

図2 *in vivo* 経皮吸収実験用セル

温度感应性を利用することにより、熱刺激に应答して薬物放出に on-off 機能を発揮する DDS の開発を試みた。本稿では、LC を疎水性多孔質高分子膜に固定化することにより得られる温度感应膜の調製法とその性質、さらにはヘアレスラットを用いた硝酸薬含有 TTS の有用性評価について報告する。

実験方法

(1) 試料

モデル薬物として GTN(日本化薬), ISDN(東光薬品), 液晶分子として polyoxyethylene trimethylolpropane tristearate(PTTS 3, 日本エマルジョン)(図 1), モデル疎水性多孔質高分子膜として Celgard[®]2400(Hoechst-Celanese, USA)を用いた。

(2) 温度感应膜の調製

体温付近にゲル-液晶相転移温度(Tc)を有する PTTS 3 を選定し、加熱溶解後 2 枚の Celgard[®]2400 に挟み込み、圧着(25 t/cm², 10 分間)することにより LC 膜を調製した。

(3) 薬物透過実験

常法⁵⁾に従い、2-チャンバー拡散セルを用いた薬物透過実験を行った。膜としては LC 膜、ヘアレスラット腹部摘出皮膚、およびそれらの重積膜を用いた。ドナー側には GTN 水溶液(1 mg/ml), または ISDN の水懸濁液(14 mg/ml)を、レシーバー側には 20%ポリエチレングリコール 400 溶液を用いた⁶⁾。

(4) *in vivo* 経皮吸収実験

ヘアレスラットを麻酔下背位固定し、腹部に温度感应膜を介してガラスセルを貼り付けた(図 2)。セル内に薬物溶液を入れた後経時的に頸静脈より 0.5 ml の血液を採取し、常法^(7,8)に従い薬物血漿濃度を測定した。

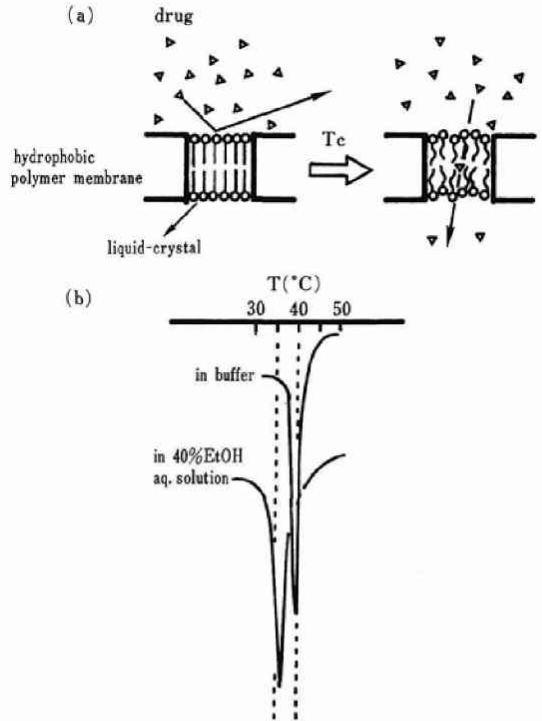


図3 PTTS3 の熱によるゲル-液晶相転移
a : 相転移温度前後での薬物透過機構
b : PTTS3 の示差熱分析

結果と考察

図 3 a に示したように、LC の温度感应性は Tc を境にしたアルキル鎖の配列状態の変化に起因すると考えられる。図 3 b に今回用いた PTTS 3 の pH 7.4 等張リン酸緩衝液および 40% EtOH 水溶液での示差熱分析の結果を示す。相転移に基づく吸熱ピークは、有機溶媒の添加により低温側にシフトした。これは添加した有機溶媒の可塑化効果によりアルキル鎖の配列が乱されたためと考えられる。

図 4 に 32 および 38 °C における GTN と ISDN の LC 膜透過性を示した。薬物透過速度の on-off 効率(E on-off)を式 1 に示すように、32 と 38 °C における透過係数(それぞれ P₃₈, P₃₂)の比と定義すると、on-off 効率は GTN で約 20 倍、ISDN で約 30 倍となり、今回用いた LC 膜は非常に高い温度感应性を示すことが明らかとなった。

$$E_{on-off} = P_{38} / P_{32} \quad (1)$$

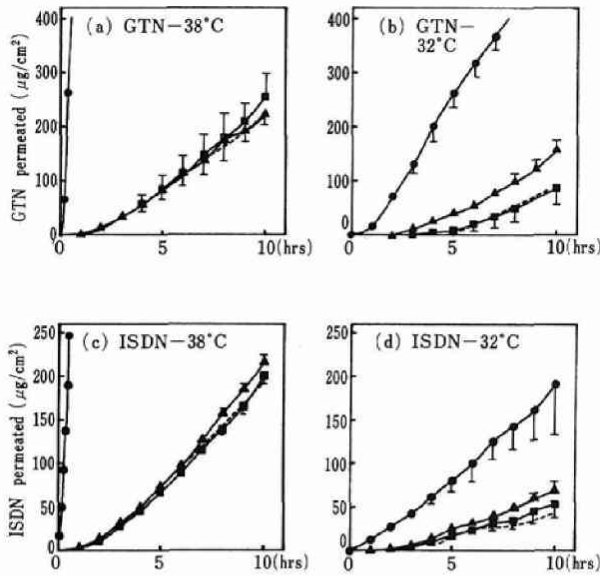


図4 LC膜による硝酸薬皮膚透過性のコントロール (in vitro)

● : LC膜のみ ▲ : 摘出皮膚のみ
■ : LC膜+摘出皮膚 (重積膜)

一方、LC膜を重積することにより、38°Cでの両薬物の皮膚透過性はほとんど影響されなかったが、32°Cでは38°Cでの透過係数の約1/2に抑えられた。このような重積膜の透過に関し以下の式(式2)が知られている⁹⁾。

$$1/P_t = 1/P_m + 1/P_s \quad (2)$$

図4中の破線は、LC膜および摘出皮膚のみを用いた場合の透過挙動から式2を用いて算出した重積膜の理論透過曲線であるが、実測値とこの曲線は非常によく一致している。これらのことからLC膜は、温度変化により硝酸薬の皮膚透過性を制御し、かつ、その制御効果は理論的に予測できることが明らかとなった。

そこで、つぎに、このLC膜の透過制御の可逆性について検討した。

図5aはLC膜のbはLC膜を皮膚に適用したとき(重積膜)の32~38°Cの温度リサイクルによるISDN透過係数の変化を示す。図中の破線は各温度での透過係数から式2を用いて求めた理論曲線を示している。両者とも温度感応性に多少のlag timeはあるものの、ほぼ理論値と一致し、LC膜の可逆性が示された。

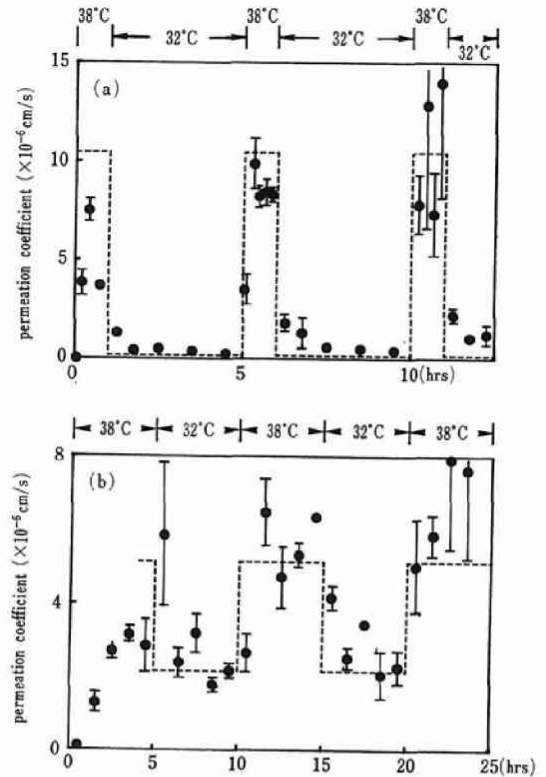


図5 LC膜による可逆的薬物透過制御性

a : LC膜のみ
b : LC膜+摘出皮膚 (重積膜)

つぎに、LC膜を介して硝酸薬をヘアレスラットに経皮投与したときの血中薬物濃度の経時的変化を図6に示す。38°Cにおいては両薬物ともコントロール(皮膚のみ)と膜適用時の間に有位な差は認められないが、32°CではLC膜適用により約1/2まで減少することが明らかとなった。

以上のことから、LC膜を用いることにより硝酸薬の血中濃度を温度で制御できることが示された。

しかし、本研究で用いたLC膜では32と38°Cの温度差に伴う薬物透過性の差は約2倍であり、より有効なTTSとするためには、さらにすぐれた温度感応性が必要と思われる。そこで、膜の透過係数と温度感応性についての評価基準を設定するための計算図表にて検討した。

図7は、横軸に膜のみのon-off効率(P_{m38}/P_{m32})、縦軸に対し重積膜のon-off効率(P_t38/P_t32)をプロットしたものである。LC膜を皮膚に重積したときのon-off効率(P_t38/P_t32)は、式1、

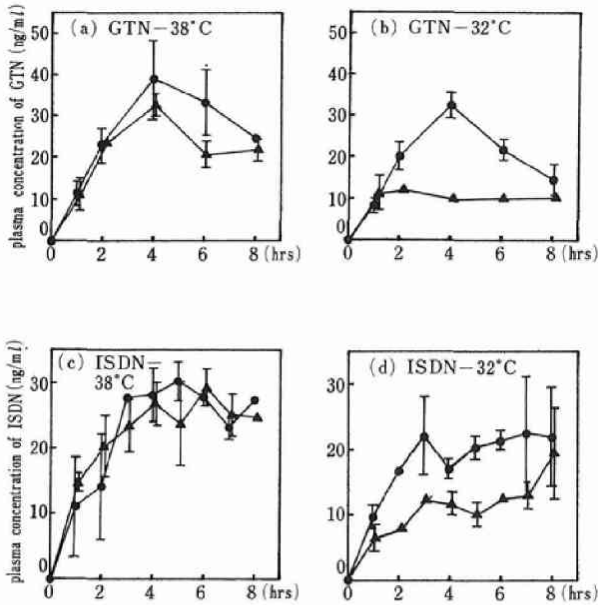


図6 LC膜によるヘアスラットの硝酸薬血中濃度のコントロール (in vivo)
 ●: コントロール (LC膜なし)
 ▲: LC膜適用時

2から算出される。重積膜の透過係数を以下の二つの設定値とすると、図中の実線となる。

- 設定1 $Pt_{38} = 0.5 Ps_{38}$
- 設定2 $Pt_{32} = 0.5 Ps_{32}$

図7は、LC膜を皮膚に重積したときの on-off 効率が、LC膜自身の on-off 効率だけでなく、膜自身の透過量の絶対値によって左右されることを示している。たとえば、LC膜のGTN透過性が皮膚の1/2以下と低い ($Pt_{38} < 0.5 Ps_{38}$) 時、膜の性能は領域1にプロットされる。この場合、高い温度感応性は得られるが、38°Cでの全透過量が低下してしまい、薬効の発現が期待できなくなる。逆に、LC膜の32°Cにおける透過性が高く、皮膚のそれに近い場合 ($Pt_{32} > 0.5 Ps_{32}$)、領域3にプロットされ、低い on-off 性能しか発現されなくなる。すなわち、LC膜の機能は領域2にあることが望ましい。

今回の研究で用いたLC膜の性能は、図7中☆

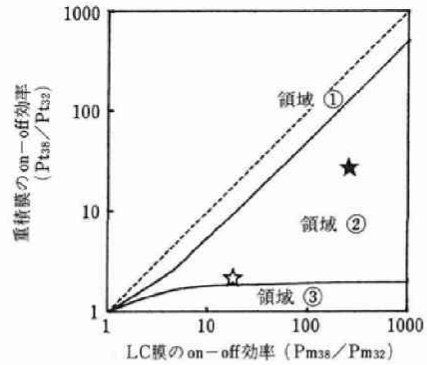


図7 LC膜評価のためのノモグラフ

で示され、さらに高い性能を得るには、もっと透過性が低く、膜自身の on-off 機能に秀れた膜が必要となることが明らかとなった。

現在、より有効な on-off 制御能を有するLC膜 (図7中★)が開発され、この膜を用いた検討を継続中である。

文献

- 1) Chien, Y. W.: Logics of transdermal controlled drug administration. Drug Develop. Ind. Pharm. 9: 497, 1983.
- 2) Parker, J. O., Ho-Leung Fung: Transdermal nitroglycerin in angina pectoris. Am. J. Cardiol. 54: 471, 1984.
- 3) Ignarro, L. J., Lippton, C. et al: Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitroprusside and nitric oxide: Evidence for the involvement of s-nitrosothiols as active intermediates. J. Pharmac. Exp. Therap. 218: 739, 1981
- 4) Saito, M.: ファルマシア 24(7): 699, 1988
- 5) Morimoto, Y., Sugibayashi, K., Hosoya, K., Higuchi, W. I., Int. J. Pharmac. 32: 31, 1986.
- 6) Tojo, K., Chiang, C. C., Chien, Y. W.: Influence of donor solution upon skin permeation of drug. J. Chem. Eng. Japan. 19(2): 153, 1986.
- 7) Yap, P. S. K., Mcniff, E. F., Ho-Leung Fung: Improved GLC determination of plasma nitroglycerin concentrations. J. Pharm. Sci. 67(4): 582, 1978.
- 8) 斉藤輝雄, 木村哲夫, 千田 敏, 加藤隆一: Isosorbide Dinitrate のラットにおける吸収と分布. 応用薬理 19: 419, 1980.
- 9) Okano, T., Kim, S. W. et al.: J. Controlled Release. 6: 99, 1987.