薬物の経皮吸収を促進する
高分子

長瀬 裕／青柳 隆夫

Yu Nagase/Takao Aoyagi, (財)相模中央化学研究所

図 1 カチオン系界面活性剤型高分子促進剤

1. はじめに

全身作用を目的とした薬物投与方法としては、一般に経口投与または注射による場合がほとんどであるが、薬物が経口投与されると肝臓での代謝（初回通過効果）が避けられず、また、注射による投与の場合、生物学的半減期の短い薬物においては頻回投与が必要となり、薬物血中濃度の維持が困難である。そこで、薬物を皮膚からの浸透吸収によって投与する治療システムが、従来法に代わる新しい薬物投与方法として注目されている¹⁾。しかし、皮膚表面の最外層に位置する角質層は、物質の透過に対してバリア性を有しているために、良好な透過性を示す一部の薬物を除いて、治療に必要な薬物血中濃度を得るのが困難なことが多い。そこで、経皮吸収型製剤の実現のためにはなんらかの透過促進手段が必要となる。

促進手段のなかでも吸収促進剤の利用は最も簡便な方法である。ジメチルスルホキシド、*N*-メチル-2-ピロリドンなどの非プロトン性極性溶媒、アルコール類、脂肪酸、界面活性剤^{2),3)}、エステル類⁴⁾など既存の化合物の促進剤としての効果が検討され、また、さまざまな構造を有する新規の経皮吸収促進剤が開発さ

れている^{5)~7)}。しかし、これらの促進剤は比較的分 tử量が小さいためにそれ自身が皮膚内に浸透し、刺激性や毒性を発現してしまう可能性を有している。

本稿では、経皮吸収促進剤の刺激性、毒性の低減を目的に筆者らが開発を進めている高分子型吸収促進剤について述べる。Flynn らは経皮吸収型製剤に適する薬物の条件として分子量が 400 以下であるとしている⁸⁾。裏返せばそれ以上に分子量が大きいと皮膚透過が困難であるということであり、そこで促進剤の分子量が大きくなればそれ自身の浸透は抑えられ、皮膚に対する刺激性や毒性が低減できると考えられる。

2. カチオン性界面活性剤型ポリマー

経皮吸収促進効果が知られているカチオン性界面活性剤の高分子量化と促進効果の評価を行った。すなわち、塩化ベンザルコニウムと類似の構造を有するモノマーおよびポリマー¹⁾、さらに臭化セチルピリジニウムユニットを有するポリマー²⁾¹⁰⁾を合成し、抗腫瘍薬 5-フルオロウラシル (5-FU) の経皮吸収に対する促進効果を検討した。ポリマーの構造式を図 1 に示す。薬物の皮膚透過実験はウサギ腹部より剝離した皮膚全層を横型の 2 室型拡散セルに挟み *in vitro* で行った。いずれのポリマーも 5-FU の皮膚透過を促進し、その効果は、ポリマーの分子量が大きくなるにしたが

Polymers Enhancing the Transdermal Penetration of Drugs

長瀬 裕 (財)相模中央化学研究所 (229 相模原市西大沼 4-4-1) 副主任研究員, 工博 (写真左)

1977 年早大理工学部化学科卒, 1982 年大学院博士課程修了。同年早大理工学部助手, 1983 年相模中研入所。専門は高分子合成, 機能性高分子。〈趣味〉野球, テニス, 旅行

青柳隆夫 同上・研究員, 工博 (写真右)

1983 年早大理工学部応用化学科卒, 1985 年大学院理工学研究科博士前期課程修了。同年ライオン (株) 入社, 1986 年相模中研入所。1993 年東工大工博。専門は機能性高分子。現在の研究はドラッグデリバリーシステムの研究。〈趣味〉読書, スポーツ

図 2 PDMS 系促進剤

って減少する傾向を示した。また得られたポリマーの皮膚一時刺激性を Draize 法によって評価したところ、コントロールと差がなく、促進剤の高分子量化によって促進効果を保持したまま皮膚刺激性だけを回避できることが明らかとなった。

3. ポリシロキサン系促進剤

分子内に極性、非極性部分を併せ持つ化合物は一般に経皮吸収促進効果を示すことが知られており、その場合、非極性部分は長鎖アルキル基であることが多い。促進剤の非極性部分として疎水性の大きいポリジメチルシロキサン (PDMS) 鎖を利用すれば、長鎖アルキル基を有する化合物と比較して、より嵩高い分子になると考えられる。そこで、片末端に種々の極性基を有する PDMS を合成し、主にインドメタシン (抗炎症薬) の経皮吸収に対する促進効果を検討した^{11)~18)}。ポリマーの構造式を図 2 に示す。これらのポリマーは非極性基として PDMS を有しているために、いわば分子サイズの大きい界面活性剤と見なすことができる。

片末端にメチルピリジニウム基を有する PDMS 3 をドナー部に添加したときのインドメタシンの皮膚透

過率動を図 3 (a) に示した。いずれのポリマーの添加によってもインドメタシンの皮膚透過は促進され、その効果はポリマーの平均重合度が増加するに従って増大する傾向を示した。この傾向は片末端にピリジニウムまたはアンモニウム基を有する PDMS 4~7 においても観察された。分子量の増加とともに促進効果が大きくなるという結果は、塩化ベンザルコニウム型ポリマーとは逆の効果である。シロキサン鎖の重合度が増すにしたがって分子全体はより疎水性になることから、促進効果

発現には分子全体の極性が重要な因子となることが示唆される。

一方、片末端にリン酸アミドエステル基を有する PDMS 8 や、カルボキシル基を有する PDMS 9 の場合では、カチオン基を有する PDMS とは異なり、重合度が増加するに従って促進効果は逆に減少する傾向を示した。これらのポリマーは末端に極性基を有してはいるが、分子全体としては片末端にカチオン基を有した PDMS よりも極性は低いと考えられる。つまり、先に述べたように、促進剤の極性が促進効果と密接な関係にあると考えられる。

薬物の経皮吸収を物理化学的に取り扱う場合、皮膚 (角質層) を均一な膜であると仮定できた時のみ成り立つが、Fick の式などを適用することによって得られる情報は多い¹⁹⁾。定常状態における薬物の皮膚透過速度 dQ/dt は Fick の式より、

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{KC_vDA}{L} \quad (1)$$

で表わされる²⁰⁾。ここで K は薬物の基剤から皮膚表面への分配係数、 C_v はドナー中の薬物濃度、 D は皮膚バリアー (角質層) 中の薬物の拡散係数、 A は皮膚透過における有効面積、 L は皮膚バリアーの厚さを

図 3 PDMS 化合物 3 を用いたインドメタシンの皮膚透過実験結果 (a), および P , D , K 値と 3 の平均重合度との関係 (b)

鎖, PDMS 鎖および末端のカチオン基のいずれが欠けても促進効果が激減することがわかった。さらに, 各々の薬物において最も高い促進効果を発現する 12 の PEG 鎖や PDMS 鎖の最適な平均重合度はそれぞれ異なることも判明した。したがって, 親水性, 疎水性を問わず多くの薬物に適応できる高分子促進剤を設計することが可能である。

4. 促進剤の作用機序

高分子量の経皮吸収促進剤と低分子量促進剤との違いを明確にするために, 低分子量促進剤を用いた場合についても薬物の皮膚透過における透過, 拡散, 分配の各係数 P , D , K の算出を行った。用いた低分子量の促進剤は, Azone (1-dodecylazacycloheptan-2-one)²²⁾ と類似構造を有するアルキル置換ピロリドン誘導体 13²³⁾, リン酸アミドエステル化合物 14²⁴⁾ およびオレイン酸である。これら化合物を用いたときのインドメタシンまたはアンチピリンの皮膚透過における各パラメータを, シロキサン系ポリマーの結果と比較して表 1 に示した。ポリマーの場合とは異なり, これら低分子量の促進剤を用いると拡散係数 D の上昇が観察され, 無添加系と比較して 3~6 倍程度の値を示した。これら低分子量促進剤は皮膚バリア内に浸透し, 角質層中の脂質分子集合体に作用し流動性を増大させ, 結果として薬物の拡散性を上昇させたものと考えられる。一方, 高分子促進剤は D を変化させずに分配係数 K のみを大幅に上昇させていることがわかる。その他, モデル脂質のゲル-液晶転移温度に対する促進剤の影響や, 促進剤で皮膚表面を前処理した場合の薬物透過性などを検討した結果, これらの高分子促進剤は低分子系とは異なり, 皮膚内部の脂質層には作用せず皮膚表面の性質を変化させることにより促進効果を発現していることが判明した。

5. おわりに

以上述べたように, われわれが開発してきた高分子促進剤は皮膚表面に作用し, 角質層中の拡散性には影響を及ぼさずに特徴的に基剤から皮膚への薬物の分配のみを高めていることから, 既存の低分子量の促進剤とは作用機序が根本的に異なることが明らかとなった。すなわち, 高分子量なるがゆえに皮膚内部に浸透せず内部の脂質構造に影響しないため, 皮膚刺激性が

なく薬物のみを吸収促進させる理想的な経皮吸収促進剤になるものと期待される。また, 上記の PDMS 化合物は, シリコン化合物の特徴を生かした経皮吸収促進剤としての新たな用途を拓くものである。

文 献

- 1) A.F. Kydonieus: Transderal Delivery of Drugs, Vol. 1, CRC Press, Boca Raton, Florida, p.3 (1987)
- 2) R. Woodford and B.W. Barry: *J. Toxicol.-Cut. & Ocular Toxicol.*, **5**, 167 (1986)
- 3) 森本 憲, 杉林堅次, 非経口剤からの吸収, 粟津社, 小泉 保編: 最新生物薬科学, 南江堂, p.58 (1991)
- 4) P. Catz and D.R. Friend: *J. Controlled Release*, **12**, 171 (1990)
- 5) H. Okamoto, M. Ohyabu, M. Hashida, H. Sezaki: *J. Pharm. Pharmacol.*, **39**, 531 (1987)
- 6) T. Yano, N. Higo, K. Furukawa, M. Tuji: *Ther. Res.*, **10**, 969 (1989)
- 7) Y. Akitoshi, K. Takayama, Y. Machida, T. Nagai: *Drug Design and Delivery*, **2**, 239 (1988)
- 8) G.L. Flynn, B. Stewart: *Drug Dev. Res.*, **13**, 169 (1988)
- 9) T. Aoyagi, O. Terashima, N. Suzuki, K. Matsui and Y. Nagase: *J. Controlled Release*, **13**, 63 (1990)
- 10) T. Aoyagi, O. Terashima, Y. Nagase, K. Matsui: *Polymer*, **32**, 2106 (1991)
- 11) T. Aoyagi, Y. Takamura, T. Nakamura, Y. Nagase: *ibid.*, **33**, 1530 (1992)
- 12) T. Aoyagi, Y. Takamura, T. Nakamura, Y. Yabuchi and Y. Nagase: *ibid.*, **33**, 2203 (1992)
- 13) T. Aoyagi, T. Nakamura, Y. Yabuchi, Y. Nagase: *Polym. J.*, **24**, 545 (1992)
- 14) T. Aoyagi, T. Nakamura and Y. Nagase: *Polym. J.*, **24**, 375 (1992)
- 15) T. Aoyagi, T. Akimoto, Y. Nagase: *Makromol. Chem.*, **193**, 2821 (1992)
- 16) Y. Nagase, T. Aoyagi, T. Akimoto and T. Fuchikami: *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, **13**, 441 (1992)
- 17) 青柳隆夫, 中村倫子, 長瀬 裕: 高分子論文集, **49**, 839 (1992)
- 18) 青柳隆夫: 生体材料, **11**, 42 (1993)
- 19) 杉林堅次: 薬物動態, **2**, 71 (1987)
- 20) T. Higuchi: *J. Soc. Cosmetic Chemists*, **11**, 85 (1960)
- 21) R.J. Scheuplein: *J. Invest. Derm.*, **48**, 79 (1967)
- 22) J.W. Wiechers, R.A. De Zeeuw: *Drug Design and Discovery*, **6**, 87 (1990)
- 23) T. Aoyagi, M. Yamamura, N. Suzuki, K. Matsui, Y. Nagase: *ibid.*, **8**, 37 (1991)
- 24) T. Aoyagi, M. Yamamura, K. Matsui, Y. Nagase: *ibid.*, **8**, 47 (1991)