

高分子経皮吸収促進剤： 糖残基を有するシロキサン化合物の合成と促進作用

(財)相模中央化学研究所

長 瀬 裕、秋 元 倫 子

Polydimethylsiloxanes containing a β -D-glucopiranosyl group at one chain end (Glc-PSn) with various molecular weights were prepared to develop a silicone-based polymeric transdermal penetration enhancer. Glc-PSn was prepared by hydrosilylation of hydrosilyl-terminated polydimethylsiloxane (PDMS) with 1-allyl- β -D-glucose tetraacetate in the presence of bis(benzonitrile)platinum dichloride as the catalyst, followed by hydrolysis of the acetyl groups with sodium methoxide. The enhancing activity in the drug penetration was evaluated by in vitro experiments using a two-chamber diffusion cell. Antipyrine was used as a model drug, and the amount of drug permeated through the rat abdominal skin with or without Glc-PSn was determined by HPLC. These compounds were effective for the penetration of antipyrine. The enhancing activities were influenced by the chain length of PDMS component and by the concentration of Glc-PSn coexisted. The enhancing activity was also observed by the pretreatment of the skin with Glc-PSn before the drug permeation. It was also found that the enhancing activity was due to an increase of the partition coefficient of a drug into the stratum corneum, from the determination of kinetic parameters in the drug permeation. On the other hand, 1-(3- β -D-glucopiranosylpropyl)-3-alkyl-1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (Glc-SiCn, alkyl = octyl, decyl or dodecyl) was prepared according to the similar method, which exhibited the excellent enhancing activity for the drug penetration through the skin. In addition, no or slight irritation to the skin was confirmed for these siloxane compounds by Draize test.

1 緒 言

全身作用を目的とした薬物投与方法として、薬物を皮膚からの浸透吸収によって投与する経皮吸収治療システムが従来法に代わる新しい薬物投与方法として注目されている。経皮投与の場合、薬物の肝臓での代謝（初回通過効果）が回避できる、薬物血中濃度の維持が容易である、患者のコンプライアンスを改善できる、何らかの不都合が起きた場合投与の中断が容易であるなどといった利点を有している。しかし、皮膚表面の最外層に位置する角質層は物質の透過に対してバリアー性があるために、良好な透過性を示す一部の薬物を除いて、治療に必要な薬物血中濃度を得るのが困難なことが多い。そこで、経皮吸収型製剤の実現のためには何らかの薬物の皮膚透過促進手段が必要

となり、中でも簡便な方法である経皮吸収促進剤の利用が広く検討されている¹⁾。ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドンなどの非プロトン性極性溶媒²⁾、アルコール類³⁾、脂肪酸⁴⁾、エステル類⁵⁾、界面活性剤⁶⁾、テルペン類⁷⁾など既存の化合物の促進剤としての効果が検討され、また、さまざまな構造を有する新規の経皮吸収促進剤 (Azone⁸⁾等)が開発されている。しかしながら、これらの促進剤は比較的分子量が小さいためにそれ自身が皮膚内に浸透し、刺激性や毒性を発現してしまう可能性を有している。

筆者らは、経皮吸収促進剤の刺激性や毒性を低減させることを目的として、吸収促進作用を有する高分子化合物の探索研究を行ってきた。Flynnらは経皮吸収型製剤に適する薬物の条件として分子量が400以下であるとしている⁹⁾。裏返せばそれ以上に分子量が大きいと皮膚透過が困難であるということである。そこで促進剤の分子量が大きくなればそれ自身の浸透は抑えられ、皮膚に対する刺激性や毒性が低減できると考えられる。筆者らは以前に、界面活性剤としての性質を有する塩化ベンザルコニウムと類似したモノマーおよびポ



Polymeric Transdermal Drug Penetration Enhancer: Preparation and Enhancing Property of Siloxane Compounds Containing a Sugar Moiety

Yu Nagase, Tomoko Akimoto
Sagami Chemical Research Center

リマー¹⁰⁾、さらに臭化セチルピリジニウムユニット有するポリマー¹¹⁾を合成し、5-フルオウラシル(5-FU)の経皮吸収に対する促進効果を検討した。その結果、いずれのポリマーも5-FUの皮膚透過を促進し、その効果は、ポリマーの分子量が大きくなるに従い減少する傾向を示したが分子量が1,000～2,000の範囲で良好な促進効果を示すことを見出した。また、ポリマーの皮膚一次刺激性は軽微であることをDraize法により確認しており、促進剤の高分子量化によって促進効果を保持したまま皮膚刺激性だけを回避できることが明らかとなった。

一方、筆者らは片末端に極性基を有するポリジメチルシロキサン(PDMS)を各種合成し^{12)～18)}、抗炎症薬インドメタシンあるいはアンチピリンの経皮吸収に対する促進効果を主に検討した。ポリマーの構造式をFig. 1に示す。これらのポリマーは非極性基としてPDMS鎖を有しているために、いわば分子サイズの大きい界面活性剤と見なすことができる。いずれの場合も薬物の経皮吸収を促進し、その効果は分子量に大きく依存することが判った。中でも、カチオン残基を末端に有するPDMS(1、2、3および7)は分子量が1,000～2,000の範囲で優れた促進効果を示した^{12)、14)、15)}。また、1～3は疎水性薬物であるインドメタシンの透過促進に有効であるのに対して、ポリエチレングリコール(PEG)鎖を導入した7は親水性のアンチピリンの皮膚透過を効果的に促進した¹⁸⁾。ところが、このようなカチオン系促進剤をアニオン解離するような薬物と併用した場合、薬物とカチ

オン末端とのイオン性相互作用により促進効果が著しく減少することも明らかとなった。

本研究では、ポリシロキサン系促進剤が適用できる薬物の幅を広げる目的で、非イオン型の極性基として糖残基をPDMS末端に導入することを新たに検討した。非イオン性極性基としてはこれまでもリン酸アミドやピロリドン環をそれぞれ末端に有するPDMS 4および6を検討してきたが、これらはいずれも低分子量体の方が高分子量体に比べ促進効果が高い傾向を示した^{13)、17)}。このような結果から、ポリシロキサン系促進剤の促進効果の発現には末端極性基と疎水性のシロキサン鎖との適度な極性のバランスが重要であると思われる。そこで、多くの水酸基を有し極性が高い糖残基を導入すれば比較的長いシロキサン鎖と結合させることにより促進作用を示す高分子化合物が得られるものと考えた。また、疎水性部位としてシロキサン鎖の代わりに比較的長いアルキル差を導入することで促進作用が発現するかについても検討した。ここでは、グルコピラノシル末端を有するPDMS化合物およびグルコピラノシル基とアルキル基を有するジシロキサン化合物の合成を行い、それらの経皮吸収促進作用について検討した結果を報告する。

2 実験

2.1 グルコピラノシル末端を有するポリジメチルシロキサン(Glc-PSn)の合成

Scheme 1に示す反応に従い、目的とするポリシロキサン化合物Glc-PSnを合成した。典型的な

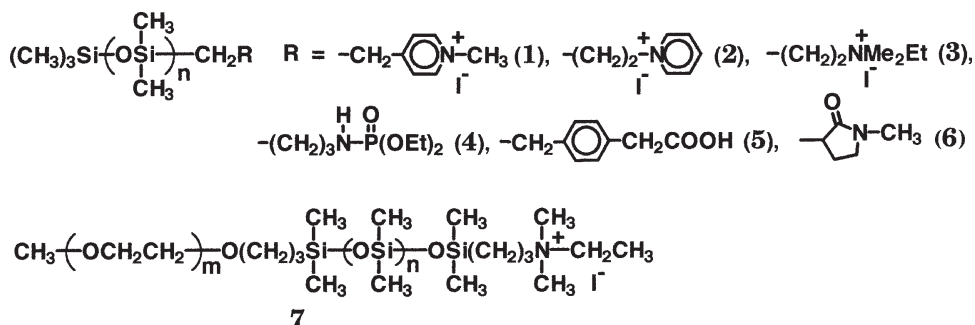
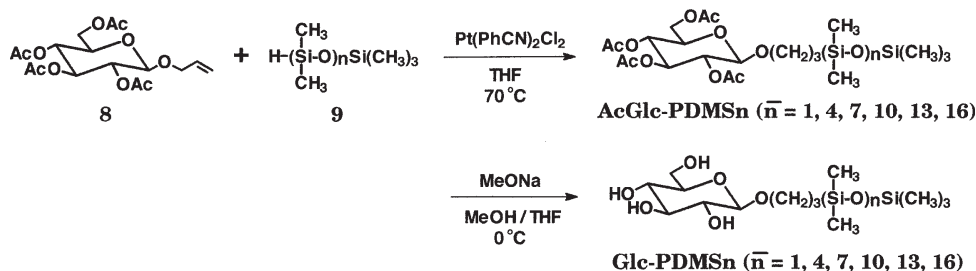


Fig. 1 Polydimethylsiloxanes containing a polar end group.



Scheme 1 Synthetic procedure of Glc-PSn.

合成手順を以下に示す。ここで、原料となる 1-アリル-β-D-グルコース (8)¹⁹⁾ およびヒドロシリル末端を有するポリジメチルシロキサン (9)²⁰⁾ はそれぞれ文献記載の方法により合成した。

AcGlc-PS10

アルゴン雰囲気下、8 (2.40g, 6.19mmol) およびビスベンゾニトリルプラチナムジクロリド (3.1mg, 6.5μmol) を THF 60mL に溶解した。この溶液に、あらかじめ真空中にて 2 時間脱気処理を行った 9 (n = 10, 5.36g, 6.18mmol) を加え、70℃にて 2 時間撹拌した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 10/1-10/2vol.) にて精製したところ、5.79g の AcGlc-PS10 を淡黄色粘性体として得た。(収率：75.4%)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ/ppm) : 0.08 ((6n+9) H, s), 0.50 (2H, m), 1.59 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.43, 3.83 (2H, ddt), 3.69 (1H, ddd), 4.13 (1H, dd), 4.27 (1H, dd), 4.50 (1H, d), 4.99 (1H, dd), 5.09 (1H, t), 5.20 (1H, t).

IR (KBr, ν/cm⁻¹) : 2850, 1760, 1410, 1360, 1260 (Si-C), 1220, 1100-1010 (SiOSi), 810, 700.

Glc-PS10

AcGlc-PS10 (5.69g, 4.58mmol) を THF 30mL/メタノール 30mL の混合溶媒に溶解し、ナトリウムメトキシド溶液 (1.0mol/L, 0.9mL) を加え、0℃にて 1 時間半撹拌した。次に、この溶液を希塩酸で中和し溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロ

マトグラフィー (展開溶媒：ジクロロメタン/メタノール = 20/1vol.) にて精製したところ、4.08g の Glc-PS10 を白色のワックス状固体として得た。(収率：84.7%)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ/ppm) : 0.07 ((6n+9)H, s), 0.53 (2H, m), 1.65 (2H, m), 2.17 (1H, bs), 2.64 (1H, bs), 2.94 (1H, bs), 3.01 (1H, bs), 3.36 (1H, t), 3.38 (1H, m), 3.50, 3.84 (2H, ddt), 3.57 (1H, t), 3.59 (1H, t), 3.80-3.94 (2H, bs), 4.30 (1H, d).

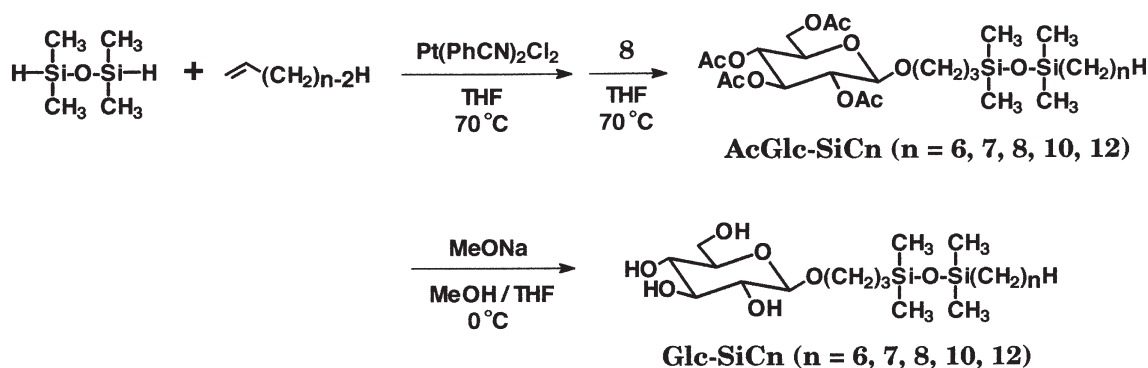
IR (KBr, ν/cm⁻¹) : 3400 (O-H), 2950, 1730, 1640, 1410, 1360, 1260 (Si-C), 1100-1010 (SiOSi), 800, 710, 670.

2.2 グルコピラノシル基とアルキル基を有するジシロキサン化合物 (Glc-SiCn) の合成

Scheme 2 に示す反応に従い、目的とするジシロキサン化合物 Glc-SiCn を合成した。典型的な合成手順を以下に示す。

AcGlc-SiC12

アルゴン雰囲気下、テトラメチルジシロキサン 3.60mL (20.3mmol) および 1-ドデセン 0.45mL (2.03mmol) を混合し、ジ(シアノフェニル)プラチナムジクロリド 0.96mg を加え 70℃にて 2 時間撹拌した。減圧下にて過剰量のテトラメチルジシロキサンを留去した後系内をアルゴン置換し、8 (0.79g, 2.03mmol) をテトラヒドロフラン 5mL に溶解した溶液を加え再び 70℃にて 2 時間撹拌した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (流出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル =



Scheme 2 Synthetic procedure of Glc-SiCn.

5/1 vol.) にて精製したところ、0.88 g の AcGlc-SiC12 を無色油状物として得た。(収率：62.7%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 0.02 (12H, s), 0.47 (4H, m), 0.86 (3H, t), 1.23 (20H, s), 1.58 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.40, 3.82 (2H, ddt), 3.67 (1H, ddd), 4.13 (1H, dd), 4.27 (1H, dd), 4.48 (1H, d), 4.97 (1H, dd), 5.07 (1H, t), 5.19 (1H, t).

IR (KBr, ν/cm^{-1}): 2960, 2850, 1750 (C=O), 1550, 1450, 1410, 1360, 1260 (Si-C), 1220, 1160, 1100-1020 (SiOSi), 900, 830.

Mass (m/e, SIMS): 691 ($\text{M}^+ + 1$), 631, 575, 521, 345, 331.

Glc-SiC12

AcGlc-SiC12 (0.87 g, 1.25 mmol) をテトラヒドロフラン 4 mL およびメタノール 4 mL の混合溶媒に溶解した。この溶液に、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (1 mol/L) を 0.13 mL 加え、0℃ にて 1.5 時間攪拌した。次に希塩酸を加えて中和し溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (流出溶媒：酢酸エチル) にて精製したところ、0.61 g の Glc-SiC12 を無色ワックス状固体として得た。(収率：93.3%)

\$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 0.02 (12H, s), 0.47 (4H, m), 0.82 (3H, t), 1.20 (20H, s), 1.58

(2H, m), 1.93 (1H, t), 2.35 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.61 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.40, 3.82 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.80 (2H, m), 4.28 (1H, d).

IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3500 (O-H), 3000, 2950, 1480, 1400, 1270 (Si-C), 1100-1020 (SiOSi), 860, 810.

Mass (m/e, SIMS, 3-NBA+NaCl): 545 ($\text{M}^+ + 23$), 454, 301, 267, 219.

2.3 薬物の皮膚透過実験

Fig. 2 に示すウォータージャケット付 2 室型拡散セル (断面積 0.95cm^2 、容積それぞれ 2.0mL) にラット (Crj: CD (SD)、雄性、6 週齢、日本チャールス・リバー) の腹部剥離皮膚を挟み、ドナー部 (角質層側) に所定濃度の促進剤 (Glc-PSn または Glc-SiCn) およびアンチピリン 2 w/v% を含むエタノール 50 w/w% 水溶液を、レセプター部 (皮膚内部側) に pH7.4 に調製した 0.25 M リン酸緩衝液をそれぞれ入れた。ウォータージャケ

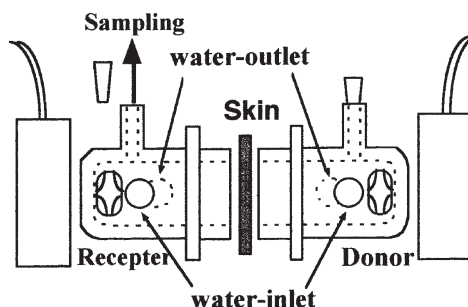


Fig. 2 2-Chamber diffusion cell.

ット内に、37℃の恒温水を循環させてセル全体を一定温度に保った。2時間おきにレセプター部より50μLずつサンプリングし、皮膚を透過したアンチピリンの量をHPLC（ポンプ：CCPE、カラム：TSK_{gel} ODS-80_{TM}、検出器：UV-8011、いずれも東ソー(株)製）にて定量した。なお、サンプリング後は、薬物を含まない同量のリン酸緩衝液をレセプター部に加えレセプター部の量を一定に保った。移動相は、5.0mmol/Lの硫酸水素テトラブチルアンモニウムを含むアセトニトリル/0.1wt.%リン酸水溶液（3/7w/w）混合液を用い、254nmで検出し定量した。

2.4 皮膚一次刺激性試験

本試験は(財)食品農医薬品安全性評価センターに委託して行った。促進剤化合物のウサギに対する皮膚一次刺激性試験を、一匹のKbs:NZW種雌性ウサギを用い実施した。0.5gの被験物質を水0.4mLに分散させ、6cm²のフランネルパッチに塗布した。得られたパッチをウサギの背部に4時間張り付け、パッチ除去後の皮膚の様子を72時間まで観察した。ここで、それぞれの経過時間における紅斑（erythema）および浮腫（edema）の発生の度合いをそれぞれ0～4ポイントの5段階で評価した。

3 結果および考察

3.1 合成結果

Scheme 1の反応で原料として用いたポリシロキサン化合物9の合成²⁰⁾において、開始剤となるリチウムトリメチルシラノレート（TMSLi）とモノマーとなるヘキサメチルシクロトリシロキサン（D₃）とのモル比を調製することにより異なる重合度の9を得た。それらを用いることで、それぞれに重合度が異なるAcGlc-PSnおよびGlc-PSn（添字のnはシロキサン鎖の平均重合度を表す。）を合成した。また、中間体のAcGlc-PSnからGlc-PSnを導

く加水分解反応においては、ナトリウムメトキシドを塩基として用いることによりシロキサン鎖の切断を併発することなくグルコース残基の脱保護のみを行うことができた。得られたGlc-PSnの平均重合度およびGPC測定から求めた平均分子量の値を表1に示す。表1中のサンプルコードGlc-PSnの添字nはそれぞれのシロキサン鎖の平均重合度を表す。また、表中のGlc-PS1はScheme 1に示す反応において8とペンタメチルジシロキサンを用いて同様に合成したものである。

一方、このような糖残基を有するシロキサン化合物の類縁体として、グルコピラノシル基とアルキル基を有するジシロキサン化合物Glc-SiCn（添字のnはアルキル基の炭素数を表す。）の合成を行った。Scheme 2に示すように、テトラメチルジシロキサンを原料とした2段階のヒドロシリル化反応を経て、上記と同様な加水分解反応を行うことにより収率良く目的物を得ることができた。

3.2 Glc-PSnの経皮吸収促進作用

ラット腹部剥離皮膚を用いてアンチピリンを薬物とした薬物透過実験を行い、得られたポリシロキサン化合物Glc-PSnの経皮吸収促進効果を検討した。促進剤の添加量を1.0w/v%としてシロキサン成分の重合度が異なるGlc-PSnをそれぞれ添加した場合の薬物（アンチピリン）透過量の時間変化をFig. 3に示す。また、Fig. 4はFig. 3の定常状態における傾きから求めた薬物の透過速度（Flux）の重合度依存性を表したものである。こ

Table 1 Results of preparations of Glc-PSn.

Code	D ₃ /TMSLi ^{a)} (mole ratio)	$\bar{n}$		Mnx10 ^{-3c)}	Mw / Mn ^{c)}
		theo.	obs. ^{b)}		
Glc-PS1	0	1	1	--	--
Glc-PS4	1	4.0	4.7	0.76	1.03
Glc-PS7	2	7.0	7.4	1.04	1.07
Glc-PS10	3	10.0	10.2	1.16	1.08
Glc-PS13	4	13.0	13.7	1.47	1.09
Glc-PS16	5	16.0	15.6	1.50	1.08

a) Mole ratio of the monomer and the initiator in the synthesis of 9.

b) Observed degree of polymerization was determined by ¹H-NMR.

c) Mn: number-average molecular weight, Mw: weight-average molecular weight, determined by gel permeation chromatography (THF eluent).

これらの図から明らかなように、 n が4以上のGlc-PS n を添加するといずれも無添加系に比べFluxが向上しており、これらの化合物は薬物の皮膚透過を有意に促進することが明らかとなった。さらに、この範囲で最も高いFluxを与えたのはGlc-PS4の場合であった。それ以上の重合度においても十分な促進効果を示すことから、この化合物はある程度の分子量範囲で親水性薬物の吸収促進剤として機能することが判った。ここで、 $n = 1$ である化合物Glc-PS1に促進効果がまったく見られないことは注目に値する。すなわち、分子量分布をもつ重合体中の低分子量体が効果を発現しているのではなく、促進効果の発現にはある程度の重合度が必要であることが明らかである。

さらに、Glc-PS n の添加濃度を0.05～2.0w/v%の範囲で変化させて同様な薬物の皮膚透過実験を行い、それぞれの化合物について促進効果の添加濃度依存性を検討した。Glc-PS4およびGlc-PS13を添加した場合の添加濃度に対する薬物のFluxの関係をFig. 5(A)および(B)にそれぞれ示す。図から判るように、これらの化合物は更に低濃度(0.1～0.2w/v%)においてより高い促進効果を

示し、またそれぞれの重合度において最適な添加濃度が存在することが明らかとなった。すなわち、Glc-PS4およびGlc-PS13を添加した場合、添加濃度としては0.25w/v%および0.1w/v%がそれぞれ最も効果的であった。これらの化合物が皮膚表面にある程度吸着することで薬物の皮膚表面への分配を高め吸収促進効果を発現しているとする、このようにある濃度範囲以上で薬物の透過速度が低下してくるのは吸着層が厚くなる結果逆に薬物の透過を抑制する効果が働くためと考えられる。

一方、これらのポリシロキサン化合物が薬物との共存下でドナー溶液の性質を変化させて促進効果を発現しているのではなく、皮膚に直接作用して薬物の経皮吸収を高めていることを確認するため以下の前処理実験を行った。すなわち、Glc-PS10の1.0w/v%溶液をドナー部に入れて皮膚表面を12時間前処理し、次に薬物みの溶液に入れ替えて薬物透過実験を行った。その結果、上記の併用系の場合と同様な高い促進効果が観測された。(Fig. 6)なお、図中のcontrolは基剤である50%エタノール水溶液で皮膚表面を同様に12時

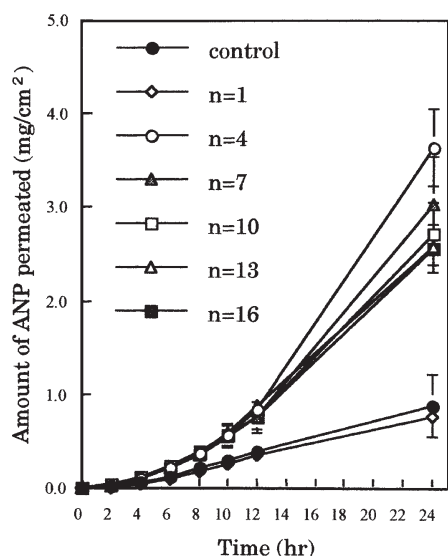


Fig. 3 Permeation profiles of antipyrine (ANP) through rat abdominal skin with Glc-PS n (1.0w/v%) or without enhancer (control).

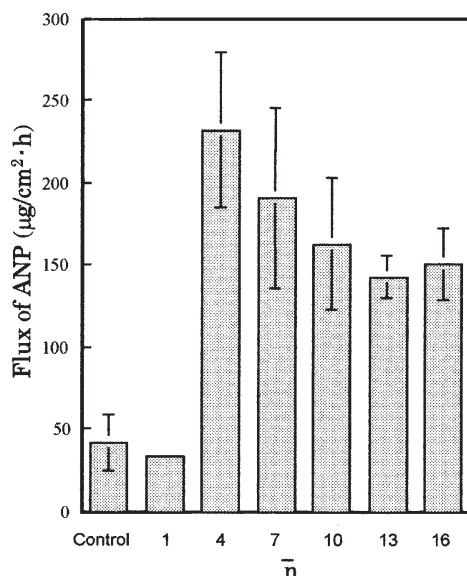


Fig. 4 Effect of degree of polymerization (n) of Glc-PS n on the flux of antipyrine (ANP) permeated through rat abdominal skin.

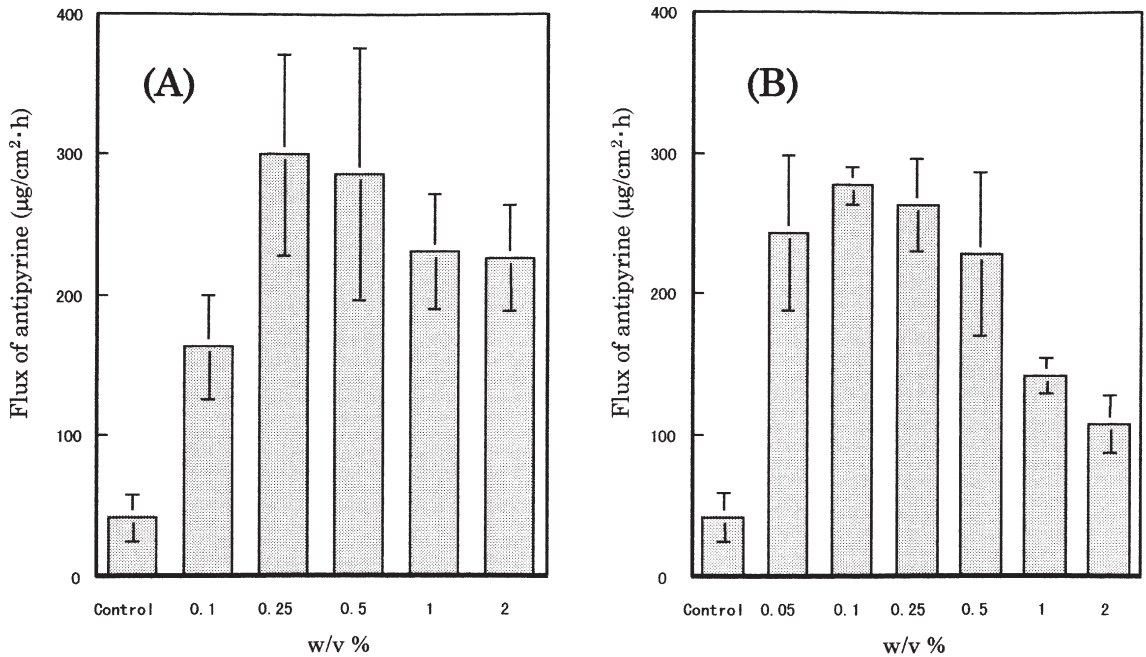


Fig. 5 Effect of concentration of Glc-PS4 (A) and Glc-PS13 (B) on the flux of antipyrine permeated through rat abdominal skin.

間前処理した後、アンチピリン溶液を注入して透過実験を行った結果である。このグラフから Flux を算出すると、Glc-PS10 および基剤で処理した場合の Flux はそれぞれ 141 および $40.8 \mu\text{g h}^{-1} \text{cm}^{-2}$ であった。この値を Fig. 4 に示した結果と比べ

ると、促進剤で前処理した後薬物のみの溶液を透過させても促進剤併用系と同等の高い促進効果を発現することが判る。したがって、このようなポリシロキサン系促進剤は皮膚表面に吸着するか、あるいは角質のごく表面近傍に入り込み促進作用を発現しているものと思われる。また、Fig. 5 に示したように促進剤の添加濃度に最適値が存在するのは、ある濃度以上になると皮膚表面の促進剤の量が増え逆にバリアーとして働くためと考えられる。

薬物の経皮吸収を物理化学的に取り扱う場合、皮膚を均一な膜であると仮定できた時にのみ成り立つが、Fick の式などを適用することによって得られる情報は多い。定常状態における薬物の皮膚透過速度 dQ/dt は Fick の式より、

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{KC_vDA}{L} \quad (1)$$

で表される²¹⁾。ここで K は薬物の基剤から皮膚バリアー（角質層）への分配係数、 C_v はドナー中の薬物濃度、D は皮膚バリアー中の薬物の拡散係数、A は皮膚透過における有効面積、L は皮膚バリア

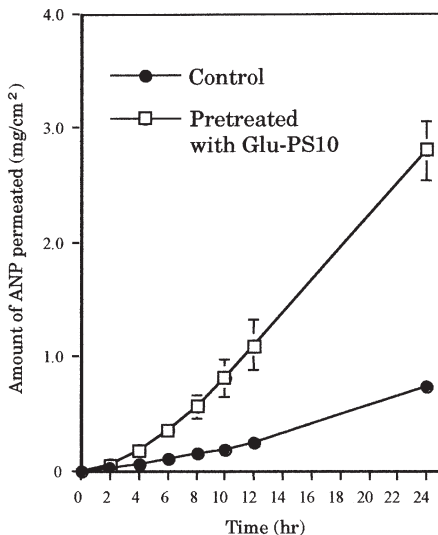


Fig. 6 The permeation profiles of ANP through the rat skin, pretreated with Glc-PS10 (1.0%) or vehicle (Control) for 12h before the drug permeation.

一の厚さを表す。(1)式において $P (= KD/L)$ は透過係数と定義され、 t と Q の関係のグラフの定常状態における傾きより算出される。さらに、定常状態までに達する時間を考慮すれば、薬物の透過量 Q は(2)式で表される²²⁾。

$$Q = \frac{KCvDA}{L} \left(t - \frac{L^2}{6D} \right) - \frac{2KCvLA}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \exp\left(-\frac{Dn^2\pi^2 t}{L^2}\right) \quad (2)$$

各シンボルは(1)式と同じである。ここで、薬物の透過実験から得られた透過曲線を上記(2)式における時間 t と Q の関係としてカーブフィッティングを行い²³⁾、分配パラメータ $P_1 (= LK)$ および拡散パラメータ $P_2 (= D/L^2)$ をそれぞれ算出した。薬物の皮膚透過における各段階のパラメータを評価することによって促進剤がどの過程に作用しているか推定できると思われる。Glc-PS10を併用系および前処理系に用いた場合の薬物透過実験結果から、それぞれのパラメータ P 、 P_1 および P_2 を求めた。結果を表3に示す。いずれの場合も無添加系に比べ薬物透過係数 P が増大しており、それは主に P_1 の増大、すなわち分配係数の増大に起因していることが判る。一方、拡散パラメータ P_2 は無添加系とほぼ同等の値を示している。つまり、このポリマーの経皮吸収促進効果は薬物の基剤から皮膚への分配を特異的に高めることにより発現し、皮膚内部の薬物の拡散性には影響しないことが明らかとなった。これまで我々が開発してきたポリシロキサン系促進剤 (Fig. 1) においても薬物透過の熱力学的パラメータの値は同様な傾向を示しており^{12) ~ 15), 18)}、また低分子の促

進剤 (例えば、オレイン酸) では拡散係数を大幅に増大させることも明らかにしている¹⁵⁾。

3.3 Glc-SiCnの経皮吸収促進作用

一方、このような糖残基を有するポリシロキサン化合物の類縁体として、グルコピラノシル基とアルキル基を有するジシロキサン化合物 Glc-SiCn の合成を行った。ここで、Glc-SiCn のアルキル鎖長 n が促進効果に及ぼす影響を調べるため、種々のアルキル基 ($n = 6, 7, 8, 10, 12$) を導入した化合物をそれぞれ合成し、前述と同様なアンチピリンのラット皮膚透過実験を行った。Fig. 7 および 8 に示すように、その促進効果はアルキル基の長さに大きく依存しており、特に、Glc-SiC8 および Glc-SiC10 は今回評価した化合物の中で最も高い経皮吸収促進効果を示している。よって、このような構造の化合物ではある程度長いアルキル基が促進効果に有効に働くと考えられる。また、比較のためジシロキサン結合を持たない 1-ドデシル- β -D-グルコース (Glc-C12) についても同様な実験を行ったが促進効果は見られず、この化合物においてはジシロキサン成分が促進効果の発現に寄与しているものと思われる。さらに、オレイン酸についても比較検討したところ Fig. 7 に示すように Glc-SiC8 および Glc-SiC10 と同程度の

Table 2 The kinetic parameters of the drug permeation.

Code	P (cm h ⁻¹)	$P_1 \times 10^2$ (cm)	$P_2 \times 10^2$ (h ⁻¹)
Control	1.51	4.68	3.17
Glc-PDMS10	6.35	12.1	4.86
Control-Pre ^{a)}	2.04	3.20	5.36
Glc-PDMS10-Pre ^{a)}	7.07	16.8	4.15

^{a)} The skin was pretreated with vehicle or 1.0% of Glc-PS10 for 12h before the drug permeation.

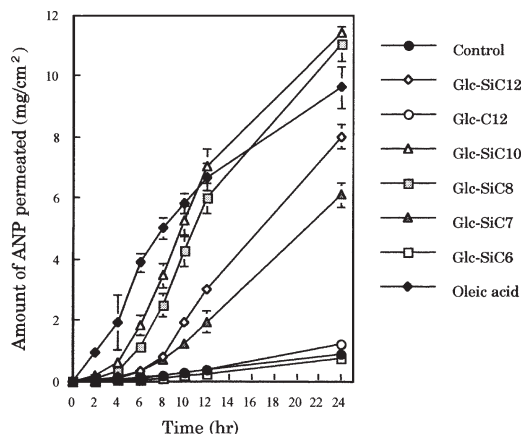


Fig. 7 Permeation profiles of antipyrine (ANP) through rat abdominal skin with Glc-SiCn and other compounds (1.0w/v%).

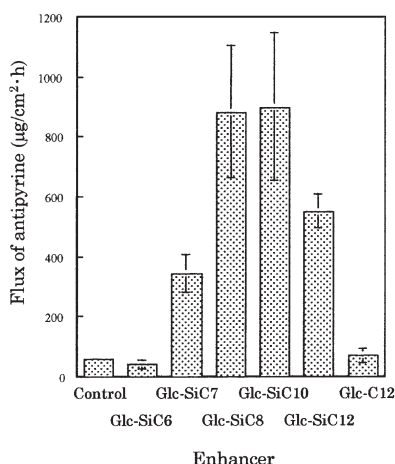


Fig. 8 Effect of alkyl chain length of Glc-C12 on the flux of antipyrine (ANP) through rat abdominal skin.

高い促進効果が観測された。また、Glc-SiC10 について添加濃度依存性を検討したところ 1.0w/v % 以下では促進効果が低下し、濃度依存性に関しては Glc-PSn とは逆の傾向が見られた。Glc-SiCn 系の化合物は角質内部に浸透して効果を発現していることが予想される（後述）ので、今後促進剤

の皮膚透過性を調べるなどの実験を行い促進メカニズムについて考察を加える予定である。

3. 4 皮膚一次刺激性試験

これらのシロキサン化合物 Glc-PSn および Glc-SiCn の一部について Draize 法による皮膚一次刺激性を評価した。ここでは比較のため Glc-C12 およびオレイン酸についても同様な評価を行った。結果を Table 3 に示す。表中の評点から判るように、ポリシロキサン化合物 Glc-PS4 および Glc-PS13 においてはそれぞれの経過時間において皮膚刺激はまったく観測されず、平均評点 PII 値が 0 ポイントとなり皮膚刺激性はないものと判断された。また、ジシロキサン化合物 Glc-SiC10 および Glc-SiC12 では、多少刺激性が見られたものの PII 値は低い値であり弱い刺激性があるものと評価された。しかしながら、これらのジシロキサン化合物が Glc-C12 やオレイン酸と同様にある程度の刺激性を発現することから、これらはポリシロキサン化合物とは異なり皮膚内部に浸透し角質層

Table 3 Primary skin irritation on rabbit dorsal skin after treating with 0.5g of these enhancers dispersed in 0.4mL of water in 6cm² patch for 4h.

Code	Type of response	Time after removal of dressing					PII ^{a)}
		1h	24h	48h	72h	6d	
Glc-PDMS4	Erythema	0	0	0	0	--	0.0
	Edema	0	0	0	0	--	
Glc-PDMS13	Erythema	0	0	0	0	--	0.0
	Edema	0	0	0	0	--	
Glc-SiC10	Erythema	1	2	2	2	--	1.5
	Edema	0	2	0	0	--	
Glc-SiC12	Erythema	1	1	1	0	--	1.0
	Edema	0	0	0	0	--	
Glc-C12	Erythema	1	2	2	2	0	1.5
	Edema	0	0	0	0	0	
Oleic acid	Erythema	1	1	0	0	--	0.5
	Edema	0	0	0	0	--	

^{a)} PII (primary irritation index) is calculated by averaging the erythema values and averaging the edema values at 1 and 48 h then combining the averages. (maximum PII = 8)

に何らかの影響を与え促進作用を発現していることが考えられる。

4 総 括

以上述べたように、我々が開発してきた高分子促進剤は皮膚表面に作用し、皮膚バリアー中の拡散性には影響を及ぼさずに特徴的に基剤から皮膚への薬物の分配のみを高めていることから、既存の低分子量の促進剤とは作用機序が根本的に異なることが予想される。すなわち、高分子量なるがゆえに皮膚内部に浸透せず内部の脂質構造に影響しないため、皮膚刺激性がなく薬物のみを吸収促進させる理想的な経皮吸収促進剤になるものと期待される。また、本研究で得られた糖末端を有するポリシロキサン化合物 (Glc-PSn) はある程度の高分子量体において経皮吸収促進効果を発現しており、その効果はカチオン末端を有するポリシロキサン化合物とほぼ同等であった。一方、糖残基と長鎖アルキル基を有するジシロキサン化合物 (Glc-SiCn) は Glc-PSn に比べさらに高い促進効果を示すことを見出したが、皮膚内部に浸透するため弱いながらも皮膚刺激性を発現することが判った。今後はこれらの知見を基に、実際の経皮吸収製剤に応用できる皮膚に優しく効果の高い経皮吸収促進剤の開発を行っていきたいと思う。

本研究を進めるに当たり、東京女子医大の青柳隆夫博士には多くの貴重な御助言をいただいており、この場を借りて同氏に感謝の意を表したい。

参考文献

- 1) Ed. by Smith, E. W. and Maibach, H. I., Percutaneous Penetration Enhancer, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1995.
- 2) J. Hadgraft, : Penetration enhancers in percutaneous absorption. Pharm. Int., **5** 252-254, 1984.
- 3) Tsuzuki, N., Wong, O., and Higuchi, T., : Effect of primary alcohols on percutaneous absorption. Int. J. Pharm., **46**, 19-23, 1988.
- 4) Cooper, E. R., Increased skin permeability for lipophilic molecules. J. Pharm. Sci., **73**, 1153-1156, 1984. ; Aungst, B. J., : Structure/effect studies on fatty acid isomers as skin penetration enhancers and skin irritants. Pharm. Res., **6**, 244-247, 1989.
- 5) Friend, D., Catz, P., Heller, J., Reid, J., and Baker, R., : Simple alkyl esters as skin permeation enhancers. J. Controlled Release, **9**, 33-41, 1989.
- 6) Chowhan, Z. T. and Pritchard, R., : Effect of surfactants on the percutaneous absorption of naproxen. I. Comparison of rabbit rat and human excised skin. J. Pharm. Sci., **67**, 1272-1274, 1978.
- 7) Williams, A. C. and Barry, B. W., : Terpenes and the lipid-protein-partitioning theory of skin penetration enhancement. Pharm. Res., **8**, 17-24, 1991.
- 8) Stoughton, R. B., and McClure, W. O., : AZONE® : A new non-toxic enhancer of percutaneous penetration. Drug Develop. Ind. Pharm., **9**, 725-744, 1983.
- 9) Flynn, G. L., and B. Stewart, B., : Percutaneous drug penetration: Choosing candidates for transdermal development. Drug Dev. Res., **13**, 169-185, 1988.
- 10) Aoyagi, T., Terashima, O., Suzuki, N., Matsui, K., and Nagase, Y., : Polymerization of benzalkonium chloride-type monomer and application to percutaneous drug absorption enhancer. J. Controlled Release, **13**, 63-71, 1990.
- 11) Aoyagi, T., Terashima, O., Nagase, Y., and Matsui, K., : Preparation of a polymer containing hexadecylpyridinium bromide groups and its utilization as a transdermal drug penetration enhancer. Polymer, **32**, 2106-2111, 1991.
- 12) Aoyagi, T., Takamura, Y., Nakamura, T., Yabuchi, Y., and Nagase, Y., : Novel silicones for transdermal therapeutic system, 1. Synthesis of 1-methyl-4-pyridinio-terminated polydimethylsiloxane and evaluation as a

- transdermal penetration enhancer. *Polymer*, **33**, 2203-2207, 1992.
- 13) Aoyagi, T., Nakamura, T., and Nagase, Y., : Novel silicones for transdermal therapeutic system, 2. Preparation of oligodimethylsiloxanes containing diethylphosphoramidate group at the chain end and the evaluation as transdermal penetration enhancers. *Polym. J.*, **24**, 375-381, 1992.
- 14) Aoyagi, T., Nakamura, T., Yabuchi, Y., and Nagase, Y., : Novel silicones for transdermal therapeutic system, 3. Preparation of pyridinio or ammonio-terminated polydimethylsiloxanes and the evaluation as transdermal penetration enhancers. *Polym. J.*, **24**, 545-553, 1992.
- 15) 青柳隆夫, 中村倫子, 長瀬 裕 : カチオンまたはアニオン基を片末端に有するポリジメチルシロキサンの合成と経皮吸収促進作用. *高分子論文集*, **49**, 839-845, 1992.
- 16) Nagase, Y., Aoyagi, T., Akimoto, T., and Fuchikami, T., : Novel silicones for transdermal therapeutic system, 5. A novel method of carboxyl-terminated polydimethylsiloxane and its enhancing effect on transdermal drug penetration. *Macromol. Chem. Rapid Commun.*, **13**, 441-446, 1992.
- 17) Aoyagi, T., Tadenuma, R., and Nagase, Y., : Novel silicones for transdermal therapeutic system, 6. Preparation of oligodimethylsiloxane containing 2-pyrrolidone moiety as a terminal group and its enhancing effect on transdermal drug penetration. *Macromol. Chem. Phys.*, **197**, 677-686, 1996.
- 18) Akimoto, T., Aoyagi, T., Minoshima, J., and Nagase, Y., : Polymeric percutaneous drug penetration enhancer: Synthesis and enhancing property of PEG/PDMS block copolymer with a cationic end group. *J. Controlled Release*, **49**, 229-242, 1997.
- 19) Takano, T., Nakatsubo, F., and Murakami, K., : A Facile allyl b-glycosylation in the presence of benzyl protecting group, using boron trifluoride etherate. *Carbohydr. Res.*, **203**, 341-342, 1990.
- 20) Nagase, Y., Naruse, A., and Matsui, K., : Chemical Modification of Polysulphone: 1. Synthesis of Polysulphone/Polydimethylsiloxane Graft Copolymer. *Polymer*, **30**, 1931-1937, 1989.
- 21) Higuchi, T., : Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments. *J. Soc. Cosmetic Chemists*, **11**, 85-97, 1960.
- 22) Scheuplein, R. J., Mechanism of percutaneous absorption II. Transient diffusion and the relative importance of various routes of skin penetration. *J. Invest. Derm.*, **48**, 79-88, 1967.
- 23) Calpena, A., Lauroba, J., Suriol, M., Obach, R., and Domenech, J., Effect of D-limonene on the transdermal permeation of nifedipine and domperidone. *Int. J. Pharm.*, **103**, 179-186, 1994.