薬物の皮膚透過

東 條 角 治

九州工業大学情報工学部 生物化学システム工学科 ㊞ 820 飯塚市川津 680-4

Penetration of drugs through the skin

Kakuji Tojo

Department of Biochemical Science and Engineering, School of Computer Science and Systems Engineering.

Kyushu Institute of Technology, Iizuka 820, Japan

A variety of drugs may be administered through intact skin to reach the systemic circulation in sufficient quantity if we overcome barrier functions of the skin against the entry of xenobiotics.

This paper reviews effects of various factors to enhance the penetration of drugs through the skin.

Key words : skin, percutaneous absorption, transdermal drug delivery, iontophoretic drug delivery, prodrug.

1. はじめに

薬物を皮膚から全身の標的組織へ送達する経皮吸収治療システムは、手軽で効果的なドラッグデリバリーシステムとして大きく期待されている。しかし現状では、皮膚とくに角質層のバリアー機能のため、治療に有効な量の薬物を皮膚を介して体内に送達することは容易でない。薬物の皮膚透過抵抗を低減するための種々の透過促進法が提案されている。透過促進剤（エンハンサーあるいはプロモーター）を用いる化学的促進法、電場、超音波、温度場、角質層ストリッピング法などの物理的促進法、および酵素反応・プロドラッグ法* に代表される生化学的促進法など積極的に研究されている。

本稿では、薬物の皮膚透過におよぼす種々の透過促進因子の影響を検討した、in vitro 実験結果を紹介する。

2. In Vitro 皮膚透過実験

種々の薬物の in vitro 皮膚透過実験を水平型拡散セル¹⁾ (図 1) あるいは、たて型拡散セル¹⁾ (図 2) に、動物モデル（ヘアレスマウス）の腹部の皮膚をとり付け、種々の操作条件下で行った。透過量の時間変化を測定し、定常状態での透過速度および時間遅れを求めた。ここで検討した因子は次のとおりである。

- (1) 透過促進剤の影響
- (2) 角質層ストリッピングの影響
- (3) 温度の影響
- (4) 電場の影響
- (5) 超音波の影響
- (6) 酵素分解反応（プロドラッグ）の影響

なお、透過実験は、とくに記述のない限り 37°C（一定）で行った。

3. 透過促進剤の影響

図 3 にプロゲステロンの皮膚透過におよぼす促進剤

*高い親水性や不安定なため皮膚透過の困難な薬物を化学修飾により、親油性を高めたり安定性を増大し、皮膚（角質層）透過後、皮膚内に分布する酵素の作用で、もとの薬物に変換する透過促進法をプロドラッグ法という。

Azone の影響を示す²⁾。透過実験は、水平型拡散セル (図1) のドナー側にシリコンオイルの薬物飽和液を、またレセプター側には、40% PEG 400 水溶液を満たした。

図1. 皮膚透過実験用 in vitro 装置 (水平型拡散セル)

PEG 400 溶液はレセプター液でのシンク条件を保つため用いた³⁾。ドナー液中の促進剤濃度を 0~5% (w/w) の範囲で変化させた場合、定常状態 (10~25 時間) の透過速度は約3倍増大した。図には示していないが、5% の Azone 濃度で角質層の透過バリアーが完全に取除かれ、角質層を取除いた皮膚 (Viable skin) で Azone を含まない場合の透過速度にほぼ一致した。定常状態の直線部分を時間軸へ外押して得た時間遅れは、Azone 濃度にほとんど影響されないことが認められた。

同程度の分子量 (200~300) と類似の分子形状 (ステ

図2. 皮膚透過実験用 in vitro 装置 (たて型拡散セル)

図3. Progesterone の皮膚透過プロファイルによらず透過促進剤 Azone の影響 (mcg=μg)

図4. Progestinsの皮膚透過速度(定常状態)におよぼすAzone濃度の影響
 薬物key (mcg= μ g): (I) Progesterone, (II) Desoxycorticosterone, (III) 11 α -Hydroxyprogesterone, (IV) 17 α -Hydroxyprogesterone, (V) Corticosterone, (VI) 17 α -Hydroxy desoxy corticosterone, (VII) Hydrocortisone.

ロイド核)をもつ種々のプロゲステインについて定常状態透過速度におよぼすAzone濃度の影響を図4に示す。図から明らかなように透過速度は、もっとも親油性の高いプロゲステロン以外、約10倍程度Azoneにより増大した。さらにインタクトスキンと角質層を去除いた皮膚(viable skin)の透過曲線を2層モデルで解析し、角質層内拡散係数とAzone濃度の関係を図5に示した。拡散係数はAzone濃度の増大とともにやや増加するが、その程度は、最大2倍程度であった。この結果はAzoneによるプロゲステインの皮膚透過促進が、主として角質層への分配の改善(角質層内溶解度の増大)に依存することを示す。

4. 角質層ストリッピングの影響

皮膚角質層は、10~20層の扁平セルをブリックのように種々重ね脂質で接着したようなブリック-モルタル多層構造である⁵⁾(図6)。角質層は、粘着テープを使っ

た数回のストリッピングで容易に取除かれる。図7に定常状態の透過速度におよぼすストリッピング回数の影響を示す⁶⁾。いずれの薬物でもストリッピング初期、透過速度は急激に増大し、約15回のストリッピングで最大に達した後ほぼ一定に保たれた。これは、15回程度のストリッピングで角質層が完全に取除かれることを示している。図中実線は1回のストリッピングで角質層が1 μ m(一層)はがれると仮定した場合の計算値である⁵⁾。皮膚に投薬後、10分および30分経過した際の角質層に含まれるエストラジオールおよびビタミンCの濃度分布を、ストリッピング回数の関数として図8に示す⁶⁾。エストラジオールおよびビタミンCは皮膚内にほとんど結合しないことが確認されており⁷⁾、図8の濃度分布は、角質層内を自由に拡散できる薬物濃度を示している。20 μ m程度の極めて薄い角質層のバリアー機能によって、異分子の物理的侵入から生体を保護していることは興味深い。皮膚(角質層内)で結合や分解のない薬物では、定常状態の透過速度が角質層のストリッピングから

図5. Progestinsの角質層内拡散係数におよぼす Azone 濃度の影響
薬物の Key は図4の図説明に記述.

図6. 理想的な角質層モデル (Brick-Mortar モデル)

求めた濃度分布にもとづいて推算できる⁶⁾.

5. 透過速度におよぼす温度の影響

一般に温度の上昇にともない薬物の皮膚透過速度は増加する。これは、皮膚内への薬物の溶解度および拡散係数が温度とともに上昇すること起因する。さらに、温度上昇が角質層下部に発達している毛細管からの薬物の取込みを促進することもあり、温度上昇による透過速度の促進は著しい。

皮膚透過におよぼす環境温度の影響を検討するため、

図7. 定常状態皮膚透過速度におよぼす角質層ストリッピングの影響⁵⁾

Enhancement factor : インタクトスキンの透過速度を1.0とした場合のストリッピングによる透過促進率. 薬物 Key : (I) nitroglycerin, (II) Progesterone, (III) verapamil, (IV) methanol, (V) phenol.

図8. 皮膚(角質層)表面に投薬後、10分および30分経過した際の角質層内薬物濃度分布⁶⁾ (DPM=disintegrations per minute).
 (A) Vitamin C, (B) Estradiol.

レセプター液温度を一定 (37°C) に保ち、ドナー側温度を種々変化させて透過実験 (in vitro) を行った¹⁾. さらに、種々の定温系実験 (ドナー側およびレセプター側温度を一定に保った実験) での結果と比較した. インタクトスキンならびに角質層を取除いたストリップスキンの透過曲線から、種々の温度下での角質層およびストリップスキン内の薬物の溶解度と拡散係数を定常状態透過速度と時間遅れにもとづいて決定した⁸⁾. 図9および図10にそれらの結果を示した. 図から明らかなように、各種プロゲステインの皮膚内溶解度ならびに拡散係数

図9. Progestins の角質層内拡散係数におよぼす温度の影響 ($T = ^\circ K$)
 薬物 Key は図4の図説明に記述.

は、アレニウス型の関係式で表現できることを見出した.

6. 透過速度におよぼす電場の影響

皮膚に電場を与え、イオン化した薬物を透過促進させるアプローチは、イオントフォoresis (イオン電気導入法) と呼ばれ、小分子のみならずペプチド医薬についても有望視されている. アルギニンバゾプレッションをモデル薬として使用した場合の in vitro 透過実験の一例を図11に示す⁹⁾. 図中■印は電場を与えない場合の透過曲線で□および○は、2種類の異なる電場モードにおける透過曲線である. 図から電場を与えない場合ほとんど透過しない薬物が、電場の導入によって十分透過することが認められる. 図12はドナー側薬物濃度を種々変化した場合の電場 (0.47 mA/cm²) の影響を示す. ドナー液濃度と透過量 (透過速度) には単純な比例関係は認められず、濃度の上昇にともない透過促進率が增大するようである. なお図11, 12中の実線は皮膚2層モデルによる計算値で、バゾプレッションの場合、電場起因

図 10. Progestins の角質層内溶解度におよぼす温度の影響
薬物 Key は, 図 4 の Caption に記述 ($T = ^\circ K$).

図 12. イオントフォoresis を利用した arginine vasopressin の経皮吸収におよぼすドナー液濃度の影響⁹⁾
電流密度: 0.47 mA/cm^2 , 4時間連続通電後 Shut off.
ドナー液薬物濃度 (mg/mL): (O) 0.100, (□) 0.050, (△) 0.025, (■) 0.0125.

図 11. イオントフォoresis を利用した arginine vasopressin の経皮吸収⁹⁾
ドナー液薬物濃度: 0.050 mg/mL , 電流密度: 0.16 mA/cm^2 , (A) 2時間連続通電後 4 時間 Shut off の 2 回くり返し, (B) 10 時間通電後 30 分間 Shut off の 12 回くり返し, (C) 通電なし.

図 13. 皮膚内代謝(分解)をともなう薬物(エストラジオールエステル)の皮膚透過¹³⁾
ED: Estradiol-3, 17-diacetate, EA: Estradiol-17-acetate, E: estradiol.
.....Estradiol (ドナー液) の透過 (分解のない場合).

する対流項が透過促進の重要な因子であることが見出された¹⁰⁾.

図 14. 皮膚内代謝をともなうプロビタミンの皮膚透過 ($\mu\text{mol} = \mu\text{mol}$)
 プロビタミン: EPC-Na Vt. C: ビタミン C Vt. E: ビタミン E.
 ビタミン E はさらに E 代謝物に分解するので、みかけの透過量は、ビタミン C にくらべ著しく少ない。

7. 透過速度におよぼす超音波の影響

イオントフォレシスは、主としてイオン化した薬物に有効な物理的透過促進法であるが、超音波の利用（フォノフォレシス）はイオン化しない薬物にも有効である。さらに超音波は皮下 5 cm 程度まで達するのにに対し、電場は約 1 cm 程度までしか到達しない。フォノフォレシスは 1962 年、ハイドロコチゾンの皮膚吸収に用いられて以来¹¹⁾、他の多くの薬物の透過促進に応用されてきた¹²⁾。臨床における操作条件を最適化できれば、医師の監視下で有効利用できる透過促進法である。使用される振動数はふつう 1 MHz 程度、また強度は 1~2 W/cm² である。超音波による皮膚透過促進のメカニズムはまだ十分理解されていない。キャビテーション、局所的温度上昇、角質層の組織変化など複雑に関係していると考えられている。

8. 薬物の皮膚代謝

防御膜としての皮膚の機能は、角質層による物理的防御と下部上皮 (viable epidermis) での生化学的防御（代謝）に分類される。後者の薬物酵素分解を透過促進に利用するアプローチをプロドラッグ法と呼び、経皮治療システムに利用される。その一例として皮膚内薬物（エストラジオールエステル）分解の結果を図 13 に示す¹³⁾。親油性の高いエストラジオールエステル (Estradiol diacetate: ED) は角質層に容易に分配した後、下部上皮に達し、中間体 (Estradiol acetate: EA) さらに最終薬物エストラジオール (E) に分解される。図にはエストラジオールそのものの透過量も比較のため示した。図からわかるように、エストラジオールの透過量はプロドラッグ (ED) を用いることにより約 7 倍促進される。図 14 はプロビタミン (EPC) のビタミン E および C への皮膚内分解と透過を示す¹⁴⁾。不安定

なため製剤化の困難なビタミンEおよびCを使うかわりに、安定なプロビタミンを利用し、皮膚内でEおよびCに変換するアプローチである。この例ではビタミンEはさらにE代謝物（例えば α -Tocopherol quinone）に変換されることが認められた¹⁵⁾。

9. おわりに

薬物を皮膚から全身の標的組織へ送達するための経皮治療システムを開発する際、透過促進として検討すべき諸因子と、それらの透過速度におよぼす影響を簡単に述べた。皮膚に刺激や感作を引き起こさず、治療効果を期待できる程度に薬物を透過させることは極めて困難である。しかし種々の透過促進法を組合せることにより最適な透過促進が実現される可能性は大きい。

文 献

- 1) K. Tojo, "Design and calibration of in vitro permeation apparatus", in "Transdermal controlled systemic medications," Edited by Y. W. Chien, chapt. 6, Marcel Dekker Inc., New York, pp 127-158, 1986.
- 2) K. Tojo, C. C. Chiang, Y. W. Chien, "Effect of azone on skin permeation of progesterone analogs and possible mechanism of enhancement", 1st AAPS National Mtg., Washington D. C. November 1986.
- 3) K. Tojo, C. C. Chiang, Y. W. Chien, "Influence of donor solution upon skin permeation of drugs", J. Chem. Eng. Japan, **19**, 153-155 (1986)
- 4) K. Tojo, "Random brick model for drug transport across stratum corneum", J. Pharm. Sci., **76**, 889-891 (1987)
- 5) K. Tojo, C. C. Chiang, P. R. Keshary, Y. W. Chien, "Effect of stepwise skin stripping on drug permeation", J. Chem. Eng. Japan, **21**, 544-546 (1988)
- 6) K. Tojo, A. R. C. Lee, "A method for predicting steady-state rate of skin penetration in vivo", J. Invest. Dermatol., **92**, 105-108 (1989)
- 7) K. Tojo, C. C. Chiang, U. Doshi, Y. W. Chien, "Stratum corneum reservoir capacity affecting dynamics of transdermal drug delivery", Drug Dev. Ind. Pharm., **14**, 561-572 (1988)
- 8) K. Tojo, C. C. Chiang, Y. W. Chien, "Drug permeation across the skin : Effect of penetrant hydrophilicity", J. Pharm. Sci., **76**, 123-126 (1987)
- 9) K. Tojo, P. Lelawongs, Y. W. Chien, "A dynamic model for iontophoretic transdermal delivery of peptides", Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., **16**, 452-453 (1989)
- 10) P. Lelawongs, "Transdermal iontophoretic delivery of arginine vasopressin", Ph. D. Thesis, Rutgers University, January 1990.
- 11) T. Griffin, J. Touchstone, Proc. Soc., Exp. Biol. Med., **109**, 461-465 (1962)
- 12) P. Tyle, P. Agrawala, "Drug delivery by phonophoresis", Pharm. Res., **6**, 355-361 (1989)
- 13) K. Tojo, K. H. Valia, G. Chotani, Y. W. Chien, "Long-term permeation kinetics of estradiol. IV", Drug Dev. Ind. Pharm., **11**, 1195-1212 (1985)
- 14) K. Tojo, A. R. C. Lee, "Bioconversion of provitamin to vitamins C and E in skin", J. Soc. Cos. Chem., **38**, 333-339 (1987)
- 15) A. R. C. Lee, "Percutaneous absorption and bioconversion of provitamin for vitamin C and E, Ph. D. Thesis", Rutgers University, May 1990.

(受付 1990年10月23日)