性薬物内包 IPDM の流動パラフィン溶液試料 (界面活性剤濃度：0.1、1、10 wt%) を調整した。試料を石英キャピラリ (外径 2 mm) に封入し、表 1 に示す条件で測定を行った[1]。得られた 2 次元測定データを円環平均処理により 1 次元化し、ブランク (溶媒) 試料の値を掃引することにより、試料の散乱スペクトルを得た。

表 1. 小角 X 線散乱測定条件

実施ビームライン	BL40B2
X 線波長	0.1 nm
入射 X 線形状	点光源 (0.2×0.4 mm ² 程度)
使用装置	北九州市立大学所有真空測定装置[2]、および BL40B2 備え付けのセットアップ
カメラ長	2 m および 4 m (ベヘン酸銀試料を用いて較正)、検出器: IP (BL40B2 備え付け)
露光時間	30–300 秒の範囲で試料に合わせ適宜選択
その他測定環境条件	試料によっては真空測定装置を用い、空気散乱の影響を低減し測定

結果および考察

上記実験により得られた小角 X 線散乱スペクトルを、図 1 に示す。図 1 より、流動パラフィン中の界面活性剤の濃度が 0.1 wt% の場合、IPDM 由来の散乱はみられなかったが、1 wt% および 10 wt% の場合、散乱ベクトル q が 0.2 nm^{-1} 以下の範囲において、球に特徴的な散乱がみられた。この散乱は、流動パラフィン中に存在する球状の親水性薬物内包 IPDM 由来の散乱であると考えられる。この散乱を剛体球モデルで解析したところ、半径は少なくとも 50 nm 以上であることがわかった。

以上より、油相中に分散した、親水性薬物内包 IPDM の構造を詳細に解析できる可能性が示唆された。

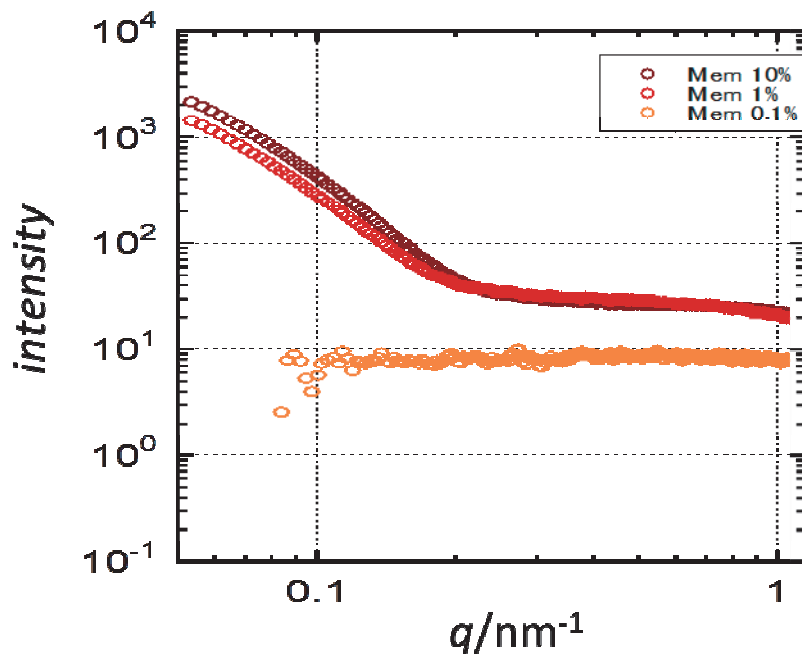


図 1. 流動パラフィン溶媒中に分散した IPDM 由来の散乱スペクトル

今後の課題

今回の結果より、薬物を内包した IPDM の油相中での構造を明らかに出来る可能性が示唆され、構造解析手法の確立に向け大きな知見が得られた。この手法を用いて薬物内包 IPDM の詳細な構造を解析することで、皮膚透過性と IPDM 構造の関係を明らかにできると考えている。

参考文献：

- [1] Sanada, Y., *J. Phys. Chem. B*, **116**, 8241, (2012).
- [2] Masunaga, H., *J. Appl. Crystallogr.*, **46**, 577, (2013).