

ヒト皮膚透過特性を模倣する高分子人工膜の調製と評価

○島村剛史¹、上田秀雄¹、小林大介¹、北野博巳²、森本雍憲¹¹城西大・薬、²富山大・工

【目的】外用剤の開発研究における経皮吸収性の評価、さらには外用医薬品の製剤試験において、ヒト皮膚代替物となる人工膜の開発は実用面からだけでなく、生体材料を減少させることが出来るという倫理的な観点からも強く望まれている。そのため、薬物の経皮吸収性評価のためのヒト皮膚代替人工膜の開発は必須であり、人工膜の構造としては、脂溶性および水溶性の両ドメインを有することが必要とされる。今回、脂溶性ドメインのモデルとしてアクリレート類、水溶性ドメインとしてポリエチレングリコール類を用いて3種類の高分子人工膜を調製し、モデル薬物の透過実験を行い、ヒト皮膚の透過性と比較した。

【方法】人工膜の調製 Monomerとしてmethyl methacrylate (MMA)、glycidyl methacrylate (GMA)、initiatorとして poly[polyoxyethylene 4, 4'-azobis (4-cyanopentanoate)] (VPE-0601) を用い、これらをトルエン中に溶解して、80℃の水浴中で24時間重合させた。重合物を0.1g/mLとなるようにクロロホルムで溶解し、PETフィルム上に垂らし、アプリケーターを用いて製膜した。均一な膜を得るために、100℃で1時間、熱処理した。薬物透過実験 3種類の高分子人工膜 (sample 1、2、3のMMA : GMA : VPE-0601は、それぞれ65 : 5 : 30、75 : 5 : 20、85 : 5 : 10である) あるいはヒト死体摘出皮膚を2-チャンバー横型拡散セルに挟み (有効透過面積 ; 0.95cm²)、donor側に分配係数 (オクタノール/pH7.4リン酸緩衝液の溶解度比の対数値) が-3.1~3.2の10種の薬物を懸濁あるいは溶解させたリン酸緩衝液を、receiver側にはリン酸緩衝液のみを入れ透過実験を行った (32℃)。Receiver液を適宜採取し、HPLCで定量した。

【結果・考察】高分子人工膜を介したモデル薬物の透過係数をHatanakaらのヒト皮膚透過予測曲線と比較した¹⁾。Sample 1は、薬物分配係数の変化に関係なくほぼ一定の値を示したことから、膜中の水溶性ドメインの寄与が大きく、膜への分配過程が影響しない薬物透過性を示した。Sample 3は、Sample 1および2に比較して、著しく透過性が低く、透過係数を求めることが出来ない薬物が存在した。Sample 2では、ヒト皮膚で見られる分配係数対透過係数の相関に良く一致し、ヒト皮膚代替人工膜と成り得る可能性が示された。次にこれらを同条件でのヒト皮膚の透過性と比較した。横軸にヒト皮膚透過係数の対数値および縦軸に3種類的人工膜を介した透過係数の対数値のグラフを作成した。相関性はSample 1で最も高くなったが、薬物の透過係数がほぼ等しい値を示しているため、傾きがほぼ0であり、ヒト皮膚と同等の透過性は示していない。Sample 2では、傾きが1となり、ヒト皮膚の薬物透過特性を模倣する人工膜となっていることが示唆された。また、Sample 3では、ある一定以上のヒト皮膚の薬物透過性がないと、透過しないことが示唆された。また、モデル薬物の1つであるインドメタシンはpHを下げ、イオン型薬物量を減らすことで、透過係数はヒト皮膚透過予測曲線まで上昇し、今回調製した膜を用いて、生理的pHにおける各種薬物の透過性をある程度推測できることが明らかとなった。今後、さらに人工膜の物性を制御して、よりヒト皮膚透過特性に類似したものを調製する予定である。

Ref 1) T. Hatanaka, M. Inuma, K. Sugibayashi, Y. Morimoto, Prediction of skin permeability of drugs: II. Development of composite membrane as a skin alternative, *Int. J. Pharm.*, 79, 21-28 (1992).