



Title	イオン対形成によるアニオン性薬物の皮膚透過性の改善
Author(s)	角野, 正典
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40530
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	かど の まきのり 角 野 正 典
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学位記番号	第 13797 号
学位授与年月日	平成10年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科応用薬学専攻
学位論文名	イオン対形成によるアニオン性薬物の皮膚透過性の改善
論文審査委員	(主査) 教 授 真弓 忠範 (副査) 教 授 山元 弘 教 授 溝口 正 教 授 今西 武

論 文 内 容 の 要 旨

近年、経皮適用製剤は、局所での治療効果を目的とした製剤としてのみならず、内服や注射に代わる全身作用を目的とした薬物の新規投与製剤、即ち、経皮治療システム (TTS) として注目を集めている。TTS は、薬物の半減期にかかわらず持続的な体内送達が可能である、肝初回通過効果を回避しうる、投与中断の調節が容易であるなど、従来の製剤にはみられない有用性を持つことから、特に心臓病薬やホルモン剤など通常の方法では頻回投与を要する薬物に対して理想的な投与形態であると考えられている。しかし、実際に TTS 化に成功し臨床的にも汎用されているものは数少なく、低分子の脂溶性薬物に限定されている。特に水溶性薬物やイオン性薬物は角質層のバリアー機能のため著しく透過性が低く、これらの TTS の開発には薬物の皮膚透過性の改善が大きな課題となっている。

一般に薬物の皮膚透過は受動拡散に基づくと考えられており、Fick の法則から、巨視的には皮膚表面への分配の改善と角質層の拡散性増加によって薬物の皮膚透過の促進が可能となる。DMSO や Azone 以来、活発に研究が行われてきている経皮吸収促進剤は、皮膚に作用し皮膚バリアー能を低下させ皮膚内拡散性を促進する方法であるが、皮膚刺激性や毒性のために未だ実用化に至っていない。

本研究では、皮膚表面への分配改善に注目し脂溶性イオン対形成によるイオン性薬物の皮膚透過性促進について *in vitro* 及び *in vivo* で検討を行った。イオン対の経皮吸収への応用に関し、近年多くの研究者によりその有効性が報告されているが、用いた基剤中におけるイオン対形成を確認して行われたものが少なく、また、イオン対自身の透過性を定量的に検討したものはほとんどない。

アニオン性モデル薬物として用いたサリチル酸の油水分配挙動が、カウンターイオンとして加えたアルキルアミンによって大きく変化することからイオン対形成が確認された。サリチル酸-アルキルアミンイオン対形成定数及びイオン対の真の分配係数はアルキルアミンの炭素数に対して指数関数的に増加し、カウンターイオンによるサリチル酸の油水分配性の調節が可能であることが明らかとなった。ヒト角質層モデルとして汎用されているヘビ抜け殻とラット皮膚に対するサリチル酸の透過性はアルキルアミンの共存により促進されたが、この透過促進作用は油水分配係数から予想されたようにイオン対形成に基づくものであり、アルキルアミンによる皮膚への直接作用によるものでないことを明らかにした。

ヘビ抜け殻に対するイオン対の透過係数は、アルキルアミンの炭素数の増加にともない指数関数的に増加したが、分子型の透過係数に比べかなり小さいことが判明した。しかし、使用するカウンターイオンにより、イオン対の脂溶

性の調節が可能であることから、イオン性薬物の皮膚透過性を十分改善できることが示唆された。

イオン対形成により皮膚透過性を改善する方法は、目的とする薬物イオンと共にカウンターイオンも皮膚透過するため、バリアーである角質層透過後カウンターイオンは速やかに刺激や毒性のないフラグメントに分解除去されることが望ましい。その為に新規に合成されたグリセリド誘導体 (YKS) は、pH 安定性試験及び白色家兎を用いた皮膚一次刺激性試験の結果、生分解性で低刺激性の安全性の高いカウンターイオンであることが判明した。アニオン性モデル薬物として用いたクロモグリク酸のみかけの油水分配係数は、単独ではほとんど 0 であったのに対し、YKS 共存下ではイオン対形成により YKS の濃度とアルキル鎖長の増加と共に著しく増加した。クロモグリク酸のラット皮膚に対する透過性は YKS 共存により促進され、イオン対形成による角質層/基剤間分配係数の増加に基づくことを明らかにした。一方、YKS を皮膚に前処置することによりクロモグリク酸単独でもその累積透過量が増加したが、その促進作用は皮膚内拡散性改善に起因することを明らかにした。イオン対と YKS 前処置との組み合わせにより、透過速度で約 33 倍、透過係数で約 189 倍もの顕著な促進効果が認められ、イオン対と前処置の組み合わせが有用であることが判明した。

TTS への応用を考慮した場合、水溶液基剤ではイオン対が解離しやすいことやイオン対の溶解性が低いために供給できる薬物量が著しく制限されることから、これらを改善するために親油性基剤に変更して検討を行った。親油性基剤 (PG / IPA / IPM (15 / 75 / 10)) にクロモグリク酸ナトリウムと YKS を配合した場合、イオン対の溶解度は水溶液の場合の約 20 倍増加し、クロモグリク酸のラット皮膚透過性はクロモグリク酸ナトリウム単独の場合と比較して透過速度で約 15 倍、透過係数で約 3 倍増加した。この透過性は主としてイオン対形成による角質層/基剤間分配係数の増加に起因するものと考えられるが、基剤成分の寄与も示唆された。in vivo (ラット) の結果は in vitro のパラメータを用いて点滴静注式に当てはめて求めた予測値に比べラグタイムはやや遅延し、定常状態における血中濃度は若干低い値となったが、血中消失半減期の短い (約 24 分) クロモグリク酸の血中濃度を長時間持続できることが判明した。今後、in vitro で得られたパラメータについて合理的な補正ができれば、より精度の高い in vivo での予測が可能となると考えられる。クロモグリク酸ナトリウムの有効血中濃度は 4 ng / ml 以上 (ヒト) と報告されていることから、ラットに比べ皮膚透過性の低いヒトにおいても、有効性の点で充分 TTS への応用が期待できるものと考えられた。

以上、イオン性薬物のモデルとして用いたアニオン性薬物 (サリチル酸、クロモグリク酸) の皮膚透過性は、カウンターイオン共存下、脂溶性イオン対形成により改善できることを提示し、in vitro のみならず in vivo においてもその有用性を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

多くの医薬品は有機弱電解質であり、生理的 pH でその一部または大部分がイオン化して存在するため、pH - 分配仮説によれば皮膚透過性は低下することになる。この場合、反対電荷を有するカウンターイオンを併用し、脂溶性のイオン対を形成させることにより透過性の改善が可能となる。イオン対の経皮吸収への応用に関して、近年多くの研究者によりその有効性が報告されているが、用いた基剤中におけるイオン対形成を確認して実験されたものは少なく、また、イオン対自身の透過性を定量的に検討したものはほとんど無い。脂溶性のイオン対を利用する経皮吸収促進の方法は、目的とする薬物イオンに応じて最も有効なカウンターイオンの選択が可能であり、体液による影響も少なく、吸収部位に一定量のイオン対を適用できるために、イオン対形成の効果を定量的に評価することが可能であることから、本方法によるアニオン性薬物の皮膚透過性改善を目的に種々検討を行った。その結果以下の結論が得られた。

1) アニオン性薬物と脂溶性カウンターイオンとの間でイオン対を形成させることにより、分配性が改善され、皮膚透過性が顕著に促進されることが判明した。

2) 生分解性のカウンターイオンとして新規グリセリド誘導体 (YKS) を開発した。皮膚一次刺激性試験の結果、YKS は Azone よりも皮膚刺激性が小さいことが示された。モデル薬物としてのクロモグリク酸と YKS との脂溶性

イオン対形成により、角質層への分配性が改善され、ラット皮膚透過性が促進された。

3) YKSを皮膚に前処置することにより、クロモグリク酸の累積透過量がYKSの濃度依存的に増加した。その促進作用は皮膚内拡散性改善による事が判明した。さらに、YKSでラット皮膚を前処置後、クロモグリク酸-YKSイオン対を適用した場合、著しい透過促進作用が観察され、イオン対と促進剤の組み合わせが有用であることが判明した。

4) 親油性基剤にクロモグリク酸ナトリウムとYKSを配合した場合の皮膚透過性は、さらに著しい促進を示すことが明らかとなった。これら *in vitro* で得られたパラメータを用いて *in vivo* 血中濃度の予測を行った結果、ほぼ実測値を満足させることが判明した。

以上の結果は、従来の製剤にはみられない新規経皮適用製剤の開発に多大の貢献をなすものであり、博士（薬学）の学位を授与するにふさわしいものとする。