

# 両親媒性物質との分子複合体及びイオン交換体形成を利用する新規機能性ケミカルピーリング剤の開発

新潟薬科大学薬学部薬剤学研究室

飯村 菜穂子

Recently, chemical peeling has become very popular for treatment of skin disorders in Japan. Some drugs, such as phenol, salicylic acid, and resorcinol are well known as drugs for treatment of acne vulgaris. However, the chemical structure of peeling agents changes by oxygen or heat. In addition, their drugs are worried about skin stimulus and safety. We tried to stabilize some drugs, such as phenol, salicylic acid, and resorcinol by making complexes with various amphiphilic agents. We confirmed that complexes of the drugs for chemical peeling were stable against heat, and decided their crystal structures by x-ray analysis. Moreover, we tried the ion exchange reaction counter ions of amphiphilic agents and the drug for peeling to obtain new drugs for chemical peeling. It was suggested that drugs of chemical peeling, such as salicylic acid were able to have surface activity and skin permeability by this method. Our finding of the complex between amphiphilic agents and drugs of chemical peeling and ion exchanged drugs of peeling will be expected as a new drug for acne vulgaris patients.

## 1. 諸言

近年、人々の美容への関心が非常に高まっている。美容形成、皮膚科等においてしわ、シミ、ニキビを治療したいと願い、また市場に出回る化粧品開発もそのようなニーズに応えるよう進められている。これらの治療方法の一つにケミカルピーリングがある<sup>1)</sup>。これまで皮膚色素性病変にレーザー治療、外用剤適用、ビタミン剤内服と種々治療法が考えられてきたが、しわ、シミ、ニキビ、いずれの疾患にも有効、効果的なケミカルピーリングが大変注目されるようになった<sup>2,3,4)</sup>。皮膚科、美容形成外科等の専門医の間でも急激に関心もたれ治療効果を報告する文献も増え且つ、現在では市販品として薬店等でも容易に入手ができるようになった。しかし、ケミカルピーリングは、処方開発初期の頃に提案されたphenol、salicylic acid、resorcinol等が現在でも主流の薬剤<sup>5)</sup>であり、これらの皮膚刺激性、酸素、光による薬剤不安定性、低い皮膚浸透性は未だ改善されていない。そのため極端な高濃度での使用もしばしば見られ、患者へのストレスを無視する治療が行われており、今まさに安心して使用できる新規ピール剤開発が待たれている。

そこで筆者は、これまで行ってきた「両親媒性物質との複合体形成がもたらす新規機能性の付加」の研究<sup>6,7)</sup>を基盤としてこの技術を導入し、これまで用いられてきたピール剤を薬物透過促進剤としても良く知られている両親媒性

物質との複合体を形成させること、またイオン交換体形成を試みることにより、浸透性が高まり、副作用の軽減された新規ピール剤の開発を試み、これまでに全く存在し得なかった新しいケミカルピーリング剤を作製することを主な目的に本研究を行った。

## 2. 実験

### 分子複合体生成

現在ピール剤として使用されているsalicylic acid (SA) (和光)、resorcinol (Res) (和光)等を選択し両親媒性物質との分子複合体形成を試みた。複合体形成に使用した両親媒性物質は4級アンモニウム塩類及び2本鎖を有するdioctadecyldimethylammonium bromide (DSDAB) (東京化成)、dihexadecyldimethyl ammonium bromide (DCDAB) (東京化成)、ditetradecyl dimethylammoniumbromide (DMDAB) (東京化成)、didodecyl dimethylammonium bromide (DLDAB) (東京化成)、またアルキルピリジニウム塩であるhexadecyl pyridinium Bromide (CPB) (東京化成)、hexadecylpyridinium chloride (CPC) (東京化成)、殺菌剤としてよく知られるbenzyl hexadecyl dimethylammonium chloride (BCDAC) (東京化成)、さらにhexadecyldimethylethylammonium bromide (CDEAB) (東京化成)を使用した。

### イオン交換体生成

ピール剤に界面活性機能を付加することによって皮膚浸透性の高いピール剤を得ることが可能と思われることから、両親媒性物質の対イオン(例えばCl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>)をsalicylic acidに交換しalkyltrimethylammonium salicylateにすることを試みた。

### 分子複合体の生成確認及びイオン交換体の生成確認

今回選択したsalicylic acid、resorcinolの分子複合体の



Development of the drug for chemical peeling using the technique of complex formation with surfactant and the ion exchange method

Nahoko Iimura

Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Niigata University of Pharmacy and  
Applied Life Sciences

結晶構造が明らかになればその存在をさらに明確にすることができる。良質な結晶を得てX線を用いて構造解析を行いたいと考えていた。しかし万が一これらで良質結晶が得られない場合にその類似化合物でも複合体形成を試み分子配列を明らかにしたいと考え、phenol類であり、比較的ピール剤と類似する化合物、*p*-phenylphenol、hydroquinone等でも上記両親媒性物質との分子複合体形成を試み、X線構造解析に適当な結晶獲得に努めた。

### X線結晶構造解析

分子構造決定に適当な良質結晶が得られたならば、吹きつけ低温装置 (Rigaku) により 223K の条件下、イメージングプレート単結晶自動 X線構造解析装置 (Rapid-L, Rigaku) により、Cu $\alpha$ 線を用いて回折強度測定を行った。直接法プログラムは Shelxs-97、SIR2002 を用いて解き、最小二乗法プログラムの Shelxl-97 によりフルマトリックスを用いて  $\sum w(F_o - F_c)^2$  を最小とすることにより精密化を行った。

### 両親媒性物質／ピール剤分子複合体の安定性試験

示差熱重量分析装置 (DTA-60, Shimadzu) を用いて、温度範囲 25 ~ 300℃、窒素気流下における昇温に伴う salicylic acid、resorcinol 等の単体揮発減量、及び分子複合体からの salicylic acid、resorcinol 等それぞれの減量測定を行い、熱に対する安定性を単体と分子複合体とで比較検討した。

### 分子複合体の皮膚への影響

分子複合体が皮膚に対してどのように影響するかを知ることは、新規ピール剤の効能効果を知る上で重要なことと思われる。X線結晶構造解析が成功している BCDAC/hydroquinone を選択し、test skin (東洋紡)、フランツセルを用いて単位皮膚あたりの hydroquinone の蓄積性について hydroquinone 単体との比較を行った。

## 3. 結果

### 両親媒性物質／ピール剤分子複合体

安定に単離する事が出来た結晶性分子複合体の例を Table 1 に示した。これらの分子複合体の生成モル比の多くは、両親媒性物質：薬物 = 1：1、2：1、3：2 等の整数比で形成されていることが確認できた。

### イオン交換体生成

CTAC で見られる硝酸銀反応が陰性であり、また CTAC では確認できなかった UV 吸収が見られたことから、hexadecyltrimethylammonium chloride (CTAC) から hexadecyltrimethyl ammonium salicylate にイオン交換されたと思われる。

### 両親媒性物質／ピール剤分子複合体の安定性試験

昇温に伴う薬物の揮発は、両親媒性物質と複合体形成させることにより良く抑えられており、その抑制は両親媒性物質のアルキル鎖長に依存し、長いアルキル鎖を有する両親媒性物質との分子複合体で安定性がより高まることがわかった。結果を Fig. 1 に示す。

### 両親媒性物質／phenol 類化合物の X線結晶構造解析

BCDAC/hydroquinone、DLDAB/*p*-phenylphenol で良質結晶を得ることができた。X線構造解析は分子複合体形成の証明手段として最適な方法であり、salicylic acid、resorcinol と両親媒性物質間に生成される複合体の分子配列を知るために類似化合物の分子配列解明は有効と思われる、その X線結晶構造解析を積極的に行った。DLDAB/*p*-phenylphenol の結晶構造について Fig. 2、3 に示す。構造解析結果から、両親媒性物質の交互に逆向きに並んだアルキル鎖間が少し開き、親水部に隣接するところに隙間ができ、そこに *p*-phenylphenol が取り込まれることが明らかとなった。取り込まれる力は、*p*-phenylphenol の -OH 基と両親媒性物質

Table 1. Crystalline molecular complexes with drugs of chemical peeling

Complexes	molar ratio (amphiphilic agent : drug)
CDEAB/Rez	2:1
CPC/Rez	2:1
CPB/Rez	2:1
BCDAC/Rez	1:1
DSDAB/Rez	1:1
DCDAB/Rez	1:1
DSDAB/SA	1:1
DCDAB/SA	3:2

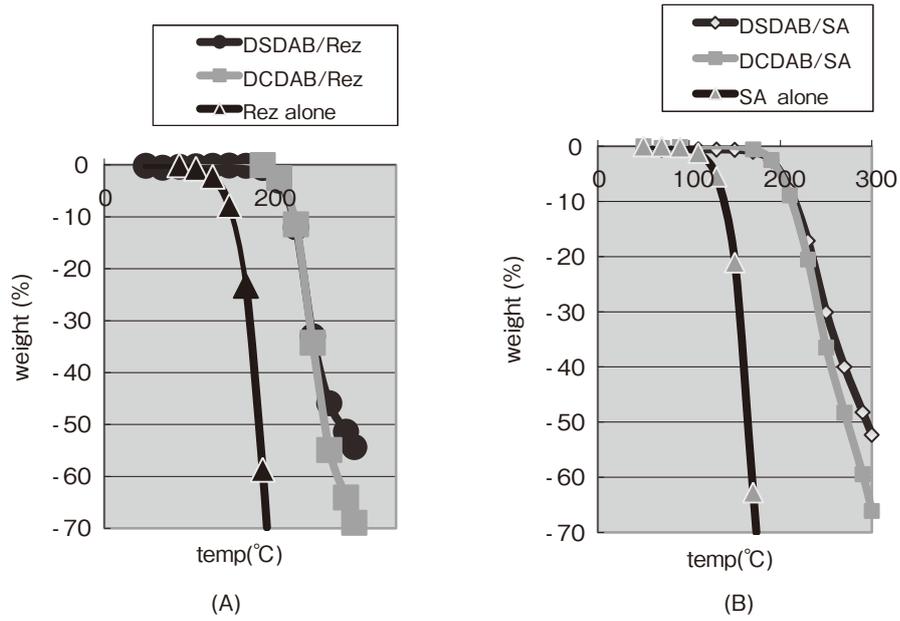


Fig.1 Thermogravimetry detected various drugs of chemical peeling (A: resorcinol(Res) series, B: salicylic acid (SA) series) stability in the complex crystals.

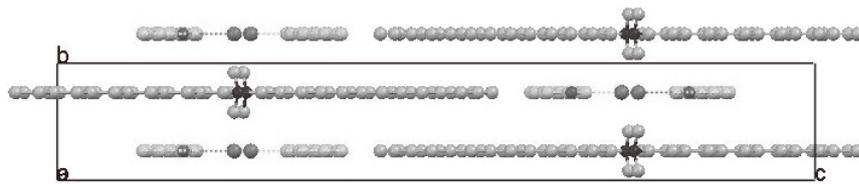


Fig. 2 Crystal structure of DLDAC/*p*-phenylphenol viewed along the *a* axis.

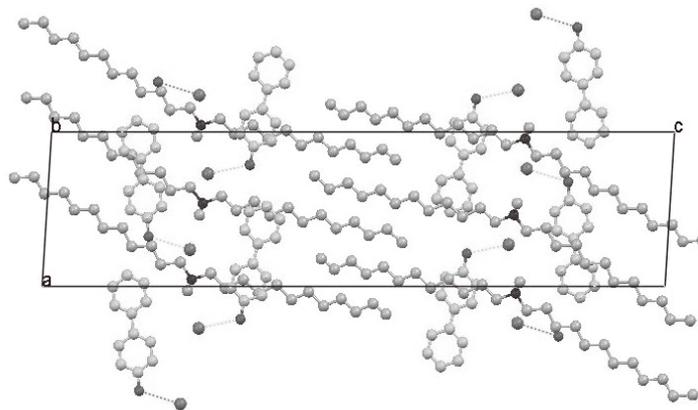


Fig.3 Crystal structure of DLDAC/*p*-phenylphenol viewed along the *b* axis.

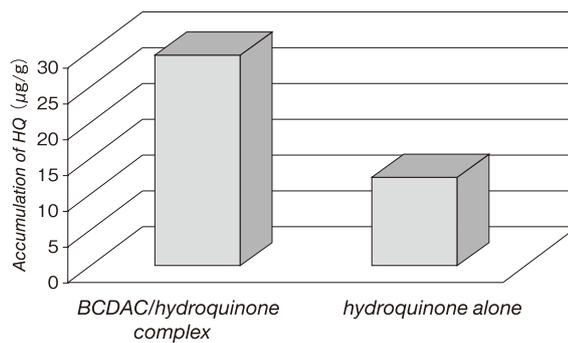


Fig.4 Accumulation profile of hydroquinone in the test skin

親水部との水素結合、*p*-phenylphenolのベンゼン環と疎水部とのC-H $\cdots\pi$ 相互作用であることがわかった。一般的にはC-H $\cdots\pi$ 相互作用は弱いとされているが、この構造ではこれらの相互作用が重要な役割を果たし構造安定化に貢献している。この構造からsalicylic acid、resorcinolとで形成された分子複合体についても、類似の分子配列をとる可能性が高いと考えられる。

#### 分子複合体の皮膚への影響

結果をFig. 4に示す。皮膚1gあたりの薬物の蓄積は複合体を形成する方が大きいことが分かった。薬物吸収促進剤として利用される両親媒性物質との分子複合体化は皮膚親和性の乏しい薬物の経皮吸収に大きく貢献することが分かった。

#### 4. 考 察

皮膚科、美容形成外科等々では定評のあるピール剤、salicylic acid、resorcinol等の薬剤不安定性は、両親媒性物質との分子複合体形成によって改善されることが今回の研究成果から明らかになった。複合体形成に使用する両親媒性物質の種類を選択することにより多種多様なピール剤の獲得も可能と思われる。両親媒性物質とピール剤間に生成する分子複合体は、両者の単なるmixtureと誤解されが

ちであるが、X線構造解析を用いてその類似化合物の分子配列を明らかにしたことにより、分子複合体の存在は明らかになり、またその複合体が経皮吸収促進を示したことからこれまで用いられているピール剤とは異なる性質をもつ新規化合物であることも明確にできたと思われる。

両親媒性物質との複合体化やイオン交換技術を導入して新規の機能を付加させた本化合物が、高い有用性と皮膚ストレスを軽減したケミカルピーリングの薬剤として臨床現場において貢献できるよう今後の研究を更に展開していきたいと考えている。

#### (参考文献)

- 1) Furukawa F and Yamamoto Y, *Journal of Dermatology*, **33**, 655-661 (2006)
- 2) Yamashita R, *MB Derma*, **48**, 25-38 (2001)
- 3) Funasaka Y, *MB Derma*, **67**, 35-42 (2002)
- 4) Miyazaki T, *MB Derma*, **67**, 71-76 (2002)
- 5) 林和弘、内沼栄樹、形成外科、**48**, 73-78 (2005)
- 6) Sawada K, Kitamura T, Ohashi Y, Iimura N, Hirata H, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 2109-2118 (1998)
- 7) Iimura N, Ohashi Y, and Hirata H, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **73**, 1097-1103 (2000)