

カプリル酸モノグリセリドならびに塩酸ドパミンを含有したテープ剤の有用性

奥村睦男・丹羽弘亮¹⁾、保坂美文²⁾、杉林堅次・森本雍憲³⁾

Possible use of tape formulation containing glyceryl monocaprylate and dopamine hydrochloride

Several tape formulations containing a possible drug, dopamine hydrochloride and a useful penetration-enhancer, glyceryl monocaprylate were prepared, and the release rate and skin permeation rate were measured. Skin permeation was measured *in vitro* by using the excised hairless rat skin and diffusion cell. Release rate from the drug-suspended adhesive was rapid than that from the drug-dissolved one. Acrylvinyl-type adhesive showed the best skin permeation of the drug among the adhesives tested in the present study. The higher were the drug concentration and enhancer concentration, the higher was the skin permeation. The blood concentration after application the formulation could be predicted by the *in vitro* skin permeation data and elimination pharmacokinetics.

*Mutsuo Okumura・Hirosuke Niwa¹⁾,
Yoshifumi Hosaka²⁾, Kenji Sugibayashi・
Yasunori Morimoto³⁾*

*key words : dopamine hydrochloride,
glyceryl monocaprylate, tape formulation,
release rate, skin permeation*

カプリル酸モノグリセリドが、水溶性薬物の経皮吸収促進剤としてすぐれた効果を有することは、ポリアクリル酸水性ゲルを用いた動物実験ですでに判明している^{1,2)}。このとき用いた水性ゲルは塗布剤であり、正確な用量を適用する必要のある薬物に関しては貼付剤にするほうがよい場合が多い³⁾。

一方、塩酸ドパミンは初回通過効果を強く受け、急性腎不全患者の場合には点滴で投与されている^{4,5)}。しかし、慢性腎不全患者に、この薬物を点滴で投与することは不可能に近く、また、この疾患に対する有効な薬物はいまだ開発されていない。

そこで、慢性腎不全患者の透析回数を減らし、患者の負担を少しでも軽減させる目的で、塩酸ドパミンと吸収促進剤であるカプリル酸モノグリセリドを含有した経皮吸収型製剤(テープ剤)を試作し、テープ剤からの塩酸ドパミンの皮膚透過性に対する基剤(粘着剤)ならびに促進剤の影響について検討した。

材料と方法

(1) 実験材料

カプリル酸モノグリセリド(glyceryl monocaprylate)は、太陽化学㈱(三重)より提供された。また、塩酸ドパミンは桂化学㈱より購入した。

(2) テープ剤の試作

塩酸ドパミン含有テープ剤は、日東電工㈱にて計11種類試作した(表1)。粘着基剤であるアクリル系粘着剤(Adh-A)およびアクリルビニール系粘剤(Adh-B, Adh-C)は日東電工㈱製を使用した。

塩酸ドパミン含有テープ剤は図1に示したように、支持体(9 μm-PET, polyethylene terephthalate film), バインダー層(5 μm Adh-A), 薬物含有粘着剤層(40, 80 μm, Adh-A, Adh-B, あるいはAdh-C), および膏面被覆材(シリコンコーティングしたPET)からなる4層構造である。塩酸ドパミンおよびカプリル酸モノグリセリドは、それぞれをメタノールに予め溶解したのち配合した。し

¹⁾ Omiya Research Laboratory, Nikken Chemicals Co., Ltd. 日研化学㈱大宮研究所

²⁾ Biochemical Research Laboratory, Nitto Denko Corp. 日東電工㈱生物化学研究所

³⁾ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University 城西大学薬学部製剤学教室

表 1 テープ剤の組成ならびに薬物含量

| サンプル No. | 基 剤 | 薬物含有粘着剤 層厚 (μm) | 薬物濃度 (%) | 促進剤濃度 (%) | 薬物含量 (μg/cm ²) |
|-------------|-------|--------------------|-------------|--------------|-------------------------------|
| 1 | Adh-A | 40 | 5 | 10 | 178.7 |
| 2 | | 40 | 10 | 5 | 395.0 |
| 3 | | 40 | 10 | 10 | 375.5 |
| 4 | Adh-B | 40 | 5 | 10 | 204.0 |
| 5 | | 40 | 10 | 5 | 411.0 |
| 6 | | 40 | 10 | 10 | 384.9 |
| 7 | Adh-C | 40 | 10 | 10 | 395.5 |
| 8 | Adh-B | 40 | 30 | 10 | 1203.5 |
| 9 | | 80 | 30 | 10 | 2823.7 |
| 10 | Adh-B | 40 | 30 | 10 | 1175.6 |
| 11 | | 80 | 30 | 10 | 2415.5 |



図1 塩酸ドパミン含有テープ剤の断面図

かし、No. 10 と No. 11 のサンプルについては、塩酸ドパミンを予め乳鉢で微細に粉碎したのち、粘着剤に配合して比較的均質なサンプルを作成した。

(3) *in vitro* 皮膚透過実験

in vitro 皮膚透過実験は 2-チャンバー拡散セル⁶⁾の片側だけを使用した。すなわち、セルに雄性ヘアレスラット (WBN/kob 系、150 g) の腹部摘出皮膚を挟み、角質層側(donor)にテープ剤を貼り、真皮側(receiver)に乳酸緩衝液(pH 4.0) 2.5 mlを加えた。receiver 側から経時的にサンプリング(100 μl)し、薬物濃度を HPLC 法²⁾によって測定した。

(4) 放出実験

放出実験は、日本薬局方溶出試験法第1法(回転バスケット法)を利用して行った。すなわち、容器に 500 ml の精製水を入れ、バスケットに両面テープを用いて塩酸ドパミンのテープ剤(1 cm²)を張り付け、各時間ごとに試験液 1 ml をサンプリングして HPLC 法で薬物濃度を測定した。なお、テープ剤中の初期塩酸ドパミン量はテープ剤 1 cm² を三角フラスコに入れ、メタノール 30 ml で抽出して決定した。

(5) ラット *in vivo* の実験法

塩酸ドパミンのファルマコキネティックパラメータを求めるために、ヘアレスラット(約150 g)の尾静脈より塩酸ドパミンを 2 mg/kg 投与し、経時的に頸静脈より 0.5 ml の血液をサンプリングした。また、ラットの *in vivo* におけるテープ剤からの薬物透過性を評価するために、ヘアレスラット(約150 g)に 4 cm² の塩酸ドパミンテープ剤(No. 11)を貼り、経時的に頸静脈より 0.5 ml の血液をサンプリングした。

なお、塩酸ドパミンの血中濃度の測定は常法に従い処理して、電気化学検出器付き HPLC 法で行った。

(5) ラット *in vivo* 血中濃度の予測法

薬物の *in vitro* におけるラット摘出皮膚透過性から、ラットにおける定常状態での血中濃度(C^{ss}, μg/ml)を次式を用いて予測した³⁾。

$$C^{ss} = Flux \cdot A / CL_{tot} \dots \dots \dots (1)$$

ここでは Flux は、塩酸ドパミンの *in vitro* における摘出皮膚透過速度(μg/cm²/hr), A は適用面積 (cm²), CL_{tot} は塩酸ドパミンの全身クリアランス (ml/hr) である。

結果と考察

(1) 塩酸ドパミン皮膚透過性に対する粘着基剤の影響

予備試験として粘着剤の種類と薬物およびカブリル酸モノグリセリドの含有量と皮膚透過性の関連性について検討した。まず、最初に 7 種類のテープ剤(表 1, No. 1~7)を用いて塩酸ドパミンのへ

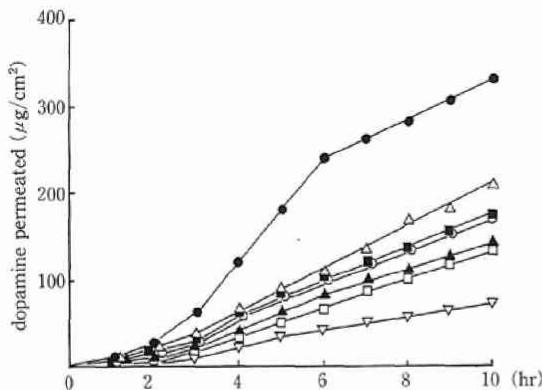


図 2 塩酸ドバミン皮膚透過プロファイル
 ▽: No. 1. ▲: No. 2. △: No. 3. ■: No. 4. □: No. 5. ●: No. 6. ○: No. 7

表 2 各種テープ剤からの *in vitro* 塩酸ドバミン皮膚透過性(1)

| サンプル No. | 透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) | 累積透過量* (μg) | % of dose |
|----------|--|--------------------------|-----------|
| 1 | 6.3 | 73.2 | 41.0 |
| 2 | 18.5 | 143.8 | 36.4 |
| 3 | 24.8 | 211.0 | 56.2 |
| 4 | 18.8 | 176.4 | 86.4 |
| 5 | 17.5 | 138.5 | 33.7 |
| 6 | 59.9 | 330.8 | 85.9 |
| 7 | 19.8 | 174.0 | 44.0 |

結果は 3 例の平均値を示す。*after 10 hours

アレスラット摘出皮膚透過性を *in vitro* で評価した(図 2, 表 2)。その結果、粘着剤としてはアクリルビニール系が良好な値を示し、特に Adh-B がすぐれていた。また、薬物の含有量が高いほど、さらにカプリリン酸モノグリセリドの含有量が多いほど、高い塩酸ドバミンの透過量を示した。

上記の結果に基づいて、さらに、薬物の含有量を増し、そして薬物含有層中の薬物の状態を溶解型と懸濁型で比較した(表 1, No. 8~11)。なお、促進剤の量は 10% と固定し、粘着剤は Adh-B を用いた。その結果、懸濁型(No. 10, 11)のほうが溶解型(No. 8, 9)より高い薬物透過性を示した(図 3, 表 3)。特に、No. 11 のテープ剤を用いたときの塩酸ドバミン皮膚透過速度は $157.8 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ と非常に高い値を示した。

(2) テープ剤からの薬物放出特性

薬物含有層における薬物の存在状態で皮膚透過性に違いがみられたことから、つぎに同じテープ

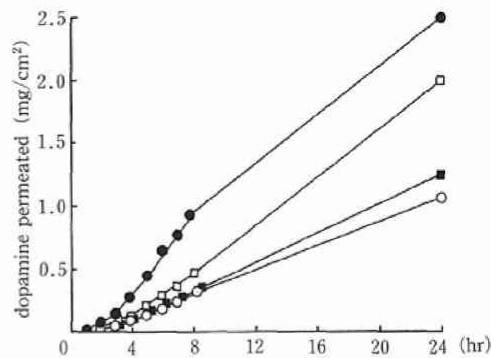


図 3 塩酸ドバミン皮膚透過プロファイル
 ○: No. 8. □: No. 9. ■: No. 10. ●: No. 11

表 3 粘着層での薬物の存在状態および基剤厚を変えて測定したテープ剤(2)

| サンプル No. | 透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) | 累積透過量* (μg) | % of dose | 薬物存在状態 |
|----------|--|--------------------------|-----------|--------|
| 8 | 59.0 | 1234.8 | 102.5 | 溶解型 |
| 9 | 95.9 | 2024.5 | 71.1 | |
| 10 | 49.8 | 1080.9 | 92.0 | 懸濁型 |
| 11 | 157.8 | 2505.3 | 103.7 | |

結果は 3 例の平均値を示す。*after 24 hours

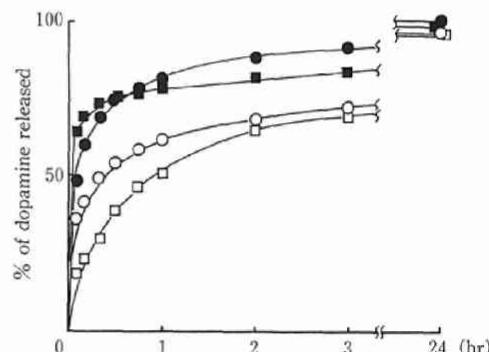


図 4 テープ剤からの塩酸ドバミン放出プロファイル
 ○: No. 8. □: No. 9. ■: No. 10. ●: No. 11

剤を用いて塩酸ドバミンの放出性を調べた。

図 4 は、No. 8~11 の 4 種類のテープ剤からの塩酸ドバミンの放出性を示す。懸濁型のほうが初期の放出が良好であり、この差が透過性に影響したことが推察された。この初期放出の差は、テープ剤の粘着層における薬物の活量の差によって説明されるかもしれない^{9,10}。

(3) *in vivo* 血中濃度の予測

表 4 塩酸ドパミンをラットに静脈投与したときの
ファルマコキネティックパラメータ

| K_{12} (h^{-1}) | K_{21} (h^{-1}) | K_{el} (h^{-1}) | Vd (l) | $t_{1/2}$ (h) | AUC (ng·h/ml) |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|------------------|------------------|
| 2.09 | 4.20 | 17.5 | 2.7 | 0.20 | 6.82 |

投与量: 2 mg/kg (3例の平均値)

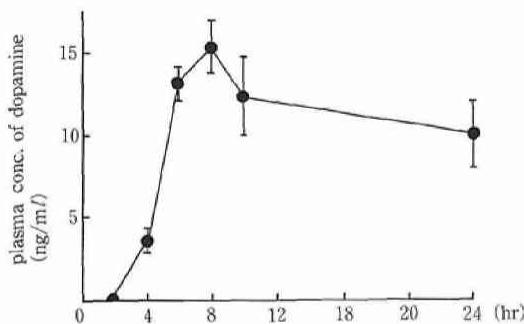


図 5 テープ剤(No. 11)を経皮適用したときの血中塩酸ドパミン濃度
投与量(10 mg/4 cm²)の値は4例の平均

in vitro から *in vivo* における定常状態での薬物血中濃度を予測するために、まず、塩酸ドパミンをヘアレスラットの尾静脈から投与(2 mg/kg)し、ファルマコキネティックパラメータを求めた(表 4)。その結果、塩酸ドパミンは2-コンパートメントモデルであらわすことができ、全身クリアランスは47.25 l/kg/hr であった。

つぎに *in vitro* において高い皮膚透過性を示した No. 11 のテープ剤を、ラットの腹部に適用した(2×2 cm)、塩酸ドパミンの血中濃度を測定した(図 5)。式(1)を用いてテープ剤適用後の定常状態時の血中濃度を予測した結果、13.4 ng/ml となり、実際にテープ剤を貼付したときの塩酸ドパミンの定常状態の血中濃度(10~15 ng/ml、図 5)とほぼ一致した。

まとめ

今回試作した塩酸ドパミンとカプリル酸モノグリセリドを含有したテープ剤は、ラットにおいて良好な皮膚透過性を示した。特に、テープ剤中に薬物を懸濁状態で存在させることにより、適用初期の高い放出性が確保された。

また、*in vitro* における皮膚透過速度から *in vivo* における定常状態血中濃度を予測した結果、*in vitro* と *in vivo* 透過速度によい一致がみられた。

文献

- 1) Okumura, M., Sugibayashi, K., Morimoto, Y.: Effect of several enhancers on the skin permeation of water-soluble drugs. *Chem. Pharm. Bull.* 37 : 1375-1378, 1989.
- 2) Okumura, M., Nakamori, Y., Yoshida, Y., Niwa, H., Sugibayashi, K. et al.: Effect of monoglyceride on the percutaneous absorption of papaverine hydrochloride. *Drug Design and Delivery* 6 : 137-148, 1990.
- 3) 杉林堅次, 森 健二, 森本雍憲: パップ剤とプラスター剤. *製剤と機械* 8 : 128, 1989.
- 4) Goldberg, L. I.: Cardiovascular and renal action of Dopamine: Potential clinical applications. *Pharmacol. Reviews* 24 : 1-29, 1972.
- 5) 谷村伸一: Dopamine の腎機能に及ぼす影響. *京府医大誌* 90 : 771-785, 1981.
- 6) Okumura, M., Sugibayashi, Y., Morimoto, Y.: Skin permeation of water-soluble drugs. *Chem. Pharm. Bull.* 37 : 1404-1406, 1989.
- 7) 西園寺 克: 血中カテコールアミンの測定方法. *臨床検査* 28 : 504-511, 1984.
- 8) Hosoya, K., Shudo, N., Sugibayashi, K., Morimoto, Y.: Effect of Azone on the percutaneous absorption of 5-fluorouracil from gels in hairless rats. *Chem. Pharm. Bull.* 35 : 726-733, 1987.
- 9) 杉林堅次, 奥村睦男: 経皮吸収促進剤の現状と将来. *Fragrance Journal* 15 : 40-46, 1987.
- 10) Barry, B. W.: *Dermatological Formulation*. (ed. Swarbrick, J.), Marcel Dekker, New York, 1983, p 186-213.