

氏名	おかもとひろかず 岡本浩一
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第293号
学位授与の日付	平成元年7月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科薬学専攻
学位論文題目	Development of Polyprenylazacycloalkanone Derivatives as Percutaneous Penetration Enhancers and Their Mechanism of Action Based on Diffusion Model (新規経皮吸収促進剤ポリプレニルアザシクロアルカノン誘導体の開発と拡散モデルに基づく作用機構の解析)
論文調査委員	(主査) 教授 瀬崎 仁 教授 宮嶋孝一郎 教授 堀 了平

論文内容の要旨

近年、局所治療のみならず全身作用を目的とした薬物の投与部位として皮膚が重要視されているが、一般に薬物の皮膚透過性は低く経皮吸収性の改善が薬剤学における重要な課題となっている。経皮吸収促進剤の利用はその有力な手段の一つであるが、従来の研究においては、経皮吸収促進剤の開発および評価、あるいはその作用機構解析を系統的に行った例は少なく、経皮吸収促進剤の設計指針となる基礎情報も十分には得られていない。著者は新たに経皮吸収促進剤として鎖状イソプレノイドを側鎖に持つ一連のアザシクロアルカノン誘導体を開発し、その経皮吸収促進効果および局所刺激性を評価して、従来の経皮吸収促進剤を上回る有用性を見出した。さらに、拡散モデルに基づいた物理化学的解析法を用い、経皮吸収促進剤の化学構造、対象薬物の物理化学的性質、基剤の物理化学的性質のそれぞれと吸収促進効果の関連を系統的に検討し、作用機構の一端を明らかにした。

I. Development and Evaluation of Novel Percutaneous Penetration Enhancers

(新規経皮吸収促進剤の開発と評価)

経皮吸収促進剤として、1-geranylazacycloheptan-2-one (7GU), 1-farnesyl-azacycloheptan-2-one (7FU) 等の9種の化合物を開発し、すでに優れた経皮吸収促進効果を示すことが報告されている1-dodecylazacycloheptan-2-one (Azone) と共にその経皮吸収促進効果と局所刺激性を評価した。ヘアレスマウスもしくはラットの摘出皮膚を用いた *in vitro* 拡散実験において、これらの化合物はマイトマイシンC (MMC) の透過を有意に促進した。また、促進剤で前処理した皮膚においても、促進剤を含まない基剤からの MMC の透過性が有意に改善されたことから、促進剤が皮膚に直接作用してその効果を発現することが明らかとなった。一方、日本白色家兎を用いて促進剤の皮膚一次刺激性を検討した結果、いずれの化合物も Azone よりは局所刺激性が低いことが明らかとなった。以上の結果より、7GU や 7FU 等が高い促進効果と低い局所刺激性を示し、経皮吸収促進剤として有望であることが示唆された。

II. Relationship between Structure and Activity of Percutaneous Penetration Enhancer

(経皮吸収促進剤の化学構造と効果の関係)

薬物の経皮吸収は基本的には受動拡散過程であると考えられる。したがって経皮吸収促進現象を解析するためには、Fickの法則に基づいて透過現象を薬物の皮膚/基剤間分配係数と皮膚中拡散係数に還元し検討することが望ましい。そこで皮膚を均一な膜と考え投与薬液に well-stirred 状態を仮定して、Fickの第2式からラプラス次元での薬物累積透過量を表す式を誘導し、in vitro 拡散実験で得られる薬物の皮膚透過曲線を高速ラプラス逆変換を利用した非線形最小二乗法プログラムを用いて解析した。

実験は、吸収促進剤の効果を皮膚に対するものに限定する目的で、モルモットの摘出皮膚を吸収促進剤で前処理したのち行った。経皮吸収促進剤の化学構造と透過促進効果の関連を6-メルカプトプリン(6-MP)の透過係数および透過に要する平均時間を指標に検討した結果、吸収促進剤の環状部に含まれるカルボニル基の数は吸収促進効果に影響を与えるが、環の大きさは影響しないことが明らかとなった。また、側鎖部の長さも吸収促進効果に影響を与えたが、側鎖中の不飽和結合(トランス型)を飽和に換えても促進効果に有意な差は認められなかった。

次に、吸収促進剤前処理の効果を、薬物の皮膚/基剤間分配係数と皮膚中拡散係数の二つの観点より検討した結果、後者はほとんど影響を受けないが、前者は大きく増大することが示された。薬物の皮膚透過量増加に伴って薬物の皮膚中蓄積量も増加する事実と併せて、今回開発した吸収促進剤が薬物の皮膚への親和性を高めることによって吸収促進効果を発現することが示唆された。

III. Relationship between Physicochemical Properties of Penetrant and Efficacy of Enhancer

(対象薬物の物理化学的性質と経皮吸収促進効果の関係)

吸収促進効果の大きい7GU, 7FU, Azoneを選び、対象薬物の物理化学的性質が吸収促進剤の効果に与える影響を、油水分係数の異なる7種の薬物を用いて検討した。促進剤前処理により、オクタノール/水間分配係数が1前後の薬物の皮膚透過が最も大きく改善され、さらに対象薬物による透過促進効果の違いが、主に皮膚/基剤間分配係数増大の程度の違いによることが示された。

次に、7GUの前処理量と促進効果の関係を検討した結果、親水性の高い薬物では前処理量の増加にともなって透過係数が直線的に増大するが、薬物の親水性が減少すると促進剤適用量に対し透過係数に頭打ちの傾向が認められ、さらに親油性の高い薬物では促進剤量の増加にともなって透過係数が著しく低下した。これらの現象は皮膚を二枚膜とみなした拡散モデルにより説明可能なことが明らかとなった。

IV. Relationship between Physicochemical Properties of Vehicle and Efficacy of Enhancer

(基剤の物理化学的性質と経皮吸収促進効果の関係)

促進剤の皮膚に対する直接作用の検討に引続き、基剤に促進剤を加えて製剤化した場合に両者の組合せによって吸収促進効果にどのような影響が現れるかを検討した。ラット摘出皮膚を用いた in vitro 拡散実験におけるアシクロビルの透過は、親油性の高いミリスチン酸イソプロピルを基剤とした場合促進剤を加えても全く改善されず、吸収促進剤自体の皮膚への移行量が低いことが原因であると考察された。これに対し、親水性の高い基剤を用いた場合、促進剤添加によってアシクロビルの皮膚透過は著しく改善された。これらの結果より、促進剤と基剤の組合せにおいては、促進剤の皮膚移行性が効果決定の重要な因子であ

り、親油性の高い促進剤と親水性の高い基剤の組合せにおいて促進効果が大きく現れることが明らかとなった。

以上、著者は一連の化学構造を持つ新規経皮吸収促進剤を開発し評価を行った。また吸収促進剤前処理時の *in vitro* 拡散実験における薬物の透過曲線を拡散モデルに基づいて解析し、その作用機構の一端を物理化学的立場から明らかにした。ここで得られた知見は、今後の経皮吸収促進剤の開発において、有用な指針になり得るものと思われる。

論文審査の結果の要旨

本論文は新規アザシクロアルカノン誘導体の経皮吸収促進効果ならびに作用機構を拡散理論に基づいて解析したものである。

すなわち、はじめにヘアレスマウス、ラットの摘出皮膚を用いたインビトロの拡散実験より、これらの促進剤が弱い皮膚刺激性を示すにとどまる一方、対象薬物であるマイトマイシンCの皮膚吸収性を改善することを認めた。ついで、基剤の影響を無視し得る条件下で促進剤の化学構造と促進効果の関係を検討し、促進効果発現に環状部のカルボニル基数及び側鎖部の炭素数が重要であることを明らかにした。また、これらの促進剤の効果が、薬物の皮膚中の拡散性変化よりは、皮膚親和性の向上によるもの知見を得た。さらに薬物の皮膚 / 基剤間の分配係数及び促進剤自体の基剤から皮膚への移行性が促進効果の発現を決定する主要因であること及び分配、拡散パラメータから、薬物の皮膚内量、レセプター相への透過量等、製剤設計上重要な薬物動態に関する特性の予測が可能となることを示した。

以上の成果は、経皮吸収促進剤の作用機構解明ならびに全身作用を目的とする経皮薬物送達法に関する研究の発展に寄与するところが多い。したがって本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。

さらに平成元年6月19日論文内容とそれに関連した事項につき試問を行った結果優秀と認定した。