

D115 Ionic liquid-in-oil (IL/O)を用いた経皮薬物送達システムの開発

(九大院工)○(学)田村充希*・(学)田原義朗・(正) Moniruzzaman Muhammad

(九大院工) (正)神谷典穂・(正)後藤雅宏

【緒言】

経皮薬物送達システム (TDDS) は皮膚を介して治療薬を持続的に送達する投与方法である。この TDDS は従来の投与方法である経口投与方法と比較しても肝臓の初回通過を回避することが出来る、消化管への副作用が低減できるなど、様々な利点を有している。これまで TDDS の発展によっていくつかの薬物の皮膚通過を達成してきたが、難溶性薬物などの薬物を送達するには未だ達していない。難溶性薬物とは水や有機溶媒などほとんどの溶媒に溶解しないために適切な処方困難な薬物である。そこで本研究ではイオン液体 (IL) に注目した。IL とは、有機カチオンと無機有機アニオンの組み合わせで形成される熔融塩である。IL はイオンの種類を変えることで IL の物性を自由に変えることが出来るため、適切な分子設計により、セルロースや合成高分子を溶解するものも得ることが出来る。そこで本研究では、難溶性薬物のモデル薬物としてアシクロビル (ACV) を用い、IL による ACV の可溶化に挑戦した。また、IL を用いた ionic liquid-in-oil (IL/O) マイクロエマルジョン技術により、経皮吸収促進効果をもつ Isopropyl Myristate (IPM) 中に ACV を溶解し、ACV の TDDS の構築を検討した (Fig.1)。

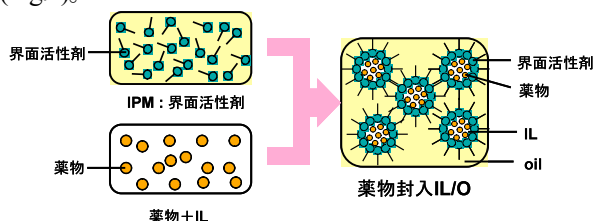


Fig. 1 本研究 TDDS 製剤の概念図

【実験操作】

1. IL/O の調製

ACV を IL ($[\text{C}_{1}\text{mim}][(\text{MeO})_2\text{PO}_2]$) に溶解し (①)、IPM と界面活性剤の混合溶液に①を溶解した (ACV の終濃度は 5 mg/ml)。その後調製した IL/O の粒径を測定した。

2. 経皮吸収実験

縦式フランツセル、Yucatan micro pig (YMP) スキンを用いて経皮吸収実験を行った。レシーバー相に PBS を、ドナー相に IL (①)、0.1M HCl (②)、DMSO (③)、IPM (④)、5 mg/ml の ACV を溶解または分散させた IPM と界面活性剤の混合溶媒 (⑤)、1 で調製した IL/O (Surfactant = 20 wt %:⑥)をそれぞれ用いた。24 時間後に YMP スキンを取り出し、皮膚を通過した ACV、皮膚中の ACV の濃度をそれぞれ高速液体クロマトグラフィーで分析した。

【結果および考察】

1. IL/O の調製

1 で調製した IL/O は Fig. 2 のようになり、均一で安定な製剤が得られた。Fig. 3 に IL/O の DLS 測定の結果を示す。平均粒径は 16.8 nm であった。また、1 において IL の代わりに、IL と同じように ACV を溶解する HCl、NaOH、DMSO を用いてもマイクロエマルジョンは形成されず IPM 中に ACV を溶解することは出来なかった。これにより、ACV を IPM に溶解させるには IL の存在が必要不可欠であることが確認された。



Fig. 2 IL/O の様子

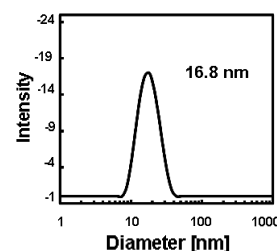


Fig. 3 IL/O の粒径

2. 経皮吸収実験

Fig. 4 から、⑥の IL/O は皮膚浸透性に優れ、唯一皮膚を通過することがわかった。また、① IL、② 0.1M HCl、③ DMSO は ACV を均一に溶解しているにも関わらずほとんど皮膚に浸透していないことが確認できた。Fig. 4 より⑤の IPM と surfactant の混合溶媒は皮膚に浸透していることがわかる。これは IPM と界面活性剤にわずかに溶解した ACV が皮膚に浸透したのではないかと推察される。

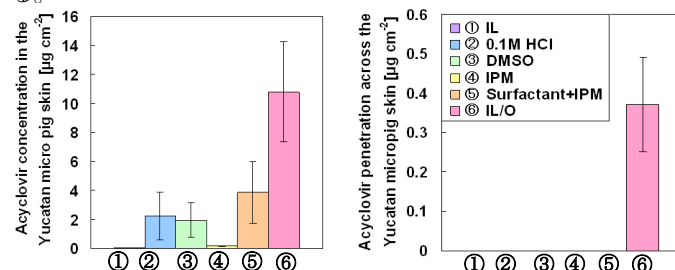


Fig. 4 各溶媒における ACV の経皮吸収

(左：皮膚 右：レシーバー相) (n=3)

【結言】

ACV を溶解する IL を発見し、IL/O の調製に成功した。調製した IL/O は ACV を皮膚へ浸透することが確認出来たため、IL/O が今後、難溶性薬物 ACV の経皮製剤として重要な役割を果たす可能性が示唆された。

〒819-0395 福岡市西区元岡 744 番地

Tel. 092-802-2919 / Fax. 092-802-2810

e-mail: m-tamura@mail.cstm.kyushu-u.ac.jp