

博士(薬学)(課程)

多成分油性基剤を用いた酸性薬物の皮膚透過促進に関する研究

方 亮

経皮薬物送達システム (Transdermal Drug Delivery System; TDDS) は、注射剤に代わる非経口投与剤型として最も注目される薬物送達システムの一領域であり、これからの高齢化社会における在宅医療の推進のためにも、簡便な投与方法として期待されている。TDDS に対する関心の高さにもかかわらず、今のところ極めて少数の TDDS しか臨床応用されていない根本的な理由は、皮膚本来のバリア能による薬物透過性の低さにある。従って、より多くの薬物を TDDS として開発するためには、促進技術が必須となる。既に、経皮吸収促進剤の利用等の化学的方法と外部エネルギーを利用した物理的方法および両者の併用などの吸収促進技術が検討されてきた。その中で、経皮吸収促進剤の利用は薬物の皮膚透過を増加させる最も簡便で有効な方法である。旧製剤学教室では、既に医薬品の添加物として使われており、促進作用が認められている化合物の併用に着目し、塩基性薬物の皮膚透過を選択的に促進する多成分油性基剤である LEI 系 (L lactic acid ethanol isopropyl myristate) を見出した。促進剤に選択性があると角質層のバリア能を一律に低下することなく皮膚障害性が低いと考えられている。しかし LEI 系の促進機構に関して詳細には検討されていない。一方、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は強力な薬理効果を有する酸性薬物であり、臨床で繁用されているものの、消化管への副作用が問題とされている。NSAIDs の経皮適用はこの問題点を解決する一つの有用な方法である。しかし、現在まで、酸性薬物の皮膚透過に選択的な促進剤の研究はほとんどなされていない。従って、酸性薬物に選択的な経皮吸収促進剤の開発は極めて重要である。本論分では、酸性薬物の経皮吸収を選択的に促進する多成分油性促進系の構築とその促進機構について三編にわたり検討を行った。

第 1 編では、酸性薬物の皮膚透過を選択的に促進する多成分油性基剤を構築する目的で、LEI 系をヒントに、LEI 系の L lactic acid を triethanolamine (T) に置き換えた促進剤 - TEI 系について検討を行った。その結果 TEI 系が酸性薬物の皮膚透過を選択的に促進することを見出した。次に、酸性薬物中で促進効果が最も強く現れた mefenamic acid (MH) をモデル薬物として選択し、TEI 系の T の代わりに他のアミン類を添加して促進効果を調べたところ、全ての系において flux が増加した。次に、アミンと相互作用のない中性薬物 Isosorbide dinitrate (ISDN) を MH と同時に TEI 系に溶かしてドナー側に適用したところ、酸性薬物である MH の flux は T の添加量の増加に伴って増大したのに対して、ISDN の flux は添加量の影響を受けなかった。また、TEI 系で前処理した皮膚に MH を EI 系に懸濁して適用し、皮膚中の T 濃度と MH の flux を測定したところ、皮膚中 T 濃度は経時的に減少し、これに連動するように MH の flux も減少した。さらに、MH の濃度を固定し、TEI 系中の T 濃度を種々変化させ、MH、T およびエタノールの flux を測定したところ、T 濃度の上

昇に伴い MH および T の flux は増大したが、エタノールの flux は不変であった。これより、TEI 系の促進効果は T の濃度依存性であり、その作用は T の皮膚に対するものでなく、酸性薬物に対する T の作用であることが示唆された。最後に、伝導度、液体 FTIR スペクトルおよびイオンペア生成定数を測定することにより、TEI 系の構成成分である T と酸性薬物のイオンペア形成を確認することができた。これより酸性薬物の皮膚透過を選択的に促進する多成分油性促進剤アミン - EI 系の構築に成功し、その作用機構としてアミンと MH の相互作用の寄与が大きいものと考えられた。

第 2 編では、複合体の形成と促進効果との関連性を解明するために、MH と alkanolamine との複合体の調整を試み、複合体の物理化学的および結晶学的キャラクタリゼーションを行った。エタノール中に等モル量の MH と alkanolamine を溶解させ、溶媒を揮発させる方法で複合体を得た。DSC による分析で MH が alkanolamine と低融点の複合体を形成していることが示唆された。各複合体の結合状態を調べる目的で、FTIR スペクトルを測定したところ、MH のカルボキシル基と NH 伸縮振動による吸収に大きな変化が認められた。このことより、複合体はイオンの水素結合をしていると推察された。さらに、水に対する溶解度の大幅な増大、IPM に対する溶解度の減少からも複合体の形成が裏付けられた。さらに、溶解度と複合体の構造の関係を調べるために、単結晶 X 線構造解析を行った。単結晶 X 線構造解析により複合体の形成が明らかとなり、複合体がイオン水素結合ネットワークで安定化されており、複合体の構造からある程度溶解度の違いが説明できた。

第 3 編では、複合体の EI 系 (ethanol isopropyl myristate) における透過挙動とその物性との関連性を、極性および非極性経路が並列に存在する角質とそれ以下の層からなる皮膚拡散モデルを用いて解析することより、アミン - EI 系の促進機構を解明した。アミン - EI 系の促進機構を解析するためには、まず、異なる親油性を示す 10 種 NSAID s の皮膚透過に対するアミン - EI 系の構成成分である IPM の影響について検討した。IPM において全層および角質層除去皮膚を介した NSAID s の皮膚透過係数の実測値とモデルからの予測値はよく一致した。このことから、皮膚拡散モデルが薬物の皮膚透過に対する基剤の影響を評価できる有用なアプローチであること、さらに IPM が薬物の角質層へのストレスのない分配を促進していること (連続化) が明らかとなった。IPM において、薬物の脂溶性の増加に伴い透過係数は減少した。また、IPM が主に非極性経路中の薬物の拡散性を増大することが示唆された。次に、EI 系に MH および複合体を懸濁して適用し透過量を測定した。EI 系での複合体の透過係数は MH に比べて顕著に増大した。この結果は、EI 系でのエタノールの共輸送および複合体の表皮および真皮への親和性から説明できた。すなわち、エタノールの透過速度およびエタノールに対する溶解度の積から予測した MH の flux と EI 系における MH および複合体の flux の実測値間に高い相関関係が認められたことから、エタノールによるイオンペアの共輸送が推察された。さらに、角質層除去皮膚中の MH 濃度と EI 系における MH および複合体の flux の実測値間にも極めて高い相関が認められたことから、複合体を形成することにより角質下層の表皮および真皮への分配性を高めることで MH の皮膚透過性が増大したものと考えられた。以上の検討により、アミン - EI 系の促進機構は、IPM による角質層の連続化、イオンペア形成による水およびエタノー

ルへの溶解性の上昇， エタノールによるイオンペアの表皮および真皮への共輸送， 水で満たされた表皮および真皮でのイオンペアの濃度上昇，そして，その結果として MH の皮膚透過が極めて促進されるものと考えられた。

以上，MH の皮膚透過に対して選択的促進作用を示したアミン - EI 系は酸性薬物の経皮送達のための強力な促進系であることが明らかとなった。また，油性基剤とイオンペアの併用は，薬物の化学的構造を変化させず，薬物の物理化学的性質を変えることで結果的に経皮吸収性を増大させる有用な方法であることが示唆された。

本研究で得られた知見は，酸性薬物の経皮吸収型製剤の設計，開発に対して有益な情報を提供するものと思われる。