

皮膚生理機能賦活物質の合理的吸収促進法の開発

京都大学 薬学部

橋 田 充

Effectiveness of prodrug-enhancer combination for enhancement of skin penetration of drugs is proposed and confirmed in this study. Based on a skin diffusion model, we hypothesized that skin permeation of drug could be the most effectively enhanced by derivatizing into a prodrug with the optimal lipophilicity for the enhancer, when its action mechanism is elucidated in the same model. Employing acyclovir as a model drug, the hypothesis was proved by synthesizing seven types of its prodrugs and evaluating their *in vitro* permeation in rat skin, pretreated with 1-geranylazacycloheptan-2-one(GACH), a penetration enhancer. Among seven prodrugs, those with higher lipophilicities (propionate, butyrate, valerate, and hexanoate isovalerate, pivate prodrugs) showed larger enhancement in their skin penetration than those of hydrophilic ones (acetate and acyclovir), when administrated in combination of GACH. In this approach, prodrugs applied topically were metabolized through the skin, since skin was metabolically active tissues. We have proposed that a two-layer skin diffusion model with polar and nonpolar route in the stratum corneum, which included metabolic process in the viable epidermis and dermis, could comprehensively account for skin permeation of acyclovir prodrugs. Concerning the effect of GACH, the estimated partition parameters of prodrugs in the nonpolar route increased with an increase in pretreatment dose of GACH, but their diffusivities were little affected being in good agreement with the theoretical prediction. In addition, GACH was significantly decreased the enzymatic hydrolysis rate constants of all prodrugs in the skin. These experiments have been studied with an *in vitro* condition, and a goal of *in vitro* studies is the prediction of *in vivo* absorption behavior. We previously demonstrated quantitative *in vitro/in vivo* differences in skin penetration in terms of diffusion and partition parameters. However it has not been established these differences concerning metabolic process. So we demonstrated to quantitate *in vitro/in vivo* differences in skin penetration and bioconversion of acyclovir prodrugs. In order to confirm the possibility of this combination approach with an *in vivo* condition, penetration profiles was evaluated by a deconvolution method which enabled to estimate first-pass metabolism. Next we analyzed *in vivo* skin urinary excretion profile based on a diffusion/bioconversion model, and diffusion, partition and metabolic parameters were compared between *in vitro* and *in vivo* condition.

In conclusion, skin permeation of prodrugs applied with an enhancer can be predicted and optimized based on a model analysis. This combined approach would be applicable to a wide range of drugs, since extreme alteration of physicochemical properties of drugs is not necessary as is the case of single prodrug application.

1 緒 言

近年、皮膚の老化防止などスキンケアを目的とした生理機能賦活物質に対する期待が高まる中で、これら物質に対する皮膚浸透性の改善が重要

な課題となってきた。しかしながら、吸収促進法を利用した処方設計は試行錯誤的に進められているために促進効果も不十分であり、現在、吸収とその促進を総合的に議論することができる合理的設計理論の確立が強く望まれている。我々はこれまでに皮膚の生理学的、解剖学的特性に基づいて構築した皮膚拡散モデルを用いて薬物物性と経皮吸収動態および経皮吸収促進剤の作用機構を統一的に解析することに成功している^{1, 2)}。

こうした数学的基盤に基づきAzone類似体の中から最も優れた促進作用を示した吸収促進剤、1-geranylazacycloheptan-1-one (GACH) が0.5程

Development of Theoretical Design
for Skin Penetration Enhancement of
Drugs

Mitsuru Hashida

Faculty of Pharmaceutical Sciences
Kyoto University



2 実験

度のオクタノール/水分係数を有する薬物（生理活性賦活物質）に対して最も有効であることを明らかにした^{1, 2)}。しかしながら、実用的側面から見た場合、多様な物理化学的特性を有する薬物に対し普遍的に適用可能な吸収促進のアプローチの確立が望まれる。そこで、そのままでは促進剤の効果が期待できない物性を有する薬物に対しても、プロドラッグ化修飾を施し適当な物性を付与することにより促進剤の効果を最大限に発揮することが可能になると考えた。こうした薬物（生理活性賦活物質）分子の理論的設計による新規吸収促進法の最適化について検証するために、臨床上のニーズが大きい抗ウイルス剤のacyclovirをモデル薬物として脂溶性の異なる6種類のプロドラッグを合成し、実際にラット腹部除毛皮膚を用いて *in vitro* 皮膚透過実験を行なった^{3, 4)}。

次に皮膚は薬物透過に対するバリアーとしての機能に加えて、高い薬物代謝能も備えていることから、実際にプロドラッグとして投与した場合には、皮膚内代謝を考慮した総合的評価が必要であると考えられる。そこで代謝過程を考慮した皮膚拡散モデルを構築し、プロドラッグの経皮吸収動態およびGACHの促進メカニズムについて代謝過程を含めて検討し機構面からも本設計理論の妥当性を検証した⁵⁾。さらに、こうした *in vitro* 皮膚透過実験の最終目的は *in vivo* における吸収の予測にあると考えられるが、未だ代謝を伴う薬物の *in vivo* 経皮吸収動態の評価に関する報告は少なく、代謝過程を考慮した両実験系の違いを定量的に把握することが必要であると考えられる⁶⁾。そこで、*in vivo* 条件下でのプロドラッグから親薬物への変換過程を考慮した総合的な検討を行なうことを目的として、プロドラッグのような皮膚中で代謝される薬物に対しても適用可能な deconvolution法を開発し⁷⁾、吸収の各過程のレベルでそれぞれの薬物について動態を分離評価を行ない本設計理論の *in vivo* での有用性を検討した。

2.1 試薬

acyclovir(AC) は日本ウエルカム株式会社より供与されたものを用いた。³H]ACは第一化学薬品より購入した。1-geranylazacycloheptan-1-one (GACH) は株式会社クラレより供与されたものを用いた。4-dimethylaminopyridineおよび炭素数の異なるacyl chlorideは、ナカライテスク株式会社より購入した。その他溶媒、試薬は特級品を用いた。

2.2 プロドラッグ設計のシミュレーション

促進剤無処理および処理条件における、薬物自身の物性と皮膚透過量との関係を、皮膚拡散モデルに基づいた理論式と従来の解析結果のパラメータを用いてシミュレーションした。薬物は水溶液の形で投与した場合を想定し、促進剤は角質層非極性経路への薬物の分配を増加させると仮定した。

2.3 ACプロドラッグの合成とオクタノール/水分係数の測定

溶媒にN, N-dimethylformamide 10mlを用い、4-dimethylaminopyridineを塩基としてAC 1 mmolと3等量の炭素数の異なる直鎖のacyl chlorideを48hr室温で反応させた。溶媒を減圧留去後、NaOH溶液(pH9.0±0.2) 15mlを加え沈殿をろ取する。得られた粗結晶をNaOH溶液で洗浄後、エタノール溶液中で再結晶した^{3, 4)}。過剰量のプロドラッグを37°Cで48hr攪拌し、水およびオクタノールに対する溶解度を測定した。オクタノール/水分係数はそれらの比から計算した。

2.4 *In Vitro* 皮膚透過実験

Wistar系雄性ラット(体重約200g)をpentobarbital(40mg/kg, i. p.)で麻酔下、その腹部を除毛し、ラットを屠殺後皮膚を摘出し、皮下脂肪を取り除いた後、flow-through型拡散セルに装着した

3-6)。ドナー側をGACHのエタノール溶液で6hr前処理後、各薬物懸濁液1mlを投与した。レセプター側は常に6ml/hrでpH7.4リン酸塩緩衝生理食塩水を灌流し、60分毎に12時間レセプター側流出液をサンプリングした。

2.5 *In Vivo* 皮膚透過実験

in vitro 経皮吸収実験は基本的に *in vitro* 吸収実験と対応した形で行なった⁶⁾。プロドラッグとしては valerate およびその構造異性体である isovalerate、pivate を用いた。Wistar 系雄性ラット(体重約200g)を urethane (1g/kg, i.p.) で麻酔下、その腹部をバリカンで除毛後、円筒状のガラスセル(有効表面積3.14cm²)をアロンアルファA(三共株式会社)を用いて除毛部位に固定し、膀胱にビニールチューブ(i.d. 0.50mm, o.d. 0.90 mm; Dual社)を挿入した。促進剤のエタノール溶液で6hr前処理後、ドナー側に薬物水溶液1ml(0.018MBq)を投与し、ACおよびプロドラッグの尿中排泄量を経時的に測定した。尿のサンプリングはサンプリング時間の前に生理食塩水0.2mlをカニューレを介して1回注入し、膀胱内を洗浄することにより行なった。

2.6 静脈内急速投与実験

Wistar系雄性ラット(体重約200g)を urethane (1g/kg, i.p.) で麻酔下、*in vivo* 経皮吸収実験と同様膀胱カニューレを施し、ACおよびプロドラッグの生理食塩水溶液0.2mlを大腿静脈より急速投与した後、ACおよびプロドラッグの尿中排泄量を経時的に測定した。

2.7 deconvolution法

経皮投与されたプロドラッグが、尿中に排泄されるまでの過程をFig.1に示した。まずプロドラッグを経皮投与した時のプロドラッグの尿中排泄速度を、プロドラッグ静注後のプロドラッグ尿中排泄速度 $G_p(t)$ を用いてdeconvolutionを行ないプロドラッグ自身の皮膚透過量を算出する。次にこのプロドラッグの経皮吸収速度 $F_p(t)$ をプロドラッグ静注後のAC尿中排泄速度 $G_{p,d}(t)$ を用いてconvolutionを行ないプロドラッグとして皮膚を透過後、体内で代謝されたACの尿中排泄速度を算出する。最後に実験により求めたプロドラッグを経皮投与した時のACの尿中排泄速度からconvolutionにより求めたACの尿中排泄速度を引くことにより、皮膚中で代謝されそのまま尿中に排泄さ

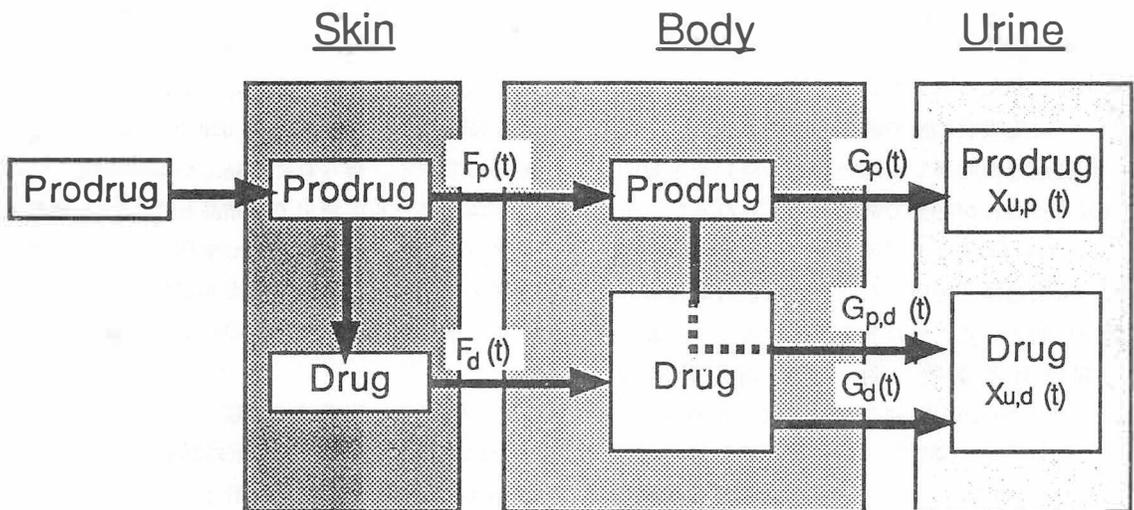


Fig.1 Pharmacokinetic Model to Estimate Prodrug Penetration through the skin after *in Vivo* Percutaneous Application Using Deconvolution Method

れたACの尿中排泄速度を算出し、この値に対してACを静注後のACの尿中排泄速度 $G_d(t)$ を用いてdeconvolutionを行ないプロドラッグ投与後のACの皮膚透過量を算出した。

2.8 モデル解析

角質層に極性経路と非極性経路を考え、角質層以下の層で酵素による親薬物への1次速度式で表される変換過程を仮定した1枚膜皮膚拡散モデルを構築してFickの拡散式を解き、ラプラス次元での累積透過量の式を誘導した。さらにこれらの式を高速ラプラス逆変換アルゴリズム (FILT) を利用した非線形最小二乗法プログラムMULTI (FILT) を用いて累積透過曲線に当てはめ、各パラメータを算出した^{1, 5)}。

3 結果・考察

3.1 プロドラッグ設計のシミュレーション (4)

Fig. 1は、解析結果に基づくシミュレーションにより予測されるfinite投与条件下における対象薬物の透過量と脂溶性の関係を整理したもので正常皮膚において、水/オクタノール間分配係数の対数値が約2となる薬物が最も高い皮膚透過量を与えることが示されている。一方GACHによる皮膚の前処理は、この曲線を左に大きくシフトさせることによって、極性の比較的高い薬物の皮膚透過を大きく促進することが示されている。しかしながら、極性が非常に大きいacyclovirに対しては、GACHの効果は依然不十分であることも本図は示しており、そこで我々はGACH処理に加えてacyclovirをプロドラッグ化し、両者の組み合わせで吸収促進を実現することを試みた。Fig. 1に示すようにacyclovirの吸収改善を化学構造の修飾のみで実現するためには、脂溶性を分配係数の対数値で-2付近から2付近まで1万倍も上げる必要があるのに対して、このアプローチでは、物性の変更を最小限にとどめることが可能であるため、皮膚透過性に重要な分子サイズ等の制限を受ける

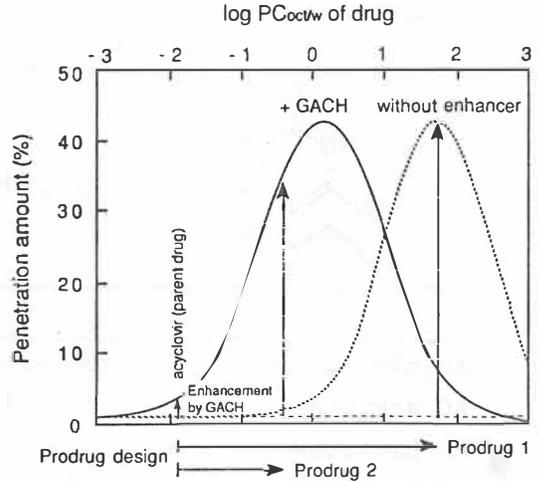


Fig. 2 Relationship between octanol/water partition coefficient of drugs and skin penetration with or without GACH calculated with penetration parameters reported previously (1). Dotted and solid lines represent skin penetration without and with GACH, respectively. Skin penetration is expressed as the amount of drug penetrating within 24 hr in the finite dose system. The following parameters were used in this simulation: $D_p/Ls^2=40$ (hr^{-1}); $D_{np}/Ls^2=1.5$ (hr^{-1}); $D_d/Ld^2=0.06$ (hr^{-1}); $KpVp=0.000015$ (cm^3); $KdVd=0.7$ (cm^3); $\log KnpVnp$ (cm^3) = $1.3 \cdot \log PC_{oct/w} - 3.0$ (without enhancer); $\log KnpVnp$ (cm^3) = $1.1 \cdot \log PC_{oct/w} / 0.9$ (with GACH $25.5 \mu mol$)

ことなく幅広い薬物に対しても適用が可能になると考えられる。

3.2 ACプロドラッグの合成とオクタノール/水分配係数の測定

合成されたacyclovirプロドラッグの純度は、すべて95%以上であることをHPLCを用いて確認した。Table. IにはACおよびプロドラッグの構造式と物理化学的性質をまとめた。水への溶解度はButyrateまではACのほぼ2分の1なのに対し、それ以上の炭素数を持つプロドラッグでは急激な低下が見られた。さらにオクタノール/水分配係数は、

Table. I Chemical Structures and physicochemical properties of synthesized Acyclovir prodrugs

	n	m.p. (°C)	Solubility (mM) ^{a)}	PCoet/w ^{b)}
Acyclovir (AC)		260~262	11.9	0.0123
AC acetate	0	242~245	4.89	0.0578
AC propionate	1	218~220	5.73	0.212
AC butyrate	2	220~222	4.64	0.402
AC valerate	3	206~208	2.50	0.702
AC hexanoate	4	213~215	0.741	3.352

a) Drug solubility in water was determined at 37°C.

b) n-Octanol/water partition coefficient (PCoet/w) was calculated as a ratio of solubilities in water and n-octanol at 37°C.

炭素数の増加と共に有意な上昇が見られた。

3.3 *In Vitro* 皮膚透過実験

このようにして、GACHを様々な濃度で作用させた皮膚を用い、ACとそのプロドラッグの透過を測定した (Fig. 3)。ここでは、GACHによる促進効果を、AC投与時と比較するために、プロドラッグの形で投与した場合の透過量を、レセプター側にそのまま Intact な形で現われたプロドラッグと、その代謝物である acyclovir との和として表した。GACH適用により acyclovir および Acetate の場合にはそれほど透過が促進されなかったのに対し、適当な親油性を有する Propionate と Butyrate の場合には、顕著な皮膚透過性の改善が見られた。またレセプター側に現われた未変化体プロドラッグと代謝物である AC との割合はプロドラッグの置換基の構造により大きく異なり、さらに GACH 適用量依存的に全透過量に対する未変化体プロドラッグの割合が増加することが明らかとなった。Fig. 4 にはコントロール条件および GACH 適用条件におけ

る、透過係数の比から促進効果を計算し、先のシミュレーション結果より予測し得るラット皮膚での促進効果の理論曲線上にプロットした。

Fig. 4 (a) のコントロール条件においても、実測値が、理論曲線と良く一致したが、最も親油性を上げた Hexanoate の場合でさえ透過係数の変化は acyclovir に比べ約 2 倍程度であったことから、この程度の脂溶性の変化では顕著な吸収改善につながらないことが明らかとなった。またプロドラッグ化と GACH 適用とを組み合わせた場合には、Fig. 4 (b) 示すように、プロドラッグの物性と促進効果との間にはベル型の関係が認められ、さらに実測値が我々が予測した理論曲線と良く一致したことより、こうした吸収促進法の理論的設計が可能であることが示された。また、代謝過程を組み込んだ皮膚拡散モデルを用いて透過曲線を解析した結果を Table. II にまとめた。GACH は主として角質層非極性経路に対して作用し、プロドラッグの拡散パラメータをほとんど変化させないのに対し、分配パラメータを用量依存的に増大させるこ

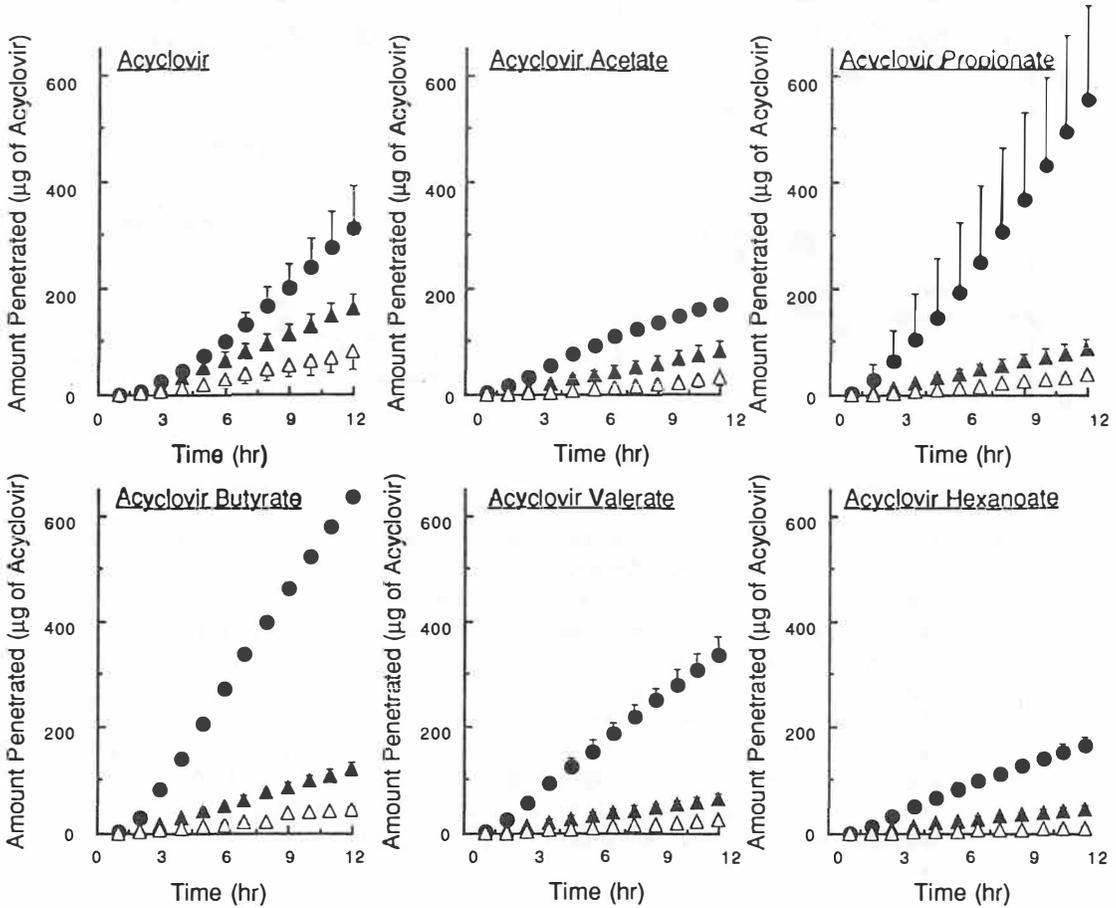


Fig. 3 Time courses of total acyclovir amount penetrating through the rat skin pretreated with ethanolic solution of 0(Δ), 6.4(\blacktriangle), and 25.5 μmol (\bullet) of GACH. Acyclovir and its prodrugs were applied insuspension. in the case of the prodrug application, the sum of acyclovir and prodrugs appearing in the receptor is shown. Each point represents the mean \pm S.D. value of at least three experiments.

とが明らかとなった。これは、従来のモデル薬物に対する促進効果の解析結果と一致し、本設計理論の妥当性が促進機構の面からも証明された。

3.4 *In Vivo* 皮膚透過実験

GACHを作用させた皮膚に対し、acyclovirあるいはプロドラッグの形で投与された薬物の、尿中への累積排泄—時間曲線をFig. 5に示した。プロドラッグの形で投与した場合の排泄量は、尿中そのまま未変化体の形で現われたプロドラッグ

と、その代謝物であるACの和として表している。AC投与に比べプロドラッグの形で投与した場合には、GACHと組み合わせることにより有意に尿中排泄量は増加した。*in vitro*条件でのGACHの促進効果は最大12倍程度だったのに対し、*in vivo*条件では、プロドラッグに対して30倍以上の促進効果が認められた。両実験系における促進効果の違いは、角質層nonpolar routeに作用するGACHの効果が、水和により角質層のpolar routeが充進している*in vitro*条件に比べ、*in vivo*条件の方

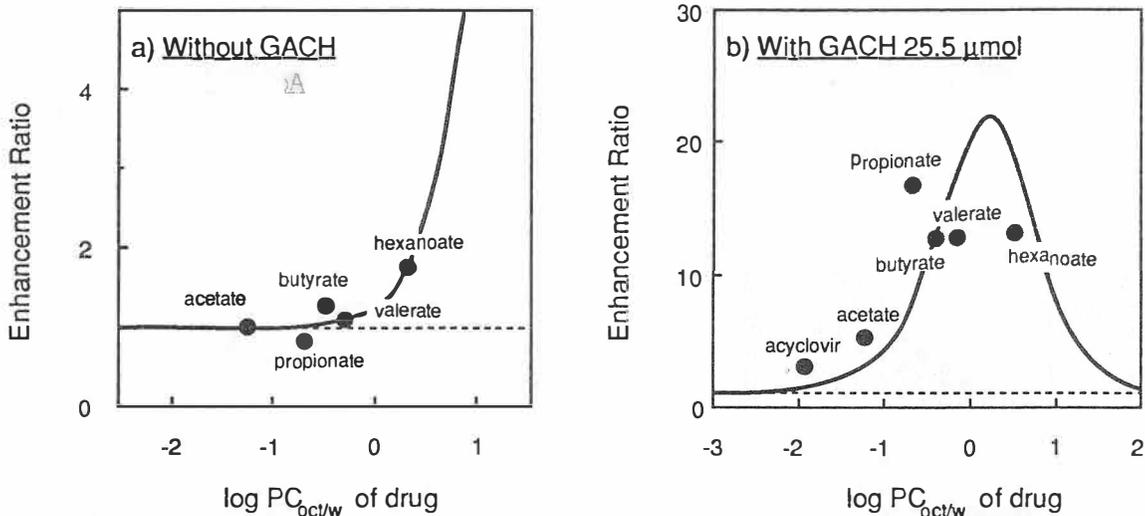


Fig. 4 Relationship between octano/water partition coefficient of drug and enhancement effect of GACH under different conditions. In the finite dose system the enhancement effect is defined as the amount of drug penetrating within 24 hr with GACH divided by that without GACH, while in the infinite dose system it is defined as the ratio of permeability coefficient of drug with GACH to that without GACH treatment (control). The following parameters were used in this simulation : $D_p/L_s^2=40$ (guinea pig) or 60 (rat) (hr^{-1}) ; $D_{np}/L_s^2=1.5$ (hr^{-1}) ; $D_d/L_d^2=0.06$ (guinea pig) or 0.08 (rat) (hr^{-1}) ; $K_pV_p=0.000015$ (guinea pig) or 0.00007 (rat) (cm^3) ; $K_dV_d=0.7$ (guinea pig) or 3.5 (rat) (cm^3) ; $\log K_{np}V_{np}(cm^3)=1.3 \cdot \log PC_{oct/w}+3.0$ (without enhancer) ; $\log K_{np}V_{np}(cm^3)=1.1 \cdot \log PC_{oct/w}-0.9$ (with GACH $25.5 \mu mol$)

がより顕著に現われるためと考えられる。しかしながら、*in vivo* 実験における薬物の尿中排泄量は、薬物の吸収のみでなく、吸収後の体内での分布・代謝・排泄過程をすべて含んだものと考えられる (Fig. 1)。吸収後の体内動態は薬物間で大きく異なるため、*in vivo* におけるプロドラッグの経皮吸収動態およびGACHの促進効果について正確に評価するためには、吸収過程のレベルで議論することが必要であると考えられる。そこで体内で代謝を受ける薬物に対しても適用可能なdeconvolution法を開発し⁷⁾、プロドラッグを静脈内急速投与実験の結果をもとにdeconvolutionを行ない経皮吸収パターンを得た (Fig. 6)。コントロール条件で、各プロドラッグを経皮投与した時のプロドラッグと代謝されたacyclovirの尿中排泄パターンをFig. 6 (a) に、deconvolutionにより求め

た経皮吸収パターンをFig. 6 (b) に示した。isovalerateとpivarateについて、それぞれの尿中排泄パターンと経皮吸収パターンは大きく異なり、特に酵素的に安定なpivarateは6割程度が代謝されたacyclovirとして尿中に排泄されたが、皮膚中ではほとんど代謝を受けないことが明らかとなった。また、すべてのプロドラッグにおいてコントロール条件に比べGACH処理により全透過量に対する代謝されたacyclovirの割合が有意に減少したことより、*in vitro* 実験系の場合と同様 *in vivo* 実験系においてもGACHは皮膚中の酵素活性を低下させることが明らかとなった。

isovalerateとpivarateの尿中排泄曲線に対し、代謝過程を組み込んだ皮膚拡散モデルを用いて解析した結果、角質層nonpolar routeの分配や拡散は同じモデル解析から得られた *in vitro* の結果

Table. II Estimated penetration parameters for Drug penetration through the Skin pretreated with various Doses of GACB

Drug	GACH dose (μmol)	Stratum Corneum				Enzymatic Hydrolysis Rate Constant k (hr^{-1})
		Polar route		Nonpolar route		
		Dp' ^{a)} (hr^{-1})	Kp' ^{b)} ($\times 10^5 \text{cm}^3$)	Dnp' ^{c)} (hr^{-1})	KnP' ^{c)} (cm^3)	
acyclovir	0	84.7	2.05	10.4	0.000102	--
	6.4	85.5	3.86	10.7	0.000261	--
	25.5	88.5	4.34	10.6	0.000690	--
	stripping	Dd'=0.365 (hr^{-1}) ^{d)}		Kd'=0.177 (cm^3) ^{d)}		
acetate	0	80.0	2.05	8.35	0.000102	1.10
	6.4	80.8	3.86	8.91	0.000487	0.590
	25.5	83.6	4.34	9.03	0.00639	0.734
	stripping	Dd'=0.437 (hr^{-1}) ^{d)}		Kd'=0.182 (cm^3) ^{d)}		
propionate	0	78.7	2.05	8.12	0.000138	0.900
	6.4	79.4	3.86	8.01	0.000516	0.569
	25.5	82.2	4.34	8.43	0.00778	0.298
	stripping	Dd'=0.256 (hr^{-1}) ^{d)}		Kd'=0.259 (cm^3) ^{d)}		
butyrate	0	77.4	2.05	9.16	0.000273	2.44
	6.4	78.2	3.86	8.40	0.00111	1.20
	25.5	80.8	4.34	8.34	0.0109	0.700
	stripping	Dd'=0.200 (hr^{-1}) ^{d)}		Kd'=0.485 (cm^3) ^{d)}		
valerate	0	76.2	2.05	7.22	0.000378	3.28
	6.4	77.0	3.86	7.49	0.00130	0.992
	25.5	79.6	4.34	7.67	0.0170	0.756
	stripping	Dd'=0.314 (hr^{-1}) ^{d)}		Kd'=0.216 (cm^3) ^{d)}		
hexanoate	0	75.1	2.05	7.24	0.000663	4.04
	6.4	75.8	3.86	7.64	0.00391	1.51
	25.5	78.4	4.34	7.20	0.0417	1.14
	stripping	Dd'=0.314 (hr^{-1}) ^{d)}		Kd'=0.247 (cm^3) ^{d)}		
isovalerate	0	76.2	2.05	7.91	0.000373	0.156
	25.5	79.6	4.34	7.22	0.0107	0.0685
	stripping	Dd'=0.173 (hr^{-1}) ^{d)}		Kd'=0.371 (cm^3) ^{d)}		
pivrate	0	76.2	2.05	8.48	0.000446	0.0269
	25.5	79.6	4.34	7.62	0.0164	0.0111
	stripping	Dd'=0.207 (hr^{-1}) ^{d)}		Kd'=0.223 (cm^3) ^{d)}		
mannitol	0	90.9	2.05	--	--	--
	6.4	91.8	3.86	--	--	--
	25.5	95.0	4.34	--	--	--
	stripping	Dd'=0.287 (hr^{-1}) ^{d)}		Kd'=0.216 (cm^3) ^{d)}		

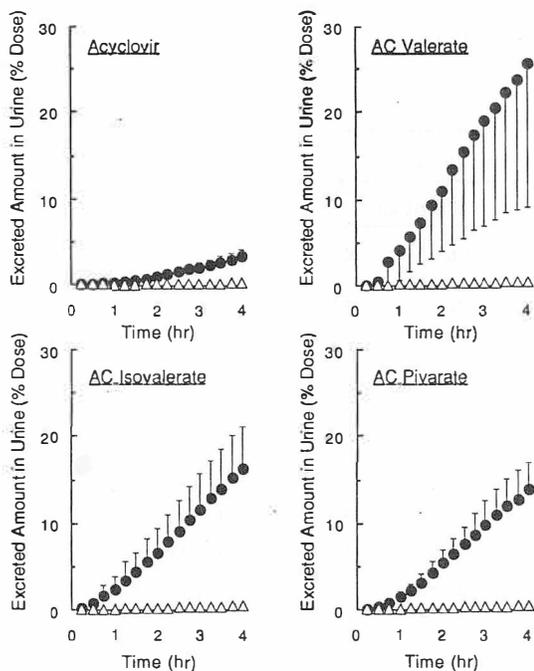


Fig.5 Time courses of total acyclovir amount excreted in the urine pretreated with ethanolic solution of 0(Δ) and 25.5 μ mol(\bullet) of GACH. in the case of the prodrug application. the sum of acyclovir and prodrugs appearing in the receptor is shown. each point represents the mean \pm S.D. value of at least three experiments.

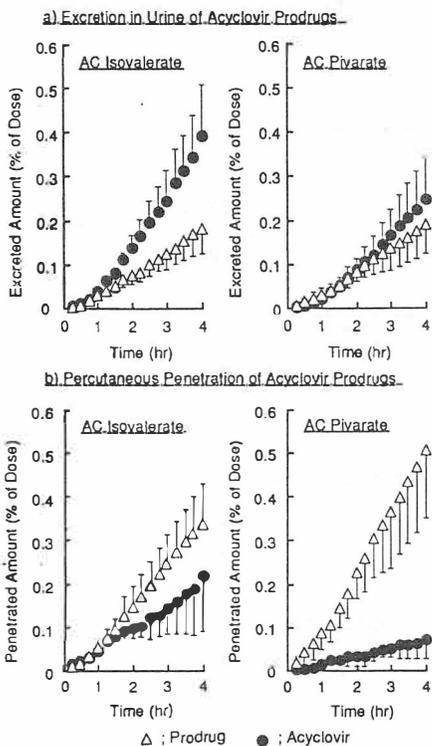


Fig.6 Excretion in urine and percutaneous penetration profiles estimated by de convolution method of acyclovir prodrugs through In Vivo Rat Skin

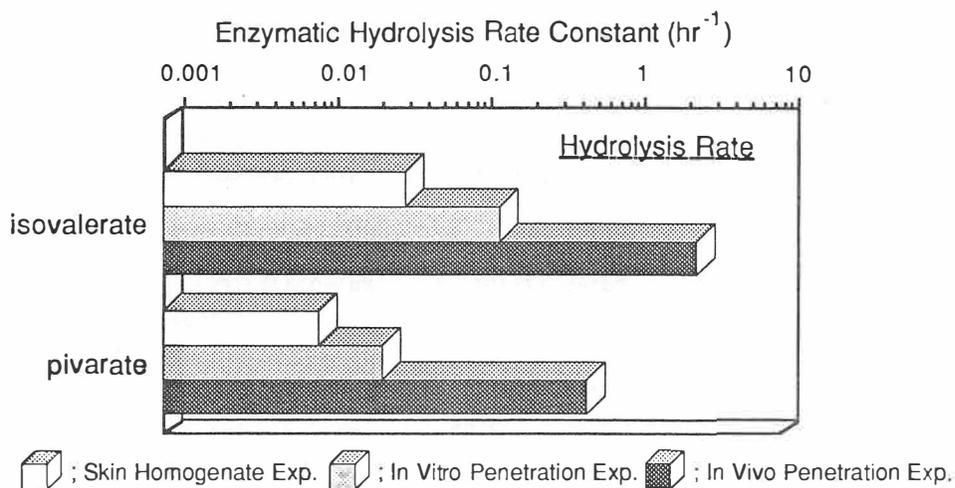


Fig.7 Comparison of Enzymatic Hydrolysis Rate constants between In Vivo and In Vitro.

とほぼ同様の値が得られたが、*in vivo*の代謝速度定数に関しては*in vitro*の結果より約20倍大きな値が得られた (Fig. 7)。つまり両実験系の生理的条件の違いから*in vivo*での酵素活性は*in vitro*に比べ有意に高いことが示され、皮膚ホモジネート実験や*in vitro*透過実験から、*in vivo*条件下での正確な酵素活性を評価することは容易でないことが示唆された。

4 総括

モデル解析に基づき理論的にプロドラッグ化と吸収促進剤適用との組み合わせにより有効な皮膚透過を得ることが可能であり、また実際に理論的に設計したプロドラッグの物性による吸収動態を予測することも可能であったことから、モデル解析が吸収メカニズムの解明のみでなく、演繹的に経皮吸収促進法の最適設計に対し応用可能であることが明らかになった。*in vivo*条件において、代謝を伴う薬物に対しても適用可能なdeconvolution法を開発したことより吸収過程のレベルでプロドラッグの動態を把握することが可能となり、本アプローチの*in vivo*におけるより高い有用性が示された。さらに代謝過程を組み入れた皮膚拡散モデルを用いて薬物の吸収動態を解析することで、両者のアプローチが皮膚透過に及ぼす影響を代謝過程を含めて総合的に議論することが可能であるばかりでなく、代謝を伴う薬物の吸収動態に関する*in vivo/in vitro*相関について定量的に評価することが可能となることが明らかとなった。

引用文献

- 1) F. Yamashita, T. Yoshioka, Y. Koyama, H. Okamoto, H. Sezaki, and M. Hashida., : Analysis of skin penetration enhancement based on a twolayer skin diffusion model with polar and nonpolar routes in the stratum corneum: Dose-dependent effect of 1-geranylazacycloheptan-1-one on drugs with different lipophilicities. *Biol. Pharm. Bull.* 16 690-697 1993
- 2) 山下富義、小山靖夫、坂東博人、高倉喜信、橋田 充：機構論に基づく吸収促進剤適用の最適化の試み、*Drug Delivery System.* 8 143-150 (1993)
- 3) H. Bando, F. Yamashita, Y. Takakura, and M. Hashida., : Skin penetration enhancement of aclovir by prodrug-enhancer combination. *Biol. Pharm. Bull.* 17 1141-1143 1994
- 4) H. Bando, T. Takagi, F. Yamashita, Y. Takakura, and M. Hashida., : Theoretical Design of Prodrug-Enhancer Combination Based on a Skin Diffusion Model: Prediction of Permeation of Acyclovir Prodrugs Treated with 1-Geranylazacycloheptan-1-one. *Pharm. Res.* 13 417-431 1996
- 5) H. Bando, M. Sahashi, T. Takagi, F. Yamashita, Y. Takakura, and M. Hashida., : Analysis of In Vitro Skin Penetration of Acyclovir Prodrugs Based on a Diffusion Model with a Metabolic Process. *Int. J. Pharm.* 135 91-102 1996
- 6) F. Yamashita, H. Bando, Y. Koyama, S. Kitagawa, Y. Takakura, and M. Hashida., : In vivo and in vitro analysis of skin penetration enhancement based on a twolayer diffusion model with polar and nonpolar routes in the stratum corneum. *Pharm. Res.* 11 185-191 1994
- 7) F. Yamashita, H. Bando, Y. Takakura, and M. Hashida., : A Deconvolution Method for Estimating the First-Pass Metabolism of Orally Administered Drugs. *Biol. Pharm. Bull.* 18 1787-1789 1995