薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
117 (12)1022-1027(1997)

スルフォニル尿素剤の経皮吸収型製剤化の試み

高橋由里,*^a 古家浩一,^a 岩田政則,^a 大西 啓,^b 町田良治,^b 城武昇一^a
横浜市立大学医学部附属病院薬剤部,^a 〒236 横浜市金沢区福浦 3-9,
星薬科大学医療薬学研究室,^b 〒142 品川区荏原 2-4-41

Trial for Transdermal Administration of Sulfonylureas

Yuri TAKAHASHI,^a Koichi FURUYA,^a Masanori IWATA,^a Hiraku ONISHI,^b
Yoshiharu MACHIDA,^b and Shoichi SHIROTAKE^a

*Department of Pharmacy, Yokohama City University Hospital,^a 3-9 Fukuura,
Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 236, Japan and Department
of Clinical Pharmacy, Hoshi University,^b 2-4-41
Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142, Japan*

(Received May 6, 1997)

Sulfonylureas are widely used as oral hypoglycemic drugs in the treatment of non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). Since sulfonylureas are usually taken for a long period, the compliance of the patients is very important. Therefore, for the improvement of the compliance of the patients, the development of a transdermal dosage form of sulfonylureas was attempted in this study.

Glibenclamide (GLI) or chlorpropamide (CHL) was chosen as a principal agent and ointments were prepared by mixing 5% of GLI or CHL with a FAPG ointment base. Penetration and shearing stresses of the ointments were determined as physical characteristics of the ointments. There was no obvious difference of characteristics between the GLI ointment, or the CHL ointment and the FAPG ointment base. In drug release tests, the CHL ointment showed better release of the drug than the GLI ointment. In both ointments, comparatively rapid release of drug was observed in the initial 1 h, and continuous slow release was observed thereafter.

When the ointments were applied on the back of male Wistar rats and the plasma glucose level was measured, both CHL and GLI ointments gave lower blood glucose levels than the control (FAPG base). At the all measuring points, the GLI ointment brought about significantly lower blood glucose levels than the control ($p < 0.01$).

Thus, it was demonstrated that sulfonylureas were absorbed through the skin and lowered the blood glucose levels. The results suggest the possibility of transdermal administration of sulfonylureas for the treatment of NIDDM.

Key words—glibenclamide; chlorpropamide; transdermal dosage form; ointment; blood glucose

緒

言

糖尿病治療の目的は、血糖、血清脂質及び血圧を可能な限り正常化して、糖尿病性慢性合併

症を予防し、健常人と同様な quality of life (QOL) を患者に与えることである。¹⁾ 現在、わが国のインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) は年々増加傾向にあり、その約 7 割が何らかの薬物療法を受けている。その内訳は経口血糖降下剤が 7 割で、残り 3 割がインスリンである。¹⁾ NIDDM の治療に用いられる経口剤としては、スルフォニル尿素剤 (SU 剤)、スルホンアミド剤、ビグアナイド剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤がある。中でも SU 剤は使用頻度が圧倒的に高い薬剤である。²⁾ SU 剤は連日、長期にわたり服用され、対象患者も高齢者の占める割合が高いことから、薬剤に対する患者の理解とコンプライアンスが重要である。ノンコンプライアンスによる血糖コントロール不良は、糖尿病に起因する合併症の予防に大きな影響を与える。一方、SU 剤の内服による悪心、食欲不振などの副作用の発現が認められている。³⁾ これらの問題を解決するため、他の投与経路の開発が重要と考えられる。

近年、全身投与を目的とした経皮吸収型製剤の普及により、種々の薬物の経皮吸収性が検討されている。⁴⁻⁹⁾ 本研究においては、薬物治療導入時や SU 剤の長期使用時に、薬剤服用の煩雑さを改善することにより患者の QOL を向上させる目的で、より簡便な投与経路として薬物の経皮吸収に着目した。経皮吸収型製剤の主薬として、SU 剤であるグリベンクラミド及びクロルプロパミドを選択し、その軟膏剤を調製し、製剤の物性、*in vitro* 薬物放出性及び *in vivo* 経皮吸収性について検討した。

実 験 の 部

1. 試料

グリベンクラミドとクロルプロパミドは、Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, U.S.A.) より購入した。ステアリルアルコール及びプロピレングリコールは、和光純薬工業(株)より、ステアリン酸は関東化学(株)よりそれぞれ購入した。その他の試薬はすべて市販特級品を使用した。

2. 軟膏の調製

本研究に使用した軟膏基剤、すなわちステアリルアルコール (fatty alcohol) とプロピレングリコール (propylene glycol) をゲル化した懸濁性軟膏 (FAPG 軟膏) の処方 Table 1 に示す。各成分を秤量したのちビーカーにいれ、約 80°C の水浴中で融解混和し、ガラス棒を用いて試料を攪拌しながら徐々に冷却して FAPG 軟膏を調製した。5% グリベンクラミド軟膏 (5% GLI 軟膏) 及び 5% クロルプロパミド軟膏 (5% CHL 軟膏) は、あらかじめ乳鉢中で主薬を粉碎したのち FAPG 軟膏を加え、攪拌混和して調製した。調製した製剤は遮光し、冷所で保存した。

3. 軟膏の特性値の測定

1) 針入応力の測定 5% GLI 軟膏、5% CHL 軟膏、及び FAPG 軟膏を直径 5 cm の軟膏容器に充填したものを試料とした。不動工業(株)製レオメーター RT-3005D を用い、試料を専用アダプター (No. 48) に固定したのち、直径 3 cm の円板 (No. 3) を用いて、試料を 30 cm/min の速度で加圧した時の応力を測定した。測定は 3 回行い、その平均値を針入応力とした。

2) せん断応力の測定 専用アダプター (No. 36) を用いて各軟膏を 2 mm の厚さに装着したのち、重さ 2.6 g、2.5×2.0 cm の平板を試料上に設置した。測定は、前述のレオメーターを用いて行った。測定にあたり、平板を 6 cm/min のスピードで引っ張り、その際のせん断応力を

Table 1. Composition of FAPG Ointment Base

Component	%
Stearyl alcohol	23.8
Stearic acid	4.7
Propylene glycol	71.5

Fig. 1. Structure of Apparatus Used for the Release Test of Ointments

測定した。測定は3回行い、その平均値を求めた。

4. 薬物放出試験

各軟膏について、日局13溶出試験装置(NTR-VS3P, 富山産業社製)に岩田ら¹⁰⁾が考案したビーズ回転セル法(Fig. 1)のセルを取り付け、ビーズは使用せずに放出試験を実施した。試料として各軟膏1.0 gを秤取し、これをセル内に装着したろ紙上に均一に重積した。ろ紙は, Advantec, Toyo Roshi Kaisha, Ltd., No. 3を用い、直径はセルの内径である47 mmに切断して使用した。試験液は40%メタノール含有1%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液500 mlとし、温度を $36 \pm 1^\circ\text{C}$ に保持した。セルの回転数を100 rpmとし、8時間にわたり経時的に試験液5 mlを採取したのち、同温・同量の試験液を補充した。試料中の薬物濃度はHPLC法¹¹⁾により測定し、あらかじめ作成した検量線により放出量を算出した。HPLCによる測定条件は、移動相: アセトニトリル・0.01 M リン酸緩衝液(pH 3.5) (5:5), カラム: Puresil C18 Column (250 mm×4.6 mm, 日本ミリポア(株)東京), カラム温度: 室温, 流速: 1.6 ml/min, 検出波長: 228 nm, 注入量: 20 μl とした。測定は3回行い、その平均値を求めた。

5. ラットにおける経皮吸収実験

体重220—260 gのWistar系雄性ラットを用い、動物用バリカンを用いて除毛した背面部 $3 \times 3.5 \text{ cm}^2$ の面積に、1.5 gの5% GLI軟膏又は5% CHL軟膏を各々塗布した。塗布後軟膏表面は開放したままとし、ラットは固定せず、首部にラット用ネckレスを装着したのち、1ケージに1匹ずつ入れて薬剤の固定状態を保持した。実験開始時から絶食とし、塗布後1, 3, 5, 8時間に尾静脈より約50 μl を採血し、グルテストE[®] (三和化学研究所) 及びグルテストセンサー[®] (三和化学研究所)を用いて血糖値の測定を行った。同時に、薬物無添加軟膏すなわち基剤のみを塗布した群(コントロール群)においても同様の操作手順で血糖値の測定を行った。実験は5% GLI軟膏, 5% CHL軟膏塗布群では各5匹, コントロール群では15匹とし、その平均値を求めた。

結 果

1. 軟膏の物理的特性値への薬物配合の影響

FAPG軟膏及び5% GLI軟膏, 5% CHL軟膏の針入応力はそれぞれ $107.3 \pm 7.4 \text{ g}$, $111.0 \pm 2.0 \text{ g}$, $116.7 \pm 10.6 \text{ g}$ であり、大きな差はみられなかったが、主薬の配合によりわずかに上昇する傾向が認められた。せん断応力については、FAPG軟膏が $5.13 \pm 0.81 \text{ g}$ であったのに対し、5% GLI軟膏では 3.70 ± 0.35 , 5% CHL軟膏では $3.50 \pm 0.46 \text{ g}$ であり、ともに主薬を加えることに

Fig. 2. Release Profile and Release Rate of Glibenclamide from 5% GLI Ointment

Each value represents the mean $\pm$ S.D. ($n=3$).

Fig. 3. Release Profile and Release Rate of Chlorpropamide from 5% CHL Ointment

Each value represents the mean $\pm$ S.D. ($n=3$).

より、せん断応力は約 30% 低下した。

2. *In Vitro* における軟膏の薬物放出性

5% GLI 軟膏及び 5% CHL 軟膏の主薬放出曲線及び放出速度の経時的变化を Fig. 2, Fig. 3 にそれぞれ示す。いずれの軟膏も、主薬は試験開始後 1 時間まで速く放出され、その後は緩やかな放出が持続した。8 時間後の総放出量は、CHL 軟膏が 29.20 ± 1.37 mg, GLI 軟膏では 1.43 ± 0.16 mg であった。これらは試験に用いた軟膏中の主薬含有量のそれぞれ 58.4% 及び 2.86% に相当する量であった。測定開始後 8 時間までの放出曲線下面積 (ADT), 及びモーメント解析で求めた平均放出速度 (MDT) を Table 2 に示す。CHL 軟膏の ADT は、GLI 軟膏の 20 倍以上であり、MDT は 0.65 倍となった。

3. 軟膏塗布後の血糖値推移

各軟膏 1.5 g をラットの背面に塗布した後の血糖値変化率の推移を Fig. 4 に示す。血糖値変化率は各血糖値の 0 時間値に対する百分率 (%) で示した。軟膏塗布直前の血糖値は、基剤を塗布したコントロール群が 113.0 ± 12.2 mg/dl, 5% GLI 軟膏塗布群が 117.8 ± 7.9 mg/dl, 5% CHL 軟膏塗布群が 109.2 ± 8.8 mg/dl であり、各群の間に差はみられなかった ($p < 0.05$)。

CHL 軟膏塗布群において、最大低下率を示したのは 8 時間経過時の 78.9% であり、この

Table 2. Release Parameters of Ointments

	5% GLI Ointment	5% CHL Ointment
ADT ₀₋₈ (μg·h/ml)	2.23 ± 0.27	47.65 ± 2.01
MDT (h)	2.72 ± 0.03	1.77 ± 0.07

Each value represents the mean $\pm$ S.D. ($n=3$).

時の血糖値は 85.8 ± 8.6 mg/dl であった。コントロール群においても、8 時間経過後の血糖値変化率は 78.9% であり、経時的に血糖値が低下する傾向がみられた。しかしながら、5 時間経過時においては、CHL 軟膏塗布群の血糖値変化率は 81.6% であり、コントロール群の 93.6% に比べ、約 10% の低下がみられた。一方、GLI 軟膏塗布群では、最大低下率を示したのは 3 時間経過時の 48.3% で、血糖値は 56.4 ± 8.9 mg/dl であった。3 時間後におけるコントロール群の 101.0% と比べて、GLI 軟膏塗布群では 1/2 以下に低下したことになる。その後、5 時間経過時には 58.1% と、約 10% 程度の上昇がみられたものの、8 時間経過時にも 55.1% と、血糖値の低下が持続する傾向が認められた。

1, 3, 5, 8 時間経過後の血糖変化率の平均値について、Welch の *t* 検定を行ったところ、GLI 軟膏塗布群では、すべての測定時間においてコントロール群に比べて有意な差 ($p < 0.01$) がみられたが、CHL 軟膏塗布群では有意差がみられなかった。測定開始時 (0 時間) における血糖値を 100 とし、8 時間までの ADT を 800 (8×100) とし、各 ADT 値との差を血糖降下効果として比較したところ、コントロール; 757.3 ± 93.9 , 5% GLI 軟膏; 489.6 ± 24.3 , 及び 5% CHL 軟膏; 717.4 ± 67.3 であり、GLI 軟膏は CHL 軟膏の 0.68 倍、コントロールの 0.65 倍となった。

考 察

高級アルコールとプロピレングリコールとの混合物である FAPG 基剤は、軟膏基剤として開発、実用化され、その優れた薬物浸透性により臨床的に高い評価を得ている。¹²⁾

今回、FAPG 基剤を用いて 5% GLI 軟膏と 5% CHL 軟膏を調製した。軟膏において使用感は重要であり、主薬の添加により使用感が著しく低下することは好ましくないと考えられる。また、軟膏の硬さは薬物放出性に影響することが知られている。¹³⁾ そこで、各製剤の針入応力及びせん断応力を測定したところ、基剤と比較して大きな変化は認められなかった。しかし、5% GLI 軟膏及び 5% CHL 軟膏のせん断応力は、FAPG 軟膏基剤に比べ減少した。一般に、軟膏基剤に固形薬物を練合するとその固さが増加することが知られている。本研究においても針入応力がやや増加する傾向が認められている。したがって、基剤に不溶性医薬品粒子が混入して、基剤の滑らかさが若干低下することにより、せん断応力が減少したものと考えられる。しかしながら、この減少は軟膏剤としての使用感を損なうものではなかった。

軟膏からの薬物経皮吸収は、まず軟膏から皮膚上への薬物の放出がおこらなくてはならない。軟膏から薬物がどのような挙動で放出されるかをみるため薬物放出試験を行った結果、GLI 軟膏に比べて CHL 軟膏の主薬放出性が優れていることが判明した。すなわち 1 時間後における放出速度は、GLI 軟膏が 1.31 ± 0.59 $\mu\text{g/ml/h}$, CHL 軟膏が 31.78 ± 2.97 $\mu\text{g/ml/h}$ であった。これはグリベンクラミドが水に難溶性の薬物であるため、放出相への溶解が律速段階となったためと考えられる。しかしながら、両製剤において時間の経過とともに薬物放出が持続するこ

Fig. 4. Reduction of Serum Glucose Concentration after the Application of Ointments

Each value represents the mean $\pm$ S.D. ($n = 5-15$).

—▲— Control
—●— 5% GLI Ointment
—□— 5% CHL Ointment

* Significantly different from the control ($p < 0.01$).

とが確認された2時間後から8時間後までの放出速度は、GLI軟膏ではほぼ同様であったが、CHL軟膏では徐々に減少した。これはサンプル内に残存する薬物量の減少によるものと考えられる。

ラットを用いた経皮吸収実験において、GLI軟膏はコントロールに比べて有意な血糖降下作用を示した。一方、CHL軟膏では、コントロール群に比べ血糖降下傾向は認められたものの、血糖値変化率及び血糖値変化率曲線下面積において有意差はみられなかった。これは、クロルプロパミドのヒトにおける経口投与量が通常100—125 mg/日であり、臨床的効力が弱いことと、絶食下での実験のためコントロール群においても経時的に血糖値が低下する傾向がみられたためと考えられる。グリベンクラミドはヒトでの経口投与量が1.25—5 mg/日であり、クロルプロパミドより臨床的効力が20—80倍大きい。また、血糖降下作用が安定して得られ、切れ味が良いという点で、SU剤の中で最も繁用されている薬物である。²⁾ 今回の研究において、限定された面積に塗布された軟膏から経皮吸収させる場合にも、グリベンクラミドのような少量で臨床的効力の強い薬物を使用する方が有利であることが確認された。

高齢化社会を迎えて、今後糖尿病患者の増加が予想されることから、経口糖尿病薬の重要性は高まるものと考えられる。SU剤を経皮吸収型製剤とすることにより、その簡便性がコンプライアンスの向上につながるものと期待される。また、従来の経口投与で発現する腹部不快感などの消化器症状の副作用も防止あるいは軽減できると考えられる。本研究では、経口糖尿病薬を経皮吸収型製剤とすることで、種々の問題点が解決可能であることが示唆された。

引用文献及び注

- 1) 野田 薫, 加来浩平, 医薬ジャーナル, **30**, 1136—1140 (1994).
- 2) 角井かず代, 医薬ジャーナル, **31**, 1097—1102 (1995).
- 3) ダオニール®, インタビューフォーム, 日本ヘキストマリオンセル(株)(1993).
- 4) 宇野和夫, 麻生伸一郎, 中島光好, 植松俊彦, 橋本久邦, 滝口祥令, 西嶋憲治, 金丸光隆, 基礎と臨床, **20**, 6466 (1986).
- 5) 矢永尚士, 早川弘一, 山崎 昇, 五島雄一郎, 安田寿一, 岸田 浩, 田辺晃久, 甲谷哲郎, 小林 明, 市丸雄平, 臨床と研究, **63**, 2323 (1986).
- 6) 野口省二, 外畑 巖, 都築雅人, 横田充弘, 山内一信, 宮口和彦, 都築実紀, 後藤純規, 稲垣春夫, 志貴一仁, 斎藤二三夫, 平山治雄, 臨床薬理, **17**, 601 (1986).
- 7) Parker J. O., Fung H., *Am. J. Cardiol.*, **54**, 471 (1984).
- 8) Chetkowski R. J., Meldrum D. R., Steingold K. A., Randle D., Lu J. K., Eggena P., Hershman J. M., Alkjaersig N. K., Fletcher A. P., Judd H. L., *New Engl. J. Med.*, **314**, 1615—1620 (1986).
- 9) Steingold K. A., Laufer L., Chetkowski R. J., Defazio J. D., Matt D. W., Meldrum D. R., Judd H. L., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **61**, 627—632 (1985).
- 10) 岩田政則, 町田良治, 城武昇一, 高山幸三, 永井恒司, 病院薬学, **21**, 29—36 (1995).
- 11) Emilsson H., Sjöberg S., Svedner M., Christenson I., *J. Chromatogr.*, **383**, 93—102 (1986).
- 12) 海保房夫, 加藤百合子, “最近の製剤技術とその応用 IV,” 47—50 (1987).
- 13) Shah V. P., Elkins J., Hanus J., Noorizadeh C., Skelly J. P., *Pharm. Res.*, **8**, 55—59, (1991).