課題番号	23若23

若手研究者助成金　実績報告書

令和　6年　5月17日

氏　　名：　鈴木　直人
所属・資格：　薬学部・専任講師
実施研究所：　薬学研究所

1　研究課題

和文表記（40字以内）
イオン液体含有製剤の製造工程におけるラマン分光装置を用いた分子状態モニタリング

英文表記
Monitoring of the molecular-state in the manufacturing process of the formulation containing of ionic liquids using Raman spectroscopy

2　研究期間

令和5年度

※令和　年度　～　令和　年度（※特例措置により上記期間を変更している場合記入すること）

3　研究目的

本研究の目的は，分子複合体の一種であり粘稠なイオン液体（IL）を利用して，効率的な鼻から脳への薬物送達（Nose-to-Brain）を達成するにも関わらず，経鼻投与デバイスにより噴霧可能な製剤形態を新たに設計する．また，これら製剤の製造工程におけるILの分子状態についてラマン分光装置を用いてリアルタイムモニタリングすることで，IL 含有製剤の製造方法を効率的に確立することを目的とした．

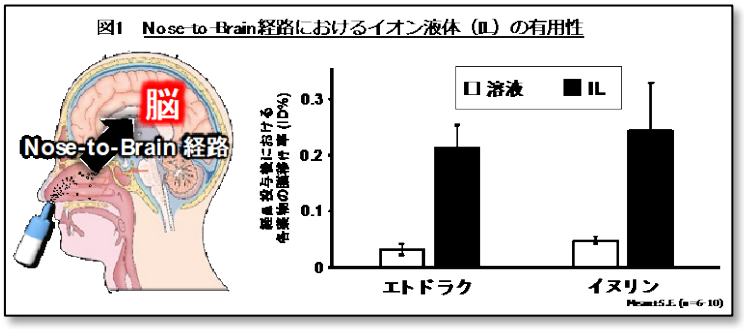
4　研究概要

本研究では，薬物のNose-to-Brainによる薬物の中枢送達に有用なILを，多孔性シリカ（MPS）への封入による粉末化あるいは両親媒性物質として利用することでミセル水溶液とし，経鼻投与デバイスによる噴霧可能な製剤について検討した．その結果，高い吸油量を示すMPSにILを封入することで，経鼻投与デバイスで噴霧可能な粉末製剤の調製が可能となった．また，製造条件を検討により調製した両親媒性ILに水を添加することで，約10 nmのミセルからなる溶液製剤の調製に成功した．ただし，ラマン分光装置によりいずれのILも検出することは困難であった．今後は，本ミセルに薬物を封入し，その噴霧特性を評価することに加えて，封入する薬物をラマン装置でモニタリングすることで，製造法が品質に及ぼす影響を検討する．

課題番号	23 若 23

5　研究結果

我々は，これまでに水溶性中分子であるカチオンとアニオンからなる IL に溶解し経鼻投与した結果，イヌリンの脳移行性を向上させることを明らかにした（図 1）．しかしながら，一般的な経鼻投与では，専用の投与デバイスを利用して鼻腔内に薬物を噴霧する．そのため，粘稠な IL をそのままデバイスにより噴霧することは困難であることから，IL を噴霧に適した形態にして製剤に適用する必要がある．そこで，経鼻投与デバイスにより噴霧可能な IL 含有製剤を設計するため，多孔性シリカに IL を封入した粉末製剤と IL を両親媒性物質として用いた溶液状のミセル製剤の 2 つの製剤について検討した．



Ⅰ．多孔性シリカに IL を封入した粉末製剤に関する製造検討（図 2 a)）

メタセシス反応により調製したコリン－リンゴ酸 IL の赤外スペクトル（IR スペクトル）を測定したところ，1,560 cm^{-1} 付近に IL 特有のピークが認められた．IL と MPS（Sylysia®740（富士シリシア製））を質量比 0.4：1，70℃で 2 時間攪拌混合したところ，IL 特有ピーク面積が低下した．このことから，IL が MPS の細孔中に封入されることが示唆された．なお，IL の質量比 0.4 と 0.6 とした場合に得られた粉末を電子顕微鏡にて観察したところ，IL 質量比 0.6 では得られた粉末のほとんどが凝集したのに対して，質量比 0.4 では凝集が僅かに認められる程度だったことより（図 2 b)），以降の検討は IL の比率を 0.4 として検討した．吸油量の異なる MPS を用いて同じように IL を封入した結果，吸油量と IL 特有ピーク面積の間には負の相関が認められ，MPS の吸油量の増加に伴い細孔内に封入される IL 量が増加することが示唆された（図 2 c)）．また，得られた粉末製剤の安息角は，MPS の種類に関わらず MPS 単体や一般的な賦形剤の乳糖水和物より低値を示した．このことから，IL は MPS に封入することで流動性が付与され，乳

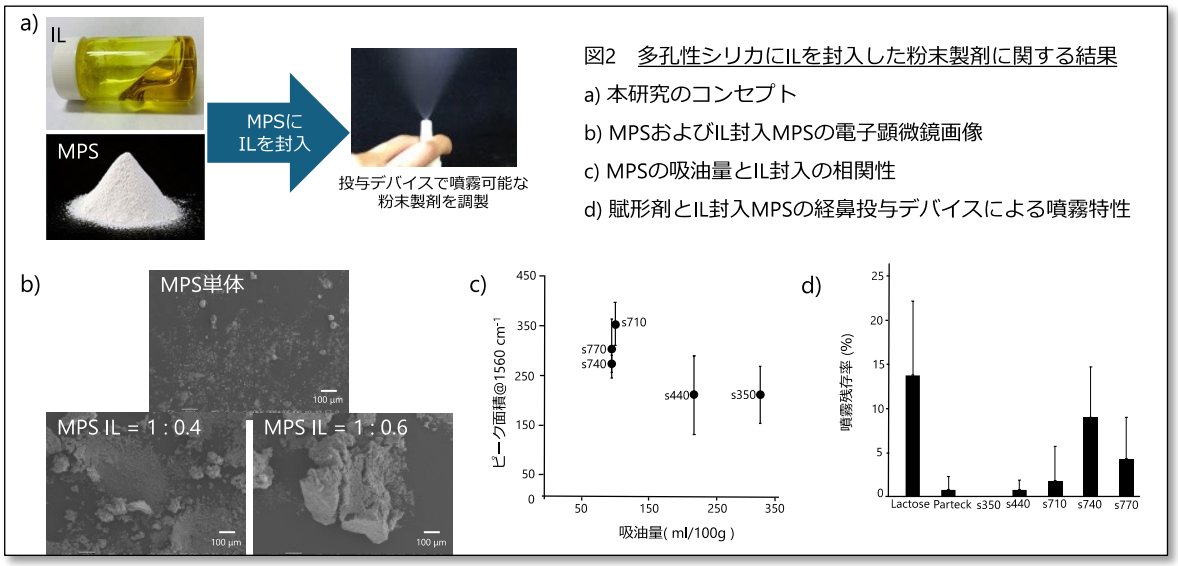
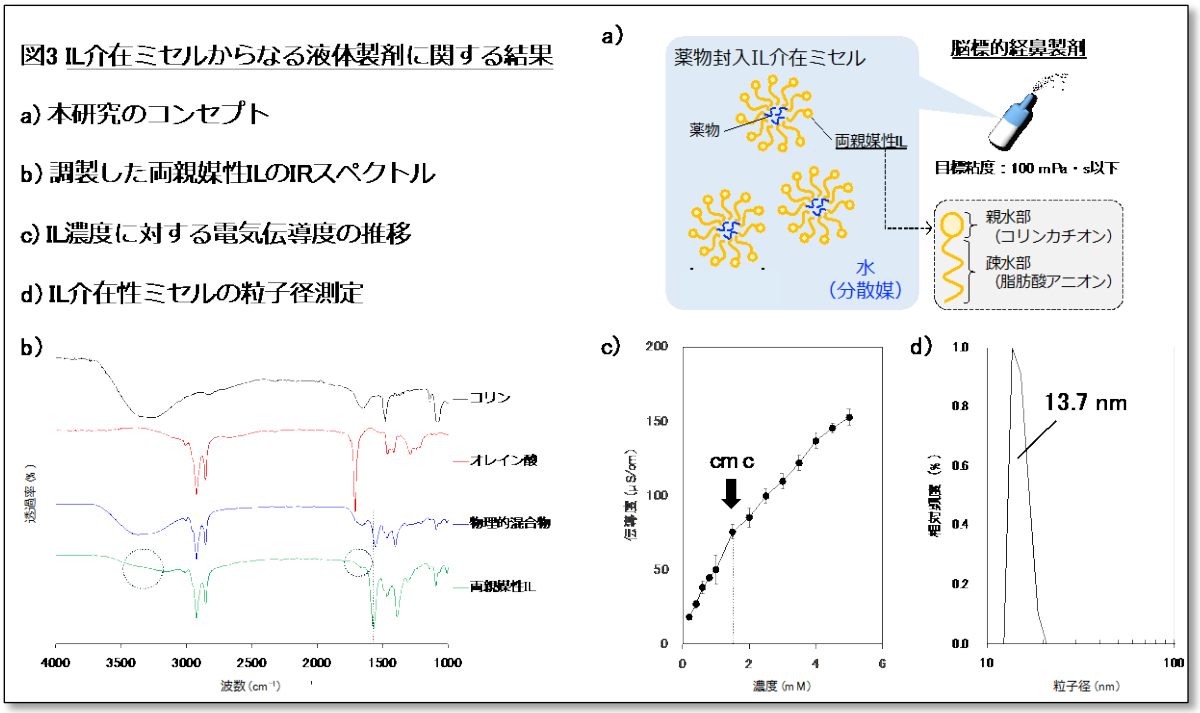


図2　多孔性シリカにILを封入した粉末製剤に関する結果
a) 本研究のコンセプト
b) MPSおよびIL封入MPSの電子顕微鏡画像
c) MPSの吸油量とIL封入の相関性
d) 賦形剤とIL封入MPSの経鼻投与デバイスによる噴霧特性

糖水和物より流動性の良好な粉末製剤となることが示唆された．さらに，得られた粉末をゼラチンカプセルに充填し，粉末用経鼻投与デバイス Jetlizer®（トキコシステムソリューションズ製）により噴霧し，カプセル内の粉末残存量から粉末製剤の噴霧特性について評価した（図 2 d)）．その結果，いずれの MPS を用いた場合においても，乳糖よりカプセル内に残存する粉末量が少なく，特に，吸油量の高い MPS ほど良好な噴霧特性を示した．このことから，IL を MPS に封入することで，経鼻投与デバイスによる良好な噴霧特性を示す粉末製剤が得られることが明らかとなった．

II．IL を両親媒性物質とした IL 介在ミセルからなる液体製剤に関する製造検討（図 3 a)）

親水性部分がコリン，疎水性部分が脂肪酸のオレイン酸とする両親媒性 IL を，Ali らの報告する方法（*J. colloid. Interface Sci.,* **551**, 72-80 (2019)）にて調製を試みた．得られたコリンとオレイン酸の混合物の赤外スペクトルを測定したところ，分子間相互作用の変化を伴う異なる IR スペクトルが認められたことより（図図 3 b)），両親媒性 IL の形成が示唆された．また，調製時の溶媒留去時間を増加させることで水分含量の低い IL が得られた．続いて，本 IL の特性値として臨界ミセル濃度（cmc）を測定するため，IL 濃度別の各水溶液について電気伝導度を測定した．その結果，IL 濃度に対する電気伝導度の推移において 1.7 mM 付近に変曲点が認められたことから（図 3 c)），本 IL の cmc は 1.7 mM であることが示唆された．さらに，cmc 以上で形成するミセルの粒子径を動的光散乱法により測定したところ，約 10 nm であった（図 3 d)）．これら結果から，コリンとオレイン酸からなる IL に水を添加することで，ナノミセル製剤を調製できることが示唆された．今後は，この IL 介在ミセル中へ薬物を封入し，薬物の溶解性改善効果，粘度，経鼻



課題番号	23若23

投与デバイスによる噴霧特性，鼻粘膜モデル細胞を用いた粘 in vitro による膜透過性ならびに経鼻投与後の薬物脳移行性を検討する予定である．

課題番号	23若23

6　将来獲得を目指す学内外の競争的資金の種類　（※研究計画書に記載したものを記入すること）

日本大学学術研究助成金（独創的・先駆的研究），科研費　基盤研究（B），挑戦的研究（開拓・萌芽），JST 創発的研究支援事業（研究提案），武田科学振興財団（薬学系研究助成），ホソカワ粉体工学振興財団（研究助成），持田記念医学薬学振興財団（研究助成）

7　本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況

氏　　名	申請年度	研 究 種 目	研　究　課　題	採・否
鈴木直人（代表）	R5	ホソカワ粉体工学振興財団（研究助成）	イオン液体を多孔性シリカへ封入した経鼻製剤の設計	否
鈴木直人（分担）	R5	中富健康科学振興財団（研究助成）	神経障害性疼痛における Mas 関連 G タンパク質共役型受容体を標的とした治療法の開発	採
鈴木直人（代表）	R5	薬学奨励財団 研究助成金グループ A	薬物封入イオン液体介在ミセルの形成過程モニタリングによる製造法の最適化	否
鈴木直人（分担）	R5	科研費基盤研究 (C)	ナノ共結晶の経鼻投与によるラモトリギンの脳移行性とてんかんに対する治療効果の検討	採
鈴木直人（代表）	R5	武田科学振興財団（薬学系研究助成）	経鼻投与デバイスによる噴霧特性と Nose-to-Brain 経路を介した脳移行性を両立させるイオン液体含有経鼻製剤の開発	審査中

8　学会発表等

要旨集の抜き刷り，発表原稿のコピー等及び発表したことがわかるものを添付してください。

発表者名	学会，発表会名等	発表テーマ	発表年月
神谷千悠	日本薬剤学会第 38 年会	イオン液体を封入した多孔性シリカの流動性ならびに経鼻投与デバイスによる噴霧特性	2023/5
谷川寛明	第 67 回 日本薬学会関東支部大会	イオン液体を適用したエトドラクの経鼻投与後における脳内炎症の抑制効果	2023/9
宮﨑結衣	第 67 回 日本薬学会関東支部大会	クルクミン含有共結晶の過酷条件下における物理学的安定性の比較	2023/9
鈴木直人	第 67 回 日本薬学会関東支部大会若手シンポジウム	Nose-to-Brain を指向した中枢標的経鼻投与製剤の設計	2023/9
栃木杏友	日本薬学会第 144 年会	多孔性シリカへの封入による粉末化イオン液体の経鼻デバイスによる噴霧特性	2024/3

課題番号	23若23

9　著書・雑誌論文

著書，雑誌，抜き刷り等を添付してください。コピーの場合は掲載されたことが客観的にわかるものを添付してください。

著者・執筆者	著書名・雑誌名／論文名	巻・号	年月	出版社・発行所
鈴木直人	脳を標的とした経鼻投与製剤へのイオン液体の応用	38 (3)	2023	日本DDS学会
Suzuki Naoto	Utility of a Novel Micro-Spraying Device for Intranasal Administration of Drug Solutions to Mice／Pharmaceutics	15 (11)	2023	MDPI

１０　本研究課題に関するその他の発表（新聞，一般雑誌掲載等）

該当なし．

１１　他の研究への発展

今後は，ラマン分光装置によるIL含有製剤の製造工程のリアルタイムモニタリングを実施する．しかしながら，ラマン分光装置によるILの検出が不可能であったため，IL介在ミセルに封入される薬物の分子状態にモニタリングすることで，最適な製造条件について検討する．これにより，分子レベルでの製剤の品質管理の可能性が期待される．また，ラマン分光測定装置は固体状の分子複合体の分子状態を検出できるため，結晶性複合体を含有する医薬品の製造に利用した発展研究に応用できる．例えば，溶媒中に分散させた薬物結晶が溶媒媒介転移した場合，薬物の溶解性が変化することで医薬品の品質に重大な影響を及ぼす可能性があるため，これら現象の理解は製剤学的に必要不可欠であり医薬品の製造管理における有用な知見となることが期待される．実際に，現在難水溶性薬物クルクミンを含有する分子複合体の溶解過程をモニタリングし，溶液中での複合体の解離や結晶転移現象の検出に取り組み，その有用性に関する結果が一部得られている．さらに，製剤化工程のみならず有機合成反応容器内や生体膜上における薬物分子の状態モニタリングも可能なため，薬学における広く分野に適用可能であり，学内・学外での共同研究の活性化による新規研究テーマの創出し，独創的・先駆的研究分野の創出に繋がると確信している．

１２　その他の成果

該当なし．

１３　本研究課題による発明届の提出及び知的財産権の出願・取得状況

名　　称	知的財産の種類	発　明　者 （考案者・創作者）	権　利　者	出願・登録番号	出願年月日	取得年月日
該当なし						

※ホームページ等での公開（☑可・□否）いずれかをチェックしてください。
否の場合は，理由書を別途添付のこと。