●製品 & 技術

経皮吸収製剤 (TTS) における放出制御膜

中野善夫・宇野和夫

日本チバガイギー株式会社 研究開発統括部 製剤開発ユニット ☎ 665 宝塚市美幸町 10-66

Control Membrane in Transdermal Therapeutic Systems (TTS)

Yoshio Nakano and Kazuo Uno

Ciba-Geigy Japan Limited, Pharmaceutical & Analytical Development
10-66, Miyuki-cho, Takarazuka, Hyogo 665, Japan

Transdermal Therapeutic System (TTS) which controls drug release by a membrane has been introduced. The system consists of five parts, that is, a backing film, a drug reservoir, a control membrane, an adhesive layer and a release liner. The release of nitroglycerin from the system is almost nearly zero order, enabling a constant drug administration to the body for over 24 hours. The control membrane material (ethylene-vinyl acetate copolymer) was also briefly described.

Key words : transdermal therapeutic system (TTS), nitroglycerin, control membrane, ethylene-vinyl acetate copolymer, drug release

1. はじめに

近年薬物の投与経路あるいは投与形態（方法）に大きな注目が集められ、「薬物を必要な時に、必要な量を、必要な場所に到達させ、必要な期間滞留させる技術」、すなわち薬物送達システム (Drug Delivery System : DDS) として盛んに研究されてきている¹⁾。中でもその先駆的な役割を果たした米国のベンチャービジネスである ALZA 社は、1968 年の設立以来、製剤化への物理化学的なアプローチを通じて経皮吸収製剤 (Transdermal Therapeutic System : TTS) や浸透圧を利用した製剤 (Oral Osmotic System : OROS) などいくつかの新しい発想による製剤を産み出してきた。チバガイギー社と共同でもいく

つかの上記技術を用いた製剤が開発されている^{2, 3)}。

薬物を皮膚から局所投与するいわゆる貼り薬は古くからあったが、全身に作用する薬物を投与するという考えは最近になって出てきたものであり、TTS はこのために設計された初めての製剤である。このような経皮による全身性薬物の投与には、経口で起こる初回通過効果を避けることができること、一定時間薬物を定常的に放出できること、食物の影響がないこと、さらに副作用発現時には投与を簡単に中止できること、などの利点がある³⁾。ここではチバガイギー社が ALZA 社と共同で開発した DDS 製剤の中で TTS 製剤、特に Nitroderm® TTS® を中心に製剤の構造、特徴および放出制御膜について紹介する。

Fig. 1 Nitroderm® TTS® (A) および Estraderm® TTS® (B) のサイズおよび構造

Table 1 Nitroderm® TTS® の構成材料と使用目的

構 成	材 料	使用目的
支 持 体	アルミ蒸着ポリエステル	GTN を吸着あるいは透過せず，強度を持たせる
薬物貯蔵層	シリコンオイルに分散させた GTN-乳糖混合物	流動性を持たせて，GTN の拡散性を確保する
放出制御膜	エチレン-酢酸ビニル共重合体	GTN を一定速度で透過する
粘 着 層	シリコン系粘着剤	GTN を透過し，良好な粘着性を示し，皮膚刺激が少ない
ライナー	刻み目のついたポリ塩化ビニルフィルム	使用時まで薬物の放出を保護する

2. Nitroderm® TTS® 4)

2.1 開発の経緯

ニトログリセリン (GTN) は古くから用いられている狭心症の薬物であるが，その生体内での半減期は短く，経口投与では速やかに肝代謝される。よって従来は発作時の舌下投与で口腔粘膜から速やかに吸収させて発作を緩解する，という使われ方が中心であった。狭心症の予防用に開発された外用 GTN 軟膏の塗布の不便さ，不正確さなどの使いにくさを克服し，経皮吸収投与のメリットを引き出すために TTS が考えだされた^{4, 6)}。

2.2 製剤設計

狭心症の発作を予防するためには，GTN の血中薬物濃度をどの程度に維持すればよいかが重要

であるが，Imhof らは GTN の血中濃度と循環器系に及ぼす効果を精密に調べた⁵⁾。その結果，最低有効血中濃度として 0.2 ng/ml が目標として考えられた。また，GTN のヒト皮膚透過速度にはばらつきがあるが，平均 20~25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ と見積もられた⁶⁾。これらのデータから 1 日当たりの薬物注入量を見積もると，5 mg 生体内に注入できるような製剤を考えればよいことがわかった。実際は皮膚透過のばらつきを考慮して，面積を 10 cm^2 とすると，皮膚透過の最大に近い 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ が *in vitro* の放出で可能な製剤が考えだされた。

2.3 製剤の構成材料

製剤は Fig. 1 (A) のように長円形をし，断面が 5 層構造をしたものである。各部分の構成材料

Fig. 2 TTS 5 のシンク状態での水放出プロファイル (32°C)⁶⁾
単位面積当たりの放出量に規格化されている。

Fig. 4 Nitroderm® TTS® 貼付と GTN 点滴静注時の血漿中濃度の関係⁸⁾
● : 静注 (i.v.) のデータ

は Table 1 に示す。日本では、25 mg の GTN を含有した薬物放出面積 10 cm² の Nitroderm® TTS® (TTS 5) が売られている。ライナーを剥がして皮膚に貼付すると、GTN は薬物貯蔵層から放出制御膜、粘着層および皮膚の角質層を通して生体内に供給される。

2.4 製剤の評価

この製剤の 32°C の水中への放出試験結果は、Fig. 2 のようになった。製剤設計にあるように、50 μg/cm²/hr (24 時間で 1.2 mg/cm²) の放出を示す。放出曲線から 2 時間から 14 時間の間はほぼ定常状態の 0 次放出していることがわかる⁶⁾。

Fig. 3 Nitroderm® TTS® 貼付後の血漿中 GTN 濃度 (平均±S.E., n=11)⁷⁾
● : TTS 5, ○ : TTS 10

放出面積が異なる 2 製剤である TTS 5 および TTS 10 (20cm²) を用いて日本での第 I 相試験が行われた⁷⁾。GTN の血中濃度は Fig. 3 に示すように、両製剤ともに 24 時間にわたって一定の血中濃度を維持していることがわかった。すなわち、一定の速度で GTN が生体内に注入されている。Imhof らはまた、GTN を一定速度で静注した時の血中 GTN 濃度を測定し、静注の速度と血中濃度には相関があることを見出し、TTS 5 および TTS 10 を貼付した時の血中濃度などと比較した⁸⁾。Fig. 4 にその結果を示す。実際の静注速度から見積もられた血中濃度と TTS から注入された GTN の量 (ヒト残存) から、TTS から放出された GTN の約 70~80% が循環系に入ることがわかった。また、TTS によって血中に GTN を一定速度で注入できることが示された。

GTN の Nitroderm® TTS® からの放出 (生体内への吸収) が製剤律速か、あるいはまた皮膚律速かは、皮膚の透過し易さに関係がある。透過しにくい皮膚に対しては、皮膚律速になるので GTN の透過量は設計したよりも低くなるが、逆の場合は製剤の制御膜でコントロールされ、必要以上に入らない。従って、透過し易いあるいは損傷皮膚の患者では、GTN の放出が制御膜で規定されているため、必要以上の薬物が入らず安全である。

3. その他の TTS 製剤

Estraderm® TTS® は, Nitroderm® TTS® 同様に Fig. 1 (B) に示すような貯蔵層を持った製剤であり, 円形をしている. この製剤は閉経後あるいは卵巣を摘出した女性に, 女性ホルモンである 17β -エストラジオール (E2) を経皮的に長時間補充(ホルモン補充療法)することで, E2 の低下に起因する諸症状を改善するように設計されたものである. 最近日本でも承認され, 発売開始された. この製剤の特徴は, Nitroderm® TTS® と同様に制御膜で薬物の放出をコントロールしているばかりでなく, 溶剤であるエタノールも同時にコントロールしていることである. 閉経前の女性の初期卵胞期の血中 E2 濃度 $40\sim 60$ pg/ml を目標として設計されている⁹⁾.

また, その他スコポラミンを含有する TTS が, Transderm Scop® という名で乗り物酔いの薬として米国チバガイギーで販売されている²⁾.

4. 放出制御膜について¹⁰⁾

Nitroderm® TTS® および Estraderm® TTS® の制御膜として使用されているのは, 厚みが数 $10\ \mu\text{m}$ のエチレン-酢酸ビニル共重合体 (EVA) フィルムである. EVA はエチレンと酢酸ビニル (VA) のランダム共重合体で, 比較的低い温度で熱可塑性を示す高分子である. VA の配合比率により物性が異なるが, 通常 VA 含量 7% 程度から 40% までのグレードが使用されている. VA 含量が低いと引裂強度, 剛性, 耐磨耗性などが向上し, 高くなると柔軟性, 粘着性などが向上する. EVA が TTS の制御膜素材として用いられたのは, 次のような特徴があったからである. すなわち, 可塑性を必要とせず柔軟でかつ強靱であること, 生体に対して無刺激・無毒であること, ヒートシールが容易であることなどである.

この EVA 膜は一見物質の透過性がないように見えるが, GTN や E2 のような薬物がポリマー分子鎖のすき間をぬって透過する. 従って, VA 含量が多くなり結晶化度が低くなると, 一般的に

GTN, E2 などの薬物, 酸素などのガス, 水蒸気などの物質の透過性が上昇する. 製剤設計の段階で, GTN あるいは E2 の膜透過性および材料としての適合性のバランスを考慮して, VA 含量が選ばれている.

なお, Transderm Scop® にはポリプロピレン膜が用いられている.

5. おわりに

TTS は薬物貯蔵層と放出制御膜を持ち, 薬物放出をコントロールすることで, 皮膚を介して全身性の薬物を生体内に, 必要量しかも長時間にわたって供給できるように設計された製剤である. Nitroderm® TTS® によって, 狭心症の発作を予防できるようになり, また, Estraderm® TTS® では E2 の急激な減少によって起こる症状が緩和できるようになって, 患者の Quality of Life が向上した.

ここで解説した薬物貯蔵層を持った TTS は, 単なる製剤をデザインされたシステムという概念まで引き上げた. 今でもこのタイプの TTS が, ある種の薬物の皮膚投与に適しており開発されていることから, この技術は画期的で十分に価値のあるものであると考える.

文 献

- 1) “ドラッグデリバリーシステム, 新しい投与剤形を中心とした製剤学”, 瀬崎仁編, 南江堂 (1986), 医薬品の開発第 13 巻 “薬物送達法”, 瀬崎仁編, 広川書店 (1989)
 - 2) 中野善夫, 先端医療, 1 (2), 100-101 (1994)
 - 3) 樋口亮一, 宇野和夫, “生物学的利用能” 日本薬学会編, ソフトサイエンス社, 東京, 1988, p.269-289.
 - 4) 薬史学雑誌, 29 (2), 376-377 (1994)
 - 5) P. R. Imhof et al, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 18, 455-460 (1980)
 - 6) W. R. Good, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 9 (4) 647-670 (1983)
 - 7) 宇野和夫ほか, 基礎と臨床, 20 (12), 6466-6474 (1986)
 - 8) P. R. Imhof et al, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 27, 7-12 (1984)
 - 9) W. R. Good et al, *J. Control. Release*, 2, 89-97 (1985)
 - 10) “新・包装技術便覧” 日本包装技術協会編, 日刊工業新聞社 p.399-405 (1983)
- (受付 1995 年 10 月 3 日)