

経皮吸収型製剤開発における 分子レベルでの証拠の必要性



星薬科大学 小幡誉子

薬物の経皮吸収とは

経皮吸収型製剤の定義

経皮吸収型製剤は、皮膚に適用したとき有効成分が皮膚を通して全身循環血流に送達すべく設計された製剤である。

第十五改正日本薬局方 製剤総則より

皮膚表面から皮下の血管内に直接薬物を送達



注射や飲み薬にかわる新しい薬物**全身**投与法

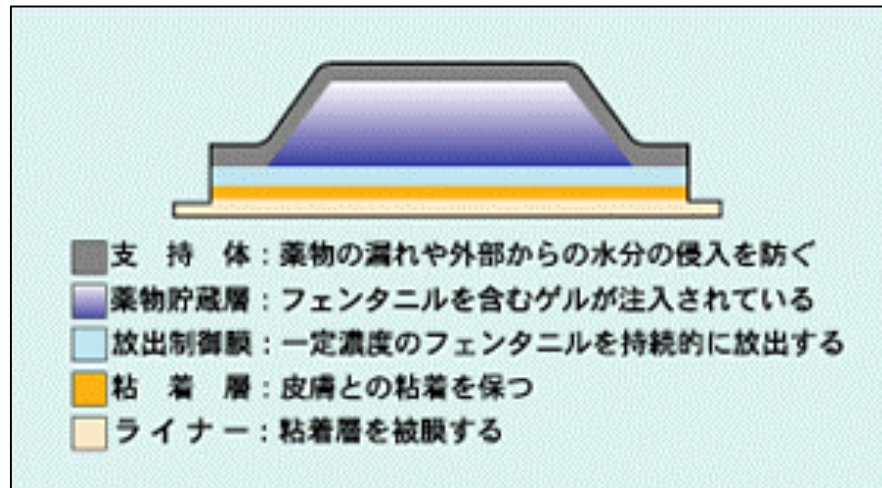
臨床の現場における関心の高い製剤

世界で市販されている代表的な 経皮吸収型製剤

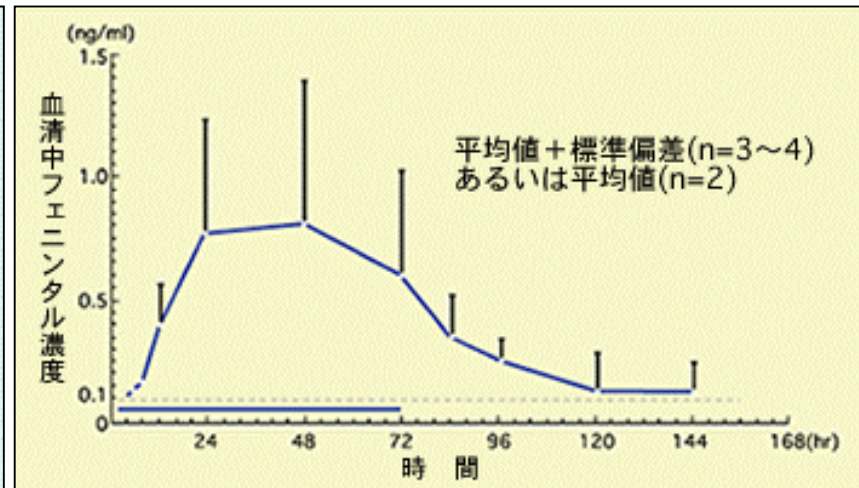
薬物	適応症	商品名
ニトログリセリン	狭心症	ニトロダームTTS
硝酸イソソルビド	狭心症	フランドルテープ
エストラジオール	更年期障害	エストラダームTTS
テストステロン	更年期障害	テストロダーム TTS
ニコチン	禁煙補助	ニコダームTTS
クロニジン	高血圧症	カタプレスTTS
スコポラミン	乗り物酔い	Transderm-Scop
フェンタニル	鎮痛	Duragesic
ツロブテロール	気管支喘息	ホクナリンテープ

市販されている経皮吸収型製剤

フェンタニルパッチの構造



フェンタニルパッチ2.5mg単回貼付中および剥離後の血中濃度の推移



経皮吸収型製剤の形状

- ★リザーバー型
- ★マトリックス型
- ★PSAテープ型

日本で開発中の経皮吸収型製剤

薬物	会社名	適 用
リバスチグミン	小野薬品とノバルティス(共同)	認知症
塩酸オキシブチニン	第一三共	頻尿, 尿失禁
	久光製薬	頻尿, 尿失禁
クエン酸フェンタニル	久光製薬	がん性疼痛
塩酸ロチゴチン	大塚製薬	パーキンソン病
メシル酸ベルゴリド	久光製薬	パーキンソン病

経皮吸収型製剤開発が 困難な理由

角層のバリア機能

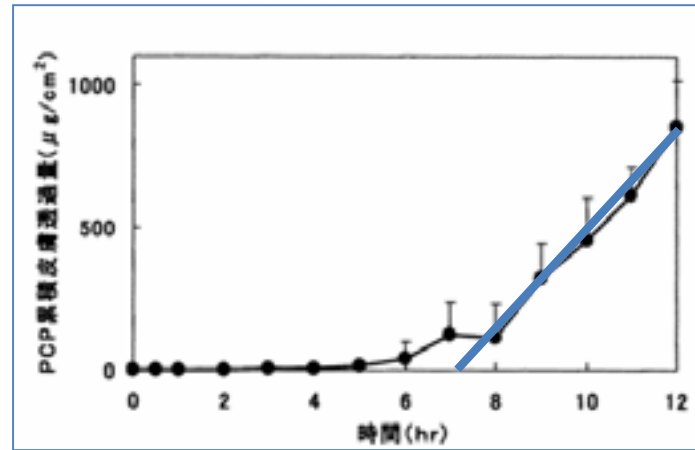
生体保護の砦

薬物投与部位

薬物皮膚透過実験の実際

Franz拡散セル
2-チャンバー拡散セル

Donorセル：調製した製剤
Receiverセル：PBS



Slope : ***J***

(WO/2009/139213) プロクロルペラジン含有外用医薬組成物

$$J = P \times \Delta C$$

J : Flux

P : Permeability coefficient

ΔC : Concentration of drug in donor phase

$$P = K \times D / L$$

K : Partition coefficient

D : Diffusion coefficient

L : Available path length

薬物の皮膚透過経路

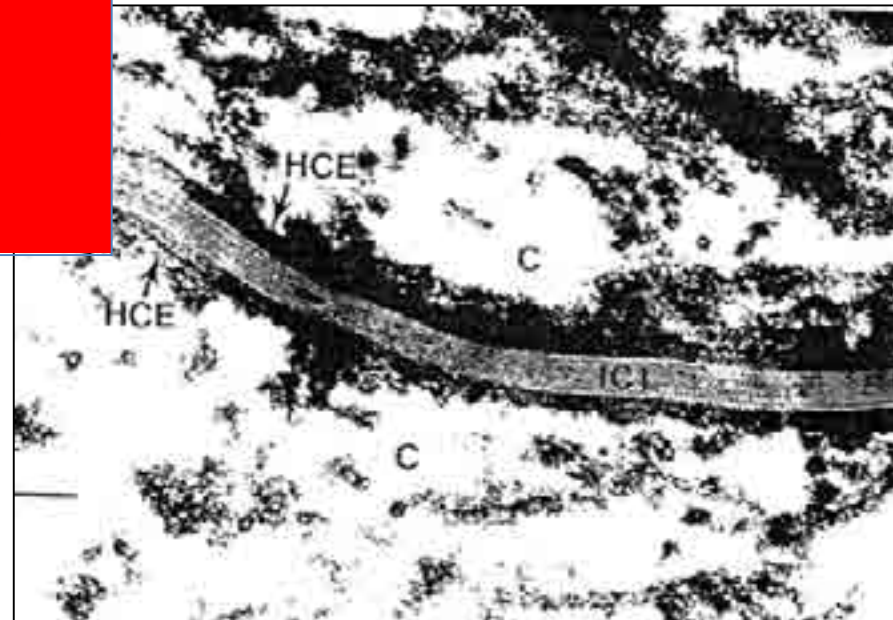
レンガ
(角層細胞)

モルタル
(細胞間脂質)

薬物の皮膚透過経路

- ★ 経細胞経路
- ★ 細胞間隙経路

薬物の皮膚透過の律速段階
= 角層の透過



P. W. Wertz, et al., *J. Invest. Derm.*, **89**, 419-425 (1987).

経皮吸収促進の戦略

$$J = P \times \Delta C$$

J : Flux

P : Permeability coefficient

ΔC : Concentration of drug in donor solution

$$P = K \times D / L$$

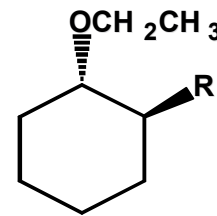
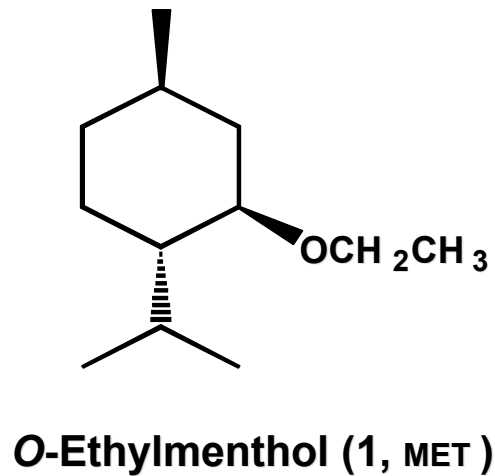
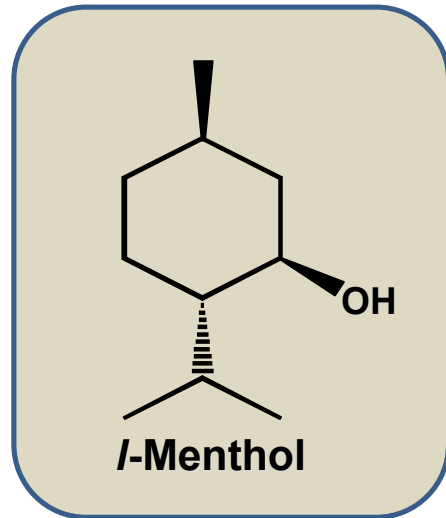
K : Partition coefficient

D : Diffusion coefficient

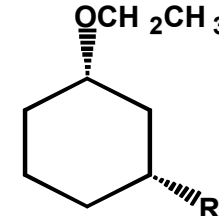
L : Available path length

分配 ↑ and/or 拡散 ↑

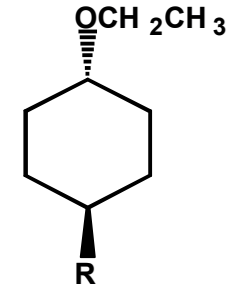
メントール関連化合物の構造式



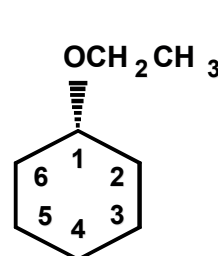
	R
2	CH ₃
3	CH ₂ CH ₃
4	CH ₂ CH ₂ CH ₃
5	CH(CH ₃) ₂
6	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃
7	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃



	R
8	CH ₃
9	CH ₂ CH ₃
10	CH ₂ CH ₂ CH ₃
11	CH(CH ₃) ₂
12	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃
13	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃



	R
14	CH ₃
15	CH ₂ CH ₃
16	CH ₂ CH ₂ CH ₃
17	CH(CH ₃) ₂
18	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃
19	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃

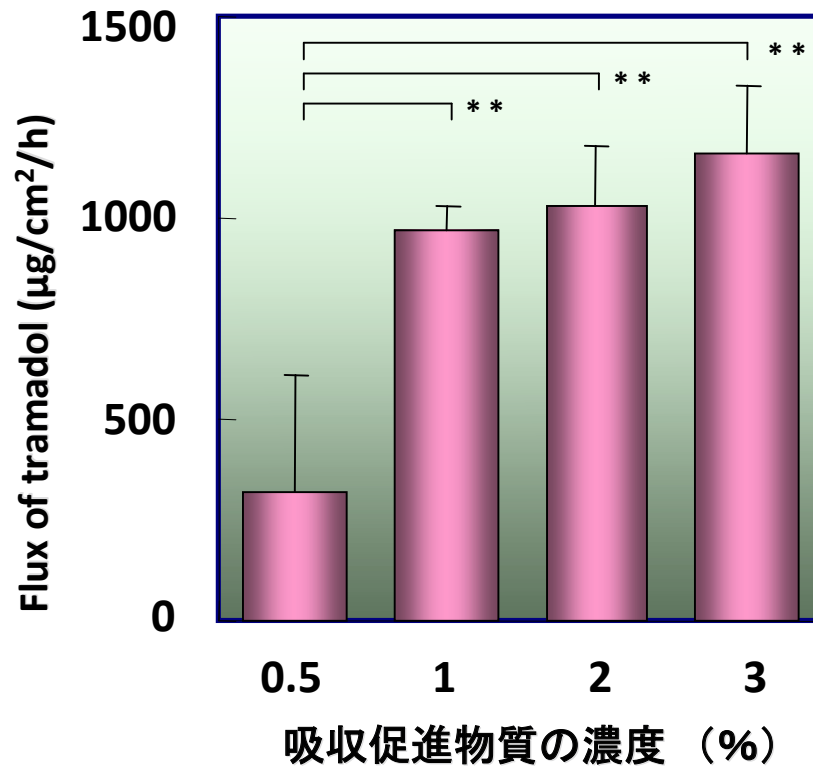


	di-CH ₃
20	2,2-di CH ₃
21	3,3-di CH ₃
22	4,4-di CH ₃
23	2,3-di CH ₃
24	2,4-di CH ₃
25	2,5-di CH ₃
26	2,6-di CH ₃
27	3,4-di CH ₃
28	3,5-di CH ₃

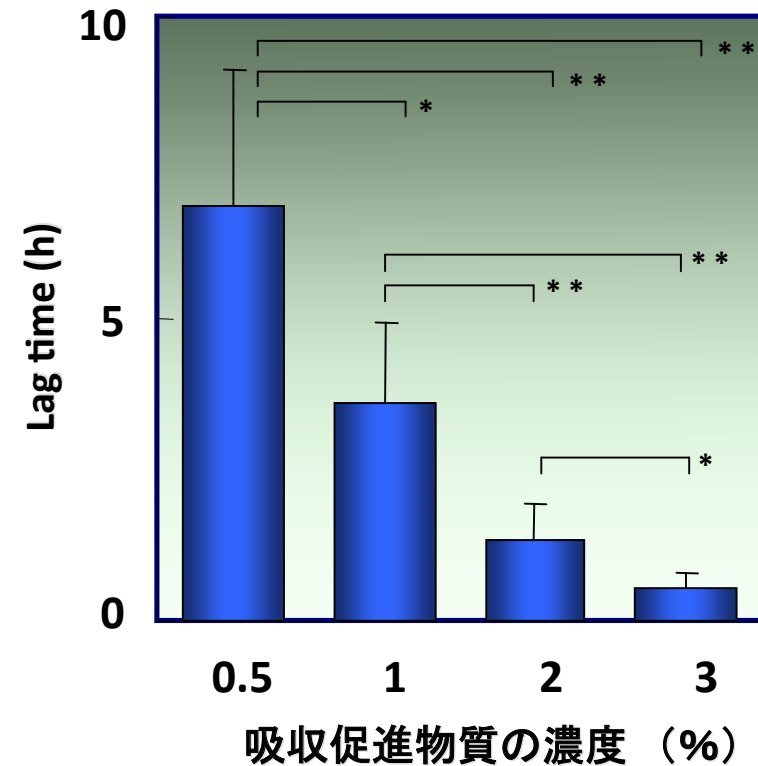
	Others
29	2-CH ₃ , 4-CH ₂ CH ₃
30	3-CH ₃ , 4-CH ₂ CH ₃
31	5-CH ₃ , 2-CH ₂ CH ₃
32	2-CH ₃ , 4-CH(CH ₃) ₂
33	2-CH ₃ , 5-CH(CH ₃) ₂
34	3-CH ₃ , 4-CH(CH ₃) ₂
35	3-CH ₃ , 5-CH(CH ₃) ₂

メントール関連化合物の効果

単位時間あたりに薬物が皮膚を透過する速度



吸収が開始されるまでの時間



Each column represents the mean \pm S.D. of five determinations.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

分配↑ / 拡散↑ の実際

分配↑ : 分配パラメータの増大
分配実験で実証可能

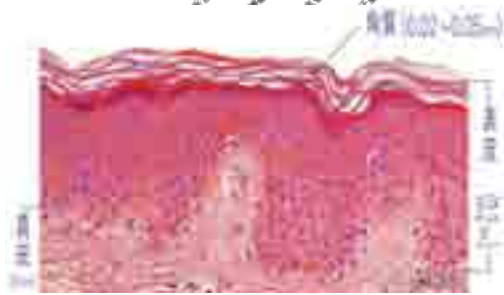
拡散↑ : 拡散パラメータの増大
実験で直接実証困難

拡散速度の増大 → 障害物の減少
拡散経路の拡大



角層微細構造の解析

角層微細構造の解析



試料

角層(動物・ヒト)
モデル脂質

着眼点

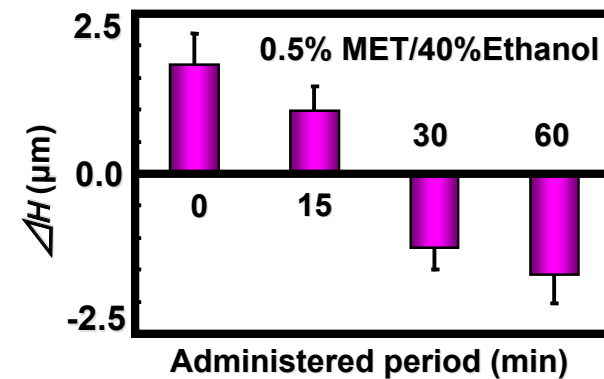
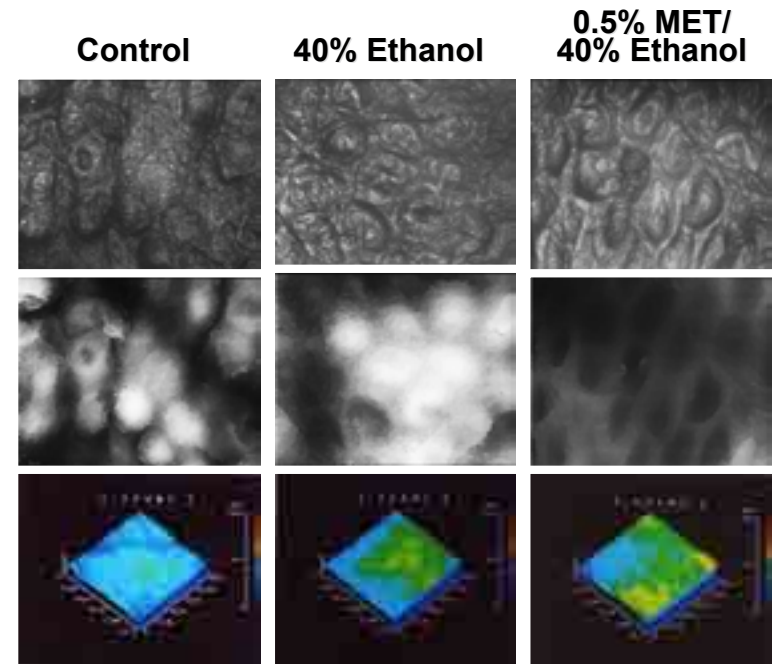
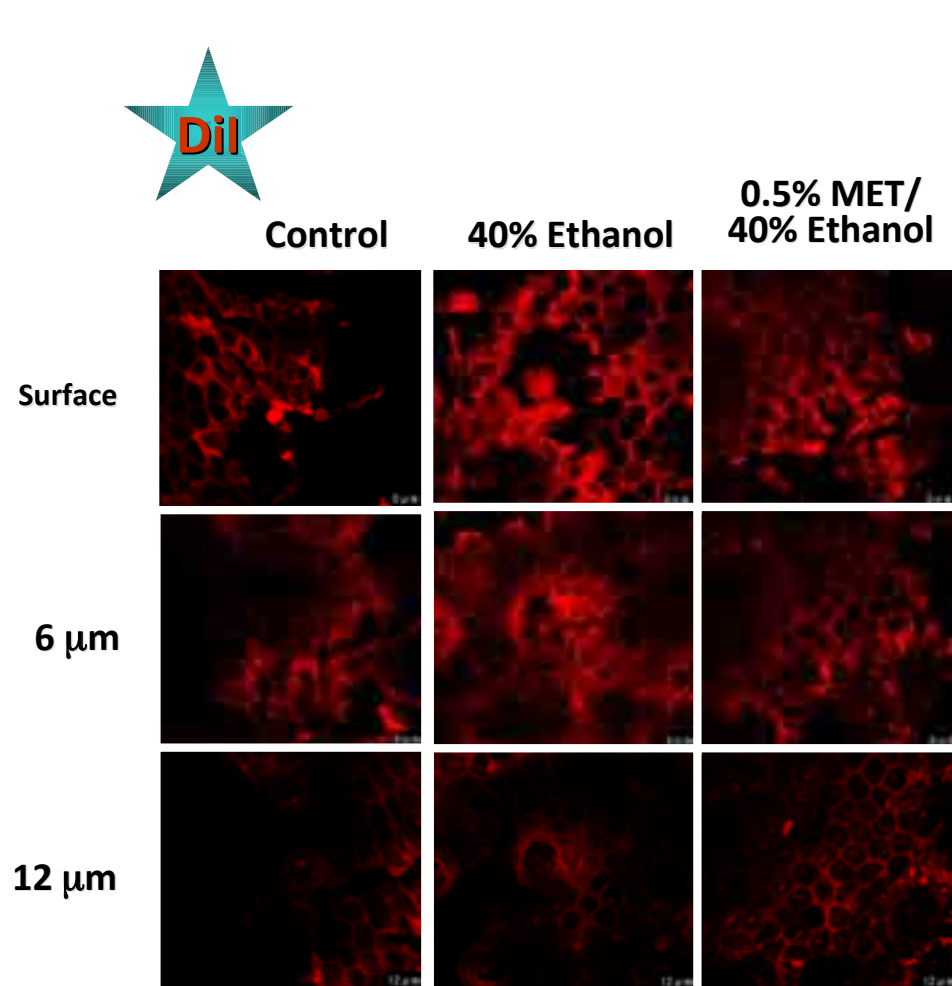
分子レベル
官能基レベル

実験手法

顕微鏡
熱分析
X線回折
赤外・ラマン分光
電子スピン共鳴
核磁気共鳴

目標 製剤成分の適用による変化を把握
⇒ 定量的評価法の確立

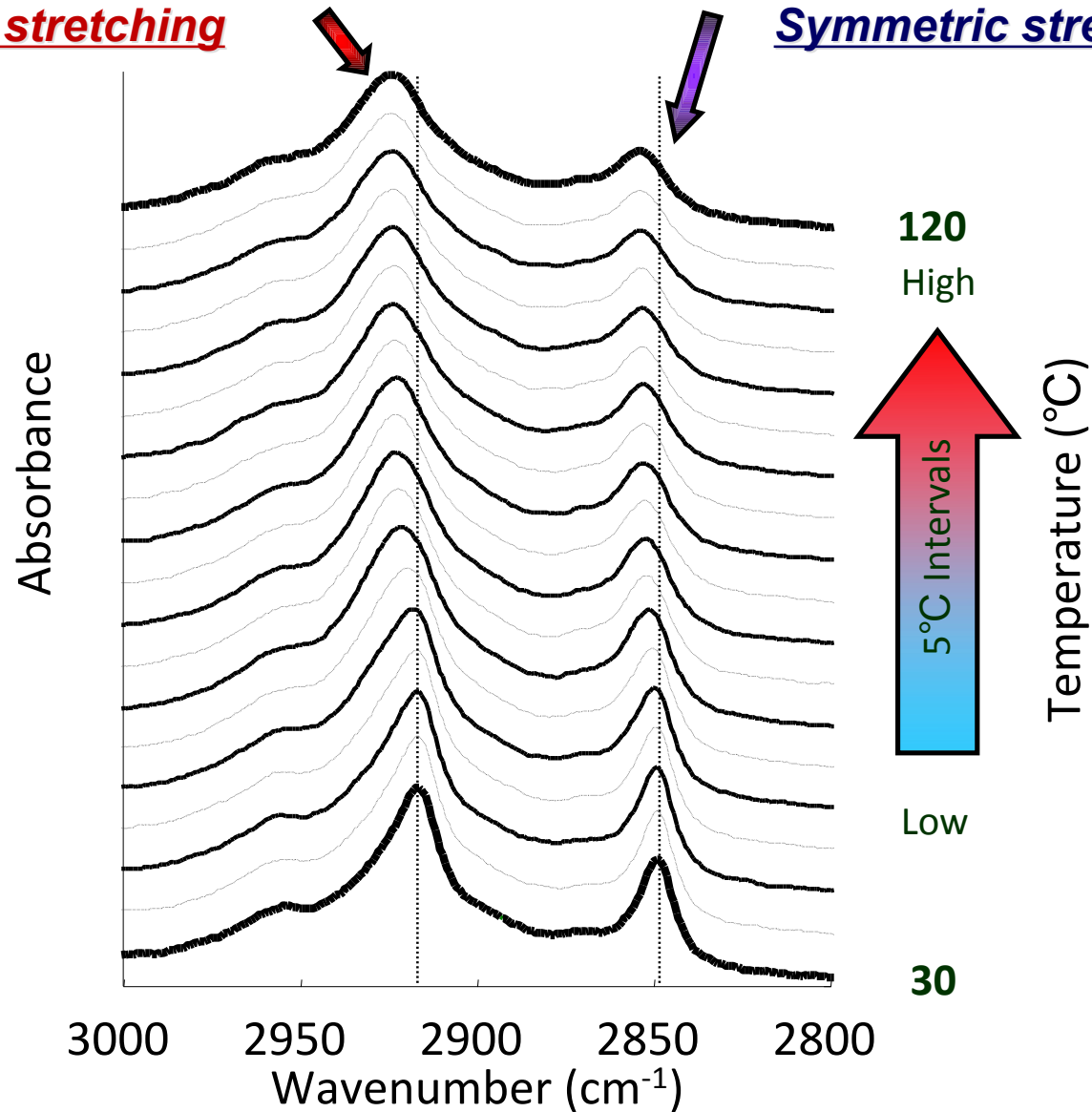
皮膚表面の顕微鏡画像



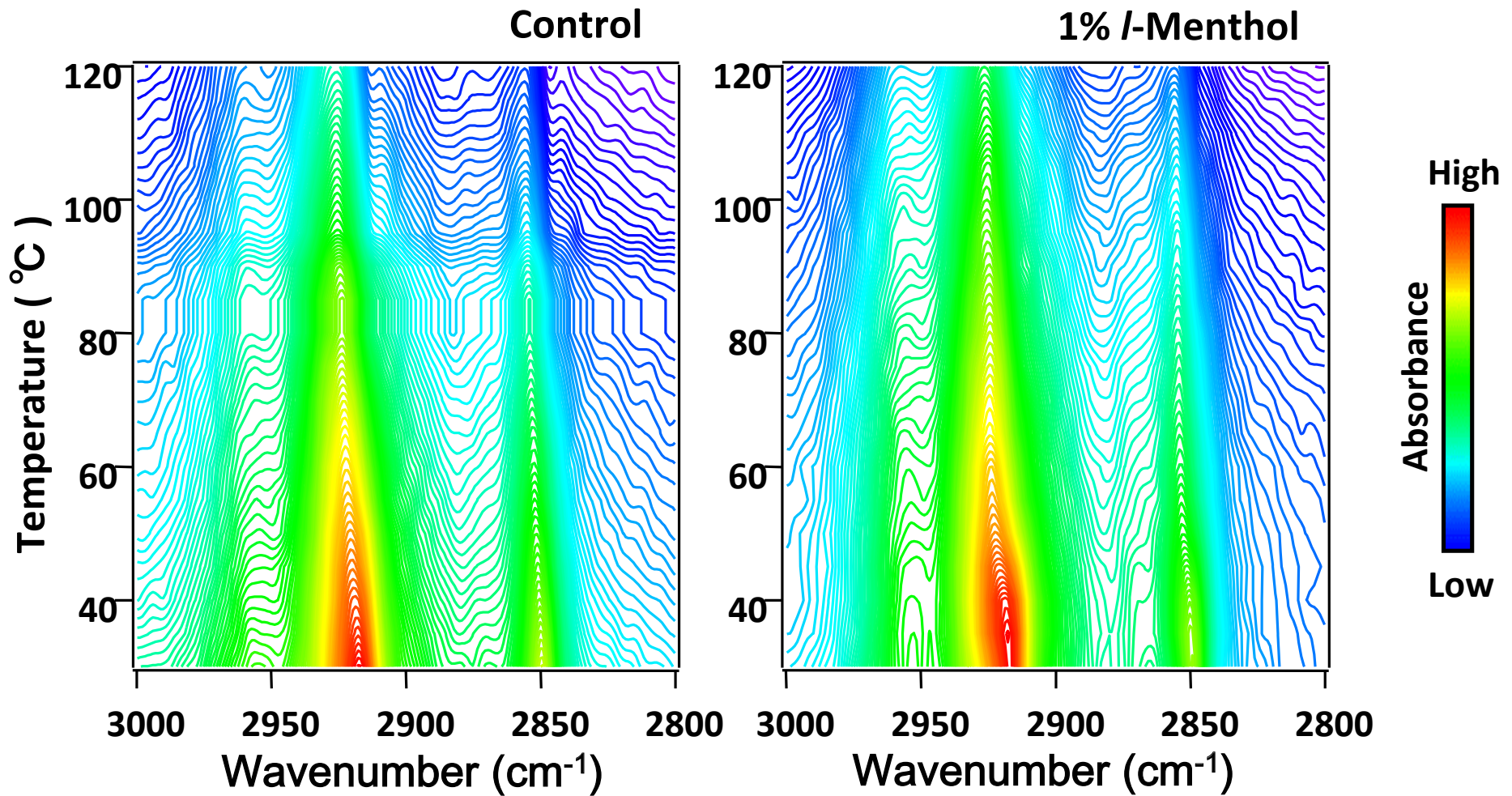
角層の赤外吸収スペクトル変化

Asymmetric stretching

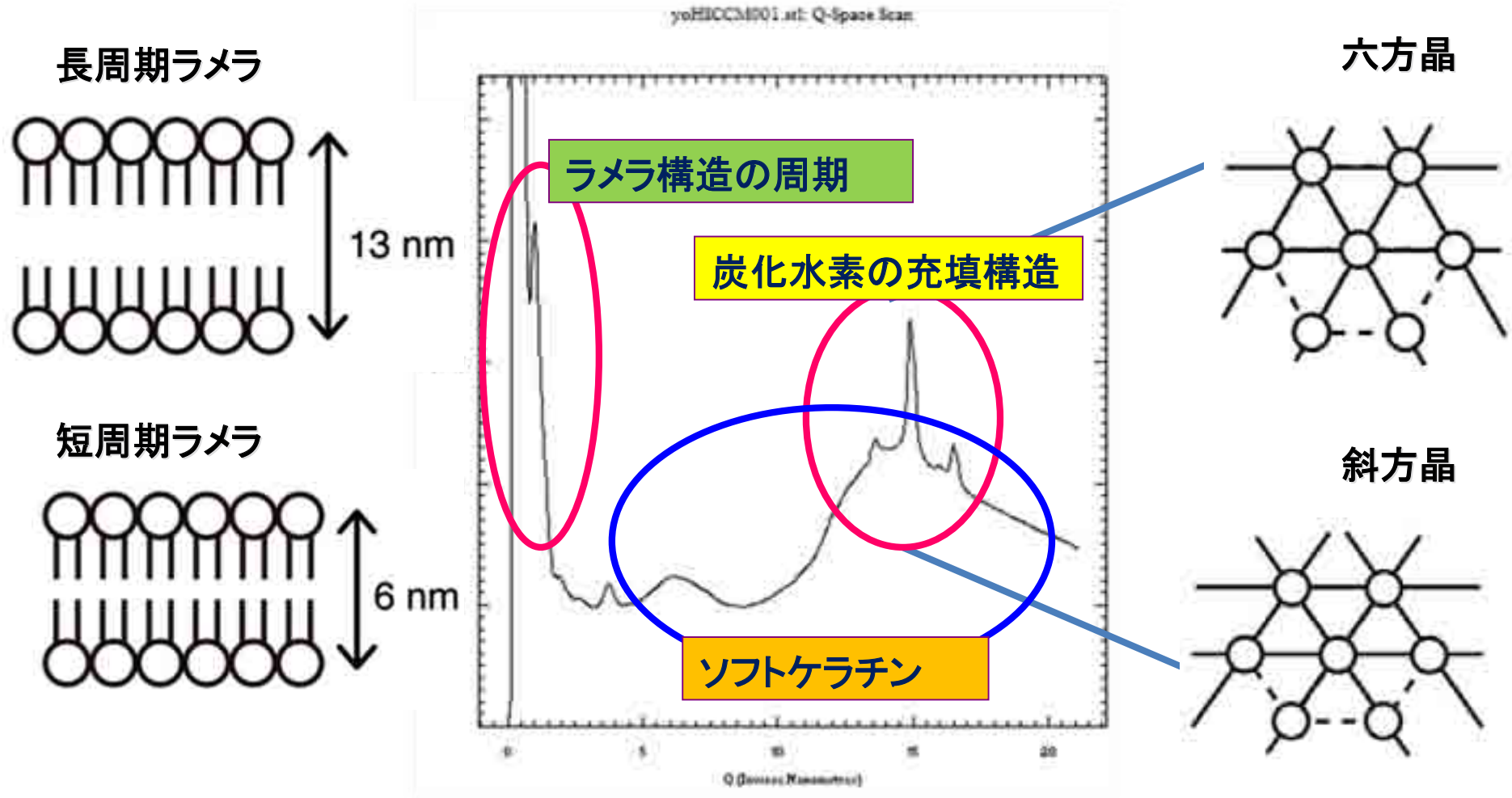
Symmetric stretching



赤外吸収スペクトルの温度変化



角層のX線回折プロファイル

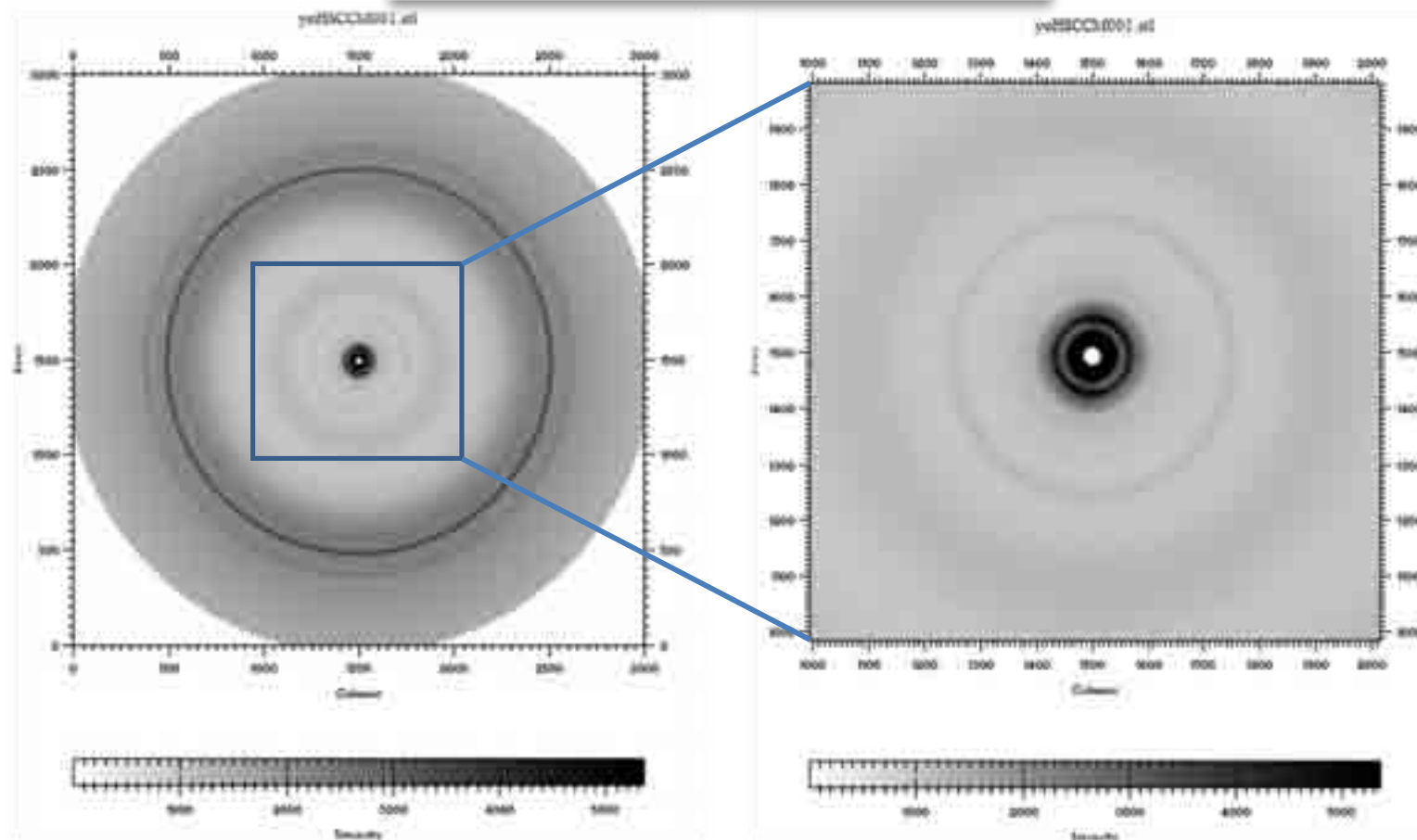


角層の小角・広角X線回折像

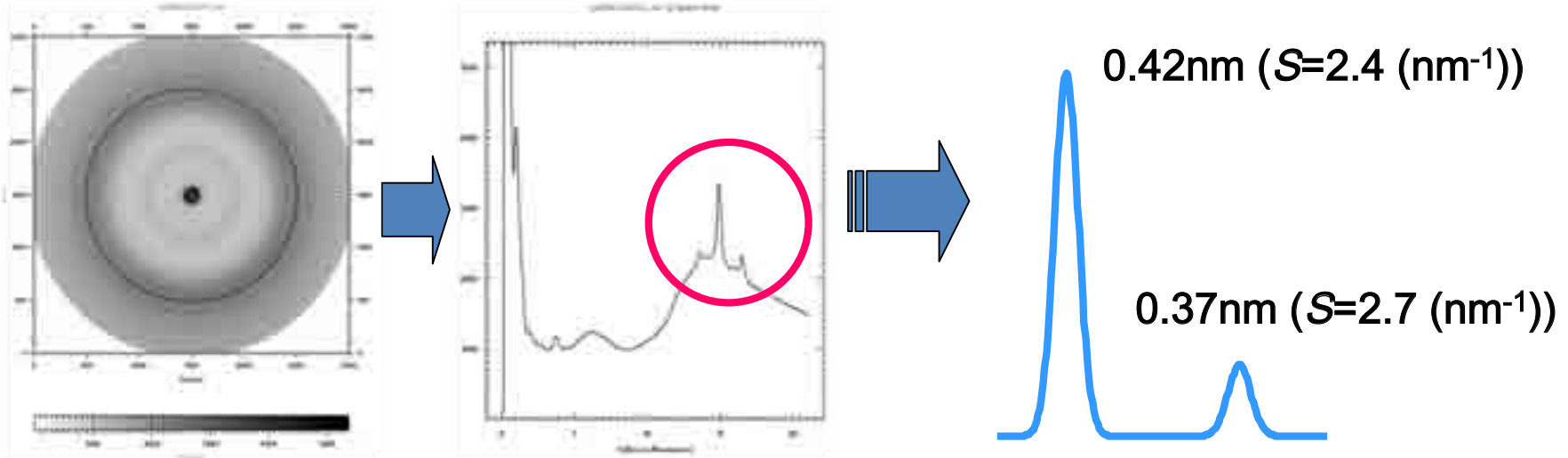
SPring-8 BL40B2

検出方法: Imaging Plate、露光30秒

試料: 角層およそ5mg

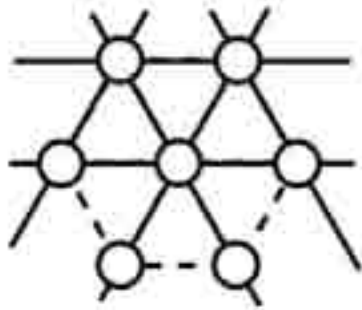


角層細胞間脂質の充填構造



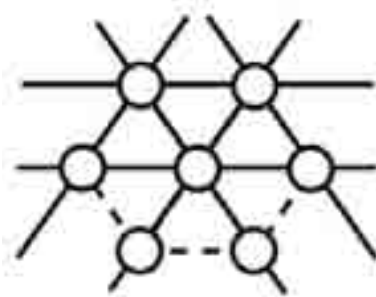
脂質の充填構造の種類

六方晶



0.42nm x 3

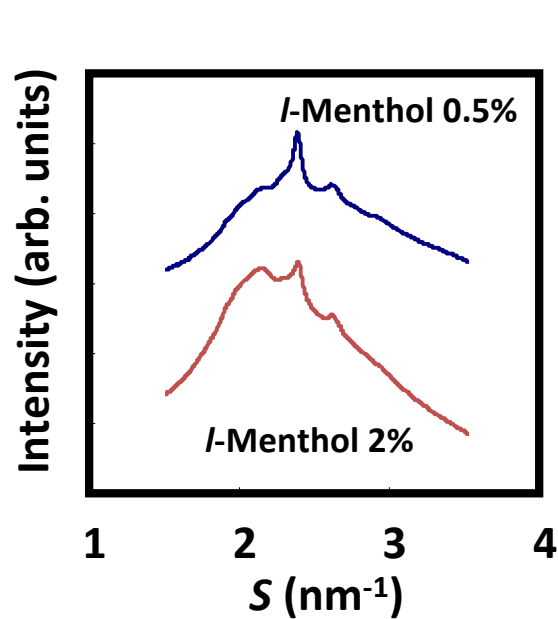
斜方晶



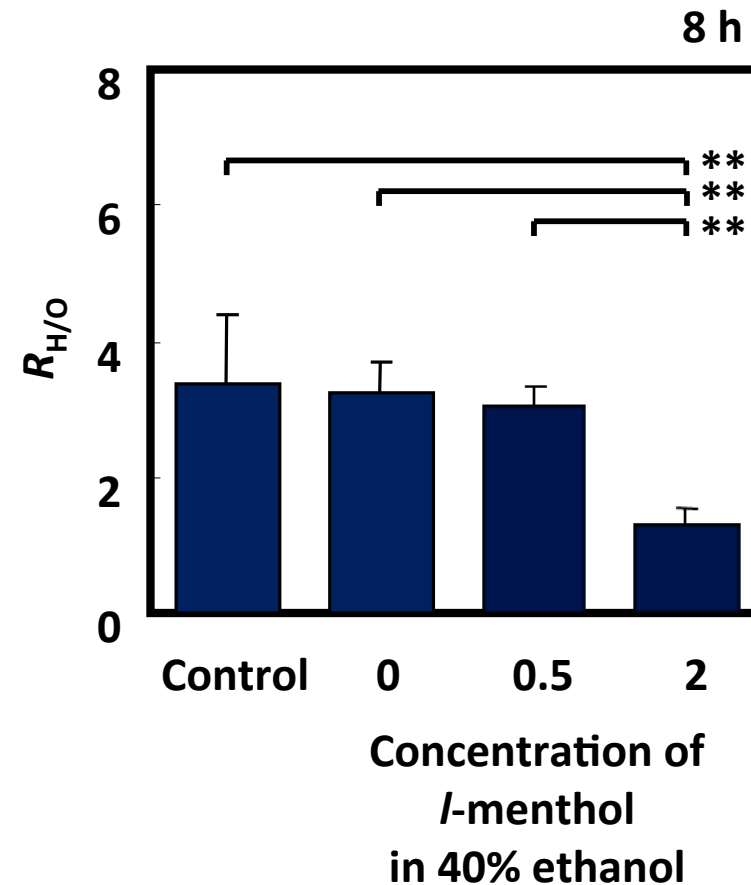
0.42nm x 2 0.37nm x 1

・六方晶と斜方晶が混在

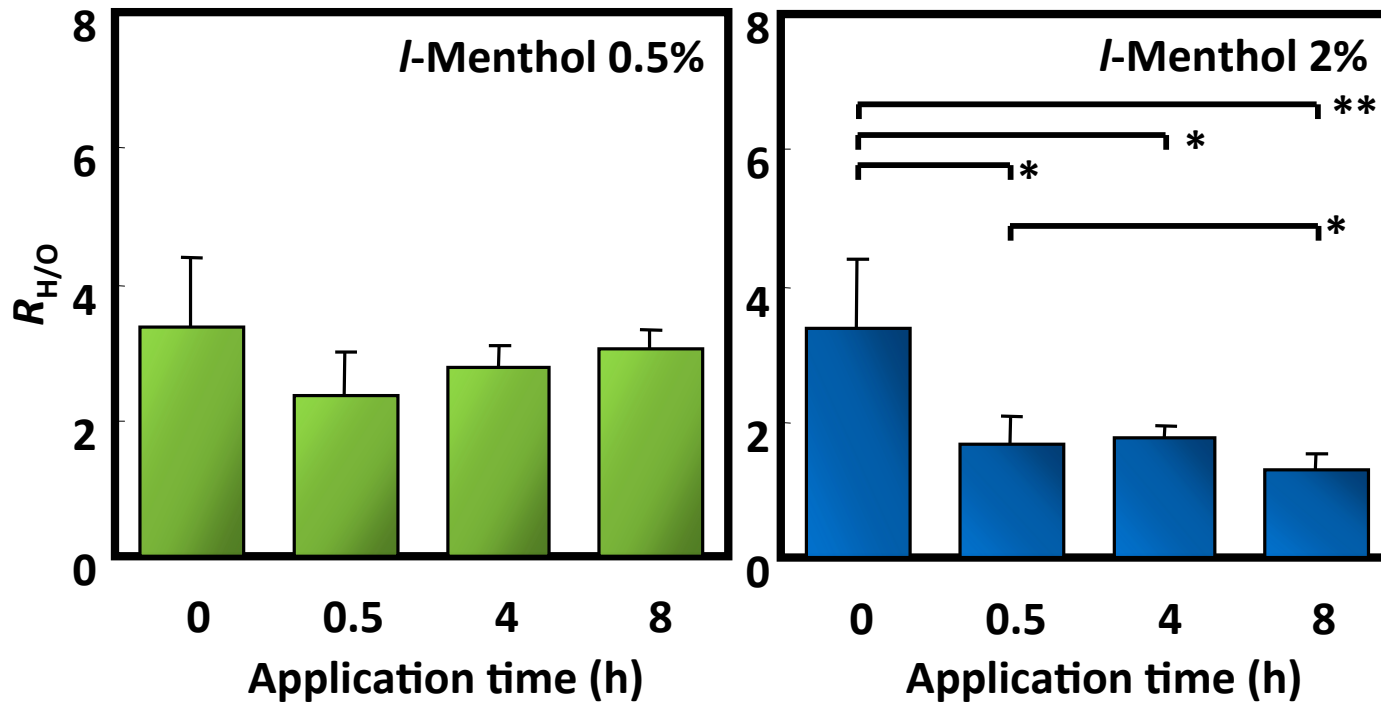
製剤成分の影響(1)



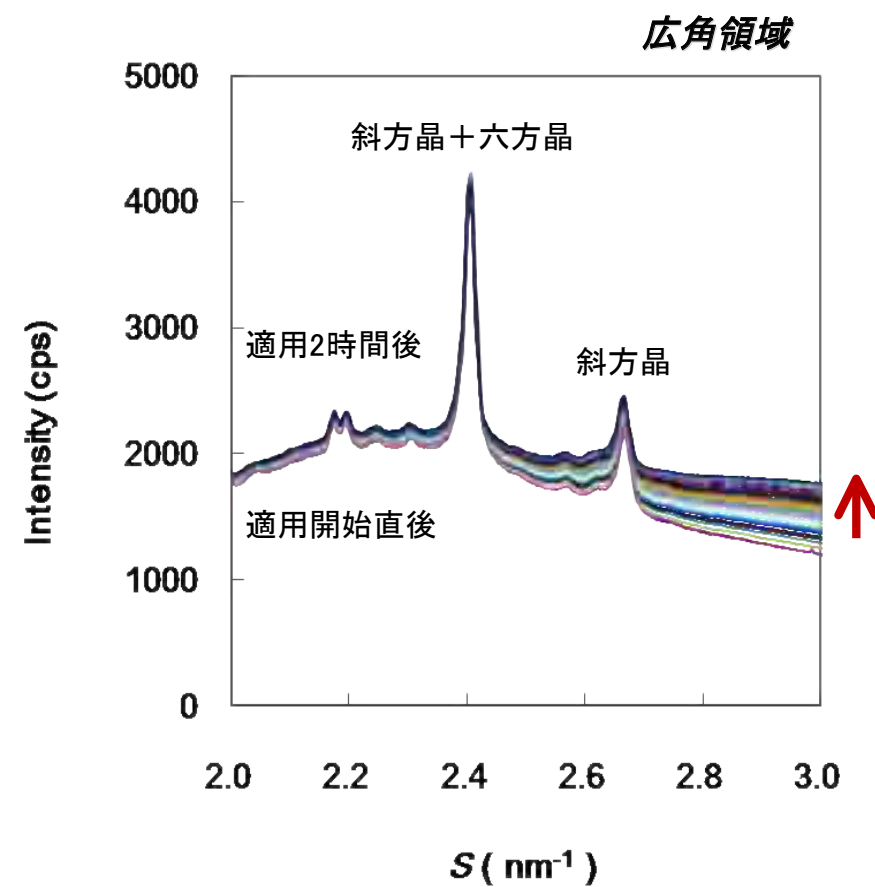
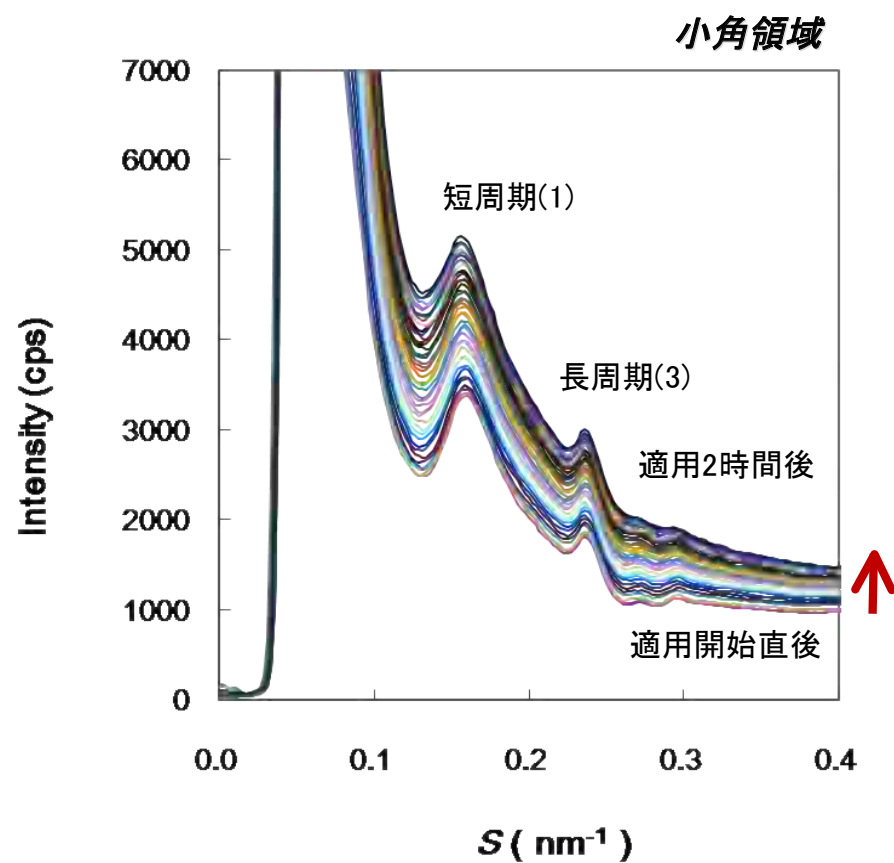
Hexagonal/orthorhombic
existing ratio

$$R_{H/O} = \frac{\text{Area of peak at } S=2.4 \text{ nm}^{-1}}{\text{Area of peak at } S=2.7 \text{ nm}^{-1}}$$


製剤成分の影響(2)

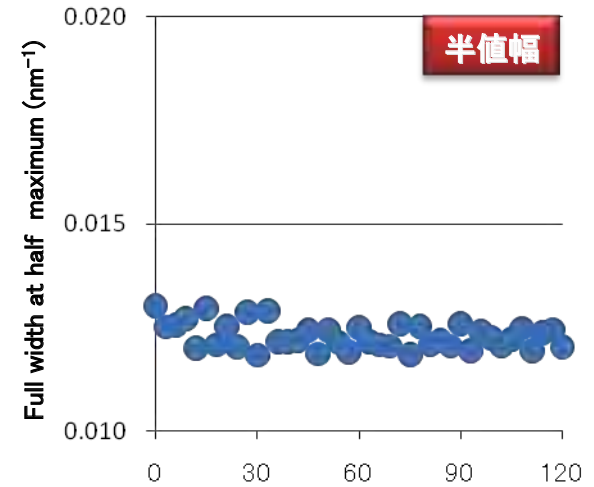
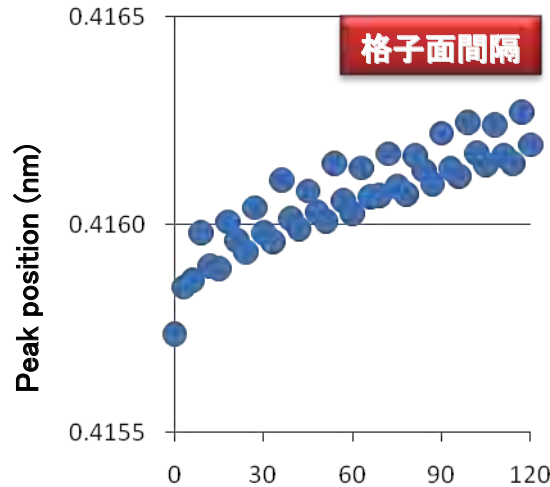
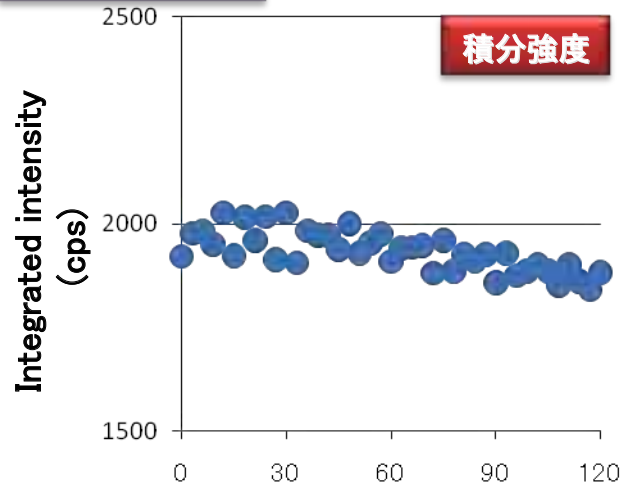


水による回折プロファイル変化

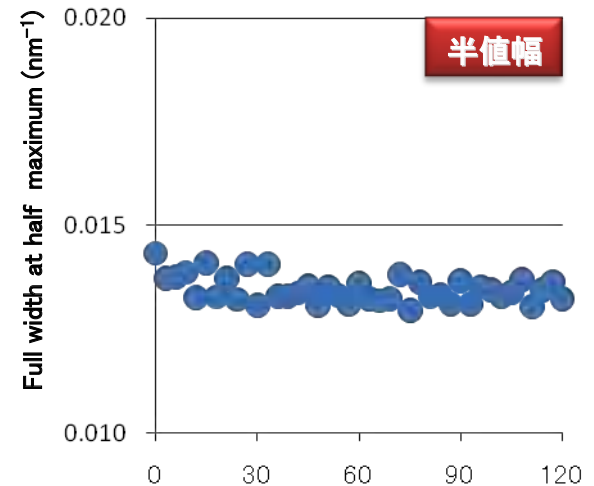
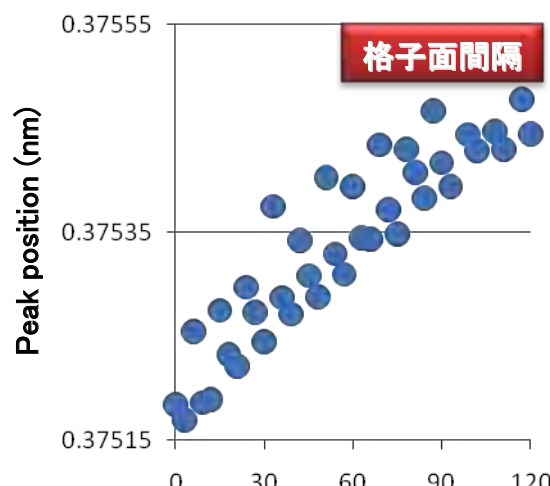
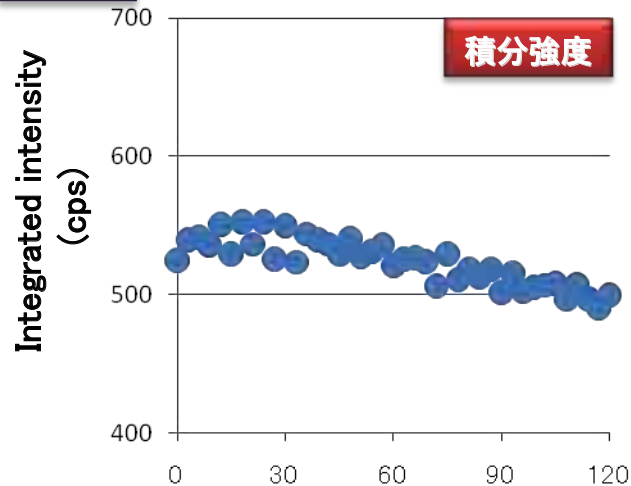


充填構造由来の回折ピーク解析

斜方晶+六方晶



斜方晶



Time (min)

Time (min)

Time (min)

X線回折プロファイル変化(1)

化合物名	広角領域	
	斜方晶 & 六方晶 (2.4 nm ⁻¹)	斜方晶(2.7 nm ⁻¹)
水	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行?	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行?
アルギニン塩酸塩 (10% 溶液)	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行?	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行?
グリセリン (50%溶液)	Intensity : 不変 Position : 不変	Intensity : 不変 Position : 不変
ラウリル硫酸ナトリウム (10%溶液)	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行?	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行?
ラウリン酸ナトリウム (10%溶液)	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行?	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行?
エタノール	Intensity : ↓ ↓ Position : 不変	Intensity : ↓ ↓ Position : 不変
ミリスチン酸イソプロピル	Intensity : 不変 Position : 不変	Intensity : 不変 Position : 不変
d-リモネン	Intensity : ↓ ↓ ↓ Position : 不変	Intensity : ↓ ↓ ↓ Position : 不変
dH-カンフル (5%エタノール溶液)	Intensity : ↓ ↓ Position : 不変	Intensity : ↓ ↓ Position : 不変

X線回折プロファイル変化(2)

化合物名	広角領域	
	斜方晶 & 六方晶 (2.4 nm ⁻¹)	斜方晶(2.7 nm ⁻¹)
水	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行
グリセリン (5%溶液)	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行
グリセリン (10%溶液)	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行
グリセリン (30%溶液)	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行
1,3-ブチレングリコール (5%溶液)	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行
1,3-ブチレングリコール (10%溶液)	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行
1,3-ブチレングリコール (30%溶液)	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行	Intensity : ↓ Position : 僅かに小角側へ移行

溶液セル実験のまとめ



ミリスチン酸イソプロピル
液晶化脂質に影響？

水
短周期ラメラの膨潤
充填構造の膨潤

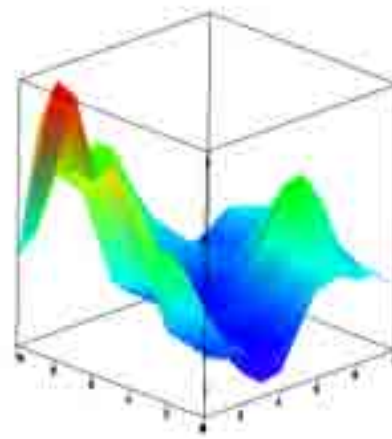
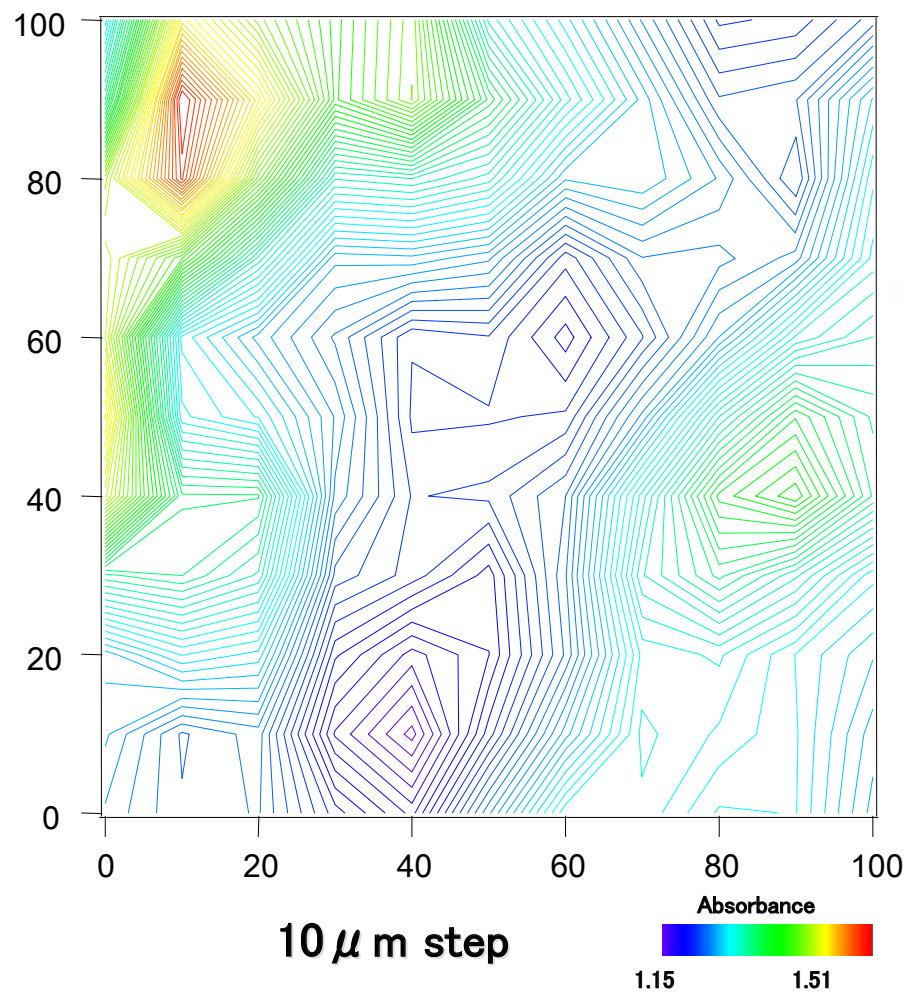
エタノール
細胞間脂質の液晶化
角層細胞への影響

保湿剤溶液
水分蒸散抑制

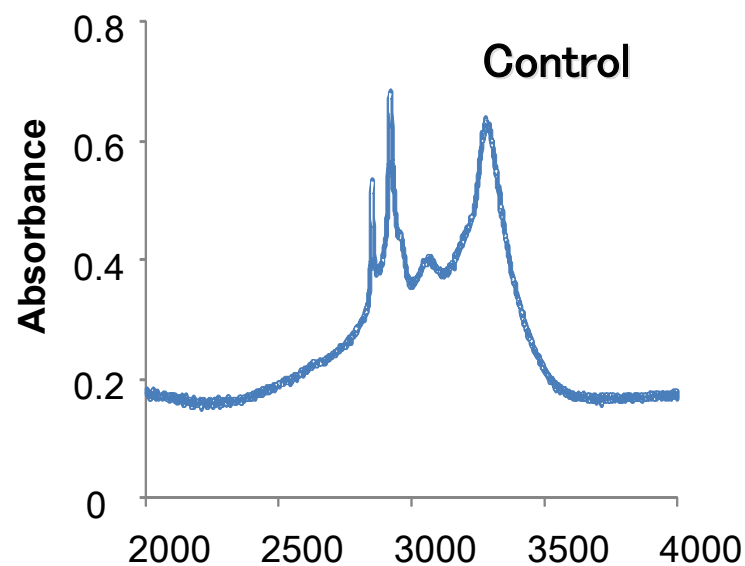
αリモネン
細胞間脂質の液晶化

界面活性剤溶液
細胞間脂質へは無作用

CH₂対称伸縮振動吸収強度分布



SPring-8 BL43IR
検出方法: InSb、露光3分
試料: ヒト角層



角層微細構造研究の意義



Patient oriented から Human oriented へ