

新規生体膜透過機構に基づいた難水溶性薬物クルクミンの吸収性改善

○木村 峻輔¹, 喜里山 暁子¹, 加藤 萌音¹, 西村 英里香¹, 坂田 詩織¹, 荒木 加永子², 榎村 眞一², 草森 浩輔³, 勝見 英正³, 坂根 稔康^{3,4}, 山本 昌³, 伊賀 勝美¹ (同志社女子大薬,²エム・テクニク,³京都薬大,⁴神戸薬大)

【研究背景】 難水溶性薬物の吸収性改善を目的とする溶解性の改善は、その製剤化に向けた重要なプロセスの一つと考えられている。しかしながら、我々は難水溶性薬物であるクルクミンの *in vitro* 細胞層透過に関して、水への溶出性に依存しない新たな細胞層透過機構の可能性を見出した。すなわち、非晶質固体粒子から細胞膜脂質への直接的な分配により、クルクミンの細胞透過性が顕著に促進される可能性を明らかにした。本発表では、ラットを用いた *in vivo* 吸収実験を行い、クルクミンの吸収性に対する非晶質固体粒子の直接的な関与について、より詳細な検討を行った。薬物投与部位として一般的な消化管からの吸収に加え、固体粒子が直接上皮細胞層に接触可能な肺からの吸収に注目した。**【実験方法】** Wistar 系雄性ラットの消化管ループ内に各製剤の懸濁液を投与した。また、製剤粉末を肺内に直接噴霧投与した。その後、経時的に採血し、得られた血漿中クルクミン濃度の経時変化をノンコンパートメントモデル解析することで、薬物動態学的パラメータを算出した。**【結果・考察】** 非晶質クルクミン懸濁液を消化管内に投与した後の AUC は懸濁液濃度 (未溶解固体量) 依存的に増大し、*in vitro* 細胞層透過実験と同様の結果が得られた。一方、製剤粉末を経肺投与した後の吸収性は懸濁液の消化管内投与に比べて、顕著に改善された。これらの知見より、クルクミンの吸収に対する非晶質固体粒子の直接的な関与が *in vivo* においても観察されることが明らかとなった。また、クルクミン非晶質固体の上皮細胞層との接触に対して、消化管や肺の表面粘液の影響が小さいことも示唆された。したがって、溶出性改善を目的とする従来のアプローチとは異なり、クルクミンの吸収性を改善する新たな手段として、非晶質固体粒子の経肺投与の有用性が示された。