

キトサンの経皮吸収型製剤のためのゲル基剤への応用に関する研究

佐野 元彦

経皮吸収型製剤の設計は、主薬の皮膚透過性が十分であること、基剤中の薬物安定性が維持されること、一定面積の皮膚に安定した透過速度で薬物を供給できること、貼付・剥離などの取り扱いが容易であることなどを考慮する必要がある。これらの条件を満たすには、薬物を含有させる基剤の性能が重要であり、高分子を用いたゲルが非常に有用であると思われる。さらにその経皮吸収型製剤に用いるゲル基剤は、必要な透過面積が適用期間維持されることが特に重要であることから高い保形成（形を保持する能力）が求められる。

ゲル基剤に高い保形成を付与する方法には、架橋の挿入が考えられる。現在上市されているパップ剤は、イオン対の形成によるイオン架橋法が広く用いられており、主にアクリル酸誘導体などのポリアニオン性の水溶性高分子を多価の金属イオンで結合させることで、保形成が維持されている。この方法は技術の集積があることから全身作用性の経皮吸収型製剤への応用が期待されているが、いくつかの問題点もある。例えば、イオン架橋をしたゲルは経皮吸収促進剤として用いるアルコールなどの保持能力が低く、促進剤の使用に制限が生じる可能性がある。また、パップ剤に用いられている主薬のほとんどはアニオン性の化合物であるが、経皮吸収型製剤への応用が期待される薬物にはカチオン性の化合物も多い。この場合、カチオン性薬物とアニオン性の高分子鎖がイオン相互作用し、薬物皮膚透過性が減少することが懸念される。したがって、カチオン性薬物の経皮吸収型製剤への応用を考慮した場合、カチオン性高分子鎖を多価アニオンで架橋させて高い保形成を確保し、アルコール等の高い保持能力も有する、従来とは異なる新しい架橋ゲル系の構築が重要な研究になると思われる。

近年、機能的な材料として注目を集めているキトサン（CHI）は、自然界に存在する材料から無尽蔵に得ることができ、また多くの機能が期待できるカチオン性高分子である。CHIの分子内には、親水性であるアミノ基と疎水性であるアセチル基が混在している。そのため脱アセチル化度を変化させることで、その性質を自由にコンとローすることができる。カチオン性高分子を主鎖とする架橋ゲル系を構築する場合、その骨格となる高分子の選択は非常に重要となる。そのため、経皮吸収型製剤のゲル基剤に用いる材料として CHI は非常に有望であり、その応用性は非常に高くなるものと期待できる。

そこで本研究では、モデル薬物としてがん性疼痛の管理に有用であり、その経皮吸収型製剤の開発が期待されているカチオン性薬物の塩酸モルヒネ（MOR）を選択し、以下の検討を行った。

第1章では、荷電状態の異なる各種水溶性高分子を用いて調製した *l*-メントールとエタノールを吸収促進剤として含む溶液からの MOR の放出性ならびに皮膚透過性について検討を行った。

その結果、非イオン性およびカチオン性高分子溶液からの MOR の放出性の違いは、粘度の違いにより説明できたのに対し、アニオン性高分子溶液では、薬物と高分子鎖とのイオン相互作用による放

出の低下を考慮する必要があることが示唆された。吸収促進剤を含む各種高分子溶液をヘアレスラット腹部摘出皮膚に適用した場合、MORの皮膚透過速度は、アニオン性高分子共存時には高分子無添加時より低下するのに対し、カチオン性高分子共存時には高い透過速度が観察された。カチオン性高分子の共存時のMORの皮膚透過速度の増大は、Higuchiらによって半透膜で実証されているDonnan膜平衡の透過速度への効果であると考えられた。また、エタノールなどの吸収促進剤の共存によりその効果が強く現れたと推察できた。カチオン性高分子であるCHIは、MORの経皮吸収型製剤に用いる基剤として有望であると思われる。

第2章では、アセチル化度約50%のCHIを用い、経皮吸収促進剤として利用可能なアルコール、グリコール、グリセロールなどのアルコール類を種々割合で含む溶液へのCHIの溶解性を評価し、またその溶液のゲル化について検討を試みた。

その結果、本研究で用いたCHIは親水性の高分子であり、アルコール類の添加はCHIの溶解性を減少させた。シュウ酸を架橋剤として用いてCHIゲルを調製し、その粘弾性特性をレオメーターで評価した。CHIゲルの粘弾性は、溶媒の組成に大きく影響を受け、溶液中の高分子鎖の広がりとその熱力学的な活動度の両方が重要な要因であることが示唆された。CHIゲルの保形性は、高分子鎖と架橋剤間の相互作用が重要であり、アルコール類はその結合を安定化させる作用があると考えられた。

第3章では、第2章で検討したCHIゲルに更に*t*-メントールを添加した場合のゲル処方最適化を試み、また最終的にMOR含有CHIゲルを調製し、MORのヒト皮膚透過性を*in vitro*で評価した。架橋剤としては医薬品添加物としての使用前歴を考慮してコハク酸を用いた。

その結果、架橋剤としてコハク酸を用いた場合でも、CHIの溶解性に及ぼすアルコール類の影響は、シュウ酸を用いた場合と同様であった。CHIゲル中*t*-メントールの溶解度は、溶媒組成により大きく変化したが、その際、溶媒へのCHIの添加濃度による影響は示されなかった。*t*-メントールを飽和濃度で含むCHIゲルは、CHIの溶解度に近い溶媒組成で高い保形性を示した。CHIゲルからのMORのヒト皮膚透過速度は、非イオン性の高分子であるポリビニルアルコールを用いたゲルより有意に高かった。CHIゲルからのMORのヒト皮膚透過は、ラグタイムが比較的短く、一定した透過速度で長時間持続した。CHIを用いて調製したゲルは、MORの皮膚適用のための基剤として有用であると思われる。

以上、CHIなどのカチオン性高分子の共存により、塩基性薬物であるMORの皮膚透過が増大することを示し、カチオン性高分子の経皮吸収型製剤の基剤としての重要性を明らかにした。CHIのゲル形成におよぼす溶媒組成の影響を明らかにし、経皮吸収促進剤としてアルコール類を含むCHIゲルの処方設計を可能にした。MORを含むCHIゲルを調製し、そこからのMORのヒト皮膚透過が持続性に優れた特性を有することを明らかにした。CHIを用いて調製したゲルはMORなどの塩基性薬物の皮膚適用のための基剤として有用であると思われる。