

氏名(本籍)	小幡 誉子(神奈川県)
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	甲 第51号
学位授与年月日	平成5年3月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	ジクロフェナクの皮膚透過に及ぼす単環モノテルペン類とエタノールの併用効果
論文審査委員	主査 教授 永井恒司 副査 教授 高橋朋子 副査 講師 鈴木勉

論文内容の要旨

経皮治療システムは、皮膚を経由して直接体循環系に薬物を送達することを目的とした新しい薬物投与方法であり、他の投与方法に比較して多くの利点を有している。しかし、皮膚は元来、外因性物質の体内侵入に対する防御壁としての機能を持っているために、通常の状態では、薬物を皮膚から体内へ、治療上十分な量を送達することは困難である。この障壁能を一時的に低下させ、薬物の透過を促進する方法がいくつか考案されており、そのひとつとして、吸収促進剤を用いる方法がある。これは、皮膚に直接作用して、一時的にその障壁能を低下させ、薬物の皮膚透過を促進する物質を併用するものである。この方法は、簡便で、製剤への応用性にも優れている。

近年、いくつかの抗炎症薬に対して、テルペン系化合物の経皮吸収促進作用がスクリーニングされた結果、数種の化合物に極めて高い促進活性が認められた。そこで、

本研究では、薬物にイオン性薬物であるジクロフェナクナトリウムを選択し、その経皮吸収に対するテルペン系化合物(Fig.1)

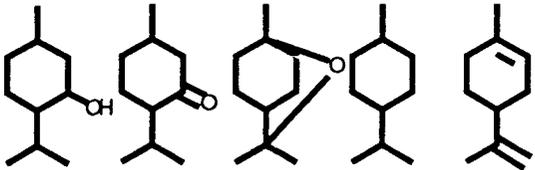


Fig.1 Chemical structures of cyclic monoterpenes used in this study

の促進活性の評価と、促進機構の解明を目的として詳細な研究を展開し、以下に示す知見を得た。

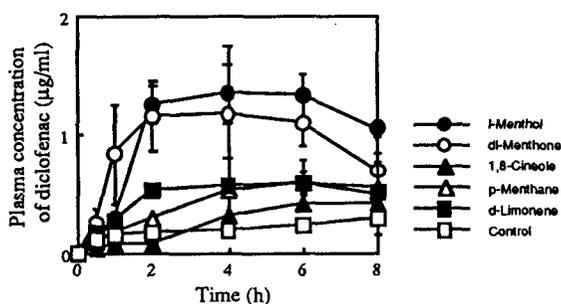


Fig.2 Effect of cyclic monoterpenes on the percutaneous absorption of diclofenac from gel ointments containing 1 % terpenes in rats. Each point represents the mean \pm S.D. for three determinations.

は至適濃度が存在したのに対して、l-メントールの効果は濃度依存的であった。さらに、*in vitro*皮膚透過実験から得られたジクロフェナクナトリウムの透過フラックスを用いることにより、*in vivo*における血中濃度を精度よく予測でき、これより経皮吸収の律速は皮膚角質層の透過過程であると推測された。さらに、*in vivo*実験におけるジクロフェナクナトリウムの経皮吸収に対して、処方中のエタノールとテルペンの促進活性における交互作用を検討したところ、テルペンの活性発現にはエタノールの

テルペン 1 %、エタノール 30 % を含有するゲル軟膏からのジクロフェナクナトリウムの経皮吸収は、l-メントールを配合することによって著明に増大した(Fig.2)。また、既存の吸収促進剤である Azone に

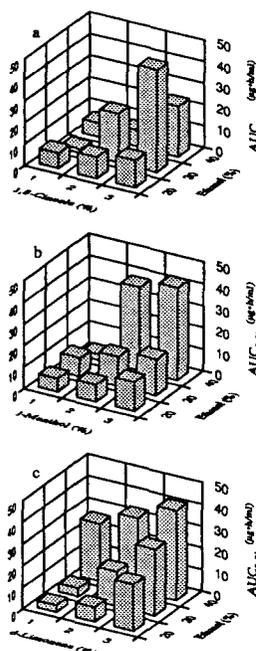


Fig.3 Effect of differing concentration of terpenes and ethanol on AUC_{0-8h} determined in diclofenac sodium gel ointments. Each column represents the mean of three determinations.

の共存が重要であることがわかった。また、最大の活性を得る上で必要な両者の添加量はテルペンの種類によって大きく異なることが観察された(Fig.3)。さらに、ジクロフェナクの経皮吸収にはゲル軟膏の pH の影響が大きく、分子形ジクロフェナクの皮膚透過とともにイオン形の透過も示唆された(Fig.4)。

摘出皮膚を透過膜として装着した2-チャンバー拡散セルを用いることにより、テルペン類とエタノールの併用によって惹起される吸収促進機構について検討した。その結果、ドナー液へのエタノールの添加により、ジクロフェナクの透過係数の減少が観察された。エタノールの添加によってドナー液中ジクロフェナクの溶解度が増大し、その結果、薬物の皮膚への分配係数が減少したために、透過係数が減少したものと考えられる。このことは、エタノール添加量が少ない場合には、透過係数の計算値が実験値とよく一致したことからも確認される。しかしながら、

ドナー液へのエタノールの添加量が多くなると、透過係数の計算値より実験値の方が大きくなることが認められた(Fig.5)。従って、大量のエタノールが添加された場合には、エタノールが皮膚に直接作用してジクロフェナクの透過を促進していることが示唆された。また、イオン形ジクロフェナクもエタノールの添加に対して分子形と類似の皮膚透過挙動を示した。従って、イオン形ジクロフェナクの皮膚透過は細孔経路では説明することが困難であり、例えば、イオンペアのような形で、分子形と同様脂質経路を通る可能性が示唆された。

in vitro皮膚透過実験において、テルペン類 (d-リモネン、l-メントール) の40%エタノール溶液で皮膚を前処理することにより、ジクロフェナクの透過係数は増大し、テルペンの溶解度以上の添加で最大効果が得られた(Fig.6)。一方、テルペンが溶解度以下の系では、前処理時間の延長に伴って、ジクロフェナクの透過係数は徐々に増加した。従って、テルペン類の促進活性の発現には熱力学的活動度が重要な役割を演じていることが示唆された。

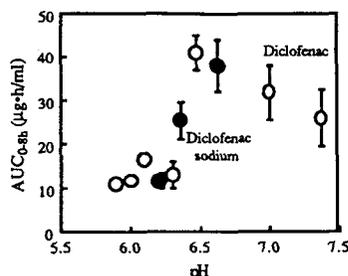


Fig.4 Effect of gel ointment pH containing 2% *l*-menthol and 40% ethanol on AUC_{0-8h} . Each point represents the mean \pm S.D. for three determinations.

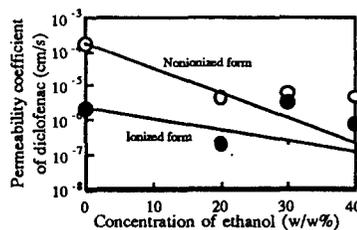


Fig.5 Effect of ethanol on permeability coefficient of diclofenac. Each point represents the mean \pm S.D. for three determinations.

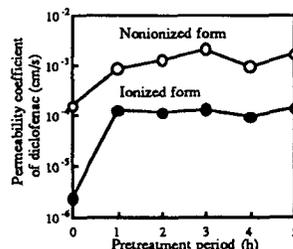


Fig.6 Effect of pretreatment with 2 w/w % *l*-menthol suspended in 40% ethanol - buffer solution on permeability coefficient of nonionized and ionized diclofenac in buffer system. Each point represents the calculated value using average of three determinations.

論文審査の結果の要旨

本論文はジクロフェナクの皮膚透過に及ぼす単環モノテルペン類とエタノールの併用効果について *in vivo*、*in vitro* 実験を通じて検討し、以下に示す知見を得ている。

まず、テルペン1%、エタノール30%を含有するゲル軟膏からのジクロフェナクナトリウムの経皮吸収は、*l*-メントールを配合することによって著明に増大した。また、既存の吸収促進剤であるAzoneには至適濃度が存在したのに対して、*l*-メントールの効果は濃度依存的であった。さらに、*in vitro* 皮膚透過実験から得られたジクロフェナクナトリウムの透過フラックスを用いることにより、*in vivo* における血中濃度を精度よく予測でき、これより経皮吸収の律速は皮膚角質層の透過過程であると推測された。

さらに、*in vivo* 実験におけるジクロフェナクナトリウムの経皮吸収に対して、処方中のエタノールとテルペンの促進活性における交互作用を検討したところ、テルペンの活性発現にはエタノールの共存が重要であることがわかった。また、最大の活性を得る上で必要な両者の添加量はテルペンの種類によって大きく異なることが観察された。さらに、ジクロフェナクの経皮吸収にはゲル軟膏のpHの影響が大きく、分子形ジクロフェナクの皮膚透過とともにイオン形の透過も示唆された。

in vitro 皮膚透過実験においては、ドナー液へのエタノールの添加により、ジクロフェナクの透過係数が減少した。しかしながら、ドナー液中のジクロフェナクの溶解度上昇による皮膚への分配係数の減少を考慮すると、とくにエタノールの添加量が多い場合には、透過係数の計算値より実験値の方が大きくなり、エタノールが皮膚に直接作用してジクロフェナクの透過を促進していることが示唆された。イオン形ジクロフェナクの皮膚透過は細孔経路では説明することが困難であり、例えば、イオンペアのような形で、分子形と同様脂質経路を通る可能性が示唆された。

in vitro 皮膚透過実験において、テルペン類 (*d*-リモネン、*l*-メントール) の40%エタノール溶液で皮膚を前処理することにより、前処理後のジクロフェナクの透過係数は増大し、テルペンの溶解度以上の添加で最大効果が得られた。一方、テルペンが溶解度以下の系では、前処理時間の延長に伴って、ジクロフェナクの透過係数は徐々に増加した。従って、テルペン類の促進活性の発現には熱力学的活動度が重要な役割を演じていることが示唆された。

以上の内容は薬物経皮吸収促進剤として極めて有望なテルペン類の作用機序を解明することに資する多くの情報を提供している。論文の記述も正確であり、博士の学位論文として十分な条件を備えている。よって合格と判定した。