

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：32676

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870795

研究課題名(和文)薬物間相互作用によるイオン液体型分子複合体の物理化学的特性および皮膚透過性の検討

研究課題名(英文) Study of the physicochemical properties and percutaneous absorption of ionic liquid molecular complex by drug-drug interaction

研究代表者

古石 誉之 (Furuishi, Takayuki)

星薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：90385980

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：塩でありながら室温で液体である「イオン液体」化を、難溶性薬物であるフルルビプロフェン(FLU)をリドカイン(LDC)の分子複合体形成により試みた。その結果、両者の加熱混融物は室温でゲル状の物質となり、各種分光法や固体NMRの検討により、分子複合体を形成していることが分かった。また、25℃でのFLUの溶解度は単味と比較して約150倍増大した。さらに、この複合体を含有したゲル製剤を用いてヘアレスマウスの皮膚透過性を行ったところ、FLUは単味と比較してFluxは約2.5倍向上した。以上より、薬物間で形成されるイオン液体形成は、その物理化学的特性及び生体膜透過性を向上させる新たな可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Recently, amorphous drug formulations that exploit drug-drug interactions, especially ionic liquids, have been intensively studied. The aim of the present study is to develop a transdermal system containing an amorphous mixture of the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) flurbiprofen (FLU) and lidocaine (LDC) for alleviating the pain of postherpetic neuralgia. The flux value of FLU from the FLU/LDC complex gel was 2.5 times greater than from the gel containing FLU alone. In water, the solubility of FLU from the FLU/LDC complex was much higher than that from FLU alone; therefore, increasing the solubility of FLU by adding LDC enhances the skin permeation of FLU. This work demonstrated an effective method for enhancing the skin permeation of NSAIDs such as FLU by adding LDC to the formulation. This may prove useful for developing new bioactive materials or reducing the pain of postherpetic neuralgia.

研究分野：物理化学，製剤学，薬物送達学

キーワード：イオン液体 分子複合体 経皮吸収 物理化学的特性 溶解性 相互作用

1. 研究開始当初の背景

近年開発される医薬品候補化合物は分子の疎水性が高くなる傾向にあり、難水溶性化合物のまま開発を進めた場合、優れた薬効があるにもかかわらず医薬品として使用できない、もしくはその剤形は限られる傾向にある。これら、溶解性に問題がある化合物の特性改善を目的に、共結晶 (cocrystal) に代表される、複数の分子から成る分子複合体の結晶を構成し、より高度な機能の発現を図る試みが行われている。しかし、cocrystal はあくまで結晶状態としての生成が目的であるために、その溶解性が期待されるほど改善されないといった欠点もある。一方、同じ分子複合体でありながら、非晶質 (アモルファス) 状態で存在できるイオン液体が近年注目されている。

2. 研究の目的

本申請課題では、医薬品同士の複合体によってイオン液体化することによって、難溶性薬物の溶解性改善および皮膚透過性を向上させることを目的とした。薬物として、非ステロイド性鎮痛剤で難溶性のフルルピロフェン (FLU) と局所麻酔薬であるリドカイン (LDC) との組み合わせによる、新規非晶質分子複合体の形成に取り組み、新たに作製した複合体の物理化学的特性について検討を行った。さらには FLU および LDC が鎮痛・消炎を目的とした外用剤として用いられる医薬品であるために、得られた複合体のヘアレスマウス皮膚透過性についても検討を行った。

3. 研究の方法

FLU と LDC をモル比 1:1 とした物理的混合物 (PM) をエタノール中で加熱混融し、その後、エタノールを留去することにより、複合体 (Complex) を得た。Complex 中の FLU および LDC の水に対する溶解度は、25 および 32 の温度条件化におけるフラスコ振とう法を用いて算出した。Complex 中の分子間相互作用の評価は、全反射型-FTIR (ATR-FTIR)、示差走査熱量 (DSC) および ^{13}C -固体 NMR 測定を用いて行った。皮膚透過性試験は、モデル皮膚としてヘアレスマウス皮膚を用いた。皮膚を Franz 型拡散セルに装着し、それぞれの薬物濃度を 1% とした 2% ヒプロメロース (HPMC) ゲルおよび白色ワセリン製剤を皮膚上に塗布したのち、皮膚を透過した薬物量を HPLC で見積もった。

4. 研究成果

4.1. FLU/LDC complex の物理化学的特性

25 における FLU の Complex における溶解度は約 11.4 mg/mL となり、単味と比較して約 150 倍増大した。一方、LDC については単味と比較してほとんど変化は認められなかった。また、32 では FLU の Complex にお

ける溶解度は約 10.0 mg/mL となり、25 同様、単味と比較して約 150 倍増大した。しかし、LDC の溶解度は 11.5 mg/mL となり、25 とは異なり、単味と比較して約 2 倍増大した。この温度における溶解度の差についてはまだ不明な点があるため、今後は温度を変えた際の溶解度の変化についても詳細に検討する予定である。

ATR-FTIR 測定の結果から、複合体では FLU 単味に認められたカルボキシ基由来の 1695 cm^{-1} のピークが、LDC 単味および PM で認められたアミド由来の 1661 および 1663 cm^{-1} のピークが消失した。また、FLU および LDC 単味ならびに PM とは異なる、新たなピークが 1686 cm^{-1} に出現した。

次に、-100 から 130 の温度範囲で DSC 測定を行った結果、FLU 単味では約 115、LDC では約 68 に融点を確認された。また、PM では約 38 に共融点と考えられる吸熱ピークが認められた。一方、複合体では約 -18 にベースラインの変化が認められた。

さらに、 ^{13}C -固体 NMR 測定を行った結果、複合体では 11.0 ppm に FLU、LDC 単味では認められなかったピークが新たに出現した。また、FLU のカルボキシ基を形成する 9 位の炭素由来のピークが単味では 184 ppm 付近に観察されたのに対し、複合体では 178 ppm に観察され、高磁場シフトしていることが確認された。また、FLU および LDC 単味において 110 から 140 ppm 付近に認められる芳香環部由来のピークは、複合体ではブロード化していることが分かった。

以上の測定結果より、FLU と LDC はエタノールと加熱混融することにより分子間相互作用を生じ、その結果、室温でゲル状の分子複合体を形成することが示唆された。また、この複合体が非晶質状態であるために、難溶性薬物である FLU の溶解性は向上すると推察された。

4.2. ヘアレスマウス皮膚透過性

基剤として 2% HPMC ゲルを用いたとき、FLU 単味の Flux が $8.0\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ であったのに対し、Complex からの FLU の Flux は $30.1\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ と約 3.8 倍増大した。一方、Complex からの LDC の Flux は $18.4\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ と単味と比較して約 1/2 となった。これより、FLU の皮膚透過性は LDC を併用することにより向上することが分かった。また、白色ワセリンを用いた場合では、2% HPMC ゲルを用いたとき同様、Complex からの FLU の Flux は $4.2\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ と単味と比較して約 2 倍に、また、LDC の場合も Complex のときの Flux は $2.5\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ となり、単味の $4.6\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ と比較して約 50% 程度低下した。Complex を用いたとき FLU の Flux が単味とよりも増加した原因として、LDC と相互作用することにより FLU の溶解性が増加したためと推察された。一方、Complex からの LDC の透過性が単味と比較して低下した理由は現在のところ不明

であるが、もともと皮膚透過性の高い LDC が FLU と Complex となることで FLU の透過を促進することにより、LDC 自身の透過性が低下するのではないかと考えられた。また、HPMC ゲルを用いたときの薬物透過性が白色ワセリンより高い理由として、HPMC ゲルよりも白色ワセリンでは両薬物が基剤への溶解性が良好なために、皮膚への分配が減少したためと推察された。

以上、本課題により、難溶性薬物をイオン液体化することにより、溶解性および皮膚尾透過性を改善できることを明らかとした。本手法は、今後の難溶性化合物の物性改善および生体膜透過性の向上に活用できると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

1. Effect of γ -cyclodextrin as a lyoprotectant for freeze-dried actinidin, Takayuki Furuishi, Toshiro Ishigami, Tomohiro Endo, Hiromasa Nagase, Masaki Okada, Ichiro Nishiyama, Ayako Jo, Keiji Terao, Haruhisa Ueda, *Pharmazie*, 70, 296-299 (2015), 査読有, DOI:10.1691/ph.2015.4145
2. Solid-state characterization of sertraline base- β -cyclodextrin inclusion complex, Noriko Ogawa, Takuro Hashimoto, Takayuki Furuishi, Hiromasa Nagase, Tomohiro Endo, Hiromitsu Yamamoto, Yoshiaki Kawashima, Haruhisa Ueda, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 107, 265-272 (2015), 査読有, DOI: 10.1016/j.jpba.2014.12.036
3. Crystal structure of epalrestat methanol solvate, Ryota Igarashi, Hiromasa Nagase, Takayuki Furuishi, Tomohiro Endo, Kazuo Tomono, Haruhisa Ueda, *X-ray struct. anal. online*, 31, 1-2 (2015), 査読有り, DOI: 10.2116/xraystruct.31.1
4. Effect of terpenes on the skin permeation of lomerizine dihydrochloride, Takayuki Furuishi, Yukiko Kato, Toshiro Fukami, Tomohiro Endo, Hiromasa Nagase, Haruhisa Ueda, Kazuo Tomono, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 16, 551-563 (2013), 査読有, <http://ejournals.library.ualberta.ca/index.php/JPPS/article/view/18995/15771>
5. Blood-brain barrier transport of an essential amino acid after cerebral ischemia reperfusion injury, Toyofumi Suzuki, Yumiko Miyazaki, Aya Ohmuro, Masayuki Watanabe, Takayuki Furuishi, Toshiro Fukami, Kazuo Tomono, *Acta Neurochir. Suppl.*, 118, 297-302 (2013), 査読有

6. Quetiapine free base complexed with cyclodextrins to improve solubility for parenteral use, Noriko Ogawa, Mayumi Kaga, Tomohiro Endo, Hiromasa Nagase, Takayuki Furuishi, Hiromitsu Yamamoto, H. Kawashima, Haruhisa Ueda, *Chem. Pharm. Bull.*, 61, 809-815 (2013), 査読, DOI:10.1248/cpb.c13-00157

[学会発表](計 6 件)

1. フルルビプロフェンとリドカインからなる非晶質分子複合体の相互作用, 古石誉之¹, 上口憲陽², 佐藤秀紀², 遠藤朋宏¹, 長瀬弘昌¹, 伴野和夫³, 上田晴久⁴(¹星薬大,²日産アーク,³日本大薬,⁴日本薬大), 日本薬学会第135年会, 2015年3月25-28日, 神戸サンボ ホール(兵庫県・神戸市)
2. Transdermal Delivery of a Non-crystalline Mixture between Flurbiprofen and Lidocaine, T. Furuishi¹, T. Endo¹, H. Nagase¹, K. Tomono², H. Ueda², ¹Hoshi University, ²Nihon University 2014 AAPS Annual Meetings and Expositions 2014年11月2-6日, San Diego, CA, (USA)
3. フルルビプロフェンとリドカインとの非晶質混合物の物理化学的特性, 中村健悟¹, 古石誉之¹, 長沢雄太郎¹, 島村順平¹, 遠藤朋宏¹, 長瀬弘昌¹, 伴野和夫², 上田晴久³, (¹星薬科大,²日本大学薬学部,³日本薬科大学), 第58回日本薬学会関東支部大会, 2014年10月4日, 昭和薬科大学(東京・町田市)
4. スルフォブチル- β -シクロデキストリン類とアルギン酸プロピレングリコールの併用がクロナジンの溶解性に与える影響, 古石誉之¹, 関野晃平¹, 遠藤朋宏¹, 長瀬弘昌¹, 伴野和夫², 上田晴久³, (¹星薬科大,²日本大学薬学部,³日本薬科大学), 第31回シクロデキストリンシンポジウム, 2014年9月11-12日, 島根県民会館(島根県・松江市)
5. フルルビプロフェン/リドカイン非晶質混合物の皮膚透過性の検討, 古石誉之¹, 金田和寛¹, 川村僚一朗¹, 中込貴也¹, 遠藤朋宏¹, 長瀬弘昌¹, 伴野和夫², 上田晴久¹(¹星薬科大学,²日本大学薬学部), 第30回日本DDS学会学術集会, 2014年7月30-31日, 慶應義塾大学薬学部(東京都・港区)
6. Physicochemical properties of sertraline base- β -cyclodextrin complex in aqueous solution and solid state, Furuishi, T.¹, Ogawa, N², Hashimoto, T², Endo, T², Nagase, H², Yamamoto, H², Kawashima, Y², Ueda, H².(¹Hoshi Uni., ²Aichi Gakuin Univ.), The 5th Asian Arden Conference, 2013年8月5-6日, Nogyo, (Japan)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

Facebook ページ：

「星薬科大学 薬品物理化学教室」
<https://ja-jp.facebook.com/pages/%E8%96%AC%E5%93%81%E7%89%A9%E7%90%86%E5%8C%96%E5%AD%A6%E6%95%99%E5%AE%A4%E6%98%9F%E8%96%AC%E7%A7%91%E5%A4%A7%E5%AD%A6/1418372081736719>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古石 誉之 (FURUISHI TAKAYUKI)
星薬科大学・薬学部・助教
研究者番号：90385980

(2) 研究分担者

なし

研究者番号：

(3) 連携研究者

なし

研究者番号：