高分子経皮吸収促進剤

長瀬 裕/秋元 倫子

1. はじめに

薬物を皮膚からの浸透吸収によって投与する経皮吸収治療システム (transdermal therapeutic system: TTS) が従来法に代わる薬物投与方法として注目されてから久しい。今では、ニトログリセチン、スコポラミン、ニコチンなどのパッチに代表される全身作用を目的とした経皮吸収型製剤が実用化されている。経皮投与の場合、薬物の肝臓での代謝 (初回通過効果) が回避できる、薬物血中濃度の維持が容易である、患者のコンプライアンスを改善できる、何らかの不都合が起こった場合投与の中断が容易であるなどといった利点を有している。しかしながら、皮膚表面の最外層に位置する角質層は生命活動維持のための水分保持と外界からの侵入物質に対する保護膜として作用している。よって、薬物などの物質透過に対して大きな障壁として働くために、良好な透過性を示す上記のような薬物を除いて、治療に必要な薬物血中濃度を得るのが困難な場合がほとんどであり TTS 製剤の汎用化が妨げられている。角質層は、ケラチン化したタンパク質がブロック状に積み重なりその間隙に脂質分子の二重構造が埋め込まれた組織からなる密度の高い約 10~15 μm の薄層である。TTS の汎用性を広げるためには、この角質層の薬物透過性を高めるための何らかの透過促進手段が必要となる。その手段として最近では電場や超音波を利用して皮膚に物理的な刺激を与え薬物の透過を促進する方法などが研究されているが、なかでも簡便な方法である経皮吸収促進剤を助剤として添加する手法が広く試みられている¹⁾。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²⁾、アルコール類³⁾、脂肪酸⁴⁾、エステル類⁵⁾、界面活性剤⁶⁾、テ

ルペン類⁷⁾ など既存の化合物の経皮吸収促進剤としての効果が検討され、また、促進剤を目的として分子設計されたさまざまな構造の化合物 (Azone⁸⁾、ピロチオデカン⁹⁾ など) が開発されてきた。しかしながら、これらの促進剤はそれ自身が皮膚内に浸透し角質層中の、おもに脂質分子の配列を乱すことで薬物の透過性を高めている場合がほとんどであり、同時に刺激性や毒性を発現してしまう問題点を抱えている。一般に、吸収促進効果が高い促進剤ほど皮膚刺激が問題となる場合が多い。

筆者らは、経皮吸収促進剤の刺激性や毒性を低減させることを目的として、吸収促進作用を有する高分子化合物の探索研究を行ってきた。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¹⁰⁾。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、よって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。以前この欄¹¹⁾で経皮吸収促進作用を有する高分子化合物について筆者らの研究内容を中心にいくつか紹介した。本稿ではその後の成果について改めて紹介させていただくとともに、類似な構造をもつ低分子量の促進剤と高分子量体との作用効果や機構の違いについて考察を加える。

2. 高分子経皮吸収促進剤

筆者らは、界面活性剤としての性質を有する塩化ベンザルコニウムと類似したモノマーおよびポリマー¹²⁾、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¹³⁾を合成し、5-フルオロウラシル (5-FU) の経皮吸収に対する

Yu NAGASE (財)相模中央化学研究所 (229-0012 相模原市西大沼 4-4-1) 主任研究員、工博 (写真左) 1982 年早稲田大学大学院理工学研究科博士課程修了。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
Tomoko AKIMOTO (株)プロテジーン (229-0021 相模原市北里 1-15-1 北里大学理学部・理化学研究所内) 1989 年東京都立大学理学部化学科卒。1989-1999 年相模中研に勤務。専門は機能性高分子。〈趣味〉ノラ猫を手なづけること

Polymeric Transdermal Drug Penetration Enhancer

Polyolprepolymer-2: $m = 1 \sim 4$, $n = 12$ ($M_w = 4,000$)
 Polyolprepolymer-14: $m = 1 \sim 4$, $n = 51$ ($M_w = 18,000$)

図1 Polyolprepolymerの化学構造

促進効果を検討した。その結果、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従い減少する傾向を示したが分子量が数千程度で良好な促進効果を示すことを見いだした。また、ポリマーの皮膚1次刺激性は軽微であることも確認しており、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を明らかにした。

高分子化合物を経皮吸収促進剤に用いる研究はCASを調べてもほかにはほとんど見当たらないが、最近米国ペネダーム社より薬剤の経皮吸収性を高める作用をもつ高分子化合物¹⁴⁾が市販されている。それは、polyolprepolymerとよばれるもので、図1に示すポリプロピレングリコールとメチレンジ(イソシアナートシクロヘキサン)との共重合体である。このポリマーの特徴を詳細に記述した紹介記事¹⁵⁾も参照されたい。分子量はそれぞれ4,000および18,000程度であり分子量分布が比較的広い。したがって、大部分の高分子量体は皮膚表面に存在するが一部の低分子量体は角質層の内部へ浸透し、その結果薬剤の蓄積層が皮膚表面から角質層にわたって分布することで薬剤の皮膚、おもに角質層の下部に位置する表皮への吸収性を高めるとされている。また、ポリマー自身は皮膚の深部へはほとんど浸透しないことも確認されており、薬剤の皮膚刺激性を緩和する効果も明らかにされている。乳酸、ビタミンA、リン酸L-アスコルビルマグネシウムなど化粧品に用いられる薬剤の皮膚吸収におけるこのポリマーの吸収促進効果が*in vivo* (生体内)での実験で調べられ

ており、いずれも薬物の表皮での滞留性がポリマー無添加系に比べ1.5倍から2倍程度増大することが見いだされた。よって、吸収促進効果はそれほど高くないものの、表皮への薬物の浸透を助け皮膚に作用する薬剤の効果を高めるうえで有効な、ユニークな高分子化合物といえる。

3. カチオン末端を有するシロキサンオリゴマー

前稿¹¹⁾で述べたように、筆者らは片末端にカチオン性基を有するポリジメチルシロキサン(PDMS)を各種合成し^{16~18)}、モデル薬物として親油性のインドメタシンおよび親水性のアンチピリンの経皮吸収に対する促進効果をおもに検討した。ポリマーの構造式を図2に示す。これらのポリマーは疎水性基としてPDMS鎖を有しており、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。いずれの場合も薬物の経皮吸収を促進し、その効果は分子量に大きく依存して分子量が1,000~2,000の範囲で優れた促進効果を示した。また、PDMS化合物1~3は親油性薬物であるインドメタシンの透過促進に有効であるのに対して、ポリエチレングリコール(PEG)鎖を導入した化合物4は親水性のアンチピリンの皮膚透過を効果的に促進した¹⁸⁾。図3に一例として化合物4を添加した際の薬物の皮膚透過挙動を*in vitro* (試験管内)で調べた結果を示す。PEG鎖とPDMS鎖の鎖長の違いにより薬物の皮膚透過性が大幅に異なることがわかる。したがって、高い促進効果を発現させるには高分子促進剤の親水性部位と疎水性部位の適度なバランスをもたせることが重要である。また、最近の研究から、このようなカチオン末端を有するPDMS

図2 カチオン末端を有するポリシロキサン化合物の化学構造

図3 重合度が異なる化合物4を添加(2.0 wt.%)した皮膚透過実験におけるアンチピリン(ANP)の皮膚透過量の時間変化

Glc-PS n

Glc-Si $_2$ C n

図4 糖末端を有するシロキサン化合物の化学構造
添字 n はシロキサン鎖 (PS) の平均重合度, またはアルキル基の炭素数を表す。

図5 重合度が異なる化合物 Glc-PS n を添加 (1.0 wt%) した場合のアンチピリン (ANP) の皮膚透過挙動

(a) 皮膚透過量の時間変化, (b) ANP の Flux における Glc-PS n の重合度依存性

化合物は皮膚のゼータ電位の絶対値を下げる事が明らかとなった¹⁹⁾。すなわち、マイナスに荷電した皮膚表面にこれらのカチオン性 PDMS 化合物が吸着していることが予想され、その結果皮膚表面の薬物濃度を高めることによって促進効果が発現しているものと考えられる。

4. 糖残基を有するシロキサン化合物

一方、このようなカチオン系促進剤をアニオン解離するような薬物と併用した場合、薬物とカチオン末端とのイオン性相互作用により促進効果が著しく減少することがわかった。そこで筆者らは、より多くの薬物に適用できる高分子促進剤を目的として、非イオン型の極性基として糖残基を PDMS 末端に導入することを検討した。非イオン性極性基をもつものとしてはこれまでにリン酸アミドやピロリドン環をそれぞれ末端に有する PDMS^{20, 21)} などを検討してきたが、これらはいずれも低分子量体のほうが高分子量体に比べ促進効果が高い傾向を示した。多くのヒドロキシル基を有し極性が高い糖残基を導入すれば比較的長いシロキサン鎖と結合させることにより促進作用を示す化合物が得られると考えられる。また、疎水性部位としてシロキサン鎖の代わりに比較的長いアルキル基を導入することで促進作用が発現するかについても検討した。すなわち、図4に示すグルコピラノシル末端を有する PDMS 化合物 Glc-PS n およびグルコピラノシル基とアルキル基を有するジシロキサン化合物 Glc-Si $_2$ C n の合成を行った²²⁾。これ

らの化合物は、1-アリル-β-D-グルコーステトラアセテートを原料としてヒドロシリル化反応と脱保護を経由して容易に得られる²³⁾。

次にそれらの経皮吸収促進作用について最近検討した結果を紹介する。

る。

ラット腹部剥離皮膚を用いてアンチピリンを薬物とした *in vitro* の薬物透過実験を行い、ポリシロキサン化合物 Glc-PS n の経皮吸収促進効果を検討した結果を図5に示す。図から明らかのように、 n が4以上の Glc-PS n を添加するといずれも無添加系に比べ薬物の透過性が向上しており、これらの化合物は薬物の皮膚透過を有意に促進することが明らかとなった。さらに、この範囲でもっとも高い透過流束 (flux) を与えたのは Glc-PS $_4$ の場合であった。それ以上の重合度においても十分な促進効果を示すことから、この化合物はある程度の分子量範囲で薬

物の吸収促進剤として機能することがわかる。ここで、 $n=1$ である化合物 Glc-PS $_1$ に促進効果がまったく見られないことは注目になる。すなわち、分子量分布をもつ重合体中の低分子量体が効果を発現しているのではなく、促進効果の発現にはある程度の重合度が必要であることが明らかである。また、Glc-PS n の添加濃度を変化させて同様な薬物の皮膚透過実験を行った結果、これらの化合物はさらに低濃度 (0.1~0.2 w/v%) の添加でより高い促進効果を示し、またそれぞれの重合度において最適な添加濃度が存在することが明らかとなった。これらの化合物が皮膚表面に吸着することで薬物の皮膚表面への分配を高め吸収促進効果を発現している (後述) とすると、ある濃度範囲以上で薬物の透過速度が低下してくるのは吸着層が厚くなる結果逆に薬物の透過を抑制する効果が働いたためと考えられる。

一方、このような糖残基を有するポリシロキサン化合物の類縁体として、グルコピラノシル基とアルキル基を有するジシロキサン化合物 Glc-Si $_2$ C n を合成した。ここで、Glc-Si $_2$ C n のアルキル鎖長 n が促進効果に及ぼす影響を調べるため、炭素数が異なるアルキル基を導入した化合物をそれぞれ合成し、前述と同様なアンチピリンのラット皮膚透過実験を行った。図6に示すように、その促進効果はアルキル基の長さに大きく依存しており、とくに、Glc-Si $_2$ -C $_8$ および Glc-Si $_2$ -C $_{10}$ は無添加系に比べ薬物の透過流束を20倍近く増加させている。よって、このような構造の化合物ではある程度長いアルキル基が促進効果に有効に働

図6 アルキル鎖長が異なる化合物 $\text{Glc-Si}_2\text{C}_n$ および Glc-C12 を添加 (1.0 wt%) した皮膚透過実験におけるアンチピリン (ANP) の皮膚透過速度

くと考えられる。また、比較のためジシロキサン結合をもたない 1-ドデシル- β -D-グルコース (Glc-C12) についても同様な実験を行ったが促進効果は見られず、この化合物においてはジシロキサン成分が促進効果の発現に寄与している。

これらのシロキサン化合物を添加した場合の薬物の透過曲線から透過係数 P 、分配パラメーター $P_1 (=LK)$ および拡散パラメーター $P_2 (=D/L^2)$ を既報²⁴⁾ に従いそれぞれ算出した。ここで K は薬物の基剤から皮膚表面 (角質層) への分配係数、 D は角質層中の薬物の拡散係数、 L は角質層の厚さを表す。前稿¹¹⁾ で述べたように、薬物の皮膚透過における各パラメーターを比べることによって促進剤がどの過程に作用しているか推定できる。結果の一例を表 1 に示す。いずれの場合も無添加系に比べ薬物透過係数 P が増大しているが、 Glu-PS4 および 10 を添加した系ではおもに P_1 の増大、すなわち分配係数の増大に起因していることがわかる。また、拡散パラメーター P_2 は無添加系とほぼ同等の値を示しており、このポリマーの経皮吸収促進効果は薬物の基剤から皮膚への分配を特異的に高めることにより発現し皮膚内部の薬物の拡散性には影響しないことがわかる。図 7 に模式的に示すように、高分子促進剤は皮膚表面に吸着することで薬物の表面での濃度を高め促進作用を発現していると考えられる。一方、低分子量体の $\text{Glc-Si}_2\text{C10}$ では P が大幅に上昇しているが、それは拡散パラメーター P_2 の増加によることが明らかである。つまり、このような長鎖アルキル基を有する低分子促進剤は角質内部に浸透し角質の内部構造に変化を与えることで薬物の拡散性を高め促進効果を示すと予想される。

ところが、これらの化合物共存下での脂質分子の層構造がどのように変化するかを

表 1 促進剤を添加したときのアンチピリンの皮膚透過における熱力学的パラメーターの違い

促進剤	$P \times 10^2$ (cm h^{-1})	$P_1 \times 10^2$ (cm)	$P_2 \times 10^2$ (h^{-1})
Glc-PS4	1.25	28.1	4.44
Glc-PS13	0.85	23.5	3.63
$\text{Glc-Si}_2\text{C10}$	2.51	1.33	189
対照	0.31	6.39	4.83

P : 透過係数, P_1 : 分配パラメーター (LK), P_2 : 拡散パラメーター (D/L^2)

X 線回折で調べたところ、 Glc-PS_n および $\text{Glc-Si}_2\text{C}_n$ を添加しても脂質の規則的な配列が保持されることがわかった。また、脂質の配列を乱すことで促進効果を示すことが知られているオレイン酸を添加した場合には脂質分子の層構造がかなり不規則になることも確かめられた。したがって、 $\text{Glc-Si}_2\text{C}_n$ の作用機序はオレイン酸の場合とは異なると思われるがその詳細はまだ明らかではない。さらに、これらのシロキサン化合物 Glc-PS_n および $\text{Glc-Si}_2\text{C}_n$ について Draize 法による皮膚 1 次刺激性を評価したところ、ポリシロキサン化合物 Glc-PS_n では平均評点が 0 ポイントとなり皮膚刺激性はまったくないものと判断された。しかし、ジシロキサン化合物 $\text{Glc-Si}_2\text{C}_n$ では、評点は 1.0~1.5 程度 (最高値 8) で弱いながら刺激性があるものと評価された。よって、このジシロキサン化合物はポリシロキサン化合物とは異なり皮膚内部に浸透して作用するために皮膚刺激性も発現してしまう。

5. おわりに

以上述べたように、高分子促進剤は皮膚表面に作用し、角質中の薬物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を高めることで促進効果を発現しており、低分子量の促進剤とは作用機序が根本的に異なる。ペネダーム社のポリマーも同様な作用機序によるものと思われる。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

図 7 高分子経皮吸収促進剤の促進機構

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。しかしながら、ここで紹介したように類似した構造の低分子量体と高分子量体を比べると、構造の最適化を行えば低分子化合物のほうがはるかに高い促進効果を示す。したがって、より効果的な高分子経皮吸収促進剤には、一部角質内に潜り込みある程度薬物の拡散性を高めるための設計指針を考慮に入れる必要があると考えている。今後もこれまでの知見を基に高分子化合物をベースにして、実際の経皮吸収剤に应用できる皮膚に優しく効果の高い経皮吸収促進剤の開発を行っていきたい。

なお、経皮吸収促進剤の研究を進めるに当たっては東京女子医大の青柳隆夫博士に長年にわたり多くの助言をいただいております。この場を借りて同氏に感謝の意を表したい。

文 献

- 1) E. W. Smith, H. I. Maibach, Ed.: *Percutaneous Penetration Enhancer*, CRC Press, Boca Raton, Florida (1995)
- 2) J. Hadgraft: *Pharm. Int.*, **5**, 252 (1984)
- 3) N. Tsuzuki, O. Wong, T. Higuchi: *Int. J. Pharm.*, **46**, 19 (1988)
- 4) E. R. Cooper: *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1153 (1984); B. J. Aungst: *Pharm. Res.*, **6**, 244 (1989)
- 5) D. Friend, P. Catz, J. Heller, J. Reid, R. Baker: *J. Controlled Release*, **9**, 33 (1989)
- 6) Z. T. Chowhan, R. Pritchard: *J. Pharm. Sci.*, **67**, 1272 (1978)
- 7) A. C. Williams, B. W. Barry: *Pharm. Res.*, **8**, 17 (1991)
- 8) R. B. Stoughton, W. O. McClure: *Drug Develop. Ind. Pharm.*, **9**, 725 (1983)
- 9) T. Yano, N. Higo, K. Fukuda, M. Tsuji, K. Noda, M. Otagiri: *J. Pharm. Pharmacol.*, **45**, 775 (1993)
- 10) G. L. Flynn, B. Stewart: *Drug Dev. Res.*, **13**, 169 (1988)
- 11) 長瀬 裕, 青柳隆夫: *高分子*, **43**, 640 (1994)
- 12) T. Aoyagi, O. Terashima, N. Suzuki, K. Matsui, Y. Nagase: *J. Controlled Release*, **13**, 63 (1990)
- 13) T. Aoyagi, O. Terashima, Y. Nagase, K. Matsui: *Polymer*, **32**, 2106 (1991)
- 14) 特開平 3-58964
- 15) 田村博明: *Fragrance Journal*, **24**(4), 60 (1996)
- 16) T. Aoyagi, Y. Takamura, T. Nakamura, Y. Yabuchi, Y. Nagase: *Polymer*, **33**, 2203 (1992)
- 17) T. Aoyagi, T. Nakamura, Y. Yabuchi, Y. Nagase: *Polym. J.*, **24**, 545 (1992)
- 18) T. Akimoto, T. Aoyagi, J. Minoshima, Y. Nagase: *J. Controlled Release*, **49**, 229 (1997)
- 19) N. Nakajima, H. Yamauchi, T. Takayasu, S. Takayama, T. Akimoto, Y. Nagase, T. Aoyagi: *Proceed. Int'l Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, **25**, 587 (1998)
- 20) T. Aoyagi, T. Nakamura, Y. Nagase: *Polym. J.*, **24**, 375 (1992)
- 21) T. Aoyagi, R. Tadenuma, Y. Nagase: *Macromol. Chem. Phys.*, **197**, 677 (1996)
- 22) 秋元倫子, 川原一成, 長瀬 裕, 青柳隆夫: *Polym. Prepr., Jpn.*, **47**, 3136 (1998)
- 23) T. Akimoto, K. Kawahara, Y. Nagase, T. Aoyagi: *Macromol. Chem. Phys.*, 投稿中
- 24) A. Calpena, J. Lauroba, M. Suriol, R. Obach, J. Domenech: *Int. J. Pharm.*, **103**, 179 (1994)

交流の場「ポリマーネットワーク」にあなたのご意見、ご提案をお寄せください

「高分子」をより広く会員にご利用いただくため、会員からの意見、提案を紹介する交流の場「ポリマーネットワーク」欄を設けています

この欄は、高分子科学・技術の今後のあり方、重要な課題、人材の育成、研究・開発の動向などについての会員の方のさまざまなご意見を交換することにより、これから何をすべきかを考える上での示唆を得ていただこうとするものです。皆様のご意見、ご感想、ご提案など、気軽に原稿をお寄せください。

応募要領

1. **原稿の長さ** 原則として1,000字以内
2. **原稿の提出** 会員番号、氏名、勤務先、連絡先、専門分野等を明記してご送付ください。
3. **原稿の採否** 編集委員会にご一任ください。著者とはご相談のうえ、加除・訂正等の変更をさせていただきます。
4. **送付先** 高分子学会「高分子」ポリマーネットワーク係 ☎03-5540-3772 Fax 03-5540-3737 E-mail: hkobu@spsj.or.jp