

NSAIDs の脳移行性を指向したイオン液体含有経鼻投与製剤の開発

日本大学薬学部 薬剤学研究室

助教 鈴木直人

【背景・目的】

難治性の中枢神経系疾患に罹患する患者の増加に伴い、その治療薬の需要が高まっている。一方で、血液脳関門 (Blood-Brain-Barrier : BBB) により脳への送達が著しく制限される薬物は、十分な治療効果が得られない場合がある。これら薬物を脳へ送達する方法として、鼻から脳への直接経路 (Nose-to-Brain : N2B) の存在が報告される経鼻投与が近年注目されている^{1,2)}。薬物の脳移行性を指向した経鼻投与製剤の設計では、生体防御機構である粘液繊毛クリアランス (Mucociliary clearance : MCC) による鼻腔から消化管への薬物の排泄を防ぐため、増粘作用を有する粘膜付着剤が添加される³⁾。しかしながら、N2B による薬物の脳移行に最も寄与率の高い嗅部に到達する経鼻投与製剤は僅かである。そのため、粘膜付着剤の添加は、製剤の薬物含有率ならびに嗅部に付着する薬物量を減少させるため、脳移行量の低下が懸念される。したがって、高い脳移行性を有する最適な経鼻投与製剤の設計には、粘膜付着剤の添加を最小限に抑えつつ、鼻腔内滞留性を付与する製剤工夫が必須である。

薬物の物理学的特性を改善する製剤学的手段として、原薬形態の改変が挙げられる。なかでも、イオン液体 (IL) はカチオンとアニオンからなる液状の原薬形態であり、IL 化された薬物は高い粘稠性および粘膜透過性促進効果を有することが報告されている⁴⁾。この IL を経鼻投与製剤に適用することにより、粘膜付着剤を添加することなく鼻腔内滞留性を付与できることが期待される。そこで、本研究では、BBB により脳移行性が顕著に制限される非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) を用いて IL を設計し、経鼻投与後の脳移行性を評価することにより、NSAIDs の脳移行性を指向した経鼻投与製剤として IL の有用性を検討した。

【結果・考察】

1. NSAIDs からなる IL のスクリーニング

6種類のNSAIDsとこれまでに細胞障害性の低いことが報告されているアニオン性カウンターイオンであるプロリンエチルエステル (ProOEt)⁵⁾を40°Cに加温しながら各種モル比で混合したところ、4種類のNSAIDsにおいて澄明な液状混合物が認められた。このうち、エトドラク (ETD) と ProOEt をモル比 1:2 で混合することで得られた淡黄色の液体状混合物では、示差走査熱量測定 (DSC) において単一のガラス転移点が認められたことから、混

合物中で 2 成分は均一な相を形成することが示唆された。また、IR スペクトルでは、ETD のカルボキシル基由来ピーク (1750 cm^{-1}) の強度の減弱、ヒドロキシ基由来ピーク (3300 cm^{-1}) の消失および ProOEt のアミノ基に由来するブロードピーク (3450 cm^{-1}) の消失が認められた。さらに、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルでは、 5.3 ppm に新たなブロードピークが出現し、

ETD 単体で認められた 8.6 ppm 付近のシングレットピークが 9.2 ppm 付近にシフトした。これら結果から、液状混合物中において ETD のカルボニル基および ProOEt のアミノ基の間にイオン結合の形成が示唆されたため、液状混合物は IL であることが示唆された。

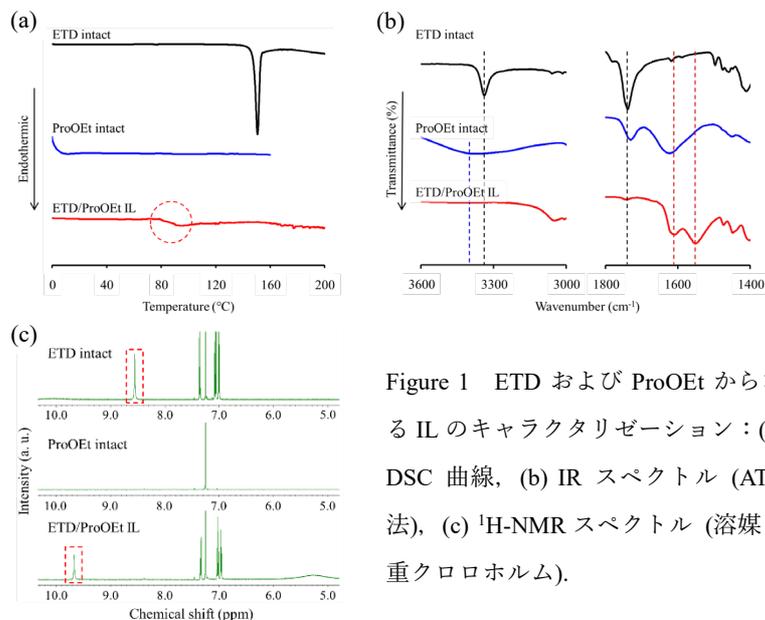


Figure 1 ETD および ProOEt からなる IL のキャラクタリゼーション: (a) DSC 曲線, (b) IR スペクトル (ATR 法), (c) $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (溶媒: 重クロロホルム).

2. ETD を含有する IL の疑似鼻粘液に対する溶解性

ETD などの NSAIDs は、Amidon らの提唱する BCS 分類においてクラス II (低溶解性、高膜透過性) に分類される⁶⁾。そのため、粘膜を介した吸収過程において、粘膜表面における NSAIDs の溶解性は非常に重要である。そこで、ETD 含有 IL の経鼻投与を想定して、鼻粘膜表面を覆う鼻粘液への ETD の溶解性について評価した。その結果、結晶状態の ETD は疑似鼻粘液に最大濃度 $0.4 \pm 0.2\text{ mM}$ で溶解したのに対して、ETD 含有 IL では試験開始後 2 時間までイオン化による ETD の高い溶解状態を示し最大濃度は $194.4 \pm 15.4\text{ mM}$ であった。このことから、IL 化することにより鼻粘液中で局所的な ETD の高濃度相を形成することが示唆された。

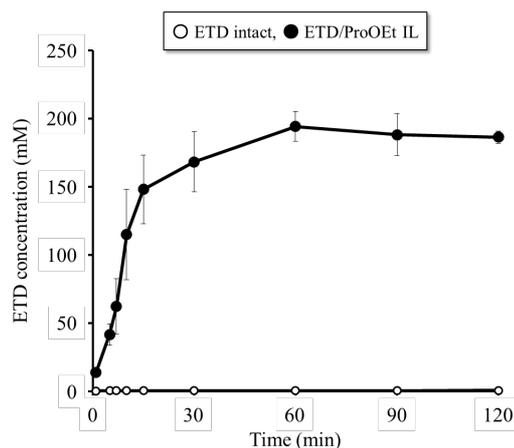


Figure 2 イオン液体化が ETD の疑似鼻粘液への溶解性に及ぼす影響. Mean \pm S.D. (n=3).

3. ETD 含有 IL の経鼻投与後における ETD の脳移行性ならびに鼻腔内滞留性

IL 化が ETD の脳移行性ならびに鼻腔内滞留性に及ぼす影響を明らかにするため、IL 溶液をマウス経鼻投与後、各部位における ETD 量を経時的に測定した。その結果、ETD を溶解した ETD 溶液と比較して、脳では約 7 倍、鼻腔表面では約 2 倍に増加した。また、経鼻投与した ETD 溶液および

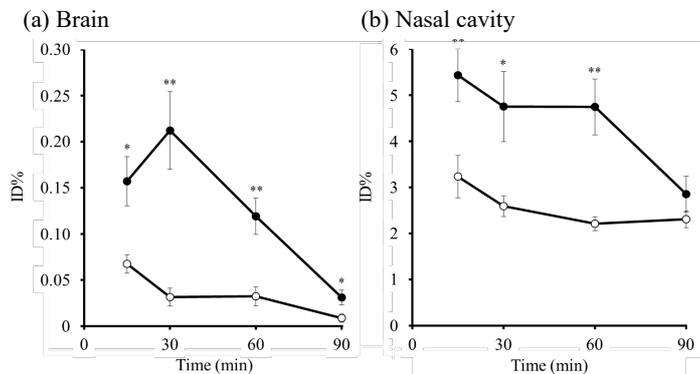


Figure 3 ETD 溶液 (○)ならびに IL 溶液 (●)のマウス経鼻投与後における脳 (a)ならびに鼻腔表面 (b)における ETD 量. (Mean ± S.E. (n=10), * p <0.05, ** p <0.01: Student's t -test)

IL 溶液の室温における粘度は、それぞれ 10.7 mPa · s、22.0 mPa · s であった。これらのことから、ETD の IL 化は鼻腔表面における ETD の高濃度相を形成すること、ならびに投与液の増粘による ETD の鼻腔内滞留性を向上することにより、経鼻投与後の ETD の脳移行量を向上することが示唆された。

4. IL 化した ETD が脳内におけるプロスタグランジン E₂ の発現に及ぼす影響

IL 化で脳移行量が増加した ETD による抗炎症効果を評価するため、リポポリサッカライドで誘発した脳内炎症反応のうちプロスタグランジン E₂ (PGE₂) の発現に及ぼす影響を評価した。脳内における PGE₂ 発現量は未治療群で最も高く、ETD 溶液投与群では低下したものの未治療群と有意な差は認められなかった。これに対して、IL 溶液投与群では PGE₂ 発現量の有意な低下が認められた。以上より、経鼻投与した ETD は脳内の PGE₂ の発現量を抑制し、その抑制効果は ETD の IL 化により向上することが示唆された。したがって、IL 化した ETD を経鼻投与することにより、脳内における高い炎症効果を示すことが期待された。

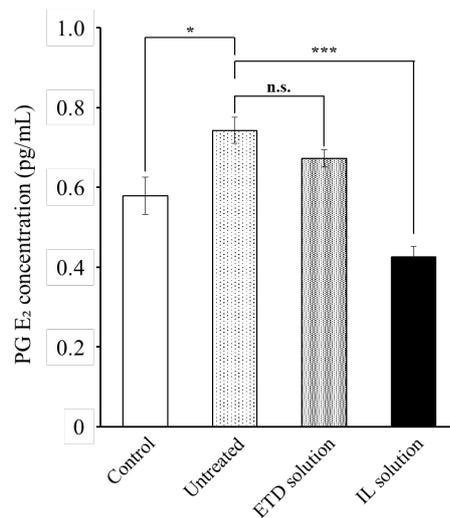


Figure 4 経鼻投与した ETD による PGE₂ の抑制効果. (Mean ± S.E. (n=5), * p <0.05, ** p <0.01: Dunnett)

【結論】

本検討では、BBBにより脳への移行が制限されるETDをIL化することにより、ETDの脳移行性が向上することを明らかにした。これは、ETDのIL化による鼻粘液中におけるETD高濃度相の形成ならびに投与液の鼻腔表面における経鼻投与製剤の鼻腔内滞留性の向上によるものと考えられた。また、IL溶液の経鼻投与により、ETD溶液と比較して、炎症時の脳内プロスタグランジンE₂の発現量を有意に抑制したことから、脳内においてより高い抗炎症効果を示すことが期待された。

以上より、ILの適用は、ETDの脳移行性を指向した経鼻投与製剤の設計において有用な製剤技術であることが示唆された。

【謝辞】

本研究は、令和元年度日本大学薬学部研究奨励助成金の支援により行われた。本支援により、興味深い結果が得られたと同時に、今後の研究の発展につながる機会を頂いたことにより感謝致します。

【参考文献】

- 1) Torne R. G. *et al.*, Quantitative analysis of the olfactory pathway for drug delivery to the brain, *Brain Res.*, **692**, 278-282 (1995).
- 2) Torne R. G. *et al.*, Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration, *Neuroscience*, **127** (2), 481-496 (2004).
- 3) Christina K. *et al.*, Smart materials: *in situ* gel-forming systems for nasal delivery, *Drug Discov. Today*, **21**, 157-166 (2016)
- 4) Egorova S. E. *et al.*, Biological Activity of Ionic Liquids and Their Application in Pharmaceutics and Medicine, *Chem. Rev.*, **117**, 7132-7189 (2017).
- 5) Moshikur R. M. *et al.*, Characterization and cytotoxicity evaluation of biocompatible amino acid esters used to convert salicylic acid into ionic liquids, *Int. J. Pharm.*, **546**, 31-38 (2018).
- 6) Amidon G. L. *et al.*, A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharm. Res.*, **12**, 413-420 (1995).