

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

研究テーマ	溶解性改善技術の適用によるミカン由来難水溶性機能性成分の生物薬剤学的特性向上				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部 薬剤学分野・助教	氏名	山田 幸平
	研究分担者	所属・職名	薬学部 薬剤学分野・教授	氏名	尾上 誠良
		所属・職名	薬学部 薬剤学分野・准教授	氏名	佐藤 秀行
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部 薬剤学分野・助教	氏名	山田 幸平

講演題目	ノビレチンの経口吸収性改善を指向したナノ結晶固体分散体制剤の開発
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【目的】 静岡県の特産品であるミカンの果皮には、機能性成分として注目されているポリメトキシフラボンの一種 Nobiletin (NOB) が豊富に含まれている。NOB は抗炎症作用、抗酸化作用、抗糖尿病活性などの機能性を有することが数多くの学術・臨床研究にて報告されており、セルフメディケーション製品としての開発が盛んに試みられている。しかしながら、NOB は水への溶解性が 15・g/mL と乏しく、これに伴う低い経口吸収性 (0.9% in rats) により十分な機能性が得られないことが懸念される。したがって、NOB のサプリメント開発においてはその機能性を最大限に引き出すために溶解性改善技術の適用が必須となろう。本研究では、NOB の経口吸収性改善を指向した NOB-loaded nanocrystal solid dispersion (nCSD/NOB) を開発した。</p> <p>【方法】 NOB (100 mg), 0.1 mm 径のジルコニアビーズ (2.5 g), 1 w/v% Hydroxypropyl cellulose (HPC)-SSL 水溶液を専用容器に入れ、自転公転ミキサーを用いて湿式粉碎処理を行った。得られたナノ懸濁液からジルコニアビーズを除去し、凍結乾燥することで nCSD/NOB を調製した。nCSD/NOB の各種物性ならびにラットへ経口投与時の体内動態を精査した。</p> <p>【結果・考察】 走査型電子顕微鏡画像は製剤中の NOB が微細化されてポリマー中に分散していることを示唆し、nCSD/NOB を水に再分散させた際の平均粒子径ならびに span factor 値はそれぞれ 120 nm と 1.2 であった。nCSD/NOB について、示差走査熱量測定では NOB の融点付近に鋭い吸熱ピークを認め、粉末 X 線回折測定では NOB 原薬に特徴的な回折パターンを示したことから、製剤中の NOB はその大部分が結晶状態で存在すると考えた。溶出試験第 1 液および第 2 液を用いた溶出試験において、nCSD/NOB は NOB 原末と比べて速やかな溶出を示し、各溶液中で溶出速度は約 32 ならびに 31 倍増大した。nCSD/NOB の溶出率はいずれの溶液においても試験開始後 1 時間経過時点で 80% に達したが、NOB 原末の溶出率は溶出試験開始後 2 時間経過時点においても 20% 以下であった。nCSD/NOB では HPC-SSL の高い濡れ性により試験液中でナノ結晶が速やかに分散したこと、ナノ結晶化により粒子の有効表面積が大幅に増大したことが溶出挙動改善に寄与したと推察する。ラットへ各 NOB サンプルを経口投与 (20 mg-NOB/kg) した際、nCSD/NOB および NOB 原末投与群の最高血漿中濃度は 748 と 62 ng/mL, 生物学的利用能は 13 と 0.9% であった。以上より、nCSD/NOB は機能性向上に向けた経口吸収性改善に有用な新剤形として期待できよう。</p>