

# 非水系極性物質を用いた水溶性高分子含有レシチン逆紐状ミセル製剤の開発

橋崎 要

日本大学薬学部 薬品物理化学研究室

## 【研究目的】

レシチン逆紐状ミセル (lecithin reverse wormlike micelle : LRW) とは、レシチン、極性物質、オイルの3成分から構成される分子集合体であり、オイルに高い粘弾性を付与する (図1)。当研究室ではこれまでに、デキストランやオボアルブミンなどの水溶性高分子を LRW に可溶化する技術 (freeze drying 法 : FD 法) の開発に成功している。しかしながら、FD 法は作業工程の問題で液体の極性物質 (水など) しか用いることができない。そこで本研究では、固体の極性物質を使用するための改良 FD 法 (improved FD 法 : iFD 法) の開発ならびに水溶性高分子含有 LRW 製剤の物性について検討を行った。

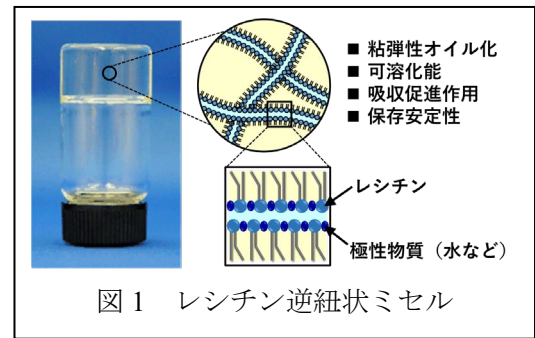


図1 レシチン逆紐状ミセル

## 【研究結果および研究経過】

固体極性物質に D-リボース、水溶性高分子にデキストラン (DEX、分子量 6,000) およびオボアルブミン (OVA、分子量 45,000)、オイルにミリスチン酸イソプロピル (IPM) を使用した。水溶性高分子含有 LRW 製剤は、あらかじめ調製しておいた LRW に後から水溶性高分子を添加する方法 (improved conventional 法 : iCONV 法)、またはレシチン、D-リボース、水溶性高分子からなる凍結乾燥物に、オイルを添加する方法 (iFD 法) の2通りで調製した (図2)。得られた製剤について、目視観察、透過率測定、小角 X 線散乱 (SAXS) 測定、レオロジー測定を行った。

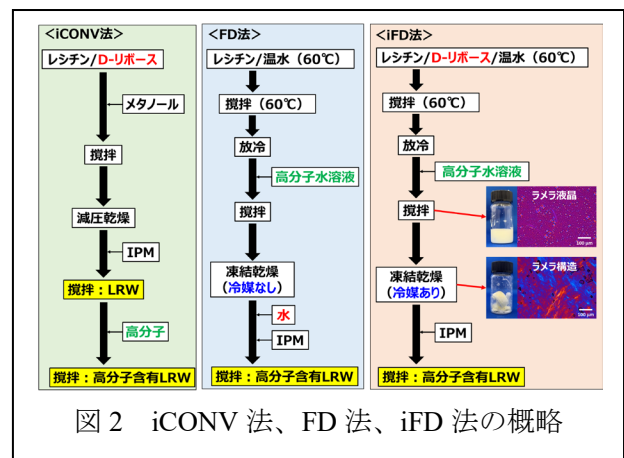


図2 iCONV 法、FD 法、iFD 法の概略

目視観察の結果より、iFD 法で調製した製剤は、透明性が高く、濁ったサンプルでも沈殿はほとんど生じなかった。一方、iCONV 法で調製した製剤は、全体的に濁りが強く、時間の経過とともにバイアルの底に沈殿が生じた。また、iFD 法で調製した製剤の流動性は、iCONV 法で調製した同一組成の製剤と比較して、わずかに上昇した。

透過率測定の結果より、iFD 法で調製した製剤では、水溶性高分子が LRW に可溶化され、可溶化限界量を超えても製剤中で安定に分散することがわかった。一方、iCONV 法で調製した製剤の透過率は、iFD 法で調製したものよりも低値を示したことから、iCONV 法で調製した製剤では、水溶性高分子が LRW 中に可溶化されていないことが示唆された。なお、光学顕微鏡観察の結果より、iCONV 法で調製した製剤中には、水溶性高分子と思われる 1 μm 以上の粗大粒子が観察された。

SAXS 測定の結果より、いずれの方法で調製した場合も、LRW の形成を裏付ける結果が得られた。また、iFD 法で調製した製剤の低  $q$  領域における傾きは、水溶性高分子の濃度が 0.3% まではほとんど変化しなかった。これは、水溶性高分子が LRW 中に可溶化されている状態では、LRW の紐状構造は変化しないことを意味している。一方、水溶性高分子の濃度が 0.6% 以上になると、低  $q$  領域の傾きが増加した。このことから、可溶化限界量を超えた水溶性高分子がサブミクロンサイズのコロイド粒子となって分散していることが示唆された。なお、iCONV 法でも低  $q$  領域の傾きがほとんど変化しなかったが、こちらは水溶性高分子が LRW に可溶化されていないことと、水溶性高分子の疎大粒子が SAXS 測定の測定範囲を超えてしまっているためだと考えられる。

本研究では、FD 法を固体の極性物質に拡張するために iFD 法の開発に取り組んだ。その結果、極性物質を添加する作業工程を見直すことで、固体極性物質を用いた水溶性高分子含有 LRW 製剤を調製することに成功した。また、レシチンや固体極性物質の濃度を最適化することで、水溶性高分子を LRW 中に可溶化できることも明らかにした。

【本研究の今後の発展性、期待される点(本研究結果の学術的価値や今後の外部資金獲得目標等)】

これまでの検討から、LRW 製剤は角層浸透性や毛包移行性が良いことが明らかになっている。また、LRW は油中水型 (water-in-oil) マイクロエマルジョンの一種であるため、OVA を可溶化した LRW 製剤自身に不完全フロイントアジュバントとしての効果も期待できる。今後は、本研究により得られた成果を発展させることで、経皮吸収型ワクチン製剤の開発を目指す。

【外部研究費の獲得を主眼とし、本研究の外部発信予定について(これまであるいは今後の学会発表や論文投稿・特許申請等)】

本研究で得られた成果をまとめ、学会発表 (ポスター発表) を行った。今後は、研究成果を論文にまとめ、学術雑誌に投稿する予定である。

学会発表			
タイトル	学会名	日付	発表者
固体極性物質を用いた水溶性高分子含有レシチン逆紐状ミセル製剤の調製	日本薬学会第 143 年会	令和 5 年 3 月 25 日～28 日	橋崎要、小森希望、坂田修、山本隼也、小菅康弘、田口博之、藤井まき子