

医薬品添加剤からなるイオン液体を基盤とした薬物の
経皮吸収性改善および外用剤の基剤開発

星薬科大学薬学部 薬品物理化学研究室 講師

ふるいし たかゆき
古石 誉之

医薬品添加剤からなるイオン液体を基盤とした薬物の 経皮吸収性改善および外用剤の基剤開発

星薬科大学薬学部 薬品物理化学研究室 講師 古石 誉之

1. 調査研究目的

イオン液体 (IL) はカチオンとアニオンの間に働く強い静電的な相互作用により形成される塩であり、室温で溶液もしくは半固形状態で存在する複合体である。塩化ナトリウムに代表されるように無機塩は、強いイオン相互作用をしており、室温では高い融点を持つ固体の化合物であるが、IL は主に分子量の大きいカウンターイオン (例: イミダゾール塩) を用いることにより、イオン同士の相互作用が弱まり、室温で粘稠性の液体となることが知られている¹⁾。IL は蒸気圧がほとんどなく、電気伝導性が高い、粘性が大きい、熱安定性が高いなどの他の分子性液体と異なる特性を有しているため、水でもない、有機溶媒でもない新しい液体として注目されている²⁾。また、有機イオンを構成イオンとしているため多様性に富んでいることから種々の IL が開発されている³⁻¹¹⁾。特に、燃料電池の分野では、その電気化学的な応用が期待されている^{12, 13)}。しかし、これらで使用される IL は医薬品を企図したものではないため、毒性のあるものが多い。医薬の分野においては、拡散医薬である NF- κ B デコイオリゴの可溶化および皮膚透過促進法として IL を用いる方法や、IL を経皮吸収促進剤として利用する方法^{14, 15)}が報告されている¹⁶⁾。2002 年には、IL がセルロースを可溶化し、実用的な濃度でセルロース溶液が得られることが初めて報告された^{17, 18)}。このように IL は物性改善や Drug Delivery System (DDS) への利用^{19, 20)}など、新たな医薬の機能性添加剤としての応用が期待され、IL の認知度は高まってきたものの、未だ応用例の報告は少ない。

我々は、有機酸とメグルミン (MGM) からなる IL が形成できることを報告しているが、その応用研究はなされていない。そこで、今回医薬品添加剤として使用前例のある酒石酸 (TA) を酸として、MGM を塩基として用いて IL を作製し、得られた塩を用いて異なる物性値を持つ薬物の可溶化を試みた。さらに、その化合物を可溶化した IL を溶媒として用い、over the counter (OTC) 薬として汎用されているフルルビプロフェン (FLU) について外用剤への応用を企図したゲル製剤の開発に着手した。

2. 調査研究方法

2-1 TA:MGM=1:2 からなる IL における薬物の可溶化

TA と MGM をスクリー管にモル比 1:2 となるように秤量し、それらをボルテックスミキサーで攪拌したものを (PM) とした。また、この PM 100 mg に薬物をそれぞれ 1, 5 および 10 mg 加え、Milli-Q 水またはエタノールを適量加えて完全に溶解し、60℃で 2 日間放置した。その後、減圧乾燥を 24 時間行った。可溶化の判断は、粉末 X 線回折 (PXRD) 測定により、IL 中に添加する薬物量を増加させたときに生じる結晶由来のピークが検出されたところを、可溶化上限の濃度と判断した。PXRD 測定には Smart Lab (Rigaku corporation 製) を用いた。測定条件は以下の通りにした。

線源: CuK α ($\gamma = 0.15418 \text{ \AA}$)

管電圧: 45 kV

管電流: 200 mA

2θ : $5^\circ \sim 40^\circ$

スキャン速度: $20^\circ / \text{min}$

2-2 FLU 含有 IL のヘアレスマウス皮膚透過性試験

FLU 濃度が 1w/w% となるように IL 溶液中に溶解させた。また対照として IL の代わりに白色ワセリンで基材としてゲルを作製した。ヘアレスマウス背部摘出皮膚 (HOS:HR-1, ♂, 6 週齢) を Franz 型拡散セルに装着して試験を行った。セルのドナー相には調製した Complex を含む製剤を適用した。この時、薬物量が 2 mg となるように塗布量を設定した。(適用面積 1.77 cm^2)、レセプター相 (7 mL) にはあらかじめ 32°C に加温したリン酸緩衝液 (pH 7.4) を充填した。レセプター相からこの溶液を経時的に 24 時間後まで 0.5mL ずつ採取し、直ちに同量のレセプター溶液を補充し、レセプター溶液を一定に維持した。採取した溶液中の薬物濃度は HPLC を用いて行い、得られた値から薬物皮膚透過速度 (Flux) および累積透過量を算出した。

2-2 ATR-FTIR 測定

ヘアレスマウス背部剥離皮膚を PBS もしくは IL 溶液にそれぞれ 24 時間浸し、PBS で洗浄後、キムワイプで軽く水分を拭いたものを試料とした。試料の赤外吸収スペクトルは、FTIR-4200 スペクトルメーター (日本分光株式会社, 東京) を、試料を密着させる全反射 (ATR) 部分は、ATR PRO670H-S (日本分光株式会社, 東京) を使用し、入射角は 45° に設定した。ATR に台形型の内部反射エレメント (Internal Reflection Element: IRE) を装着し、IRE にはダイヤモンドを用いた。また、Mercury cadmium telluride (MTC) 検出器は MCT-4000M (日本分光株式会社, 東京) を使用した。測定条件は、分解能 2 cm^{-1} 、積算回数 256 回の条件で、 $4000 \sim 400 \text{ cm}^{-1}$ の範囲で行った。

3. 調剤研究結果および考察

3-1 TA:MGM=1:2 の IL における薬物の可溶化のスクリーニング

Table 1 に TA と MGM のモル比 1:2 で作製した IL に様々な薬物の可溶化を試みたときのスクリーニングの結果を示す。薬物の可溶化の判断は目視と、PXRD 測定から、薬物由来の結晶が確認することにより行った。可溶化は硝酸イソソルピド、アテノロール、ミノキシジルを 1 mg 加えたものについて確認できた。また、log P が 2.58 から 4.19 の範囲にあるジソピラミド、フルルビプロフェン、カルベジロールを 1 mg, 5 mg および 10 mg をそれぞれ加えたものでも可溶化が確認された。これら 3 種の薬物はカルボキシ基またはアミノ基をもち、比較的分子量が大きいために IL の構成物質である酸の TA あるいは塩基の MGM と IL を形成して IL として安定していると考えられた。一方、エテンザミド、カルバマゼピンではいずれの量においても可溶化できず、結晶が析出した。前者では pKa が高く、IL の酸である TA と反応しており、後者の薬物は分子同士で二量体を形成して 22), 結晶が析出したと推察された。

3-2 TA:MGM=1:2 の IL を用いた FLU の皮膚透過性向上

Figure 2 に FLU を含有した IL のヘアレスマウス皮膚透過性試験の結果を示す。FLU を 1% 含有した IL のときの透過速度 (Flux) は $3.99 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ となり、対照として白色ワセリンに同量の FLU を溶解したときよりも 1.6 倍向上した。白色ワセリンは皮膚に対する作用がないために、薬物透過促進効果は認められないことから、IL を用いたときの FLU の皮膚透過性向上は IL が皮膚に何らかの作用するためと考えられた。

3-3 TA:MGM=1:2 の IL がヘアレスマウス角質に与える影響

一般的に、経皮吸収促進剤は、角質層内の細胞細胞間脂質に作用することによって、その秩序を乱したために、薬物が通りやすくなり、皮膚透過性が向上すると言われている。その脂質構造の乱雑さが増すと、角質の FTIR スペクトルにおいて、2920 および 2850 cm^{-1} 付近の脂質アルキル鎖由来のピークがシフトすることが知られている 21)。また、角質のタンパクの立体構造が変化することによっても、経皮吸収促進効果を示すことも同様に報告されており、これはこの 1640 および 1540 cm^{-1} 付近のピークシフトが指標となることから 22)、これら 4 本のピークシフトに対して変化を与える化合物は経皮吸収促進効果をもつと考えられる。そこで本研究で作製した IL をヘアレスマウスの皮膚に塗布した際の FTIR 測定を行うことにより、IL の角質に対する作用について検討を行った。

その結果、角質脂質中のアルキル基に由来する 2920 cm^{-1} 、2850 cm^{-1} のピークは IL 処理後も変化は見られなかった。したがって、今回用いた IL では角質間に存在する脂質には影響を与えないと考えられた。一方、角質の構成タンパク質に由来する 1640 cm^{-1} (Amide I)、1543 cm^{-1} (Amide II) 付近では IL 処理において 4 から 5 cm^{-1} 程度ピークシフトが見られたことから、角質構成タンパク質の立体構造が変化したと考えられる。したがって、今回用いた IL では角質細胞間脂質ではなく、角質のタンパクの立体構造変化によって、薬物の皮膚透過促進を示していることが示唆された。

4. まとめ

TA と MGM からなる IL は、幅広い物性値を持つ薬物の可溶化溶媒として利用することが可能であると考えられた。また、そのうち OTC 外用剤として汎用されている FLU を含有した IL について皮膚透過性試験を行ったところ、FLU の透過促進効果を示したことから、TA と MGM からなる IL は吸収促進剤の機能を持つことが分かった。この吸収促進作用について、ヘアレスマウスの角質に対する影響を ATR-FTIR を用いて検討したところ、角質細胞間脂質に作用するのではなく、角質構成タンパク質の立体構造を誘導することが分かった。この構造変化により、薬物の皮膚透過を促すことが示唆された。このように、TA と MGM からなる IL が幅広い物性値をもつ薬物の可溶化溶媒となりうることが分かった。また、IL 自体が粘性をもちゲル状であること、さらには薬物の経皮吸収促進効果を示すことから、本研究で得られた IL は、新規な半固形製剤の基剤として利用でき、OTC 製剤を含む新たな外用剤の開発を促進されることが考えられる。

5. 調査研究発表

1. 新規可溶化剤および半固形製剤への応用を企図した医薬品添加剤からなるイオン液体の開発, 古石誉之, 田口沙良, 郡司美穂子, 福澤薫, 米持悦生, 第 34 回日本 DDS 学会学術集会 (ポスター発表)
2. 薬物の可溶化および経皮吸収性に与える医薬品添加剤からなるイオン液体の影響, 田口沙良, 古角志保, 古石誉之, 福澤薫, 米持悦生, 第 62 回日本薬学会関東支部大会 (口頭発表)
3. イオン液体の錠剤結合剤としての応用検討, 角田陽祐, 古石誉之, 福澤薫, Jittima Chatchawalsaisin, 米持悦生, 日本薬学会第 139 年会 (口頭発表)
4. 酒石酸とメグルミンからなるイオン液体が一硝酸イソソルビドの経皮吸収性に与える影響, 田口沙良, 古角志保, 古石誉之, 福澤薫, 米持悦生, 日本薬学会第 139 年会 (口頭発表)

6. 引用文献


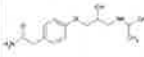





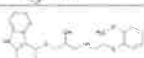
- 1) G. Yu, D. Zhao, L. Wen, S. Yang, X. Chen : Viscosity of ionic liquids: Database, observation, and quantitative structure-property relationship analysis, *AIChE Journal*, 58, No. 9, 2885 (2012).
- 2) 大野弘幸 : イオン液体特集号 : 現代化学 432, 3月号 (2007).
- 3) P. Bonhote, A-P. Dias, M. Armand, N. Papageorgiou, K. Kayanasundaram, M. Gratzel : Hydrophobic, highly conductive ambient-temperature molten salts, *Inorg. Chem.*, 35,

1168 (1996).

- 4) J. H. Davis Jr., K. J. Forrester, T. Merrigan : Novel organic ionic liquids (OILs) incorporating cations derived from the antifungal drug miconazole, *Tetrahedron Lett.*, 39, 8955 (1998).
- 5) D. R. MacFarlane, P. Meakin, J. Sun, N. Amini, M. Forsyth : Pyrrolidinium Imides: A new family of molten salts and conductive plastic crystal phases, *J. Phys. Chem. B*, 103, 4164 (1999).
- 6) D. R. MacFarlane, J. Huang, M. Forsyth : Lithium-doped plastic crystal electrolytes exhibiting fast ion conduction for secondary batteries, *Nature*, 402, 792 (1999).
- 7) H. Matsumoto, M. Yanagida, K. Tanimoto, M. Nomura, Y. Kitagawa, Y. Miyazaki : Highly conductive room temperature molten salts based on small trimethylalkylammonium cations and bis(trifluoromethylsulfonyl)imide, *Chem. Lett.*, 29 (8), 922 (2000).
- 8) H. Matsumoto, T. Matsuda, Y. Miyazaki : Room temperature molten salts based on trialkylsulfonium cations and bis(trifluoromethylsulfonyl)imide, *Chem. Lett.*, 29 (12), 1430 (2000).
- 9) H. Matsumoto, T. Matsuda, Y. Miyazaki : Room temperature molten salts based on tetraalkylammonium cations and bis(trifluoromethylsulfonyl)imide, *Chem. Lett.*, 30 (2), 182 (2001).
- 10) A. S. Larsen, J. D. Holbrey, F. S. Tham, C. A. Reed : Designing ionic liquids : Imidazolium melts with inert carborane anions, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 7264 (2000).
- 11) H. Ohno, M. Yoshizawa : 電解質としてのイオン性液体の進化, *Electrochemistry*, 70, 136 (2002).
- 12) J. S. Wilkes, M. J. Zaworotko : Air and water stable 1-ethyl-3-methylimidazolium based ionic liquids, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 13, 965 (1992).
- 13) H. Ohno : *Electrochemical aspects of ionic liquids*, 2nd Edition, Wiley (2011).
- 14) D. Monti, E. Egiziano, S. Burgalassi, P. Chetoni, C. Chiappe, A. Sanzone, S. Tampucci : Ionic liquids as potential enhancers for transdermal drug delivery, *Int. J. Pharm.*, 516, 45 (2017).
- 15) M. Zakrewsky, K. S. Lovejoy, T. L. Kernd, T. E. Miller, V. Leb, A. Nagyd, A. M. Goumasd, R. S. Iyer, R. E. D. Sestoe, A. T. Koppisch, D. T. Foxd, Samir Mitragotri : Ionic liquids as a class of materials for transdermal delivery and pathogen neutralization, *PNAS*, 111, 13313 (2014).
- 16) K. Fukumoto, M. Yoshizawa, H. Ohno : Room temperature ionic liquids from 20 natural amino acids, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 2398 (2005)
- 17) R. P. Swatloski, S. K. Spear, J. D. Holbrey, R. D. Rogers : Dissolution of cellulose with

- ionic liquids, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 4974 (2002).
- 18) Sigma-Aldrich, *Aldrich ChemFiles*, 6, No.9 (2006).
 - 19) W. L. Hough, M. Smiglak, H. Rodríguez, R. P. Swatloski, S. K. Spear, D. T. Daly, J. Pernak, J. E. Grisel, R. D. Carliss, M. D. Soutullo, J. H. Davis, Jr., R. D. Rogers : The third evolution of ionic liquids: active pharmaceutical ingredients, *New J. Chem.*, 31, 1429 (2007).
 - 20) M. Moniruzzaman, Y. Tahara, M. Tamura, N. Kamiya, M. Goto : Ionic liquid-assisted transdermal delivery of sparingly soluble drug, *Chem. Commun.*, 46, 1452 (2010).
 - 21) Kim Y. -C., Park J. -H., Ludovice P. J., Prausnitz M. R., Synergistic enhancement of skin permeability by N-lauroylsarcosine and ethanol, *Int. J. Pharm.*, 352, 129-138 (2008).
 - 22) Torii H., Tasumi M., Theoretical analyses of the amide I infrared bands of globular proteins, in *Infrared spectroscopy of biomolecules*, eds. Mantsch H. H., Chapman D., Wiley-Liss., New York, 1-18 (1996).

Table 1 Dissolution screening of the drugs on the market into the IL solution

Drug	Structure	logP	pKa	Mw (g/mol)	Drug content (w/w%)		
					1	5	10
Isosorbide mononitrate		-0.150	—	191	○	×	×
Atenolol		0.160	9.60	266	○	×	×
Ethenzamide		1.02	13.7	165	×	×	×
Minoxidil		1.24	4.61	209	○	×	×
Carbamazepine		2.45	7.00	236	×	×	×
Disopyramide		2.58	8.36	339	○	○	○
Flurbiprofen		4.16	3.91	244	○	○	○
Carvedilol		4.19	7.80	406	○	○	○

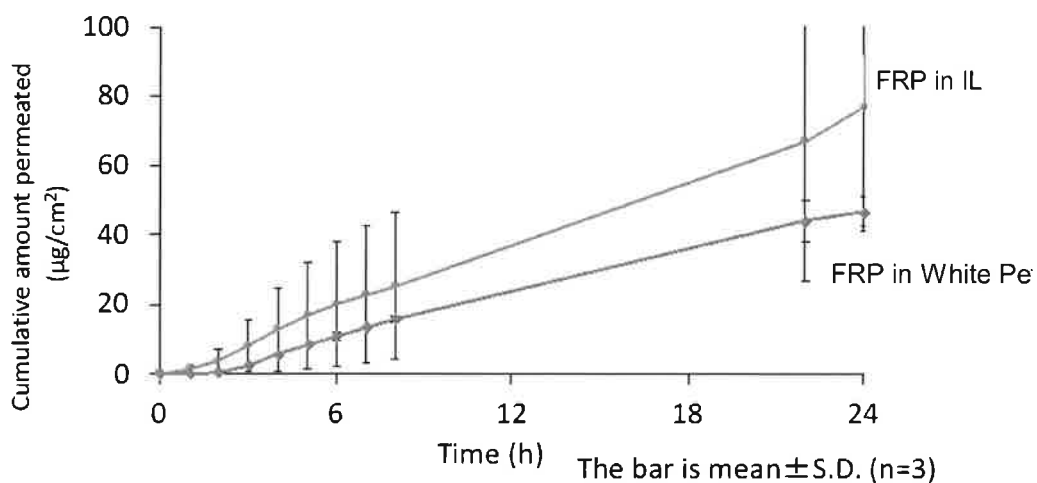


Fig. 1 Skin permeation profiles of FLU from IL solution and white petrolatum

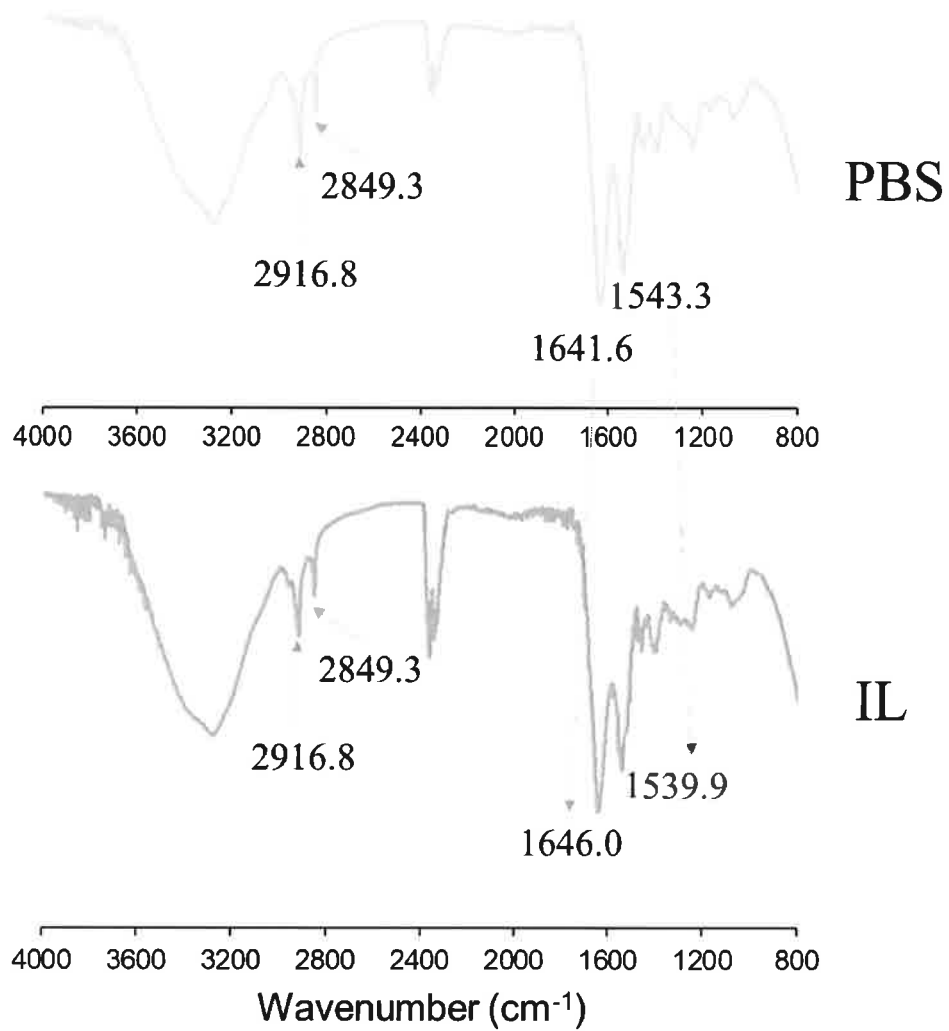


Fig. 2 ATR-FTIR spectrum of stratum corneum of hairless mouse skin after treating of IL and PBS