

論文内容要旨

イオン性両親媒性物質による
薬物の皮膚透過性の促進に関する研究

指導教員：櫛木 修 教授
(基礎生命科学部門 生理化学)

久保田 耕司

全身作用を目的とした薬物の経皮投与は低侵襲が低く安全性が高い優れた投与方法である。吸収が緩やかで長時間持続する徐放性を示し慢性疾患や発作予防に効果的である。血流に直接吸収され肝初回通過効果を受けないことからバイオアベイラビリティが高いとされ、高生理活性物質の投与ルートとして期待されている。しかし、皮膚組織のバリア機能に阻まれ薬物の経皮吸収性は低く、適用される薬剤は少ない。

皮膚のバリア機能は角層で発揮され、角層バリアと呼ばれる。角層バリアは、角質細胞を構成するケラチンによる物理的バリアと、角質細胞間を満たすセラミドやコレステロールを主成分とする細胞間脂質によって機能する。角質層は極めて疎水性が高いため親水性分子は角質細胞間隙を浸透できず、分子量 500 までの親油性物質しか経皮吸収に適さないという経験則がある。これらのバリア機能は、外部からの異物の侵入を阻むだけでなく、体内からの水分の蒸散を防ぐ機能があり、必要以上に低下させることは好ましくない。

イオン液体は「常温で液体の塩」と定義される物質で、多くは有機物の塩で両親媒性である。両親媒性物質はドラッグキャリアを形成するものがあり、一部のイオン液体は薬物の皮膚透過性を促進するという報告がある。しかしイオン性両親媒性物質による薬物の皮膚透過性亢進のメカニズムは未解明な点が多く、その解明と広く経皮吸収全般に適用できる一般則が望まれる。

本研究では、(株)メドレックスの ILTS®技術に基づく生体親和性の高いイオン液体を用いてイオン性両親媒性物質による薬物の皮膚透過性の促進の検討を行った。イオン液体には、酸としてオクタン酸 (OA)、イソステアリン酸 (ISA)、塩基としてジエタノールアミン (DEA)、トリエタノールアミン (TEA)、ジイソプロパノールアミン (DIPA)、トリエタノールアミン (TIPA) を用いた。これらを混合して中和させた生成物の赤外吸収スペクトル解析の結果、水をほとんど含まない液体の塩であることが確認され、イオン液体であることが確かめられた。

調製したイオン液体は、陰イオン界面活性剤 SDS と異なり、皮膚組織に形態的な障害を生じなかった。イオン液体に溶解した蛍光物質を適用した皮膚では、皮膚組織に障害なく真皮組織側に蛍光物質が浸透していた。

イオン液体に薬物を溶解し基剤溶媒に添加したモデル製剤を用いて *in vitro* 皮膚透過測定実験によって検討を行った結果、イオン液体モデル製剤は非イオン性のヒドロトローブである Azone モデル製剤と異なり、親水性低分子モデル薬物 (フェノールレッド) に対し疎水性の高い基剤溶媒との組み合わせで薬物の皮膚透過を著しく亢進し、疎水性低分子モデル薬物 (ツロブテロール) の皮膚透過を抑制した。これらのことから、イオン液体が薬物の皮膚透過性を促進するのは親水性物質に限定的であり、界面活性剤や非イオン性可溶化剤とは異なるメカニズムであることが示唆された。

イオン液体の中和率を変えて検討した結果、OA/TIPA イオン液体で酸過剰の非中和で薬物の皮膚透過性が著しく促進された。赤外吸収スペクトル解析の結果、酸と塩基を等量混合した中和生成物でも塩とともにカルボン酸とアミンが残存していた。酸と塩基の配合比率が異なる OA/TIPA でのカルボキシル基の含量は配合比率と直線的相関せず、酸過剰配合で存在状態が変化していることが示された。さらに、酸過剰配合時にカルボキシル基の赤外吸収バンドが低波数

側にシフトしたことから、水素結合の形成が示唆された。これらのことから、イオン液体分子は疎水性基剤溶媒中で親水性薬物と逆ミセル様のドラッグキャリア分子複合体を形成することが示された。イオン液体を形成する酸とアミンは非水系で形成されるブレンステッド塩と平衡状態にあり、遊離の脂肪酸は分子複合体と水素結合を介して相互作用することにより、ドラッグキャリア分子複合体が周囲の疎水環境に応じて疎水性を変化できる柔軟性に寄与することによって親水性薬物の皮膚透過性を促進していると考えられた。イオン液体は疎水性薬物に対して疎水性基剤溶媒中で分子複合体を形成しないか透過に阻害的な分子複合体を形成するため、疎水性薬物の皮膚透過性を阻害すると考えられた。また、ISA/TIPA は分子の形状その他の物理化学的性質により分子複合体を形成できず、親水性薬物の皮膚透過性の促進に寄与しないと考えられた。

本研究では、非水系イオン性両親媒性物質であるイオン液体による薬物の皮膚透過性の促進について、親水性薬物に対して有効であるメカニズムを示した。イオン液体による薬物の皮膚透過性の促進は、イオン液体を構成する脂肪酸あるいはアミンの種類および基剤溶媒の親媒性によって制御が可能であり、経皮吸収製剤や化粧品の開発に有用な知見を得た。