

脂質-高分子界面活性剤混合系による新規分散系“液晶エマルション”の形成

中 野 実

京都大学大学院 薬学研究科

【目的・背景】

脂質が形成する両連続キュービック、逆ヘキサゴナル液晶などの非ラメラ液晶構造は、生体内で過渡的、部分的に形成され、蛋白質の活性を制御すると考えられており、その物理化学的あるいは生化学的関心が持たれている。これらの非ラメラ相は水和により形成されるが、過剰な水の存在下では水相とは相分離して存在する。一般の疎水性液体（油）を界面活性剤によって水中に乳化できるのと同様に、この水に不溶な液晶相も分散安定化できれば、粒子内部に液晶構造を有する脂質ナノパーティクル（液晶エマルション）が得られると考えられ、エマルション（液体分散系）やサスペンション（固体分散系）、リポソームなどとは異なる微粒子分散系となることが期待される。しかしながら、このような分散微粒子の調製は困難であるとされてきた。それは、微粒子の分散安定化に寄与する界面活性剤が、同時に液晶構造を壊してしまうためであった。しかし、高分子の界面活性剤はこれらの構造に対する相溶性が低いため、このような微粒子の調製に有効であると考えられる。そこで、本研究では、monoolein(MO)、oleic acid(OA)、および高分子乳化剤Pluronic(F127)の混合系においてF127がMO/OA混合物が形成する液晶相との相溶性が低いこと、及び、液晶相の分散微粒化剤として有効であることを実証し、得られた微粒子の構造、機能性を評価した。

【結果・考察】

まず、MO/OA/F127/buffer 混合非分散試料(F127/lipids=0 および 8wt%)が形成する液晶相についてX線小角散乱(SAXS)により評価した。F127が存在しない場合、MO:OA=10:0、5:5、0:10ではそれぞれ、 $Pn3m$ 型の両連続キュービック相、逆ヘキサゴナル(H_{II})相、 $Fd3m$ 型の逆ミセルキュービック相が形成されていることが判明した。一方、F127の添加により、両連続キュービック相の場合のみ相変化が生じたことから、F127は、 H_{II} 相および $Fd3m$ 相に対する相溶性は非常に低く、また $Pn3m$ 相に対してはある程度の相溶性はあるものの別の両連続キュービック構造($Im3m$)を保持しているため、F127により液晶構造を維持したまま分散することが出来ると結論づけられた。

次に、F127を用い、高压乳化法により微粒子の調製を行った。その結果、MO/OA混合物が形成する液晶相を保持した粒径約200nmの微粒子（液晶エマルション）が得られることが判明した。微粒子内部の構造は、OAの割合の増加により、両連続キュービック(10:0-6:4)から、 H_{II} (6:4-2:8)、そして $Fd3m$ (1:9-0:10)へと変化した。すなわち、MO/OA混合比を変えることで膜の曲率を変化し、種々の構造を有する液晶エマルションが得られることが判明した。

^{13}C -OAを含むキュボソームのシフト試薬を利用した ^{13}C NMR測定により、イオンは微粒子内部に容易に浸入できることが明らかになった。イオンは微粒子表面のF127の層を透過した後、内

部キュービック相の水のチャネルを自由に移動するものと考えられる。

ゲル濾過クロマトグラフィによるキュボソームのウシ血清アルブミンあるいはラット血漿との相互作用評価から、キュボソーム中の MO がアルブミンによって速やかに引き抜かれることが判明した。また、血漿とのインキュベーションによって MO は引き抜きに続いて加水分解を受けることも判明した。これらのことはこの微粒子が血中において急速に崩壊することを示しており、微粒子からの薬物の sustained release を想定するところの特性は不利であると考えられる。しかしながら、調製、保存時には安定でありながら、血中投与後速やかに薬物が放出されるというメカニズムは、場合によっては一つの投与形態として有効であると考えられる。また、微粒子の構成脂質を変えて、血中での微粒子の早い崩壊挙動を改善すれば、液晶としての性質を生かした新規 DDS の構築が可能であると考えられる。