総 説

医薬品の効用と界面化学

米谷芳枝・石倉豊昭・永井恒司

星薬科大学薬剤学教室（〒142 東京都品川区荏原 2-4-41）

Drug Effect and Surface Chemistry

Yoshie MAITANI, Toyooki ISHIKURA, Tsuneji NAGAI

Hoshi University, Faculty of Pharmaceutical Science

(2-4-1, Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo)

はじめに

医薬品の効用に界面化学が関するの、大別して次の二つの段階である。まず人体に適用可能な製剤にすること。次は製剤より放出された薬物が体内で作用点に到達し、吸着されて薬効が発現する過程である。前者の場合は、いかにして乳剤や軟こう、てん（貼）布剤のような半固形剤として有効、安全、安定、使用上便利な剤形にしあげるかということである。後者は薬物がいかにして水相 / 油相 / 水相…という数限りない繰り返しのある界面を通過し、最終的に脂質やタンパク質である作用点となんらかの反応をし、そして薬理反応発現の引き金となるかということである。

従って、まず製剤に関するステップにおいては、主薬の溶解性の向上、可溶化や乳化という界面化学的製剤の技術、さらに薬効発現のステップでは、薬の生体膜透過という吸収機構が重要となる。すでに薬物の溶解性や可溶化に関しては、詳しい総説がある^{1)・2)}。しかし、経鼻及び経皮吸収に用いられる界面活性剤については、まだ界面化学的な観点からの研究が浅く、その総説も少ない。

従って、本稿ではまず医薬品に使用される界面活性剤の一覧、つぎに薬の膜透過とその吸収促進剤の観点から、経鼻及び経皮吸収に用いられる界面活性剤について、具体的に紹介する。

1 医薬品に使用できる界面活性剤

界面活性剤の種類は大きく分けると、非イオン、カチオン、アニオン性になる。他に両性、生体内界面活性剤（リン脂質、

サポニン、糖脂質）等がある。これらの中で、医薬品に使用できる界面活性剤は、人体における安全性が確かめられねばならない。表-1~3に、第十一改正日本薬局方、局方外医薬品成分規格及び食品添加物公定書に記載されている界面活性剤をまとめた。錠剤では滑沢剤、崩壊剤として、注射剤、懸濁剤、乳剤またはローション剤等の液剤では乳化剤、分散剤、溶解補助剤、懸濁化剤、可溶化剤として、軟こうや座剤等、半固形製剤では製剤基剤や乳化剤として利用されている。その他、界面活性剤が薬そのものとして利用されたり（表-1）、薬物の吸収促進剤や薬のキャリアーとして、リポソームやリビッドマイクロソフェアに利用されている。

2 薬の化学的性質

薬物の化学的性質は、投与経路すなわち剤形や投与方法

表-1 日本薬局方に記載されている界面活性剤

局方	局 方 名	分 類	薬 効, 用 途
第一部 (薬)	ウルソデスオキシコール酸 デヒドロコール酸	天 然 天 然	利胆薬
	塩化ベンザルコニウム 塩化ベンゼトニウム	カチオン カチオン	外用用殺菌消毒薬
第二部 (製剤基剤)	ポリソルベート 80 マクロゴール	非イオン	合成軟こう基剤
	ステアリン酸カルシウム	アニオン	滑沢剤
	ステアリン酸マグネシウム	アニオン	滑沢剤
	ステアリン酸ポリオキシル40	非イオン	乳化剤
	モノステアリン酸グリセリン	非イオン	外用剤の懸濁化剤
	セスキオレイン酸ソルビタン	非イオン	懸濁化剤
	ラウロマクロゴール	非イオン	軟こう基剤
	薬用セッケン ラウリル硫酸ナトリウム	アニオン アニオン	セッケン 乳化, 可溶化剤

表-2 局方外医薬品成分規格に記載されている界面活性剤

局 方 名	投 与, 用 途
精製大豆レシチン	経口
ショ糖脂肪酸エステル	
精製卵黄レシチン	皮下, 筋肉内, 静脈内
(精製) 大豆レシチン	
トリオレイン酸ソルビタン	経口, 皮膚
(ソルビタントリオレエート)	
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 10, 40, 50, 60	皮膚
(ポリオキシエチレングリセリントリオキステアリン酸 10)	
ポリオキシエチレン[160]ポリオキシプロピレン[30]グリコール	経口, 皮膚, 点眼, 皮下, 筋肉内, 静脈内
(プルロニック F 68, ポロキサマー 188)	
ポリソルベート 40, 60, 65	経口, 皮膚
(ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート)	
モノステアリン酸ソルビタン	乳化剤, 分散剤, 可溶化剤
(ソルビタンモノステアレート)	
モノパルミチン酸ソルビタン	
モノラウリン酸ソルビタン	乳化, 懸濁, 溶解補助剤

表-3 食品添加物公定書に記載されている界面活性剤

名	用 途
グリセリン脂肪酸エステル	乳化剤 (特別な基準なし)
ショ糖脂肪酸エステル	
ソルビタン脂肪酸エステル	
大豆レシチン	
プロピレングリコール脂肪酸エステル	
オキシエチレン高級脂肪族アルコール	果実及び果菜の表皮被膜剤 (一定の基準あり)
オレイン酸ナトリウム	

を決める点で、最も重要なものである。薬物の膜透過に関しては、一般に油との親和性が強い化合物の吸収は良いが、水溶性や、高分子のものは、そのままでは吸収されにくい。従って、吸収性の低い薬物は、脂溶性にプロドラッグ化されたりする。これに関しては後述の経皮吸収において、具体的に述べる。

一方、タンパク質やポリペプチドは、経口的に与えられても消化液によって不活性化される。さらに、胃腸管から吸収されても、肝門脈を経て肝臓にいき、そこで酵素により不活性化されてしまう (初回通過効果)。これらの薬は、注射や経口投与以外には、口こう (腔) や鼻こう、直腸、ちつ (腔)、そして気管支などの粘膜を通して投与される。

3 経鼻吸収に関する最近の知見

鼻粘膜から、親油性薬物や難吸収性の親水性薬物についての吸収が報告されている³⁾。

例えば、脳下垂体後葉や視床下部のペプチドホルモンは、鼻からの吸引や鼻こうへのスプレーによって、効率

よく吸収される。このような投与経路は、通常すべてが吸収されると予測することは困難ではあるが、薬物の注射が不用になる点で有利である。しかし、吸収される部位で局所的な炎症やアレルギー反応が、とくにペプチドホルモンそのものが純粋でないときには起こる可能性がある。

医薬品の効き目の指標として、生物学的利用能を用いる。薬が静脈内に正しく投与されたとき、その吸収は確かであるが、他の経路で投与された場合には吸収過程はかならずしも完全ではない。投与後、循環系に吸収される薬物の割合を、その“生物学的利用能”という (bio-availability)⁴⁾。静脈注射した場合を 100% とする。

ペプチド医薬品であるインスリンやインターフェロンの経鼻吸収について、具体的に紹介する。

3-1 インスリン

インスリンは分子量約 6 000 のペプチドホルモンで、糖尿病治療薬である。酸性では鼻粘膜から吸収されるが、中性領域では溶解度の低下と、会合が起こり見かけの分子量が 4 万前後となるため吸収されにくくなる。Hirai らは、各種の界面活性剤を吸収促進剤として用いその有効性を比較検討した⁵⁾。ラットに、胆汁酸塩や非イオン界面活性剤 1 % を添加したインスリンを投与し、その血糖値の変化を調べた。

その結果、sodium glycocholate (SGC) を用いた時、インスリンの生物学的利用能は約 30 % となり、また粘膜に対する刺激性は少なく、繊毛の回復も早いことが証明された (表-4)。この吸収促進作用はインスリン分解酵素を SGC が阻害するためと報告している。

最近、Longenecker らは、sodium taurodihydrofusidate (STDHF) を吸収促進剤として用いて、インスリンを羊の鼻に投与した例について報告している⁶⁾。

表-4 インスリンの経鼻吸収における界面活性剤
(1%) の効果 (ラット中)⁵⁾

Surfactants	Number of Animals	D ^a (%)
Anionic :		
Sodium lauryl sulfate ^b	4	52.9±1.4**
Potassium laurate ^b	4	55.2±1.4**
Amphoteric :		
Miranol C 2 M CONC ^c	4	56.9±2.5**
Bile acid salt :		
Sodium taurocholate ^d	4	56.7±3.3**
Sodium cholate	4	53.1±4.8**
Sodium deoxycholate ^d	4	55.7±6.3**
Sodium glycocholate ^d	5	53.1±2.7**
Sodium chenodeoxycholate ^d	5	49.3±1.0**
Glycoside :		
Saponin ^b	6	53.9±2.5**
Peptidelipid :		
Surfactin ^e	4	54.1±6.2**
Vehicle :		
Propylene glycol ^b	4	4.4±6.8
Polyethylene glycol 1000 ^b	4	3.8±2.0

a The decrement of plasma glucose level(D) was calculated from equation 1 and expressed as mean±SE.

b Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan.

c Miranol Chemical Co., Inc., New Jersey, USA.

d Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd., Tokyo, Japan.

e Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan.

** p<0.01 respect to no surfactant group.

STDHF は cmc が 2.5 mM であり, また極めて低い pKa を示すために溶解性がよい。また水溶液中で安定であり, さらに溶血性が同じ濃度の胆汁酸塩より 1/5 から 1/10 と低い (表-5)。

表-5 赤血球の溶血性に対する界面活性剤の影響⁶⁾

Surfactant	Hemolysis, mL/mg ^a
Polyoxyethylene 9 lauryl ether	>20.00
Sodium deoxycholate	1.11
Sodium taurodihydrofusidate	0.25
Sodium glycodihydrofusidate	<0.10

^aHemolysis is expressed as the reciprocal of the concentration which results in half-maximal hemolysis; each number represents the mean of two triplicate determinations.

溶血作用 (hemolysis) は界面活性剤と生体膜相互作用を知るうえで重要である。溶血作用は, 膜透過して赤血球内に入った界面活性剤が, 糖脂質の一部を膜外に溶出するために起こると考えられる。従って, 界面活性剤の溶血性が高いと, 膜の構成成分である脂質に作用して膜外に溶出するため, 膜に対する毒性が高くなる可能性を生じる。

STDHF の吸収促進作用は, STDHF のミセル中でインスリンをモノマーにしてインスリンの会合を防いでいるためと考えられている。なお, この生物学的利用能は, 16.4% であった。

3・2 インターフェロン

ヒト線維芽細胞インターフェロン (IFN) は, 分子量約 22000 のポリペプチドで, こう (膠) 芽しゅ (腫) や皮膚悪性黒色しゅに静注で用いられている。IFN そのものは疎水性であるが, 高分子であるため鼻粘膜から吸収されない。しかし, 胆汁酸塩, ポリオキシエチレンラウリルエーテル及びラウリル硫酸ナトリウムを吸収促進剤として用いると, 血中に IFN 力価が検出された⁷⁾ (図-1)。

胆汁酸塩の中ではジヒドロキシ体よりトリヒドロキシ

図-1 IFN 経鼻投与後の血しょう中 IFN 力価への界面活性剤の影響⁷⁾

(n=1: dose, 2×10^8 IU: surfactant, 3% wt/vol (○) sodium glycocholate; (□) sodium cholate; (△) saponin; (■) polyoxyethylene-10-laurylether; (▼) polyoxyethylene-10-cetylether; (▲) polyoxyethylene-10-stearylether; (●) polyoxyethylene-10-nonylphenylether; (⊙) i.v.

体の方が吸収促進作用が強かった。これはインスリンにおける Gordon らの結果と相反した。すなわち、胆汁酸塩のステロイド骨格の疎水性が大きくなると、インスリンに対する吸収促進作用が高くなり、ジヒドロキシ体の方が吸収促進作用が強いと述べている⁸⁾。また、胆汁酸塩のなかでは sodium taurocholate や SGC のようにタウリンやグリシンとの抱合体(conjugate)のほうが遊離胆汁酸塩より、吸収促進作用が強かった。なお、この SGC を用いた時の IFN の生物学的利用能は 4.5 % であった。

経鼻投与後の IFN の体内動態値は、静注後とほとんど同じ消失の半減期を示し、また、IFN の吸収がきわめて速くおこることから、SGC は単に膜に作用し、その作用は非常に短時間であることがわかった⁹⁾。

3.3 胆汁酸塩による吸収促進作用

以上の胆汁酸塩による吸収促進作用機構について考えてみる。鼻粘膜は多列上皮といわれる一層の細胞膜から成り立ち、その生体膜透過機構は次の三点と考えられる。すなわち、(1) transcytosis : 細胞の中に取り込まれて細胞間げきに放出される、(2) transcellular : 細胞膜の適当な細孔やキャリアーによる輸送、細胞質を通る拡散、(3) paracellular : 細胞と細胞の継ぎ目、細胞間の空けきを通るの三点である。

しかし、鼻粘膜を透過する薬物には分子量の大きな物質は透過しにくいという、分子量依存性があることから、薬物の膜透過は、(1) transcytosis ではないだろう。又、分子量 1 000 ぐらいの薬物は細胞質の状態をこわさずに通過できず、さらに、細胞質にはペプチダーゼが多く存在していることから、(2) の transcellular でもないだろう。このように見ると、薬物の膜透過は、(1) の transcytosis もゆっくり起こってはいるが、(3) の paracellular によると考えるのが妥当であろう¹⁰⁾。

経鼻吸収は、鼻粘膜の細胞間の水溶性チャンネルを通した非特異的な拡散と考えられる。このようなチャンネルは、厳密な分子量制限を持たず、あるサイズをもち瞬時に開くのであろう。従って、実際に吸収促進剤がなくとも、分子量 1000 位までの薬物は鼻粘膜から吸収される^{11), 12)}。

吸収促進剤の膜への作用としては、膜の構造変化や¹³⁾、上皮細胞間の tight junction を開いたり、上皮細胞間の修飾などがある。すなわち、膜の間げきに逆ミセル状態に界面活性剤が入り、膜表面の疎水性を下げる働きをする⁸⁾。さらに、溶血作用のように、細胞膜から脂質成分を引き抜いて細孔を作り、薬を入りやすくする作用もある。これらのほかに、上皮細胞上の繊毛の動きを止めたり、粘液の粘弾性を低下させる働きもある¹⁴⁾。特にジヒドロキシ胆汁酸塩はトリヒドロキシ胆汁酸塩より繊毛毒性(ciliotoxicity)が高いという報告もあ

る¹⁵⁾。さらに、インスリンで述べたようにタンパク分解酵素阻害作用もある¹⁶⁾。例えば、SGC は、溶液状態では IFN の活性を低下させるが、鼻粘膜のホモジネートと共存状態では安定化作用があった。

サリチル酸ナトリウム (Sal-Na) や、EDTA 及び SGC は、吸収促進剤としておのおの、transcellular や、paracellular の作用が有るといわれている¹⁷⁾。しかし、これらの吸収促進作用の異なる吸収促進剤を用いたが、IFN の生物学的利用能に大きな差はみられなかった。IFN の血中消失速度定数は、吸収促進剤として Sal-Na を用いたほうが EDTA や SGC より大きくなった。これは Sal-Na と他の吸収促進剤との膜に対する作用機構の違いであると考えられる⁹⁾。

4 経皮吸収に関する最近の知見

本来皮膚は、外界から生体を保護するバリアー機能—すなわち生体内物質(水も含めて)の外部への逸脱及び外界にある物質の生体内への侵入を阻止する機能を司っている。従って、先に述べた鼻粘膜における薬物の吸収と比較すると、皮膚を介したそれはさらに制約を受ける。その制約は、特に皮膚の最外層を形成している角質層によるといというのが定説である¹⁸⁾。この角質層を何らかの方法により除去すると(損傷皮膚)、粘膜に類似した薬物吸収が観察される。

従来の外用剤(軟膏、パップ剤等)は、塗るもしくははった部分及びその直下の組織の痛みを和げたり、かゆみを止める等のいわば局所における効果しか期待し得なかった。しかしながら、現在勢力的に研究されているのは、皮膚を介して吸収された薬物が例えばのみ薬と同等もしくはそれ以上に効率良く全身的な薬効を発現することを期待する経皮吸収製剤である。現在そのような経皮吸収製剤がすでにいくつか市販されている。

4.1 肝初回通過効果の回避

現在市販されているニトログリセリンや硝酸イソソルビドの経皮吸収剤(いずれも狭心症の発作予防が主)が実製剤として生まれるに至った背景は、それら薬物自身の皮膚透過性の高さという物性的側面もさることながら、両薬物を経口投与した場合の肝初回通過が極めて大きいために、それらの生物学的利用能が極めて低いことに起因する^{19), 20)}。経皮的に吸収された薬物は、体循環の機構上、この初回通過効果を回避し得る。従って、表-6²¹⁾に示したように製剤からの薬物放出率があまり高くなくとも、経口剤と同等もしくはそれ以上の薬効が期待し得る製剤となった。

4.2 薬物の皮膚透過性向上のために

薬物の角質透過性向上のためには、好適な基剤を得ることと共に、以下の2つの試みがなされている。それは、脂溶性プロドラッグ化の試みと、経皮吸収促進剤の探索

表-6 経皮吸収型亜硝酸剤の比較²⁰⁾

薬 剤		フランドルテープ	Transderm-Nitro	ニトロディスク (Nitrodisk)	ニトロデュール (Nitro-Dar)	ニ テ ー グ リ プ	NG 軟こう
国内、治験メーカー		トーアエイヨー	日本チバガイキー (TTS-NTG)	サールジャパン マルピーサール (MDD-NG)	三菱化成、日研	ニチバン、日本 化薬、大鵬 (NT-1)	エーザイ・三和 (E 0679) (SK-106 N)
国内、海外開発 の別		自社開発	米 国 1982 年発売 (Ciba-Geigy)	米 国 1982 年発売 (Searle)	米 国 1982 年発売 (Key)	自社開発	米国、西独 1975 年発売 (Marion 等)
主 薬 含 量		ISDN 40 mg/枚	NG $\begin{cases} 125 \text{ mg} \\ 250 \text{ mg} \\ 500 \text{ mg} \end{cases}$	NG $\begin{cases} 16 \text{ mg} \\ 32 \text{ mg} \end{cases}$	NG $\begin{cases} 26 \text{ mg} \\ 51 \text{ mg} \\ 77 \text{ mg} \\ 104 \text{ mg} \end{cases}$	1 cm ² 中 NG 0.1 mg (NG 5 mg)	NG 20 mg/g (1 インチ : 15 mg)
主薬含量部分面積		10×10 cm (100 cm ²)	5 cm ² 10 cm ² 20 cm ²	8 cm ² 16 cm ²	5 cm ² 10 cm ² 15 cm ² 20 cm ²	5×10 cm (50 cm ²).	(はり付け面積) 15×15 cm (約 200 cm ²)
用法	1 回	ISDN 40 mg (1 枚)	125~50 mg	16~32 mg	26~104 mg	NG 5~10 mg	NG 15~75 mg (1~5 インチ)
	投与回数	1 回/1~2 d	1 回/d	1 回/d	1 回/d	1~2 回/d	4~6 回/d
用量	1 日	ISDN 40 mg	125~50 mg	16~32 mg	26~104 mg	5~10 mg	NG 60~300 mg
薬効	発現までの時間	1~3 h	30 min	1 h	30 min	30 min	15 min
	持続時間	24~48 h	24 h	24 h	24 h	12 h	3~4 h
放出量 (24 h)		24 h : 約 11 mg 48 h : 約 15 mg	2.5 mg 5.0 mg 10.0 mg (0.5 mg/cm ² / 24 h)	5 mg 10 mg	2.5 mg 5.0 mg 7.5 mg 10 mg (0.5 mg/cm ² / 24 h)		
放 出 率		30~40%	20%	30%	10%	60~65%	30%
適 応 症		狭心症、心筋こうそく、冠硬化症 (慢性虚血性心疾患、無症候性虚血性心疾患、動脈硬化性心疾患)	冠動脈疾患による狭心症	左記に同じ	左記に同じ		米国：冠動脈疾患による狭心症 西独：狭心症、心筋こうそく後のリハビリテーション

である。

4・2・1 脂溶性プロドラッグ化

薬物の皮膚透過性は、その薬物の脂溶性もしくは親油性と高い相関がある²²⁾。従って、皮膚透過性の低い薬物は、分子内の極性基を修飾して脂溶性プロドラッグ化することにより、その皮膚透過性を高めることができる。

例えば、ビダラビン (抗ウイルス薬) をウイルス性疾患である帯状疱疹ヘルペスの治療に用いようとしても、ヌクレオシドの特徴として脂溶性が著しく低く、その経皮吸収性は極めて低い。Higuchi らはビダラビンのヒドロキシル基の一部をエステル結合により修飾することにより脂溶性プロドラッグ化し、その経皮吸収性を高めた²³⁾。

4・2・2 経皮吸収促進剤

薬物自体の皮膚透過性を向上させる一方で、皮膚のバリア機能を減弱させるための努力が幅広くなされている。そのひとつは皮膚の水和であり、もうひとつは第三の成分としての経皮吸収促進剤の添加である。

数多く報告されている経皮吸収促進剤を大別すると、以下のように分類される。保湿剤 (プロピレングリコール、グリセリン、尿素等)、硫黄化合物 (硫黄、チオグリコール酸塩類等)、各種界面活性剤、サリチル酸及びその誘導体、有機溶媒 (ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、アルコール類等)、血行促進剤 (カンファ、トウガラシエキス、 α -トコフェロール等)、コール酸類、その他 (ピロリドン誘導体、Azone® 等)。こ

これらの経皮吸収促進機構については、その一部が解明されつつあるが、その詳細については不明な点が多い。

4・3 イオン性薬物の経皮吸収

イオン性薬物は、化学平衡によりその分子型とイオン型の両方を取り得る薬物と、例えば分子内に第四級アンモニウム基を有することによりイオン型としてのみ存在する薬物がある。前者の薬物の皮膚透過性は、すでに述べてきたように、基本的にはその分子型において高い²²⁾。しかしながら、数多くある薬物の中には、そのpKaが極めて小さいかもしくは逆に大きいために、生理的条件下ではそのイオン型への寄与が著しく大きい薬物や、構造的にイオン型のみしか取り得ない上記後者のような薬物がある。

4・3・1 脂溶性イオンペア形成

有機合成化学上のテクニックのひとつとして、有機溶媒中には全く溶けない求核試薬を水層中から有機層中へ運んで求核置換反応を促す、いわゆる相間移動触媒が知られている²⁴⁾。Tomlinsonらは、この考え方を利用して、脂溶性イオンペアをして合成膜を透過せしめる試みを行っている²⁵⁾。我々は、この考え方をイオン性薬物の経皮吸収促進の一助として応用したので²⁶⁾、ここにその一例を紹介する。

イオン性のモデル薬物としては、カチオン性薬物として塩酸ジルチアゼム(DIL)、アニオン性薬物としてクロモグリク酸ナトリウム(DSCG)を取り上げた。DILは本態性高血圧症や労作性狭心症等に用いられる副作用の比較的小さい薬物ながら、市販されている経口錠は肝初回通過効果を受けやすいため、ヒトにおける生物学的利用能は約45%であり²⁷⁾、かつ生物学的半減期が比較的短いため、1日3回の服用が必要である。DSCGは各種アレルギーや喘息に対して用いられている薬物であるが、そのpKaは約2.2と薬物の中では比較的強い酸性を示し、消化管からはほとんど吸収されない²⁸⁾。従って、現在吸入、点眼または点鼻薬として局所投与のみが行われている。

実験では、日本白色系家と(兎)を用い、実験前日に腹部をバリカンにて刈毛後除毛クリームにて処理して供試した。また経皮投与製剤は、薬物イオンペア形成に影響を及ぼさないよう、非イオン性基剤であるポリビニルアルコールを用いて調製した。

4・3・2 経皮吸収促進剤単独の場合

まず、経皮吸収促進剤を全く加えない場合にはDIL及びDSCGの皮膚透過性は極めて低く、その生物学的利用能はそれぞれ2及び0%であった。一方、ガムテープを用いて損傷を与えた(皮膚の最外層を除去した)皮膚に対して同様に両薬物をそれぞれでん付した場合には、両薬物ともその利用能はほぼ100%を示したので、従来の定説通り皮膚最外層部分、特に角質層がこれらの

表-7 DILの経皮吸収に及ぼす各種アニオン性添加剤の効果($n=3$, 平均値±標準誤差)²⁶⁾

Additives	Bioavailability (%)
None	2±1
TEALS ^a	89±4
SBL-4 N ^a	58±12
TLP-4 ^a	36±5
Sarcosinate LN ^a	33±11
AM-101 ^b	30±7
AM-301 ^b	26±6
Lactic acid (Na salt)	10±4 (6±3)
Tartaric acid (Na salt)	23±11 (5±1)
Dehydrocholic acid (Na salt)	20±4 (4±2)
Benzoic acid (Na salt)	12±7 (17±1)
Nicotinic acid	16±10
Pyroglutamic acid	8±5
S 1670 ^c	92±1
S 970 ^c	36±14
S 370 ^c	25±10
BL-9 EX ^d	35±12
Vifpant N ^c	23±10
Urea	22±10

^aAnionic surfactants.

^bAmphoteric surfactants.

^cSucrose fatty acid esters.

^dPolyoxyethylene (9) lauryl ether.

^eDerivative of pantothenic acid.

表-8 DSCGの経皮吸収に及ぼす各種カチオン性添加剤の効果($n=3$, 平均値±標準誤差)²⁶⁾

Additives	Bioavailability (%)
None	0
Tetra- <i>n</i> -butylammonium bromide	47±7
Tetraethylammonium chlo- ride	25±5
Choline chloride	34±5
BL-9 EX ^a	47±11
Vifpant N ^b	21±3
Urea	32±5

^aPolyoxyethylene (9) lauryl ether.

^bDerivative of pantothenic acid.

薬物の皮膚透過に対するバリアーとなっていることが示唆された。

次に両薬物の皮膚透過に対する各種界面活性剤及び

DIL に対してはアニオン性物質、さらに DSCG に対してはカチオン性物質の影響を調べた (表-7, 8)。

DIL の経皮吸収性の向上にいずれの促進剤もその効果が認められたが、その中で特にアニオン界面活性剤及び非イオン性乳化剤であるショ糖脂肪酸エステル類の促進効果が大きかった。またショ糖脂肪酸エステル類でもその効果の大きさは、それらの HLB 値の大きさと正の相関が認められた。一方、アニオン性物質の効果は、4~23% の生物学的利用能を与えたにすぎずあまり大きくはなかった。その中でも、それらのナトリウム塩 (同 4~17%) よりも酸それ自体 (同 8~23%) の方が、その効果は大きい傾向を示した。

DSCG の皮膚透過性の向上に対してもこれらの促進剤はいずれも効果を示した。特に添加した第四級アンモニウム塩の効果は、それら分子内のアルキル側鎖の長さ、すなわちその脂溶性の高さと正の相関が認められた。

4.3.3 イオン性-非イオン性促進剤の組み合わせ

すでに幾多の報告があるように、各種界面活性剤は皮膚の側に作用して、そのバリアー機能を減弱させる。一方、もし我々の仮説が正しければ、イオン性薬物に対して添加された脂溶性の対イオンは、その薬物の側に作用して脂溶性イオンペアを形成する。従って、これらの促進剤の効果は、結果として薬物の経皮吸収性、すなわち生物学的利用能の向上として表現されたが、その促進のメカニズムはイオン性・非イオン性促進剤とは異なる可能性がある。従って、この両者を組み合わせで添加し、その効果を観察した (表-9, 10)。

表-9 及び 10 における最上段及び最左列の値は、それぞれ非イオン性及びイオン性促進剤を単独で添加した場合の生物学的利用能を示し、その他の値はそれぞれ対

表-9 DIL の経皮吸収に及ぼす非イオン性-アニオン性添加剤の組み合わせによる促進効果 ($n=3$, 平均値±標準誤差)^{2,6)}

	None	BL-9 EX	Urea	Vifpant N	S 1670
None	2±1	35±12	22±10	23±10	92±1
TEALS ^a	89±4	59±2	35±2	34±5	40±29
TLP-4 ^a	36±5	113±10	75±26	103±19	86±5
SBL-4 N ^a	58±12	33±9	53±4	53±11	38±9
Sarcosinate LN ^a	33±11	52±5	68±5	38±11	57±19
AM-101 ^b	30±7	62±11	52±5	44±17	68±10
AM-301 ^b	26±6	41±10	33±3	13±5	26±10
Dehydrocholic acid	20±4	41±8	62±14	19±3	19±7

^aAnionic surfactants.

^bAmphoteric surfactants.

表-10 DSCG の経皮吸収に及ぼす非イオン性-カチオン性添加剤の組み合わせによる促進効果 ($n=3$, 平均値±標準誤差)^{2,6)}

	None	BL-9 EX	Urea	Vifpant N
None	0	47±11	32±5	21±3
Bu ₄ N Br ^a	47±7	118±13	38±13	54±7
Et ₄ N Cl ^b	25±5	—	—	—
Choline Cl	34±5	89±18	96±15	51±3

^aTetra-*n*-butylammonium bromide.

^bTetraethylammonium chloride.

応する促進剤を組み合わせた場合の利用能を示す。数種の例外を除き、概ね上記組み合わせにより薬物の生物学的利用能は増加し、特に DIL に対しては BL-9 EX®/TLP-4®, ピフパント N®/TLP-4®, 尿素/サルコシネート LN® 及び尿素/デヒドロコール酸の組み合わせ、また DSCG に対しては BL-9 EX®/臭化テトラブチルアンモニウム、BL-9 EX®/塩化コリン及び尿素/塩化コリンの組み合わせにより生物学的利用能の著しい増加が認められた。

この結果より、水溶性イオン性薬物の経皮吸収性は、①脂溶性イオンペアを形成するような対イオンを添加した上、②さらにそのイオンペアの形成を阻害せずに皮膚のバリアー機能を減弱させるような非イオン性促進剤を添加することにより促進される可能性が示唆された。

4.4 投与経路の相違による代謝の比較

DSCG は生体内で代謝を受けないで未変化体のまま尿中及びふんに排泄されるが^{2,9)}、DIL は投与経路の相違により、その代謝を受け度合いが異なる。ウサギに DIL (ヘルベッサー®錠) を経口投与した場合と経皮投与 (5% TLP-4 添加) した場合の血しょう中における DIL の挙動を、その最初の代謝物である脱アセチル体のそれと共に示した (図-1)^{2,9)}。この結果と、同

市販錠剤90mg/body経口投与 (○)DIL, (●)脱アセチル体, 5%TLP-4含有経皮剤90mg/body投与 (□)DIL, (■)脱アセチル体
図-2 経口及び経皮投与後の DIL 及びその脱アセチル体の血しょう中濃度経時変化 ($n=3$, 平均値±標準誤差)

図-3 経口及び経皮投与2 h後の血しょう試料 HPLC クロマトグラム (90 mg/body), 上段: 市販錠剤経口投与, 下段: 5% TLP-4 含有経皮剤投与, 1: 内部標準, 2: DIL, 3: 脱アセチル体, 4, 5: その他の DIL 代謝物

じく DIL を経口及び経皮投与2 h後の血しょう試料の HPLC クロマトグラム (図-2)²⁹⁾ は, DIL を経皮投与することにより血しょう中の代謝物が有意に減少し, ひいてはその生物学的利用能が高まっていることを示す。これは, 経口投与時に見られる肝初回通過効果が, 経皮投与によって回避されたことを示唆する。

おわりに

冒頭に述べたように, 薬物は体内で水相 / 油相 / 水相 … という繰り返しの数限りない界面を通過して作用点に到達する。そのプロセスは他の物質についても共通である。ただ生体に必須な成分には能動輸送 (active transport) や担体介在輸送 (carrier mediated transport) によって運ばれるのに対し, 薬物のような生体異物には特にそのような機構は備っていない。従って, 界面化学の知識・技術が一層大きな力を発揮することになるといえる。

今後よりすぐれた界面化学的材料の開発により, 有用

性の高い医薬品が続々と誕生していくものと期待される。この場合, 特に配慮しなければならないことは, 通常の界面化学の問題を超えた, 医薬品として適用した場合の安全性に関することである。これは何よりも重要な課題である。それから, 更に, 医薬品の領域では界面活性剤のような材料はあくまでも助剤であり, それをどのような薬物に対しても医薬品とするために使ってよいというものではないということである。主薬の薬理学的や化学的性質を充分理解した上で使うことを考えないと, せっかくの検討研究が水泡に帰すことがあるのを, 忘れてはならない。(昭和 63 年 3 月 18 日受理)

文 献

- 1) 吉柳節夫, 化学の領域, 31, p. 811 (1977)
- 2) 目黒健次郎監修 “コロイド化学の進歩と実際” 日光ケミカルズ (1987)
- 3) Y.W. Chien edited, “Transnasal Systemic Medications” Elsevier Science (1985)
- 4) 例えば, 鈴木徳治, “薬物の bioavailability” 薬業時報社, 東京 (1971)
- 5) S. Hirai, T. Yashiki, H. Mima, *Int. J. Pharm.*, 9, 165 (1981)
- 6) J.P. Longenecker, A.C. Moses, J.S. Flier, *J. Pharm. Sci.*, 76, 351 (1987)
- 7) Y. Maitani, T. Igawa, Y. Machida, T. Nagai, *Drug Delivery System*, 1, 65 (1986)
- 8) G.S. Gordon, A.C. Moses, R.D. Silver, J.S. Flier, M.C. Carey, *Proc. Natl. Acad. USA*, 82, 7419 (1985)
- 9) T. Igawa, Y. Maitani, Y. Machida, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.* accepted
- 10) C. McMartin, L.E.F. Hutchinson, R. Hyde, G.E. Peters, *J. Pharm. Sci.*, 76, 535 (1987)
- 11) M. Inagaki, Y. Sakakura, H. Itoh, K. Ukai, Y. Miyoshi, *Rhinology*, 23, 213 (1985)
- 12) A.N. Fisher, K. Brown, S.S. Davis, G.D. Parr, D.A. Smith, *J. Pharm. Pharmacol.*, 39, 357 (1987)
- 13) G.P. Martin, C. Marriott, I.W. Kellaway, *Gut*, 19, 103 (1978)
- 14) Y. Sakakura, K. Ukai, Y. Majima, S. Murai, T. Handa, Y. Miyoshi, *Acta Otolaryngol.*, 96, 167 (1983)
- 15) G.S.M.J.E. Duchateau, J. Zuidema, F.W.H.M. Merkus, *Int. J. Pharm.*, 31, 193 (1986)
- 16) R.E. Stratford, Jr., V.H.L. Lee, *Int. J. Pharm.*, 30, 73 (1986)
- 17) 林 正弘, 石沢孝之, 富田幹雄, 高橋秀明, 志賀昌春, 梶井 寛, 堀江利治, 栗津莊司, 第 18 回薬物代謝と薬効, 毒性シンポジウム, 要旨集, p. 47 (1986)
- 18) S. Monash, *J. Invest. Dermatol.*, 29, 367 (1957)
- 19) J. Abrams, *N. Engl. J. Med.*, 302, 1234 (1980)
- 20) 斎藤輝男, 木村哲夫, 千田 敏, 加藤隆一, 応用薬理, 19, 419 (1980)
- 21) 高野正彦, 月刊薬事, 26, 595 (1984)
- 22) R.J. Scheuplein, I.M. Blank, G.J. Brauner, D.J. McFarlane, *J. Invest. Dermatol.*, 52, 63 (1969)
- 23) C.D. Yu, J.L. Fox, N.F.H. Ho, W.I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, 68, 1341 (1979)
- 24) J. Dockx, *Synthesis*, 1973, 441
- 25) J.A.M. Van Dooremalen, E. Tomlinson, H.H. Van Rooij, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1981, 33 (Suppl.) 105 P
- 26) T. Ishikura, T. Nagai, Y. Sakai, T. Shishikura, H. Ebisawa, Y. Machida, *Drug Design Delivery*, 1, 285 (1987)
- 27) 江藤 晃, 河野啓一, 竹内由和, 尾山洋太郎, 盛 三千孝, 基礎と臨床, 14, 3082 (1980)
- 28) G.F. Moss, K.M. Jones, J.T. Ritchie, J.S.G. Cox, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 17, 691 (1970)
- 29) T. Ishikura, T. Nagai, T. Sakai, T. Shishikura, H. Ebisawa, Y. Machida, *Drug Design Delivery*, 1, 151 (1987)