

# 糖残基を有するシロキサン化合物の経皮吸収促進メカニズム

秋元 倫子<sup>\*1</sup>・長瀬 裕<sup>\*2</sup>

## Percutaneous-Penetration-Enhancing Mechanisms of Siloxane Compounds Containing Glucopyranosyl Group

by

Tomoko AKIMOTO and Yu NAGASE

(received on Sept. 26, 2002 & accepted on Dec. 25, 2002)

### Abstract

We have investigated the percutaneous-penetration-enhancing mechanisms of siloxane compounds containing a glucopyranosyl group with various siloxane chain lengths, based on experiments on skin penetration of drugs, effects of cholesterol extraction from the skin and X-ray diffraction. The results of these experiments suggest that the mechanisms of each enhancer are different. The compound with a long siloxane chain increased the partition of drugs into the *stratum corneum* (SC) through the alteration of skin lipophylicity by adsorption onto the surface without itself penetrating into the SC. The compound with a short siloxane chain also increased the partition of drugs into the SC, although some of the compound penetrated into the SC and extended the hydrophilic pathway between the lipid layers in SC. The compound with disiloxane and alkyl groups increased the partition of drugs into the SC as a result of a defatting effect and penetrated into the SC, which resulted in the increase in the degree of the diffusion of drugs. Furthermore, the percutaneous-penetration enhancement mechanisms of each siloxane enhancer were different from that of oleic acid, which is a typical low-molecular-weight enhancer.

**Keywords:** Percutaneous penetration enhancer, Enhancing mechanism, Oligodimethylsiloxane, Disiloxane compound, Glucopyranosyl group

## 1. 緒 言

皮膚からの薬物投与ルートを利用する経皮吸収治療システム (Transdermal Therapeutic System: TTS)が従来法にかわる投薬法として注目を集めている。TTSは、注射や飲み薬といった他の投与方法に比べ、頻回投与を避けられる、長期に渡り最適な血中濃度を保つことができる等の有利な点が多い<sup>1)</sup>。しかし、皮膚表面に存在する角質層 (*stratum corneum*) は外的環境から生体を守り体内への異物の侵入を妨ぐ障壁であるため、一部の薬物を除いて薬物の皮膚透過性は低く治療に必要な有効血中濃度をTTSにより得るのは極めて困難である。そこで角質層の薬物透過性を高める手段として電場や超音波といった物理的刺激を用いる方法、あるいは薬物の皮膚透過を高める化学物質 (経皮吸収促進剤) を添加する方法などが研究されている。なかでも経皮吸収促進剤の併用は有効かつ簡便な方法なため、既存の化合物の経皮吸収促進剤としての効果が調べられ、テルペン類<sup>2)</sup>、非プロトン系極性溶媒<sup>3)</sup>、界面活性剤<sup>4)</sup>、脂肪酸<sup>5)</sup>などいくつかの化合物が促進効果を発現することが見出されている。しかしこれらの低分子の促進剤のほとんどはそれ自身が角質内に浸透

し角化細胞間を埋める脂質分子の配列を乱すことで薬物の透過を高めており、同時に生きた細胞層にまで達した促進剤による刺激性や毒性が問題となり実用化には至っていない。

そこで我々は経皮吸収促進剤の刺激性や毒性の低減を目的として、吸収促進作用を有する高分子化合物の探索研究を行ってきた。Flynnらは経皮吸収型製剤に適する薬物の条件として分子量が400以下であるとしている<sup>6)</sup>。裏返せばそれ以上に分子量が大きいと皮膚透過が困難であり、従って促進剤の分子量が大きくなればそれ自身の浸透は押さえられ、皮膚に対する刺激性や毒性が低減できると考えられる。

このような観点から、これまでに片末端に種々の官能基を有するオリゴジメチルシロキサン(ODMS)を各種合成し、その経皮吸収促進効果を検討してきた。末端基としてはN-メチルピリジニオ基<sup>7)</sup>、四級アミノ基<sup>8)</sup>、ホスホアミド基<sup>9)</sup>、カルボキシル基<sup>10)</sup>、1-アルキル-2-ピロリドン-3-イル基<sup>11)</sup>、グルコシル基<sup>12),13)</sup>等が挙げられる。これらのオリゴマーは高い経皮吸収促進効果を発現し、また生体に対し不活性で嵩高いODMSの特性から皮膚刺激性は非常に低いか、あるいは全く発現しなかった。一方、ODMSの代わりにジシロキサンを骨格とし、上記のオリゴマーと類似な構造を持つ低分子量の促進剤が高い促進作用を示し、且つ低刺激性であることも見い出している<sup>9),14)</sup>。

\* 1 工学部応用化学科研究員

\* 2 工学部応用化学科教授

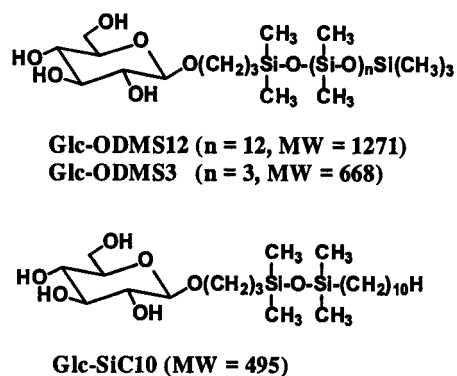


Fig. 1 Structures of siloxane compounds.

これらの一連の研究の中で、オリゴマーと類似構造の低分子の促進剤はその作用機構が異なることが予想された。そこで、本稿では、オリゴシロキサンとジシロキサン促進剤の作用機構を詳しく調べるため、Fig.1 に示す糖残基を有するオリゴジメチルシロキサン  $\text{Glc-ODMS12}^{13)}$  (分子量: 1271)、 $\text{Glc-ODMS3}^{13)}$  (分子量: 668) とアルキルジシロキサン  $\text{Glc-SiC10}^{14)}$  (分子量: 495) について、低分子促進剤として知られるオレイン酸と比較しながら、促進剤の最適濃度、薬物の皮膚透過挙動における熱力学的パラメータの算出、促進剤の脱脂作用の確認、促進剤を含有したモデル脂質の X 線回折を行い、その結果に基づき作用機構の違いについて考察した。

## 2. 実験

### 2.1 薬物の皮膚透過実験

剃毛および皮下脂肪を除去したラットの腹部剥離皮膚 (系統名:Crj:CD(SD)、雄性、6 週齢、日本チャールスリバー (株) 提供) を二室型拡散セル (Fig.2 参照、断面積  $0.95\text{cm}^2$ 、容積各  $2\text{ml}$ ) に挟み、セルのドナー部 (皮膚角質層側) に薬物としてアンチピリン (Sigma Co.)  $2\text{wt}\%$  及び促進剤を含む  $50\text{wt}\%$  エタノール水溶液を、レセプター部 (皮膚内部側) には  $\text{pH}=7.4$  に調整したリン酸緩衝液をそれぞれ  $2\text{ml}$  入れ、攪拌した。セルは二重構造になっており、外側に  $37^\circ\text{C}$  の恒温水を循環させ、系内を一定温度に保った。透過実験は 24 時間行い、12 時間までは 2 時間ごとにサンプリングし、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) (送液ポンプ:CCPD、検出器:UV-8011、カラム:TSKgel ODS-80TM、いずれも東ソー (株) 社製) にて皮膚を透過したアンチピリンの量を定量した。サンプリング後はアンチピリンを含まない同量のリン酸緩衝液をレセプター部に加え、レセプター部の緩衝液量を一定に保った。HPLC の移動相はアセトニトリル/0.1 wt% リン酸水溶液 (3/7 w/w) 混合溶液に硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウムを  $5\text{mmol/l}$  溶解させたものを使用し、 $254\text{nm}$  で検出して、積分値よりアンチピリンの量を決定した。

### 2.2 コレステロールの定量

$0.25\text{wt}\%$  の促進剤を含む  $50\text{wt}\%$  エタノール水溶液をドナー部に、リン酸緩衝液をレセプター部にそれぞれ入れ、24 時間攪拌した後ドナー溶液全量を回収した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣中のコレステロールは Cholesterol C2 TEST WAKO (Wako Pure Chemical Industries Ltd.) を用いて定量した。また、角質中の総コレステロール量はエタノール水溶液の代わりにクロ

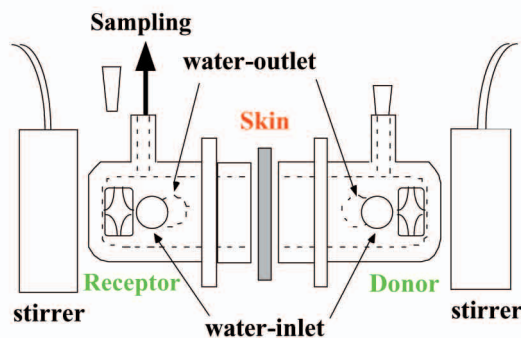


Fig. 2 Schematic diagram of 2-chamber diffusion cell.

ロホルム/メタノール (2/1 v/v) 混合溶媒で抽出して求めた<sup>15)</sup>。

### 2.3 X 線回折測定

$50\text{wt}\%$  エタノール水溶液にモデル脂質であるジヘキサデシルジメチルアンモニウムブロミド ( $50\text{wt}\%$ ) と促進剤 ( $5\text{wt}\%$ ) を添加し、加熱溶解した後室温で静置して得られたワックス状固体を用いて粉末 X 線回折測定を行った。装置は MAC Science 社製 MXP<sup>3</sup> X 線回折装置 (線源: Cu-K $\alpha$ ) を用いた。

## 3. 結果

### 3.1 アンチピリンの皮膚透過における促進剤濃度の影響

Fig.1 の 3 種のシロキサン化合物とオレイン酸をそれぞれ促進剤として用いた場合のアンチピリンの皮膚透過実験結果を、促進剤無添加系 (control) と比較して Fig.3 に示す。図から明らかのように、いずれの化合物を添加した場合も無添加系に比べアンチピリンの皮膚透過量が增大している。特に、 $\text{Glc-SiC10}$  とオレイン酸を添加した場合の促進効果が顕著であった。

すでに報告した論文の中で、我々はアンチピリンの累積皮膚透過量が  $\text{Glc-ODMS12}$  及び  $\text{Glc-ODMS3}$  の濃度に依存し、促進

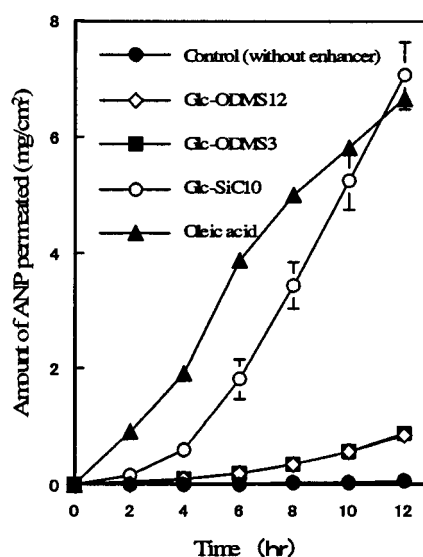


Fig. 3 Permeation profiles of antipyrine (ANP) through the rat abdominal skin with or without enhancers, which are  $\text{Glc-ODMS12}$ ,  $\text{Glc-ODMS3}$ ,  $\text{Glc-SiC10}$  and oleic acid with  $1.0\text{wt}\%$  in the donor solution. Each value represents the mean  $\pm$  SD ( $n=4$ ).

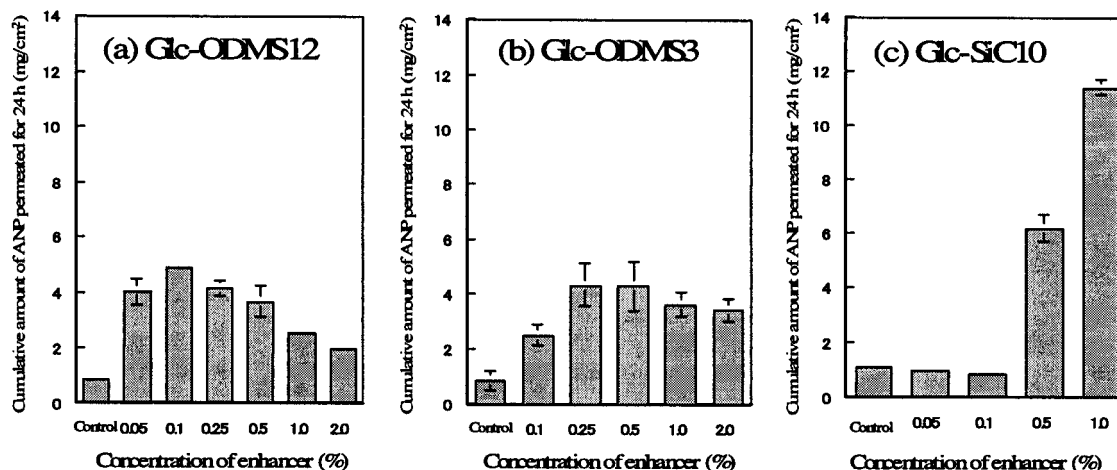


Fig. 4 The influence of concentration of each enhancer on the cumulative amount of antipyrine (ANP) permeated for 24 h through the rat abdominal skin. Each value represents the mean  $\pm$  SD (n=4).

剤の効果が最も高まる最適濃度が存在することを明らかにしている(Fig.4a,4b)<sup>13)</sup>。これらの促進剤と Glc-SiC10 の特徴を比較するため、Glc-SiC10 の最適濃度を調べた。Glc-SiC10 の濃度を変化させた時のアンチピリン累積透過量を Fig.4c に示した。促進剤濃度が 0.1w/v%以下ではアンチピリン累積透過量は促進剤無添加系(control)と変わらず、Glc-SiC10 の促進効果は見られなかったが、0.5w/v%以上では促進剤濃度が高まると共に累積透過量が増加する正の相関が見られ、1.0w/v%では、累積透過量が control の約 10 倍に達した。一方、Fig.4a および 4b に示すように、Glc-ODMS12 と Glc-ODMS3 の場合は添加濃度を変化させるに従い、アンチピリン累積透過量は上に凸の放物線状の相関を示し、Glc-ODMS12、Glc-ODMS3 の最適濃度はそれぞれ 0.1w/v%、0.25~0.5w/v%であった。よって、Glc-SiC10 はこれらのオリゴマー促進剤とは異なり高濃度で促進効果を発現するという特徴が見られた。

### 3.2 熱力学的パラメータ

薬物の皮膚透過挙動グラフから算出される熱力学的パラメータは促進剤の作用機構に関する情報を与える。そこで、Fig.3 に示したアンチピリンの皮膚透過実験結果からシロキサン化合物 Glc-ODMS12、Glc-ODMS3 および Glc-SiC10 について熱力学的パラメータを算出し、オレイン酸の値と比較した。

薬物の皮膚透過において定常状態での透過速度  $dQ/dt$  はフィックの法則により次のように表される<sup>16)</sup>。

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{KCvDA}{L} \quad (1)$$

ここで K は基剤から角質への分配係数、Cv はドナー中の薬物濃度、D は角質内の薬物の拡散係数、A は皮膚透過における有効面積、L は角質の厚さを表す。式(1)において P (=KD/L) は透過係数と定義され、t と Q の関係のグラフの定常状態における傾きより算出される。式(1)は Cv が透過実験中一定に保たれ、レセプターセル中の薬物濃度が常に 0 の時に成り立つ。

さらに、定常状態までに達する時間を考慮すれば、薬物の透過量 Q は式(2)で表される<sup>17)</sup>。

$$Q = \frac{KCvDA}{L} \left( t - \frac{L^2}{6D} \right) - \frac{2KCvLA}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \exp\left(-\frac{Dn^2\pi^2 t}{L^2}\right) \quad (2)$$

ここで各シンボルは式(1)と同じである。パラメータ  $P_1$  (=L\*K) と  $P_2$  (=D/L<sup>2</sup>) は非線形最小二乗法(MULTI)を用いた t-Q プロットのカーブフィッティングにより求めた<sup>18)</sup>。得られた  $P_1$  と  $P_2$  から促進剤添加系と無添加系のアンチピリンの透過係数 P が求まる。 $P_1$  と  $P_2$  は式(1)の K と D に対応し、それぞれ分配パラメータ、拡散パラメータと定義される。P、 $P_1$ 、 $P_2$  の値を Table 1 にまとめた。

表中の値から明らかのように、すべての促進剤において透過係数 P はコントロールに比べて大きくなっており、これらの化合物がアンチピリンの皮膚透過を促進したことを示している。Glc-ODMS12 及び Glc-ODMS3 の値に着目すると、この二つの促進剤は分配パラメータ  $P_1$  をコントロール比で 3~4 倍に高めたが、拡散パラメータ  $P_2$  を変化させないことが判る。これまでのオリゴシロキサン促進剤に関する研究<sup>7)~11)</sup>の中で、全てのオリゴシロキサンは分配パラメータのみを高め、拡散パラメータに影響を与えないという結果を得ている。Glc-ODMS12 及び Glc-ODMS3 もこれと同様の傾向を示しており、薬物の基剤から角質への分配を高める働きをすることが示唆された。一方、Glc-SiC10 は分配、拡散パラメータの双方を高め、オレイン酸は分配パラメータを変化させずに拡散パラメータのみを高めた。この結果から Glc-SiC10 は薬物の角質への分配のみならず角質中の拡散も高めていることが示唆された。また、オレイン酸は薬物の基剤-角質間の分配には影響を与えず、角質中の拡散のみを高めることが示され、この結果はオレイン酸が速やかに角

Table 1 Values of kinetic parameters in ANP permeation through the rat skin.

Enhancer	$P \times 10^3(\text{cm h}^{-1})$	$P_1 \times 10^3(\text{cm})$	$P_2 \times 10^3(\text{h}^{-1})$
Control	3.09	6.39	4.83
Glc-ODMS12	8.53	23.5	3.63
Glc-ODMS3	12.5	28.1	4.44
Glc-SiC10	97.5	21.5	45.3
Oleic acid	24.4	6.48	37.7

質内に浸透し角化細胞間脂質分子の配列を乱すという作用機構と一致している。

### 3.3 皮膚から抽出されたコレステロールの定量

促進剤が脱脂作用を発現する場合、促進剤による角質からの脱脂によって角質表面の親水性が高まり、それが薬物の基剤-角質間の分配が高まる一つの原因となる可能性がある。そこで促進剤の脱脂作用を調べるため、促進剤による皮膚からのコレステロール抽出量を定量した。コレステロールは角化細胞間脂質の主な構成成分の一つであり、コレステロールの定量は全脱脂量を反映すると考えられる。

Fig.5 に促進剤とオレイン酸によるコレステロール抽出量を示した。測定の結果、Glc-ODMS12 と Glc-SiC10 のコレステロール抽出量はそれぞれコントロールの2.5倍、1.9倍に増加した。これは角質中の全コレステロール量の約36%および27%にあたり、Glc-ODMS12 と Glc-SiC10 は弱い脱脂作用を示すことが判明した。これに対して Glc-ODMS3 とオレイン酸では抽出量はコントロールと変わらず、脱脂作用は見られなかった。

熱力学的パラメータの値から Glc-ODMS12、Glc-ODMS3、Glc-SiC10 のいずれも薬物の分配を高めることが示唆されたが、この実験結果から Glc-ODMS12 と Glc-SiC10 については脱脂作用が分配を高める一因となる可能性が考えられる。

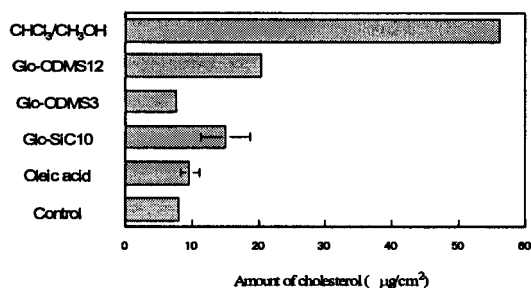


Fig. 5 The amount of cholesterol extracted from the rat skin for 24 h by these enhancers. Each value represents the mean  $\pm$  SD ( $n=4$ ).

### 3.4 促進剤を含むモデル脂質の X 線回折分析

促進剤が角質内に浸透したときに角化細胞間脂質の配列に与

える影響を調べるため、モデル脂質としてジメチルジヘキサデシルアンモニウムブロマイド (DHAB) を用いて促進剤共存下での脂質分子の層構造を粉末 X 線回折により検討した。Fig.6 は促進剤無添加 (コントロール) の DHAB と、Glc-ODMS12、Glc-ODMS3、Glc-SiC10 及びオレイン酸をそれぞれ 5 wt% 添加した DHAB の X 線回折パターンである。Fig.6a の促進剤無添加の DHAB の X 線回折パターンにおいて、低角 ( $2\theta=3.0^\circ$ ) の強いピークは面間隔が約 3.0nm であることを示しており、これは脂質二重層の厚みと一致する。また高角部分のブロードなピーク ( $2\theta=15\sim 25^\circ$ ) は面間隔が 0.39~0.42nm であることを示し、DHAB 分子の 2 本のヘキサデシル基の間隔及び隣り合う DHAB のヘキサデシル基の間隔と一致する。高角領域に注目して促進剤を加えた DHAB の X 線回折ピークをコントロールと比較すると、オレイン酸を添加した場合のピークの減少、消失が著しく (Fig.6e)、オレイン酸が脂質の配列を大きく乱す様子が伺えた。これとは対照的に、Glc-ODMS12、Glc-ODMS3 及び Glc-SiC10 添加系ではピークのシフトがみられるものの、強度に大きな変化はなく (Fig.6b, 6c, 6d)、脂質層は影響を受けないか、再配列すると考えられる。一方、低角領域のピークを比較すると、Glc-ODMS3 あるいはオレイン酸を添加した系でピークが分裂し、強度が非常に弱くなった (Fig.6c, 6e)。これは Glc-ODMS3 とオレイン酸が脂質二重層に入り込みその積層を乱していることを示すと考えられる。よって、これらモデル脂質の X 線回折測定の結果から、Glc-ODMS12 と Glc-SiC10 は DHAB の脂質配列に影響を与えず、Glc-ODMS3 は脂質二重層の積層を乱し、またオレイン酸は脂質分子の並びを乱すと共に脂質二重層の積層にも影響を及ぼすことが明らかとなった。

## 4. 考察

以上の実験結果をまとめ、シロキサン鎖が比較的長いオリゴシロキサン Glc-ODMS12、短いオリゴシロキサン Glc-ODMS3 およびジシロキサン化合物 Glc-SiC10 の経皮吸収促進機構の違いを考察した。

これまでの研究の中で、カチオンを有するオリゴシロキサンが皮膚のゼータ電位を下げるといった実験結果から、オリゴシロキサンが皮膚表面に吸着することを明らかにしている<sup>19)</sup>。

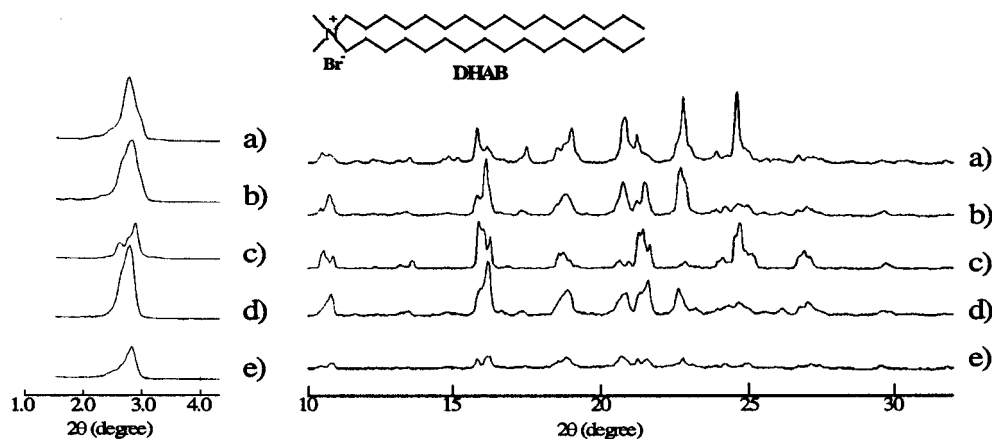


Fig. 6 X-ray diffraction patterns of DHAB with or without enhancers. a) DHAB/EtOH/H<sub>2</sub>O (2/1/1 wt.%), b) with Glc-ODMS12 (5wt.%), c) with Glc-ODMS3 (5wt.%), d) with Glc-SiC10 (5wt.%), e) with oleic acid (5wt.%).

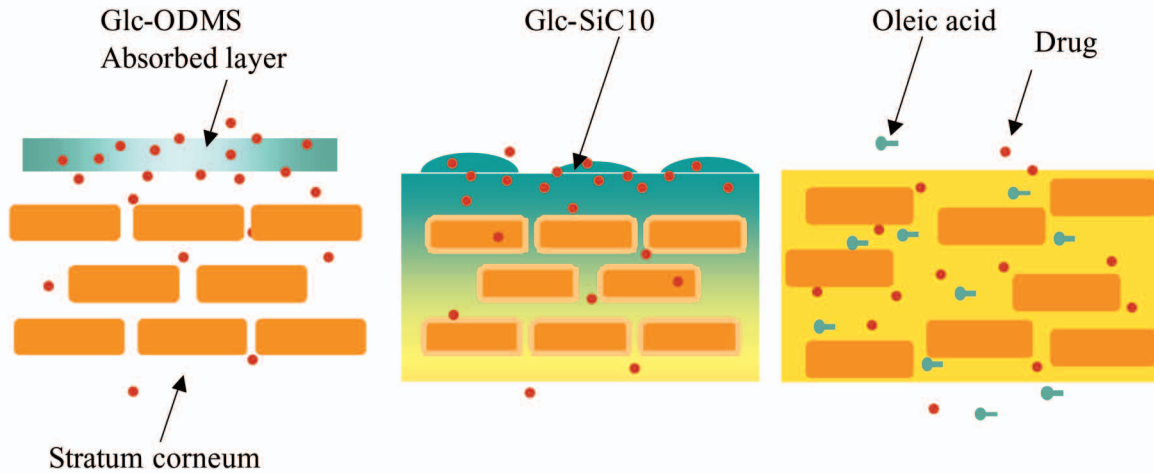


Fig. 7 Schematic representation of enhancing mechanisms of these enhancers.

Glc-ODMS12 はこれらのオリゴシロキサンと同様に分子量が大きく、構造的にかさばるシロキサン鎖を有するため、角質内には浸透せず角質表面に吸着すると考えられる。Glc-ODMS12 で前処理をした皮膚表面の X 線光電子分光法 (XPS) により、角質表面にケイ素の存在が確認されたことから、この系においても皮膚表面へのシロキサンの吸着が裏付けられている。また、今回の検討により Glc-ODMS12 には脱脂作用が認められることを合わせて考えると、両親媒性の Glc-ODMS12 は皮膚表面へ吸着することにより角質表面の極性を変化させ、同時に角質表面付近の細胞間脂質の脱脂により薬物の角質への分配を高め、その結果薬物の透過を促進すると考えられる。薬物透過における分配パラメータの増加もこのメカニズムを支持する結果である。

次に、Glc-ODMS3 はその構造から Glc-ODMS12 と同様に角質表面に吸着して表面極性を変化させ、薬物の角質への分配を高めると考えられる。XPS 測定でも、Glc-ODMS3 で処理した角質表面にケイ素の存在が確認されている。しかし、Glc-ODMS12 とは異なり Glc-ODMS3 には脱脂作用は認められず、X 線回折から角質細胞間の脂質二重層の積層を乱すことが示唆された。さらに Glc-ODMS3 はガスクロマトグラフィーにより微量ながら皮膚透過が確認されていることから、Glc-ODMS3 のごく一部は角質内の、特に角質細胞間脂質の極性基が並ぶ部位に浸透し、脂質二重層の積層を乱すことにより親水ルートを拡大する可能性が示された。ただし、分配パラメータの増加と合わせて考察すると、皮膚表面吸着による薬物分配の増大が促進効果の主たる要因であり、親水ルートの寄与は小さいと考えられる。

一方、Glc-SiC10 は、アンチピリンに対する経皮吸収促進効果が非常に高く、至適濃度ではアンチピリン累積透過量をコントロールの約 13 倍に、また Glc-ODMS12 添加系と比較しても透過量を 2 倍以上に増加させた。この高い効果の要因として、次のことが考えられる。本実験で Glc-SiC10 には脱脂作用が認められたが Glc-ODMS12 の脱脂作用よりも小さく、また XPS 測定から Glc-SiC10 の吸着量が少ないことも明らかになっていることから、角質表面への吸着及び脱脂による薬物の分配の増加だけが薬物透過促進の要因とは考え難い。Glc-SiC10 の分子量は 495 であり、分子量が 668 の Glc-ODMS3 が微量ながら皮膚透過をすることから、Glc-SiC10 が角質内に浸透して薬物の拡散性を高めることは十分予想され、これは Glc-SiC10 が分配、

拡散パラメータを共に増加させるという結果と一致する。しかし X 線回折から脂質配列への影響は小さいことが明らかとなり、Glc-SiC10 はオレイン酸のように極端に脂質配列を乱し、脂質の流動化を高める効果はないことが示唆された。このことから Glc-SiC10 は相分離したような状態で角質内に滞留し、薬物の角質中への溶解促進、即ち分配性を向上させる、また脂質以外の部分 (角化細胞等) に影響を与えて拡散を高めるといった要因が考えられる。

以上述べたそれぞれの促進剤の角質層への作用機序の違いを Fig.7 に図示した。このように、Glc-ODMS12、Glc-ODMS3 および Glc-SiC10 は分子内にシロキサンとグルコースという共通の部分を有する類縁体でありながら、そのメカニズムはそれぞれ異なることが判った。また、低分子促進剤として知られるオレイン酸のメカニズムとも異なることが判明した。これらのメカニズムの違いを基に ANP 透過における促進剤濃度依存性の結果 (Fig.4) を見ると、Glc-ODMS12 と Glc-ODMS3 は主に表面吸着により薬物透過を促進するが、Glc-ODMS12 はその吸着層中に角質表面から抽出した脂質を保持することから、吸着層の極性が変化するなどの要因で、一定の吸着量以上ではむしろ薬物の分配が低下し透過が抑制されると思われる。Glc-ODMS3 は脱脂作用などが見られないため、角質表面に一樣に吸着する至適濃度以上では薬の透過量はほぼ一定となり、促進効果は頭打ちとなる。一方、Glc-SiC10 は角質内に浸透して作用する部分が大きいため、濃度が高い程、促進効果も大きくなると考えられる。

## 5. 結論

本稿では分子内にグルコースとシロキサンを有し分子量が異なる 3 種の化合物 Glc-ODMS12、Glc-ODMS3 および Glc-SiC10 について、経皮吸収促進メカニズムを明らかにするため、促進効果の濃度依存性、熱力学的パラメータの算出、脱脂作用の測定、X 線回折測定を行った。実験結果は、これらの促進剤の作用メカニズムがそれぞれ異なることを示しており、我々はその経皮吸収促進メカニズムを以下のように考察した。比較的分子量が高い Glc-ODMS12 は嵩高いシロキサン鎖のため角質内に浸透せず、角質表面への吸着、脱脂により表面の極性を変化させ

ることで薬物の角質への分配を高め促進効果を発現する。また、構造は Glc-ODMS12 と同じで分子量が低い Glc-ODMS3 は、Glc-ODMS12 と同様角質表面に吸着して薬物の分配を高めるが、Glc-ODMS12 とは違ってその一部は角質内に浸透し脂質二重層の積層を妨げることで促進効果を示す。一方、ジシロキサン化合物 Glc-SiC10 は吸着及び脱脂により薬物の分配を高めると同時に、角質内に浸透して薬物の拡散を高めるため極めて優れた促進効果を発現する。さらに、これらの促進剤の作用機構はオレイン酸とは明らかに異なることが判明し、そのことはこれらのシロキサン系促進剤が低刺激性、低毒性である要因の一つと考えられる。

#### 参考文献

- 1) J. H. Braybrook, L. D. Hall, Review: Polymeric controlled release systems, *Drug Design Delivery*, **6** (1990) 73-86.
- 2) H. Okabe, K. Takayama, A. Ogura and T. Nagai, Effect of limonene and related compounds on the percutaneous absorption of indomethacin, *Drug Design Delivery*, **4** (1989) 313-321.
- 3) J. Hadgraft, Penetration enhancers in percutaneous absorption, *Pharm. Int.*, **5** (1984) 252-254.
- 4) P. Ashton, J. Hadgraft and K. A. Walters, Effects of surfactants in percutaneous absorption, *Pharm. Acta Helv.*, **61** (1986) 228-235.
- 5) E. R. Cooper, Increased skin permeability for lipophilic molecules, *J. Pharm. Sci.*, **73** (1984) 1153-1156.
- 6) G. L. Flynn, B. Stewart, Percutaneous drug penetration: Choosing candidates for transdermal development, *Drug Dev. Res.*, **13** (1988) 169-185.
- 7) T. Aoyagi, Y. Takamura, T. Nakamura, Y. Yabuchi and Y. Nagase, Novel silicones for transdermal therapeutic system, 1. Synthesis of 1-methyl-4-pyridinio-terminated polydimethylsiloxane and evaluation as a transdermal penetration enhancer, *Polymer*, **33** (1992) 2203-2207.
- 8) T. Aoyagi, T. Nakamura, Y. Yabuchi and Y. Nagase, Novel silicones for transdermal therapeutic system, 3. Preparation of pyridinio or ammonio-terminated polydimethylsiloxanes and the evaluation as transdermal penetration enhancers., *Polym. J.*, **24** (1992) 545-553.
- 9) T. Aoyagi, T. Nakamura and Y. Nagase, Novel silicones for transdermal therapeutic system, 2. Preparation of oligodimethylsiloxanes containing diethylphosphoramidate group at the chain end and the evaluation as transdermal penetration enhancers, *Polym. J.*, **24** (1992) 375-381.
- 10) Y. Nagase, T. Aoyagi, T. Akimoto and T. Fuchikami, Novel silicones for transdermal therapeutic system, 5. A novel method of carboxyl-terminated polydimethylsiloxane and its enhancing effect on transdermal drug penetration, *Macromol. Chem. Rapid Commun.*, **13** (1992) 441-446.
- 11) T. Aoyagi, R. Tadenuma and Y. Nagase, Novel silicones for transdermal therapeutic system, 6. Preparation of oligodimethylsiloxane containing 2-pyrrolidone moiety as a terminal group and its enhancing effect on transdermal drug penetration, *Macromol. Chem. Phys.*, **197** (1996) 677-686.
- 12) T. Akimoto, K. Kawahara, Y. Nagase and T. Aoyagi, Preparation of oligodimethylsiloxanes with sugar moiety at a terminal group as a transdermal penetration enhancer, *Macromol. Chem. Phys.*, **201**, **18** (2000) 2729-2734.
- 13) T. Akimoto, K. Kawahara, Y. Nagase and T. Aoyagi, Polymeric transdermal drug penetration enhancer: The enhancing effect of oligodimethylsiloxane containing a glucopyranosyl end group, *J. Control. Release*, **77** (2001) 49-57.
- 14) T. Akimoto, Y. Nagase, Novel transdermal penetration enhancer: Synthesis and enhancing effect of alkyldisiloxane compounds with glucopyranosyl group, *J. Control. Release*, submitted for publication.
- 15) J. Folch, M. Lees and G. H. Sloane Stanley, A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues, *J. Biol. Chem.*, **226** (1957) 497-509.
- 16) T. Higuchi, Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments, *J. Soc. Cosmetic Chemists*, **11** (1960) 85-97.
- 17) R. J. Scheuplein, Mechanism of percutaneous absorption II. Transient diffusion and the relative importance of various routes of skin penetration, *J. Invest. Derm.*, **48** (1967) 79-88.
- 18) A. Calpena, J. Lauroba, M. Suriol, R. Obach and J. Domenech, Effect of D-limonene on the transdermal permeation of nifedipine and domperidone, *Int. J. Pharm.*, **103** (1994) 179-186.
- 19) N. Nakajima, H. Yamauci, T. Takayasu, S. Takayama, T. Akimoto, Y. Nagase and T. Aoyagi, Effects of polymeric percutaneous penetration enhancers and underlying mechanisms, *Proc. Int'l Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, **25** (1998) 587-588.