

論文審査の結果の要旨

氏名：今井 美湖

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：高粘弾性を有するレシチン逆紐状ミセル系の探索とその皮膚適用製剤への応用に関する研究

審査委員：(主査) 教授 本橋 重康

(副査) 教授 伴野 和夫

教授 藤井 まき子

レシチン逆紐状ミセルは、従来から汎用されている高分子ゲル化剤や低分子ゲル化剤と比較して、調製が簡便で加熱の必要がなく、親水性・疎水性いずれの物質に対しても優れた可溶化能をもち、環境・生体への親和性が高いといった利点をもつ。しかし、このレシチン逆紐状ミセルは、調製に使用する極性物質によってその物理化学的性質が異なるものの、いずれの極性物質を用いた逆紐状ミセルにおいても、高分子ゲル化剤や低分子ゲル化剤に比べると、十分なゲル化能を示さない。この問題が克服されれば、応用の可能性が広がると期待される。また近年、レシチン逆紐状ミセルを皮膚適用製剤の基剤に利用する試みが開始されているが、事例は極めて少なく、薬物の皮膚透過に関するメカニズムについては十分な検討がなされていない。

本論文では、より高い増粘・ゲル化作用を有する新規な逆紐状ミセル系の探索ならびに、レシチン逆紐状ミセル系の皮膚適用製剤基剤としての応用の可能性について検討を行い、以下の成果を得た。

新しい極性物質として多価カルボン酸に注目し、新規なレシチン逆紐状ミセルを探索した。クエン酸を極性物質に用いた系では、*n*-デカンの粘度が7000万倍にまで増加した。カルボキシ基の数が多いものほど緩和時間が長くなるため、より高い粘度を得られることが示された。また、レオロジーパラメータのスクーリング理論を用いた、レシチン逆紐状ミセルの形態に関する検討においては、クエン酸およびプロパントリカルボン酸の濃度が高い領域において分枝状逆紐状ミセルになっていることが示された。また、分枝状であるにもかかわらず、粘度の低下がみられなかった。これらの特性は、従来検討されてきた-OH基や-NH₂基といった極性基よりも、カルボキシ基が強くレシチンのリン酸基と水素結合しているためで、応力緩和に際して水素結合の組み換えが起こりにくいことが理由であることを示した。以上の結果から、カルボキシ基はレシチン逆紐状ミセルの形成に有効な極性基であり、多価カルボン酸を利用することで優れたレオロジー特性をもつ逆紐状ミセルを形成できることを明らかにした。

次に、レシチン逆紐状ミセルに薬物を添加し、皮膚適用製剤としての応用の可能性について検討した結果、薬物の添加により、レシチン逆紐状ミセルの粘度が増減し、その程度は使用する極性物質の種類に依存するが、製剤として利用できる系があることを見出した。皮膚透過実験においては、レシチン逆紐状ミセル基剤が薬物の皮膚透過を促進することを示した。これは、皮膚との接触面において基剤が皮膚中の水分を吸収して逆紐状ミセルからラメラ液晶へと構造転移するが、ラメラ液晶では逆紐状ミセルと比較して薬物の溶解性が低下し、薬物が一時的にエネルギー状態の高い過飽和状態になることが原因であることを示した。また、このラメラ液晶への構造転移の誘起は、レシチン逆紐状ミセルの調製に使用する極性物質の種類に依存することを明らかにした。

以上、本論文では、従来検討されてこなかった多価カルボン酸がレシチン逆紐状ミセルの形成に極めて有効であることを明らかにした。また、レシチン逆紐状ミセルは皮膚適用製剤の基剤に応用できる可能性を示し、その皮膚透過促進メカニズムに関して興味深い知見を得た。

よって本論文は、博士（薬学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成 28年 1月 15日