

31E14-am15

ナノクリスタル製剤技術による柑橘由来機能性成分Nobiletinの溶解性ならびに経口吸収性改善

○尾上 誠良¹, 内田 淳¹, 中村 達也¹, 小川 一紀², 弓樹 佳曜³, 橋本 直文³, 山田 静雄¹(¹静岡県大薬,²農研機構果樹研,³摂南大薬)

【目的】柑橘果皮に含まれる Nobiletin (NOB) は、抗認知症作用や抗炎症作用などその多様な機能性から近年注目されている機能性素材である。興味深い薬理活性を提示するものの、難水溶性である NOB は oral bioavailability (BA) が低い。本研究では NOB の溶解性および経口吸収性改善を指向したナノクリスタル製剤 (NC) を調製し、各種物性ならびに薬物動態学的評価を行った。

【方法】NOB を hydroxypropyl cellulose-SSL と 1:1 で混合し、ジルコニアビーズ共存下にて wet-mill 処理を行い、凍結乾燥後 NOB の NC 製剤 (NOB/NC) を得た。NOB/NC の表面形態、粒子径、結晶性、溶出特性をそれぞれ評価した。血中 NOB ならびに NOB 代謝物濃度測定のため UPLC/ESI-MS を用いてメソッドを開発し、ICH Q2B ガイドラインに従ってバリデーションを行った。SD 系雄性ラットに NOB および NOB/NC 経口投与した際の体内動態を精査した。

【結果】NOB/NC は水に速やかに分散し、動的光散乱法によって平均粒子径 120 nm の結晶性粒子の存在を認めた。NOB/NC は NOB と比較して優れた溶出特性を示し、水および pH1.2 溶液中での溶解速度はそれぞれ約 30, 17 倍増大した。NOB および 4'-demethyl NOB の体内動態解析のため、UPLC/ESI-MS を用いて高感度かつ再現性の高い測定系を確立した。ラットに NOB/NC (20 mg-NOB/kg) を経口投与した際、NOB の BA は NOB (20 mg/kg) 投与群と比べて約 13 倍高値を示し、興味深いことに NOB の非晶質製剤よりも高い BA を認めた。一方、代謝物 3'- および 4'-demethyl NOB の血中濃度は検出限界 (10 ng/mL) 以下であった。

【考察】NC 製剤技術は NOB の溶解性および経口吸収性改善をもたらし、NOB の機能性向上に寄与するものと期待する。