

## イオン対化合物によるクロモグリク酸の皮膚透過促進効果

岡本 安弘, 山本孫兵衛, 安藝 初美\*

Enhancing Effects of Ion-Pair Complexes on Skin Permeation of Cromolyn *In Vitro*

Yasuhiro OKAMOTO, Magobei YAMAMOTO, and Hatsumi AKI\*

Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University, 8-19-1, Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan

(Received January 18, 2002; Accepted May 28, 2002)

Lipophilic ion-pair complexes of 3-*dl*- $\alpha$ -tocopherylcarbonyl-1-*n*-alkyl-pyridinium-cromolyn (TAP-CG) were designed to enhance the percutaneous absorption of cromolyn (CG), and the effect of *n*-alkyl chainlength of the ion-pair complexes on the CG permeation through hairless mouse skin was evaluated *in vitro*. The permeation rates of CG were examined in isopropyl myristate (IPM) suspension using static Keshany-Chien type diffusion cells at 32°C. The permeation parameters, steady-state flux, diffusion coefficient, partition coefficient between skin and IPM, and permeability coefficient were determined. Steady-state fluxes of CG increased linearly with the increasing *n*-alkyl chain-length of TAP-CG, and 3-*dl*- $\alpha$ -tocopherylcarbonyl-1-*n*-hexyl-pyridinium-cromolyn (THP-CG) produced the highest CG flux ( $0.62 \pm 0.11 \text{ nmol} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ ), which was 14-fold greater than that of CG · Na in IPM suspension and more than 480-fold greater than that of CG · Na in aqueous solution due to increasing lipophilicity. In the case of TAP-CG with longer *n*-alkyl chainlength than THP-CG, however, the steady-state fluxes of CG decreased due to the high molecular weight and/or the high lipophilicity of the ion-pair complexes. It is suggested that lipophilic ion-pair complexes, especially THP-CG, are effective in absorption of cromoglicate through the skin. The results would be useful for studies on the role of each counterion in the lipophilic ion-pair complexes.

**Key words**—ion-pair complexes; cromolyn; skin permeation; percutaneous absorption

## 緒 言

クロモグリク酸 (CG) は喘息, アレルギー性鼻炎等のアレルギー疾患に対して予防的な治療に長年用いられてきたが,<sup>1)</sup> イオン性物質であるため経口投与ではバイオアベイラビリティが低く,<sup>2-6)</sup> その投与部位のほとんどが経肺, 鼻腔内, 点眼投与に限られている。経皮投与においてもプロドラック化やイオントフォレシス等が試みられ,<sup>7-9)</sup> CG の *in vitro* 皮膚透過量が数倍程度増加したことが報告されているが, いまだ CG の経皮吸収を促進するほどには至っていない。

一方, CG にカウンターイオンを付加したイオン対化合物を形成させ, 角膜, 口腔粘膜, 若しくは腸管粘膜を透過させるという試みもある。<sup>10,11)</sup> イオン対化合物は形成する対イオンの種類によってその相

互作用が異なるため, 対イオンの分子構造や物理化学的性質によって化合物の脂溶性, 水溶性, 分配性などの物性も大きく変化する。しかし, 誘電率の高い溶液中では CG のイオン対化合物の形成能が低く, また高濃度では難溶性塩の形成により析出しやすくなるため, 消化管液や涙液など体液中におけるイオン対化合物の膜透過作用は著しく制限される。<sup>11)</sup> 皮膚への適用では, 体液等による希釈を考慮する必要がなく, 吸収部位に一定量のイオン対を適用できるため, 効果的な皮膚透過のみならず徐放効果をも期待できる。人工皮膚膜を用いた経皮吸収のモデル実験では, 対イオンのアルキル炭素鎖が長くなるにつれてイオン対化合物の脂溶性と安定性が増大し, 膜透過が促進するという報告<sup>12)</sup> もあり, 種々のイオン性薬物の脂溶性イオン対化合物形成による経皮吸収の改善が試みられてきた。<sup>13-17)</sup>

本研究では, 脂溶性イオン対化合物による CG の経皮吸収促進を指向して, 対イオンに第4級アンモ

ニウムカチオンであるトコフェロール直鎖アルキルニコチネート (TAP) を選択した。トコフェロールニコチネートは微小循環系賦活作用を有し、血管運動性を維持しながら血流を増加させるため、CGの全身作用が期待できる。また、生体内で分解されてもニコチン酸とビタミンEに変換されるため、副作用が少ない。TAPはピリジン環、クロマン環、イソプロテレノイドを有し、各種アナログ体を合成することができるが、ピリジン環のN位にn-alkylhalideを反応させることにより、容易に直鎖アルキル4級アンモニウム塩を生成し、側鎖炭素数の異なるTAPを合成することが可能である。そこで、イオン対化合物の脂溶性を制御することができる異なるアルキル側鎖のTAPを用いてCGとの脂溶性イオン対化合物(TAP-CG)を調製し、TAP-CGによるCGの皮膚透過及びイオン対化合物の脂溶性がCG皮膚透過性に及ぼす影響について検討した。

## 実験の部

**1. 試薬** 合成に使用したトコフェロールニコチネート (3-dl- $\alpha$ -tocopherol nicotinate: TN) 及びクロモグリク酸ナトリウム (disodium cromoglycate: CG·Na) はSigma社製 (St. Louis, MO), methyl iodide (CH<sub>3</sub>I), ethyl iodide (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>I), propyl iodide (n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>I) は和光純薬工業製、及び hexyl bromide (1-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>Br), octyl bromide (1-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>Br), decyl bromide (1-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>Br), lauryl bromide (1-C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>Br) は東京化成の特級試薬を用い、溶媒はすべて再蒸留して用いた。In vitro 皮膚透過実験に用いたミリスチン酸イソプロピル (IPM) は和光純薬工業製を、その他の試薬はすべて市販特級品を使用した。

**2. クロモグリク酸 (CG) とトコフェロール直鎖アルキルニコチネート (TAP) とのイオン対化合物 (TAP-CG) の調製** アルキル鎖 (n) の異なる種々TAPはTNからMenschutkin反応に基づきピリジン環のN位にn-アルキル鎖を導入して3-dl- $\alpha$ -tocopherylcarbonyl-1-alkylpyridinium iodide又は3-dl- $\alpha$ -tocopherylcarbonyl-1-alkylpyridinium bromideを合成し、無水エタノール中で塩化銀を用いてハロゲン交換によりchloride塩とした。<sup>18)</sup> それぞれのTAP 5.0 mmolのメタノール溶液 50 mlと

CG·Na 3.75 mmolの水溶液 30 mlを混合 (モル比1:2) し、溶媒を減圧濃縮後、析出した結晶を高速遠心法により分離した。上澄みを除去して2回水洗後、真空乾燥してTAP-CGを得た。

各TAP-CG, 3-dl- $\alpha$ -tocopherylcarbonyl-1-methylpyridinium cromoglicate (TMP-CG), 3-dl- $\alpha$ -tocopherylcarbonyl-1-ethylpyridinium cromoglicate (TEP-CG), 3-dl- $\alpha$ -tocopherylcarbonyl-1-n-propylpyridinium cromoglicate (TPP-CG), 3-dl- $\alpha$ -tocopherylcarbonyl-1-n-hexylpyridinium cromoglicate (THP-CG), 3-dl- $\alpha$ -tocopherylcarbonyl-1-n-octylpyridinium cromoglicate (TOP-CG), 3-dl- $\alpha$ -tocopherylcarbonyl-1-n-decylpyridinium cromoglicate (TDP-CG) 及び3-dl- $\alpha$ -tocopherylcarbonyl-1-n-laurylpyridinium cromoglicate (TLP-CG) は質量分析法 (JEOL JMS HS-10型質量分析計, KMA DA-700データシステム付) により化合物を確認した。

**3. TAPの疎水性パラメータの決定** 対カチオンであるTAPの疎水性パラメータ ( $\log k_0$ ) は山名らの方法<sup>19)</sup>に従ってHPLC法により算出した。0.05 M酢酸緩衝液 (pH 6.5)-アセトニトリルの移動相において、アセトニトリル含量を60% (w/v), 65% (w/v), 70% (w/v), 75% (w/v) と変化させ、約1 MのTAP溶液 10  $\mu$ lを注入して波長254 nmにより測定した。各移動相における分離ピーク保持時間 ( $t_R$ ) 及び非分離時間 ( $t_0$ ) から次式を用いて  $\log k$  を求め、移動相組成の水含有率100%に相当する  $\log k_0$  を算出した。

$$\log k = \log [t_R - t_0] / t_0 \quad (1)$$

逆相HPLCの固定相では、シリカゲル表面をオクタデシル基若しくはオクチル基で結合させた充填剤が一般的に用いられるが、これらのカラムでは各カチオンの分離が困難であったため、本報ではより疎水性の低いアルキルシアノ基を結合させた充填剤を用いた。

**4. TAP-CGの溶解度測定** 各TAP又はCG·Na 50 mgを栓付き試験管 (Pyrex製,  $\phi 8 \times 100$  mm) に秤量後、水又はIPMを1 ml加えて32°C, 24 h振盪した後、懸濁液を0.45  $\mu$ mメンブランフィルター (MILLPORE製) でろ過して、HPLC法によりCGを定量した。

**5. In Vitro 皮膚透過実験** 体重26.3~37.4 g,

10—20 週令の雄ヘアレスマウス（九動株より購入）から腹部皮膚を摘出し，皮下脂肪を除去して Keshany-Chien 型拡散セル<sup>20)</sup>に装着した．10 mM の TAP-CG 又は CG・Na の水又は IPM の溶液若しくは懸濁液を調製し，ドナー相に 1 ml 加え，その上部をパラフィルムで密閉した．レセプター相には pH 7.4 等張リン酸緩衝液を加えて攪拌し，32°C でインキュベーションした．1~6 h, 12 h, 18 h, 24 h 後にレセプター相より 10  $\mu$ l 採取して，HPLC 法により CG 透過量 ( $Q$ ) を定量した．

皮膚透過速度 ( $dQ/dt$ ) は  $Q$  の時間  $t$  による一次微分，さらに皮膚透過パラメータとして，皮膚中の薬物拡散係数 ( $D$ )，基剤から皮膚への薬物分配係数 ( $K_m$ ) 及び薬物の皮膚透過係数 ( $P_m$ ) を (2) から (4) 式で示した Scheuplein の式，<sup>21)</sup> Higuchi の式<sup>22)</sup>及び Fick の拡散式から算出した．

$$Q = \frac{K_m C_d D A}{L} \left( t - \frac{L^2}{6D} \right) - \frac{2K_m C_d L A}{\pi^2} \sum_{m=1}^{\infty} \frac{(-1)^m}{m^2} \times \exp \left( -\frac{Dm^2\pi^2 t}{L^2} \right) \quad (2)$$

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{K_m C_d D A}{L} \quad (3)$$

$$\frac{dQ}{dt} = P_m \Delta C \quad (4)$$

ここで， $C_d$  は基剤中の薬物濃度， $A$  は透過面積， $L$  は皮膚の厚み， $\Delta C$  はドナー相とレセプター相の CG 濃度の差を表す．

実験データ及びパラメータの統計的有意差は， $t$ -検定又は Kruskal-Wallis 検定を用いて解析した．

**6. クロモグリク酸の定量** HPLC 装置 (Waters 社製) は，ポンプ；Model 6000A，インジェクター；Model U6K，UV 検出器；Model 440 を使用した．カラムは，加圧カラム分離システム RCM 8 $\times$ 10 (Waters 社製) 又は Radial Pak SAX (Whatman 社製)，積分器は，クロマトパック C-R2AX (島津製作所製) を使用した．移動相は 0.05 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  緩衝液 (pH 3.0) とアセトニトリルを 7:3 の比率で混合，超音波脱気後，流速 3.0 ml/min で使用し，波長 254 nm で CG を検出した．

## 結果と考察

**1. 対カチオンの疎水性** イオン対化合物の物理的性質は対イオンの性質によって大きく左右され

る．そのため，はじめに TAP-CG の対カチオンである TAP の疎水的性質について疎水性パラメータ  $\log k_0$  を用いて検討した．各移動相の組成比と (1) 式で示された  $\log k$  との間には良好な直線関係が得られたので，移動相の水含有率 100% に外挿した  $\log k_0$  を算出した．TAP のアルキル側鎖の炭素数 ( $n$ ) と  $\log k_0$  との関係を Fig. 1 に示す． $\log k_0$  が  $n$  の増加に伴い直線的に増加することから，TAP の疎水性はアルキル側鎖の長さに比例することが認められた．

**2. CG イオン対化合物の溶解度** 次に，CG・Na 及び TAP-CG のイオン対化合物 (TMP-CG, TPP-CG, THP-CG, TLP-CG) について 32°C における水及び IPM に対する溶解度 ( $S_{\text{water}}$  及び  $S_{\text{IPM}}$ ) を決定した (Table 1)．その結果，CG・Na は最も高い水溶性 ( $S_{\text{water}} = 2.31 \times 10^5 \mu\text{mol/l}$ ,  $S_{\text{IPM}} = 2.30 \mu\text{mol/l}$ ) を示したが，TAP とのイオン対形成により  $S_{\text{water}}$  は激減した．逆に，TAP-CG の  $S_{\text{IPM}}$  は TAP のアルキル側鎖  $n$  に比例して増加した．つま

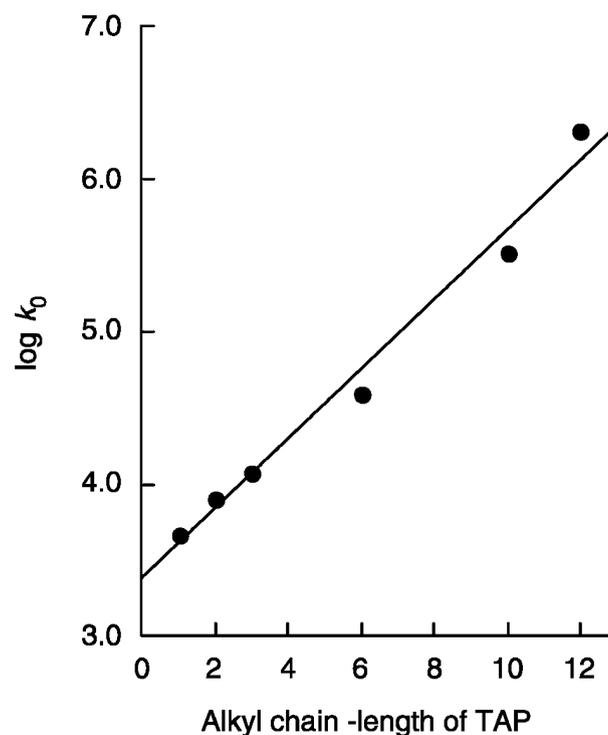


Fig. 1. Relationship between  $\log k_0$  and  $n$ -Alkyl Chain-Length of TAP Cations

Each value of  $\log k_0$  represents the value extrapolated to 0% acetonitrile from the linear-relationship between  $\log k$  values calculated from equation (1) and acetonitrile concentration (v/v%) of the mobile phase in the reversed-phase HPLC method.<sup>19)</sup>

Table 1. Solubilities of CG·Na and TAP-CG in Water and IPM at 32°C

Compounds	R	m.w.	Solubility ( $\mu\text{M}$ )	
			Water ( $S_{\text{water}}$ )	IPM ( $S_{\text{IPM}}$ )
CG·Na	—	512.33	$231.2 \times 10^3$	2.3
TMP-CG	CH <sub>3</sub> -	1568.04	35.8	8.5
TEP-CG	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	1596.10	32.6	25.9
TPP-CG	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	1624.15	30.2	63.6
THP-CG	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	1708.13	13.3	92.3
TOP-CG	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	1764.42	11.7	125
TDP-CG	n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> -	1822.54	9.9	149
TLP-CG	n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> -	1876.63	9.7	172

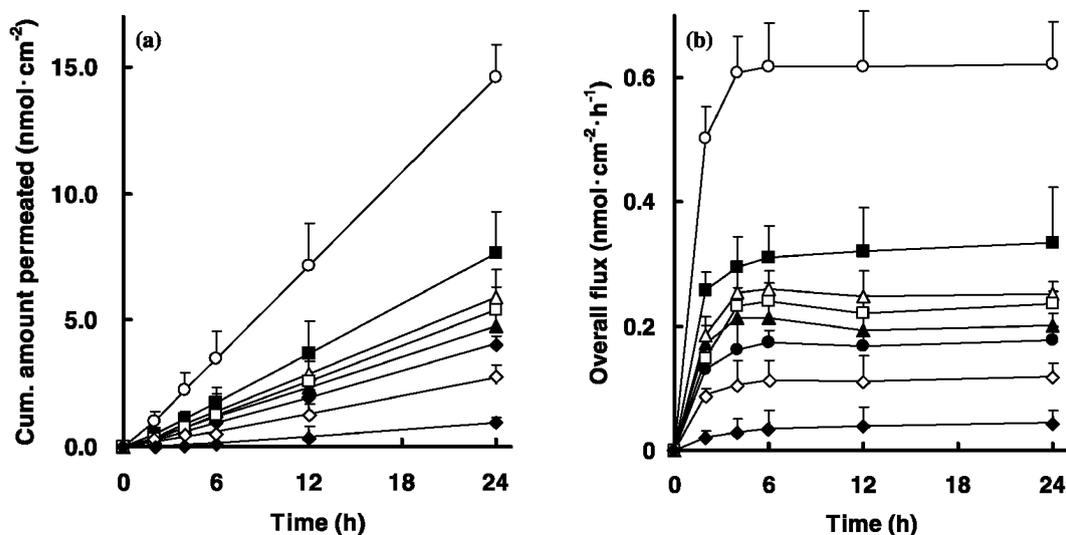


Fig. 2. Time Courses of Cumulative Amount (a) and Overall Fluxes (b) of Cromoglycate through Hairless Mouse Skin in IPM at 32°C

Each point represents the mean of five experiments. ●: TMP-CG, ▲: TEP-CG, ■: TPP-CG, ○: THP-CG, △: TOP-CG, □: TDP-CG, ◇: TLP-CG, and ◆: CG·Na.

り、イオン対化合物 TAP-CG は、対カチオン TAP のアルキル鎖が長いほど脂溶性が増大する。

**3. TAP-CG の皮膚透過性に及ぼす TAP アルキル側鎖の影響** 各 TAP-CG の *in vitro* 皮膚透過性については、ヘアレスマウス腹部皮膚を拡散セルに装着し、拡散セルのドナー相に各 TAP-CG 又は CG·Na の IPM 懸濁液を、レセプター相に pH 7.4 等張リン酸緩衝液を用いて CG 透過量 ( $Q$ ) を測定した。透過実験期間中、ドナー相では CG<sup>-</sup> が検出されず、TAP-CG は解離することなくイオン対化

合物として安定に存在していることを確認した。

いずれの TAP-CG においても 1~2 h のラグタイム後、 $Q$  は直線的に増加した (Fig. 2(a))。また、みかけの透過速度 ( $dQ/dt$ ) は約 6 h 後から定常状態に達し、24 h 以内でその値はほとんど一定であった (Fig. 2(b))。CG の  $Q$  及び  $dQ/dt$  は共に THP-CG が最も高く、アルキル鎖長の増大に伴い CG·Na < TMP-CG < TEP-CG < TPP-CG < THP-CG と増加したが、 $n > 6$  では逆に TOP-CG > TDP-CG > TLP-CG の順に減少した。

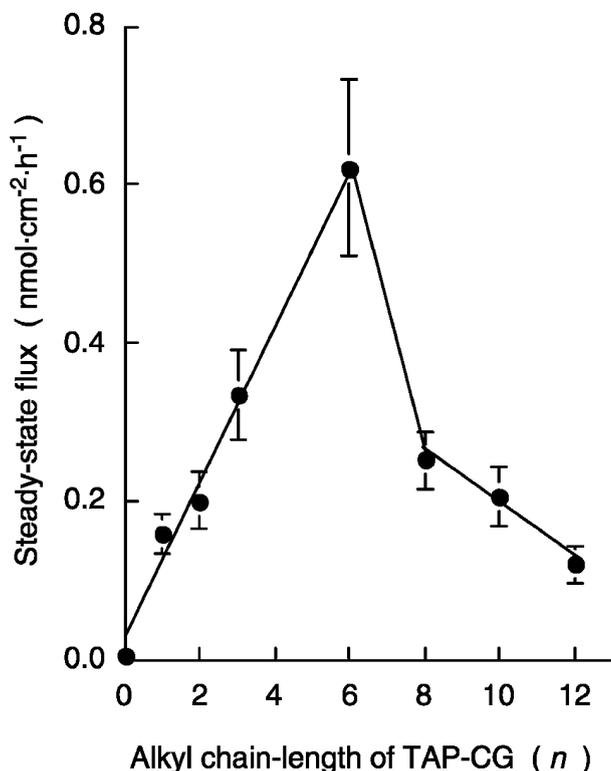


Fig. 3. Relationship between Steady-State Fluxes of Cromoglycate and Alkyl Chain-Length of TAP-CG  
Each point represents the mean  $\pm$  S.D. of five experiments.

TAP-CG のアルキル側鎖長と  $dQ_0/dt$  との関係をも明白にするため、 $n$  と定常状態における透過速度 ( $dQ_0/dt$ ) との関係を図 3 に表す。アルキル側鎖が  $n \leq 6$  では  $dQ_0/dt$  は  $n$  に比例して増加するが  $n \geq 8$  から急激に減少する傾向があり、特に、THP-CG による CG の  $dQ_0/dt$  は最高値 ( $0.62 \pm 0.11 \text{ nmol}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ) を示し、CG·Na と比較すると約 14 倍増加した。一般に、透過速度は溶解度の変化による影響が大きく、TAP-CG の  $n \leq 6$  における  $dQ_0/dt$  は  $S_{\text{IPM}}$  に依存して増加したと考えられる。しかし、 $n \geq 8$  では  $S_{\text{IPM}}$  が増加するにもかかわらず、 $dQ_0/dt$  は減少した。

**4. TAP-CG イオン対化合物の皮膚透過に及ぼす基剤の効果** 皮膚透過実験におけるドナー相には、通常、薬物の緩衝溶液又は IPM やポリエチレングリコールを基剤とした溶液、懸濁液等が用いられる。しかし、本実験ではアルキル鎖長が増大するにつれて TAP-CG の  $S_{\text{water}}$  が減少し (Table 1), TAP-CG の水への懸濁化が困難であったため、拡散セルのドナー相には TAP-CG の IPM 懸濁液を

Table 2. Penetration Rates of CG·Na and TMP-CG through Hairless Mouse Skin in Water and IPM Solution at 32°C

Compounds	$dQ_0/dt$ ( $10^{-10} \text{ mol}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ )	
	Water	IPM
CG·Na	$0.013 \pm 0.001$	$0.440 \pm 0.009^*$
TMP-CG	$1.098 \pm 0.077$	$1.789 \pm 0.107^*$

Each value represents the mean  $\pm$  S.D. of five experiments. \*  $p < 0.01$  vs.  $dQ_0/dt$  in water.

用いた。そこで、IPM が CG の吸収促進に及ぼす影響を CG·Na 及び TAP-CG の中でも  $S_{\text{IPM}}$  が最も低い TMP-CG について検討した。それぞれのドナー相に水溶液及び水懸濁液を用いて同様な実験を行い、 $dQ_0/dt$  を算出し IPM 懸濁液と比較した (Table 2)。CG·Na の水溶液では 24 h 以内で CG はほとんど透過せず、IPM 懸濁液では水溶液よりも約 34 倍増の透過速度を示した。一方、TMP-CG の IPM 懸濁液では、水溶液に比べ透過速度は約 1.6 倍の増加しか見られなかった。すなわち、ドナー相の IPM はイオン性の高い CG·Na に大きく影響するが、それに比べてイオン対化合物 TAP-CG による CG の皮膚透過にはあまり影響しないことが判明した。

**5. TAP-CG イオン対化合物の皮膚透過機構** 以上の結果、イオン対化合物 TAP-CG は対カチオン TAP のアルキル側鎖が長いほど脂溶性が高まるが、皮膚透過は必ずしもその脂溶性とは一致せず、 $n=6$  の THP-CG が最も高い  $dQ_0/dt$  を示し、 $n > 6$  では逆に皮膚透過が制限されることが明らかになった。この原因の 1 つとして、TAP-CG と皮膚との相互作用を考慮する必要がある。そこで、皮膚透過パラメータとして (2) 式から (4) 式により  $D$ ,  $K_m$ ,  $P_m$  を算出して Table 3 にまとめた。 $K_m$  は TPP-CG 及び THP-CG が他の TAP-CG より約 7 倍高値を示し、TAP-CG の中鎖アルキル側鎖 ( $n=3\sim 6$ ) において皮膚との親和性が亢進した。しかし、 $D$  は THP-CG  $\geq$  TOP-CG  $>$  TPP-CG  $\cong$  TMP-CG の順 ( $p < 0.1$ ) に、 $P_m$  は THP-CG  $>$  TPP-CG  $\gg$  TOP-CG の順 ( $p < 0.05$ ) に高い値を示し、THP-CG で皮膚への透過又は拡散が増大した。このとき、皮膚透過速度が CG·Na の IPM 懸濁液の約 14 倍、また CG·Na 水溶液の約 480 倍となり、皮膚透過促進効果 (ER) は顕著に増大した。すなわち、Table

Table 3. Permeation Parameters of TAP-CG in Hairless Mouse Skin at 32°C

Compounds	$L_T$ (h)	$D^*$ ( $10^{-7} \text{ cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$ )	$K_m^*$ ( $\text{cm}^{-2}$ )	$P_m^*$ ( $10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{sec}^{-1}$ )	$ER_{IPM}$	$ER_{\text{water}}$
CG·Na	4.3	$3.79 \pm 0.7$	$0.43 \pm 0.04$	$0.08 \pm 0.01$	—	—
TMP-CG	1.9	$15.4 \pm 1.0$	$1.12 \pm 0.07$	$0.76 \pm 0.06$	4.1	138
TPP-CG	1.2	$15.8 \pm 2.7$	$8.89 \pm 1.44$	$6.13 \pm 1.05$	7.6	258
THP-CG	0.7	$24.1 \pm 4.6$	$8.06 \pm 1.56$	$8.47 \pm 1.63$	14.1	478
TOP-CG	1.1	$19.8 \pm 3.2$	$1.26 \pm 0.24$	$1.09 \pm 0.18$	5.7	194
TDP-CG	1.5	$13.2 \pm 2.4$	$1.34 \pm 0.15$	$0.77 \pm 0.15$	4.7	159
TLP-CG	1.5	$14.7 \pm 1.1$	$1.02 \pm 0.08$	$0.65 \pm 0.04$	2.7	92

$L_T$ : lag time,  $D$ : diffusion coefficient,  $K_m$ : partition coefficient, between skin and IPM,  $P_m$ : permeability coefficient,  $ER_{IPM}$ : enhancement ratio compared to CG·Na in IPM suspension,  $ER_{\text{water}}$ : enhancement ratio compared to CG·Na in aqueous solution.

\* Each value represents mean  $\pm$  S.D. of five experiments. Data in  $D$ ,  $K_m$ , and  $P_m$  were examined by statistical test using Kruskal-Wallis method.

1で示されるように  $n \leq 6$  では対カチオン TAP のアルキル側鎖の増長によって TAP-CG の脂溶性 ( $S_{IPM}$ ) が増加して皮膚親和性が高まるために、イオン対化合物 TAP-CG の皮膚透過性が上昇したと考えられる。一方, Fig. 3に見られるように, TAP アルキル側鎖の炭素数が 8 以上で  $dQ_0/dt$  が減少するのは, 1) 主として, IPM 懸濁液中で TAP-CG がエネルギー的に安定に存在しているため皮膚への分配性が低下, 2) TAP-CG の脂溶性が増大しすぎて逆に皮膚透過性が激減, 3) TAP-CG 分子量の増加に伴って TAP-CG の皮膚拡散能が低下したためと考えられる。

## 結 論

クロモグリク酸の経皮吸収を可能にするには, 生理作用を示す濃度まで CG を皮膚透過させることが必要であり, 本研究では, 対イオンに副作用の少ないトコフェロールニコチネートを用い, 脂溶性を変化させたイオン対化合物 TAP-CG を調製した。TAP-CG は CG の皮膚透過性を高め, 特に, TAP アルキル側鎖炭素数  $n=6$  の THP-CG は, CG · Na の IPM 懸濁液の約 14 倍, そして CG · Na 水溶液の約 480 倍の皮膚透過速度を示すことから, TAP-CG 脂溶性イオン対化合物が CG の経皮吸収に有効であることが認められた。さらに, TAP-CG に関しては, ただ対イオンのアルキル側鎖を増加させ脂溶性を増加してもその高い脂溶性のため, 若しくは分子量増加による TAP-CG の拡散能の減少のために結果的に皮膚透過速度を減少させることが明らかになった。TAP-CG の皮膚内移行性及び

吸収メカニズムについては *in vivo* 経皮吸収において更なる検討が必要であるが, イオン対化合物による経皮吸収促進には最適なイオン対を選択して適度な脂溶性を付加すれば, CG のようなイオン性薬物の経皮吸収を改善する手段として有用であると結論づけられる。

## REFERENCES

- 1) Shapiro G. G., Konigk P., *Pharmacotherapy*, **5**, 156–170 (1985).
- 2) Hogben C. A. M., Tocco D. J., Brodid B. B., Schanker L. S., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **125**, 275–282 (1959).
- 3) Moss G. F., Jones K. M., Ritchie J. T., Cox J. F. G., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **17**, 691–698 (1970).
- 4) Mori T., Nishimura K., Tamaki S., Nakamura S., Tsuda H., Kakeya N., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 338–344 (1988).
- 5) Yoshimi A., Hashizume H., Kitagawa M., Nishimura K., Kakeya N., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **15**, 681–686 (1992).
- 6) L-Bay A., Leipold H., Sarubbi D., Variano B., Rivera T., Baughman R. A., *Pharm. Res.*, **13**, 222–226 (1996).
- 7) Boder N., Zupan J., Selk S., *Int. J. Pharm.*, **7**, 63–75 (1980).
- 8) Li L. C., Vu N. T., Allen L. V., *J. Pharm. Pharmacol.*, **44**, 444–446 (1994).
- 9) Gupta S. K., Bolton S., Kumar S., Behl C. R., Malick A. W., *J. Control. Release*, **31**, 229–236 (1994).
- 10) Wilson C. G., Davis S. S., Olejnik O., Tom-

- linson E., *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**, 749–753 (1982).
- 11) Schurgers N., De Blaey C. Z., Tomlinson E., *J. Pharm. Pharmacol.*, **36**, 45 (1984).
- 12) Barker N., Hadgraft J., *Int. J. Pharm.*, **8**, 193–202 (1981).
- 13) Tomlinson E., Davis S. S., *J. Colloid Interface Sci.*, **74**, 349–359 (1980).
- 14) Tomlinson E., Van Dooremalen J. A. M., Van Rooij H. H., Wynne H. J. A., *Int. J. Pharm.*, **12**, 87–96 (1982).
- 15) Liu P., Kurihara-Bergstrom T., Good W. R., Clarke F. H., Gonnella N., *Pharm. Res.*, **9**, 1035–1042 (1992).
- 16) Liu P., Nightingale A. S., Kurihara-Bergstrom T., *Int. J. Pharm.*, **90**, 171–176 (1993).
- 17) Liu P., Bergstrom T. K., *J. Pharm. Sci.*, **85**, 320–325 (1996).
- 18) Okamoto Y., Sawai N., Aki H., Yamamoto M., *Labelled Cpd. Radiopharm.*, **43**, 395–401 (2000).
- 19) Yamana T., Tsuji A., Miyamoto E., Kubo O., *J. Pharm. Sci.*, **66**, 747–749 (1977).
- 20) Gummer C. L., Hinz R. S., Mainbach H. I., *Int. J. Pharm.*, **40**, 101–104 (1987).
- 21) Scheuplein R. J., *J. Invest. Dermatol.*, **48**, 79–88 (1967).
- 22) Higuchi T., *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **11**, 85–97 (1960).