

SPring-8ワークショップ「ヘルスケア」  
(第3回SPring-8ヘルスケア研究会)  
2007/07/19

# 皮膚角層の小角・広角×線回折 による経皮吸収機構の解析

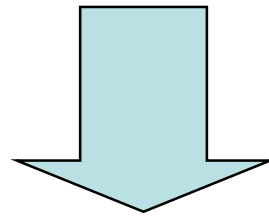
星薬科大学  
小幡誉子

# CONTENTS

1. はじめに  
～経皮吸収型製剤と経皮薬物送達に関する研究～
2. 放射光X線回折による角層細胞間脂質測定の実際
3. 経皮吸収型製剤成分適用による角層細胞間脂質構造の変化
4. 今後の展望

## 薬物投与部位としての皮膚の役割

局所疾患（打ち身、捻挫）の治療



全身作用を目的とした製剤適用部位  
（注射薬、飲み薬に代わる方法）

経皮吸収型製剤

# 第15改正日本薬局方 製剤総則

(2006年4月1日施行)

## 10.経皮吸収型製剤

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。

## 19.貼付剤

貼付剤は、通例、布又はプラスチックフィルムなどに有効成分と基剤又は添加剤からなる混合物を延ばし又は封入し、皮膚表面の患部へ、又は、皮膚を通して局所患部へ有効成分を到達させるために皮膚に粘着させて用いる局所作用型外用剤である。

## 23.軟膏剤

軟膏剤は、通例、適当なちよう度の全体を均質な半固形状に製した、皮膚に塗布する外用剤である。

## 24.パップ剤

パップ剤は、通例、医薬品と水を含む混合物を泥状に製するか、又は布上に展延成型して製した外用剤である。

## 26.リニメント剤

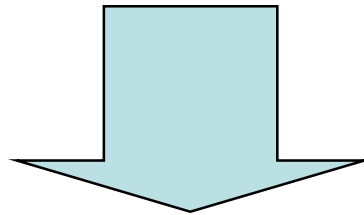
リニメント剤は、通例、液状又は泥状に製した、皮膚に刷り込んで用いる外用剤である。

## 29.ローション剤

ローション剤は、通例、医薬品を水性の液中に溶解又は乳化若しくは微細に分散し均質に製した、皮膚に塗布する液状の外用剤である。

## 経皮吸収型製剤の長所

肝初回通過効果回避  
消化管への副作用軽減  
血中濃度の長時間維持  
投与中断が容易



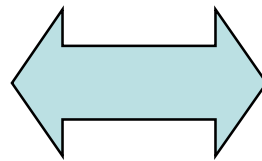
短所：吸収量が少ない  
吸収に長時間を要する

## 角層障壁能の二面性

角層細胞間脂質の規則正しい配列 ⇒ 物質透過性を支配  
(ラメラ構造)

恒常性の維持

物質透過性



薬物の投与部位

物質透過性

このジレンマにどのように対処するか？

# 薬物の経皮吸収促進法

## 物理的促進法

⇒ 特殊な装置が必要、大変？

- ・ イオントフォレシス

(微弱電流の流れを利用する)

- ・ エレクトロポレーション

(一時的に強い電流を流して皮膚に孔をあける すぐ閉じる)

- ・ ソノフォレシス

(超音波で亀裂を生じさせる)

## 化学的促進法

- ・ プロドラッグ

(薬の性質をかえる)

⇒ 薬ごとに設計が必要、大変？

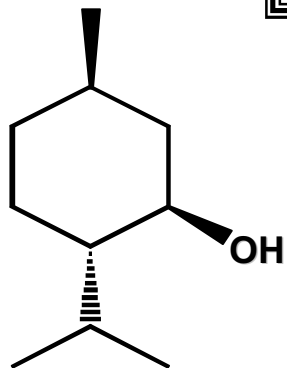
- ・ 吸収促進剤

(吸収を増大させる物質を併用する 製剤成分として添加)

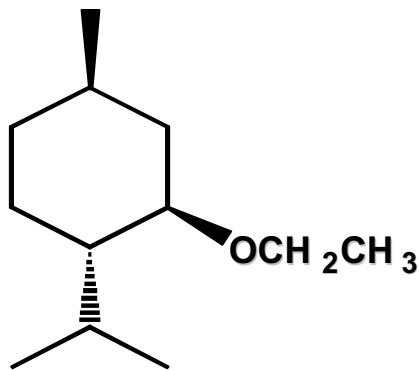
⇒ いろいろな薬に応用可能、  
低コスト



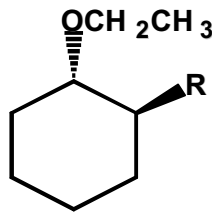
# メントール及び誘導体



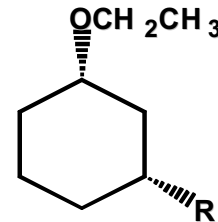
**(-)-Menthol**



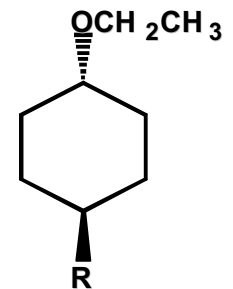
**O-Ethylmenthol (1, MET)**



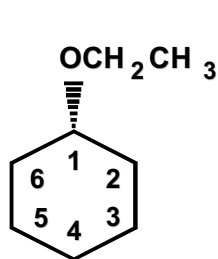
	R
2	CH <sub>3</sub>
3	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
5	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
6	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
7	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>



	R
8	CH <sub>3</sub>
9	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
10	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
11	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
12	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
13	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>



	R
14	CH <sub>3</sub>
15	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
16	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
17	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
18	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
19	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>

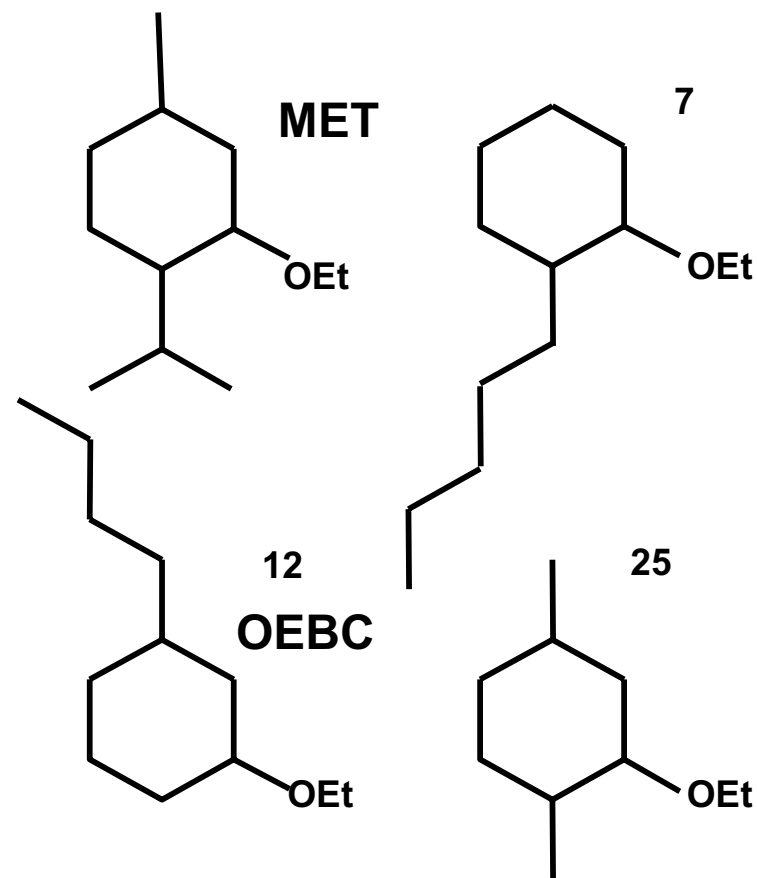
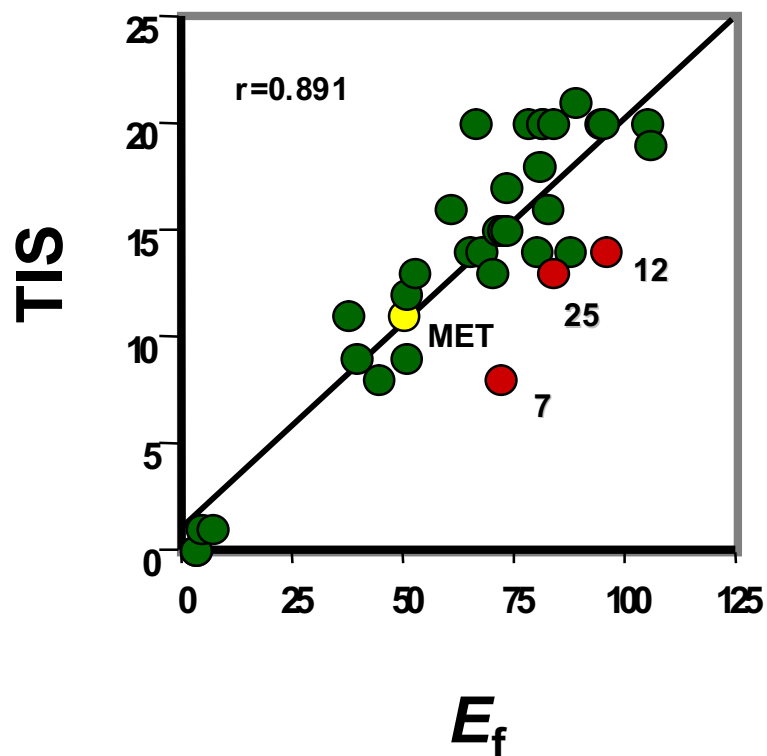


	di-CH <sub>3</sub>
20	2,2-di CH <sub>3</sub>
21	3,3-di CH <sub>3</sub>
22	4,4-di CH <sub>3</sub>
23	2,3-di CH <sub>3</sub>
24	2,4-di CH <sub>3</sub>
25	2,5-di CH <sub>3</sub>
26	2,6-di CH <sub>3</sub>
27	3,4-di CH <sub>3</sub>
28	3,5-di CH <sub>3</sub>

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



# メントール関連化合物の経皮吸収促進効果と皮膚刺激性の関連

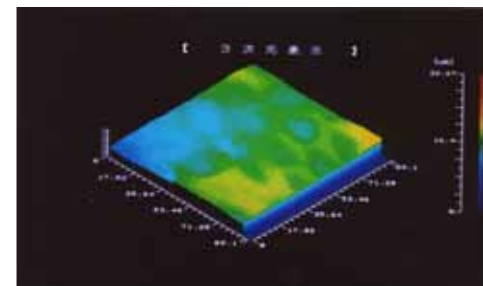
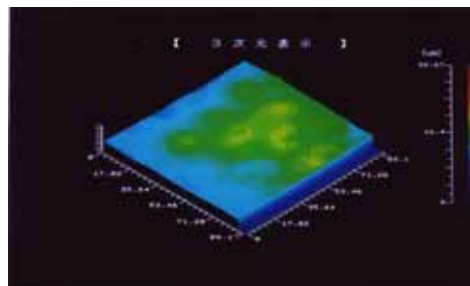
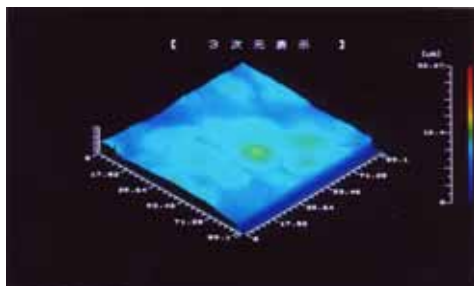
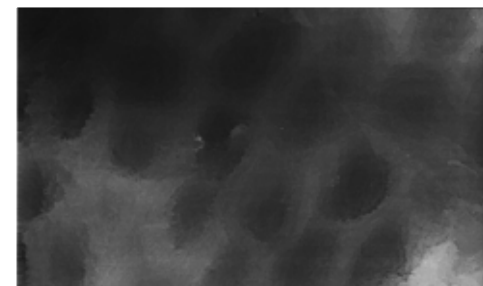
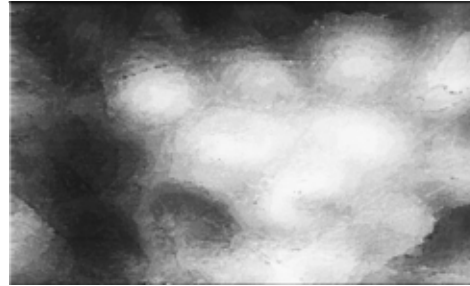
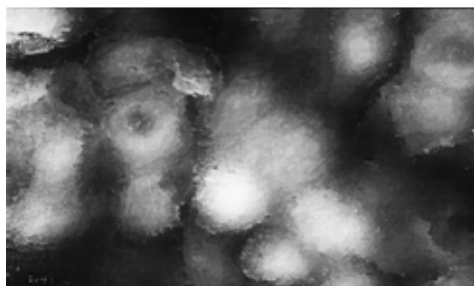
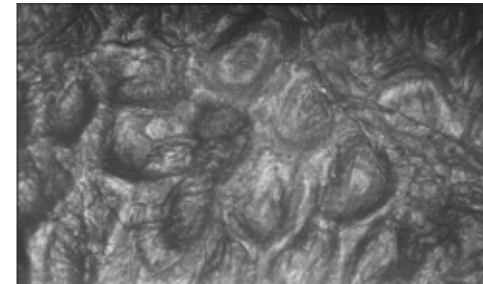
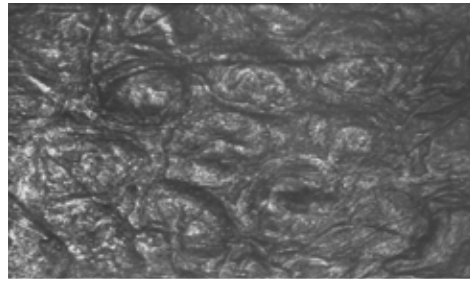
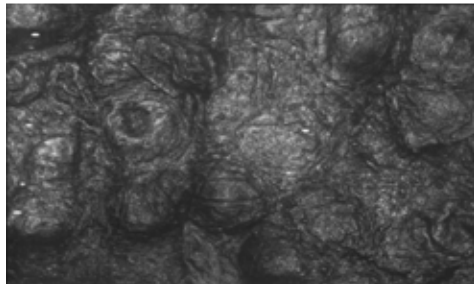


# メントール関連化合物適用による皮膚表面の 形態変化（１）

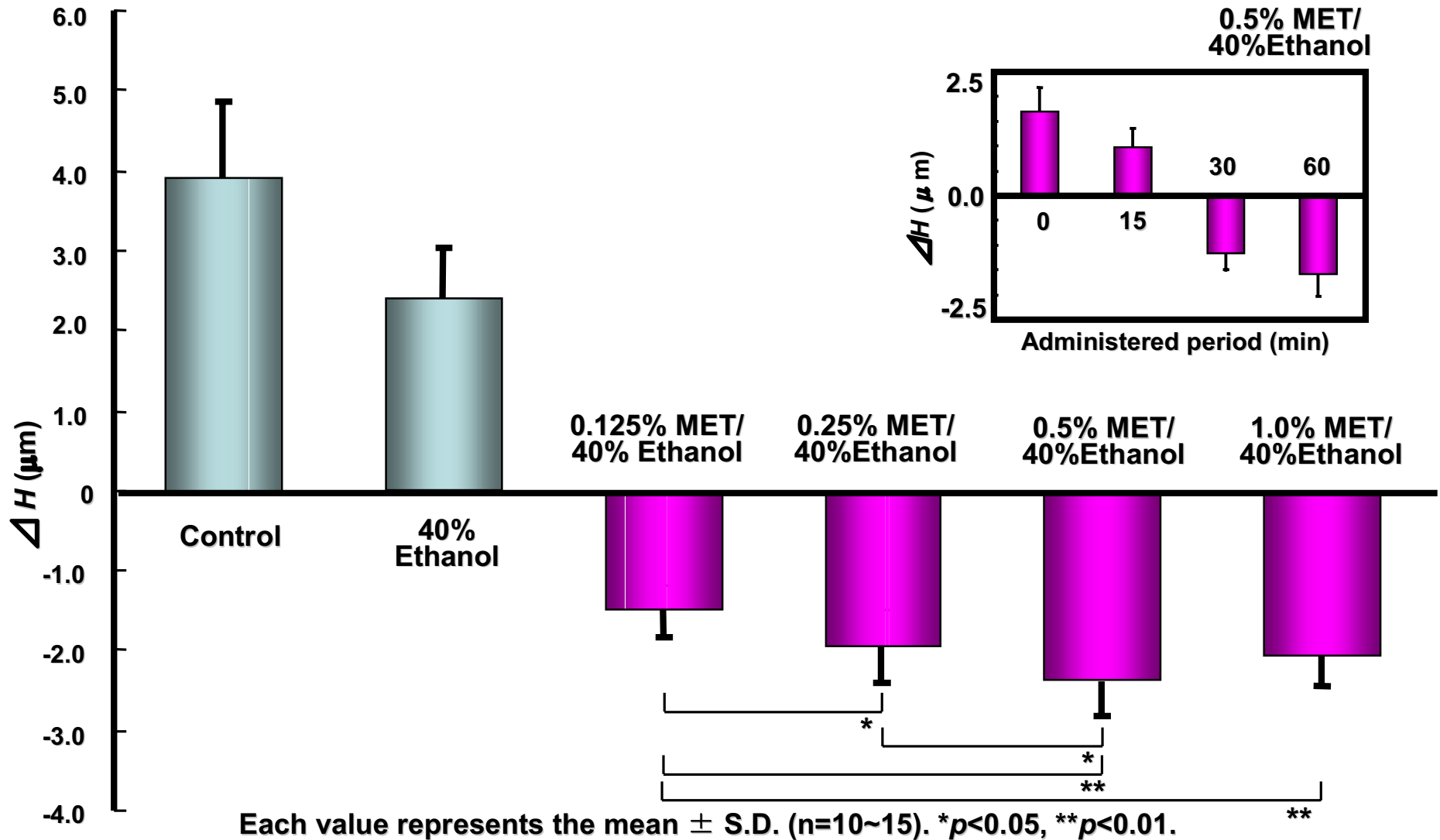
Control

40% Ethanol

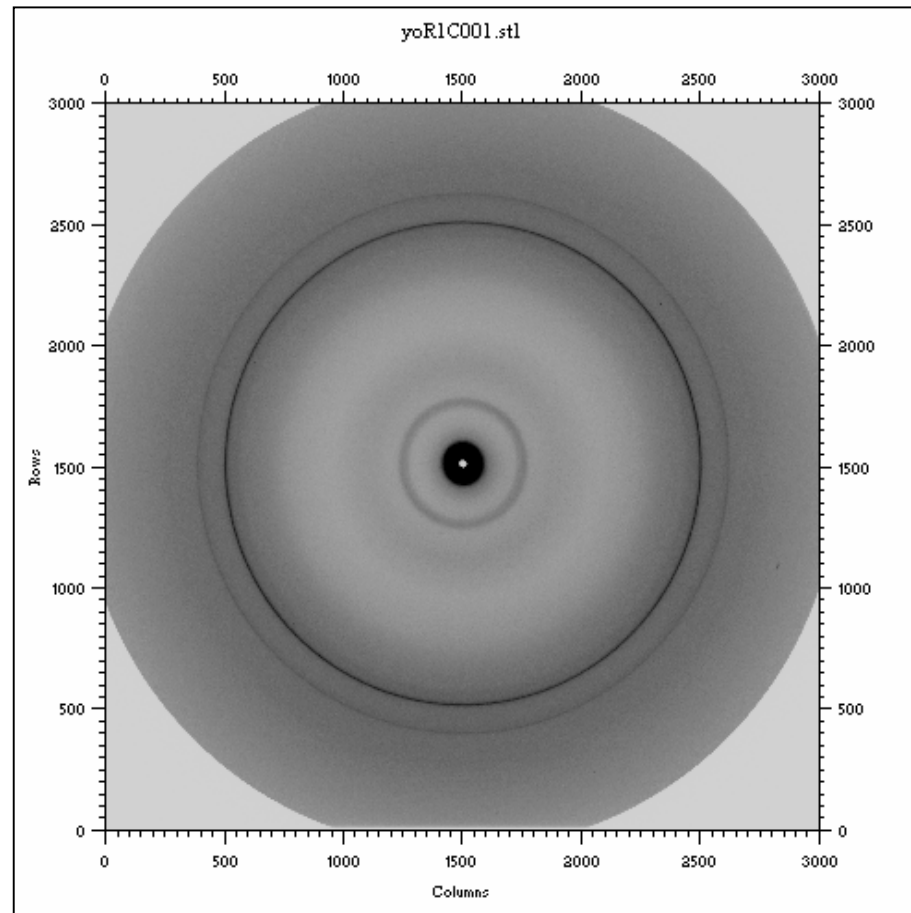
0.5% MET/  
40% Ethanol



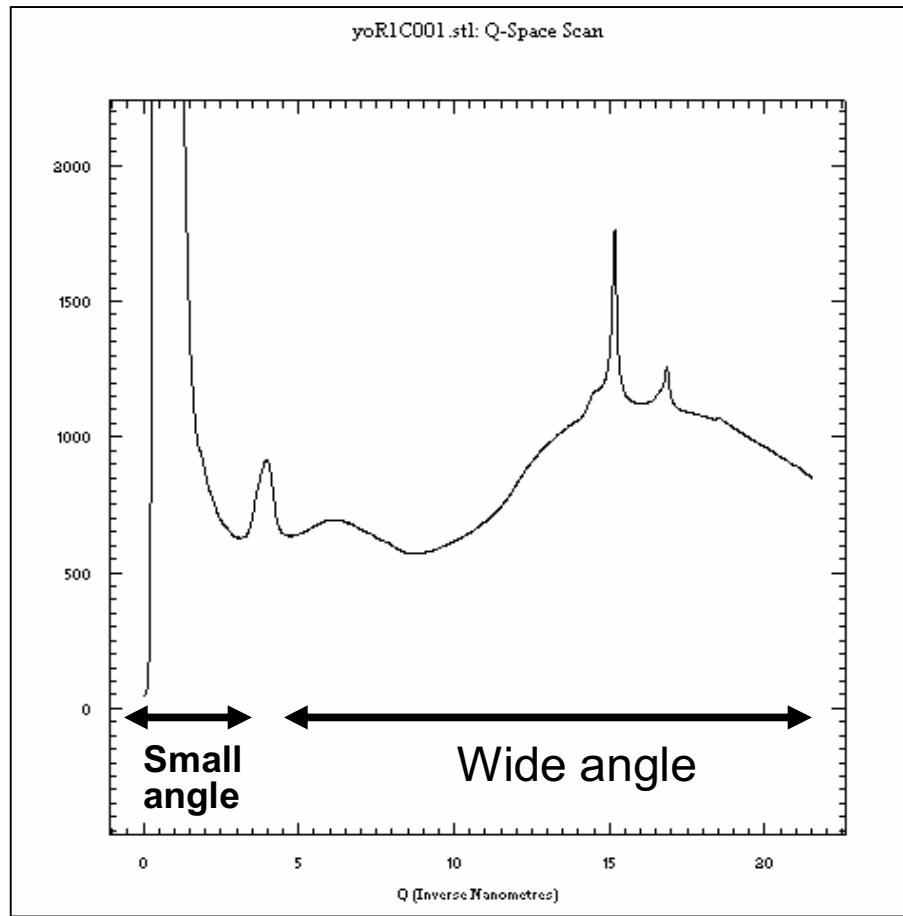
# メントール関連化合物適用による皮膚表面の形態変化 (2)



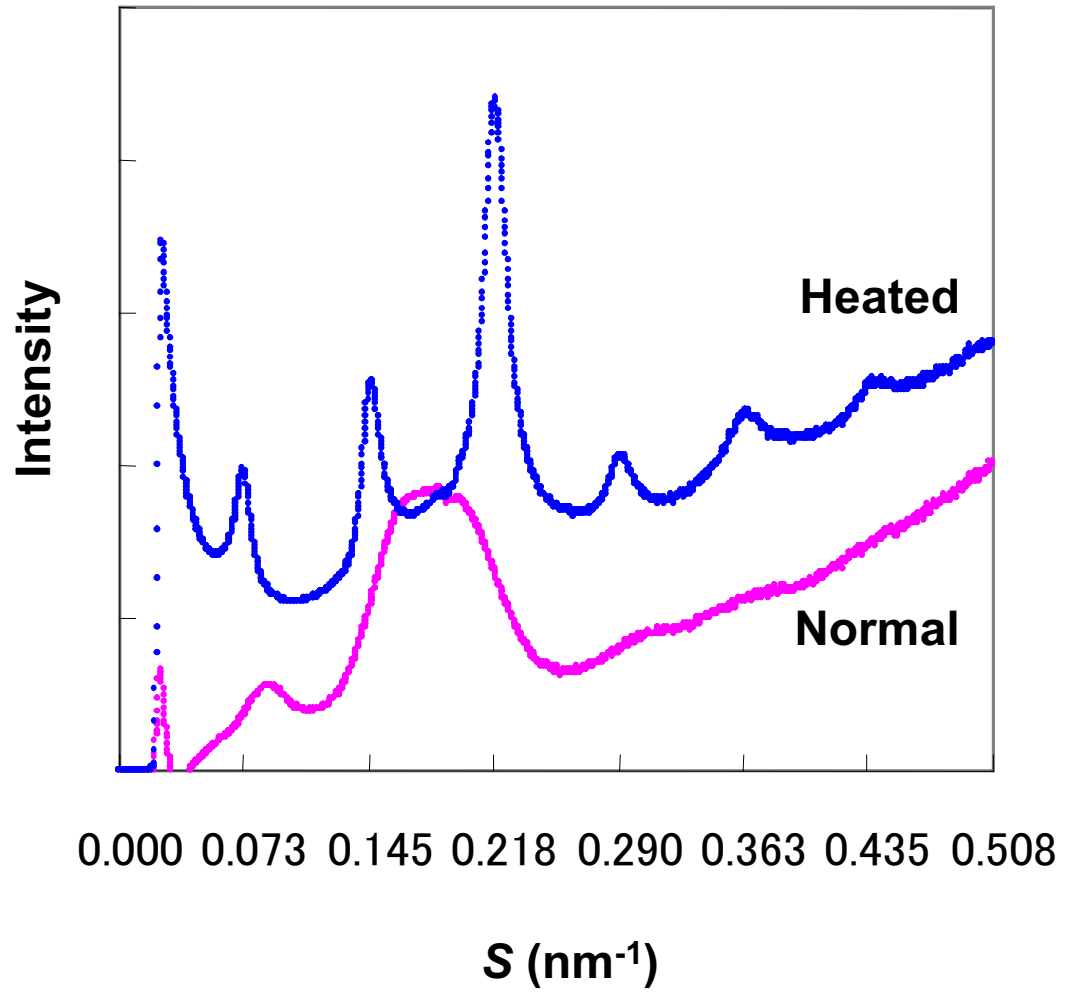
# 角層の小角・広角X線回折像



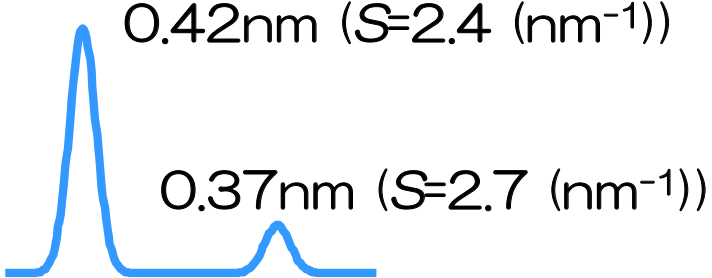
# 角層の小角・広角X線プロファイル



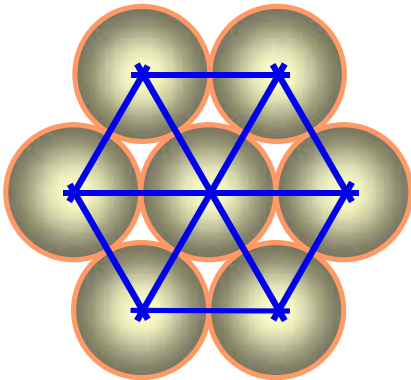
# 角層細胞間脂質のラメラ構造



# 角層細胞間脂質の充填構造

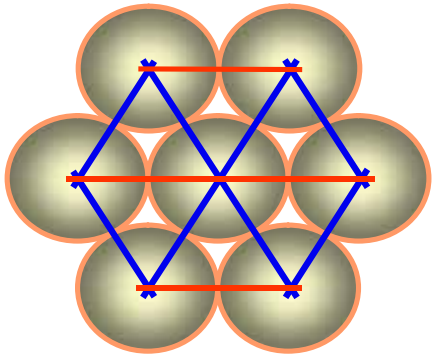


六方晶



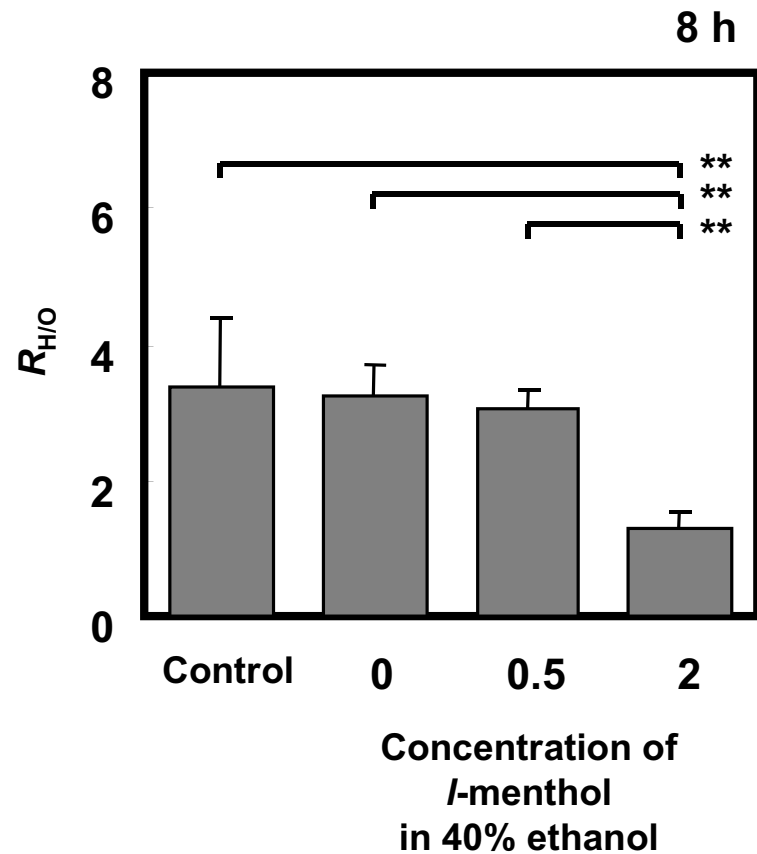
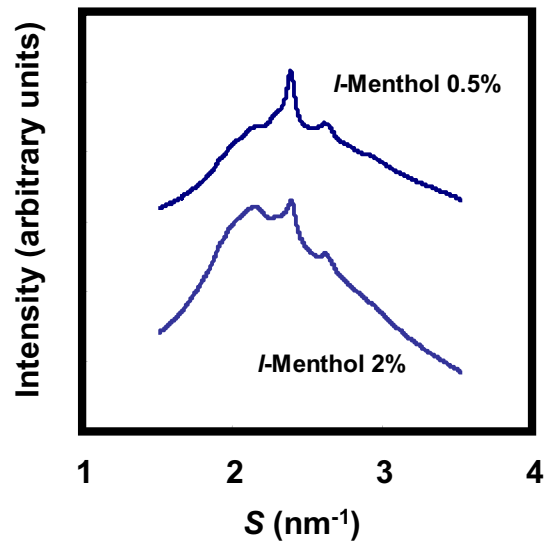
0.42nm x 3

斜方晶



0.42nm x 2    0.37nm x 1

# 角層細胞間脂質の充填構造に及ぼす製剤成分の影響（1）

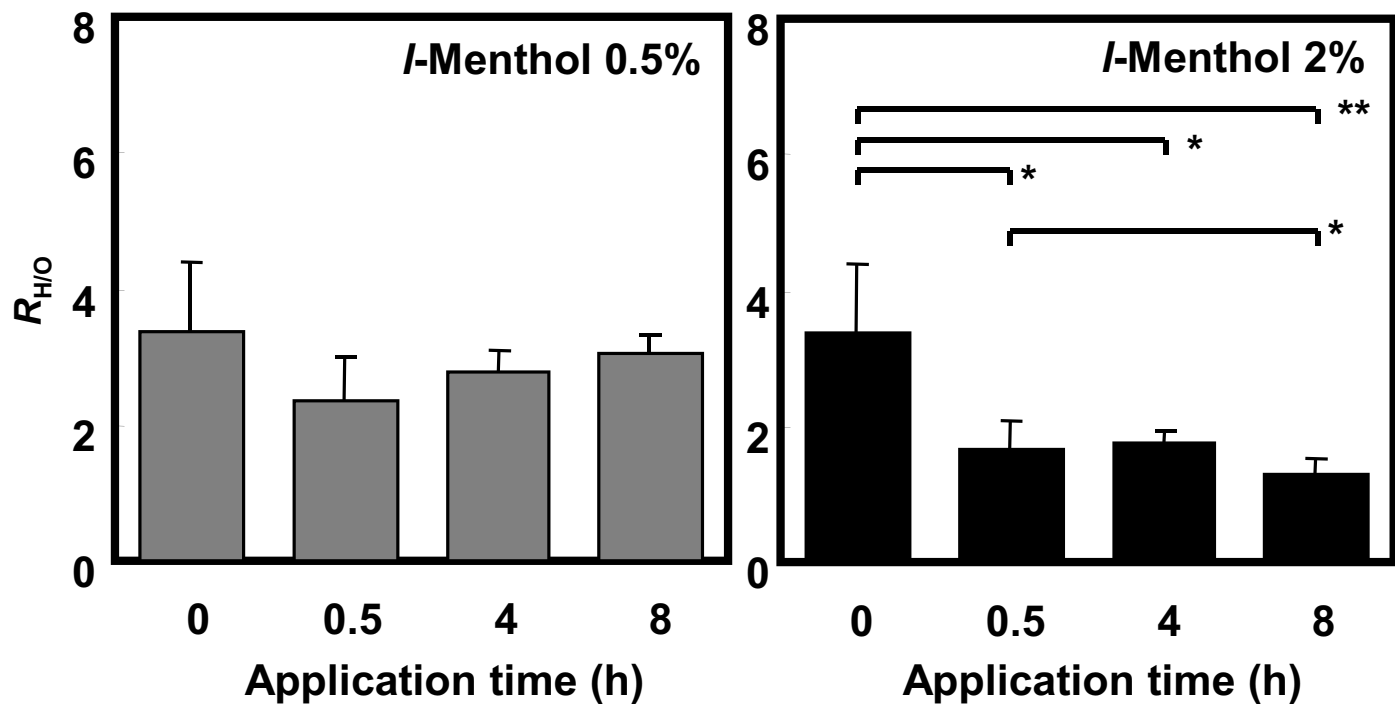


**Hexagonal/orthorhombic  
existing ratio**

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

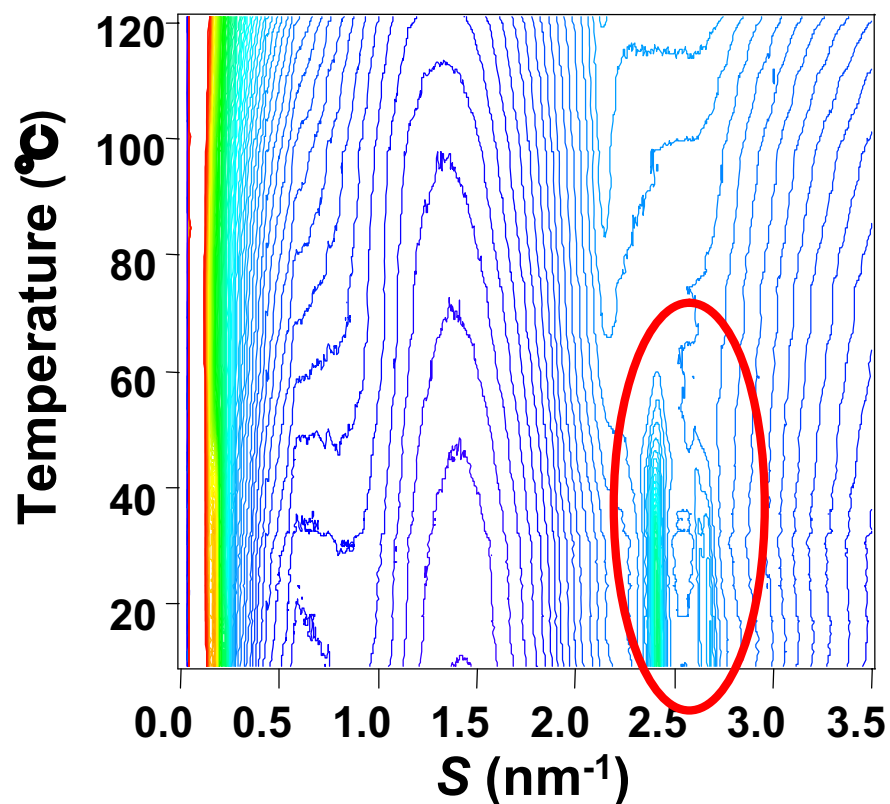


# 角層細胞間脂質の充填構造に及ぼす製剤成分の影響 (2)

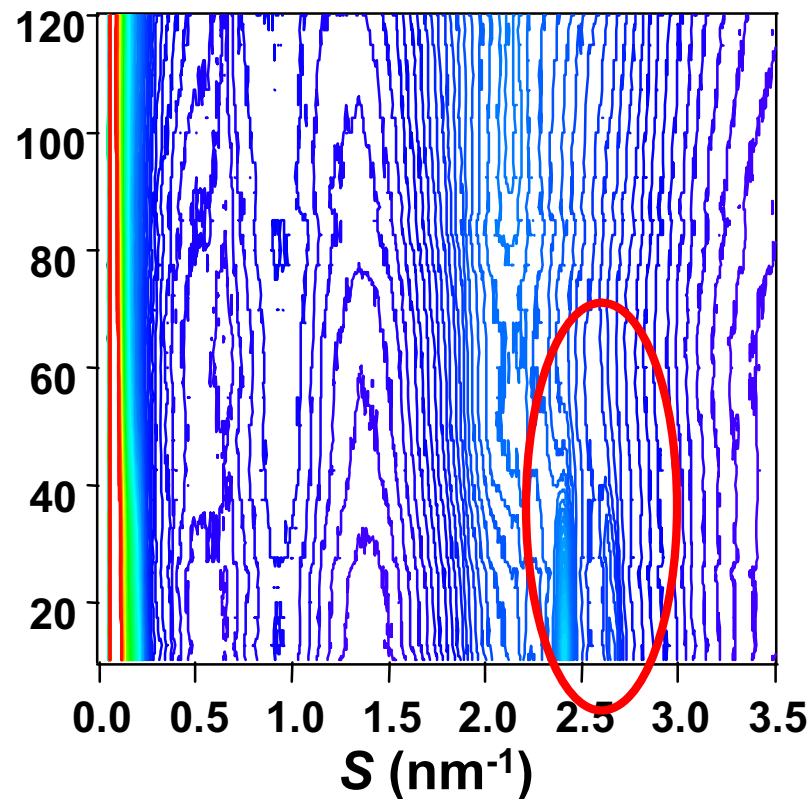


# 角層細胞間脂質の温度変化に対する製剤成分の影響

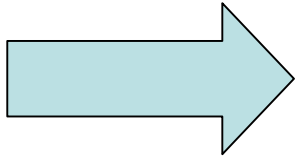
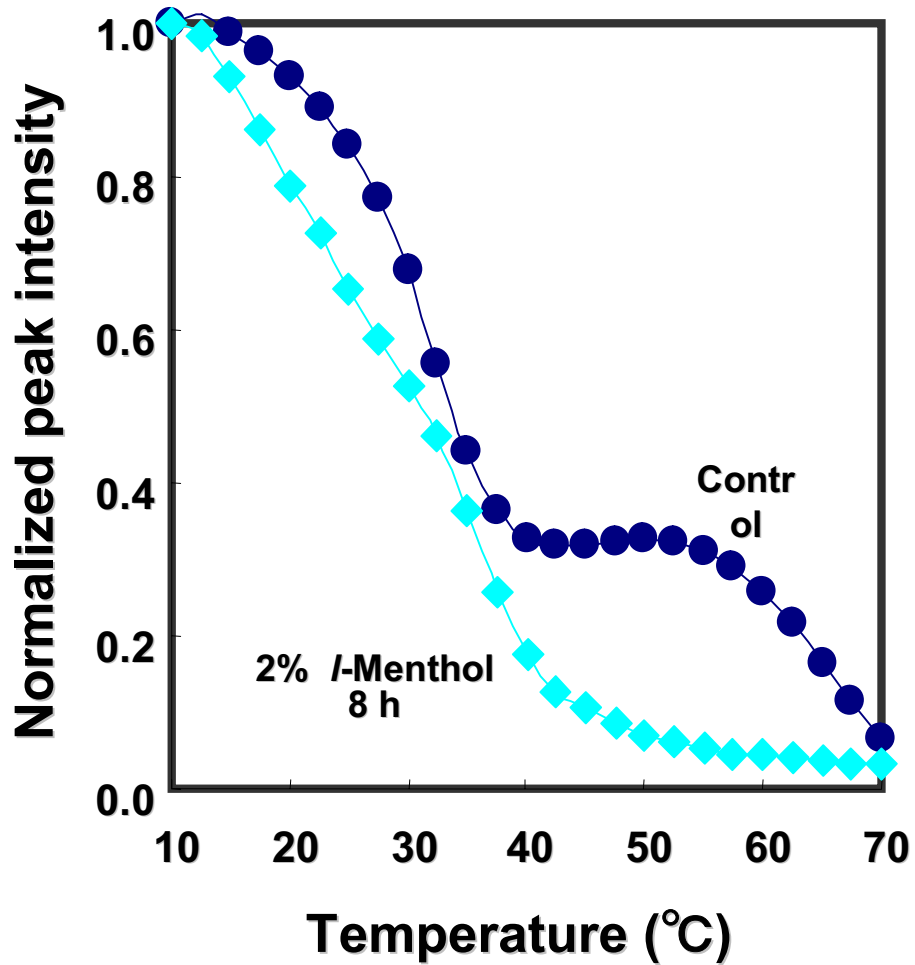
無処理



製剤成分適用

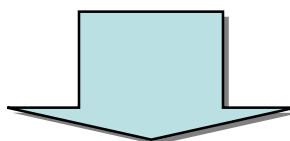
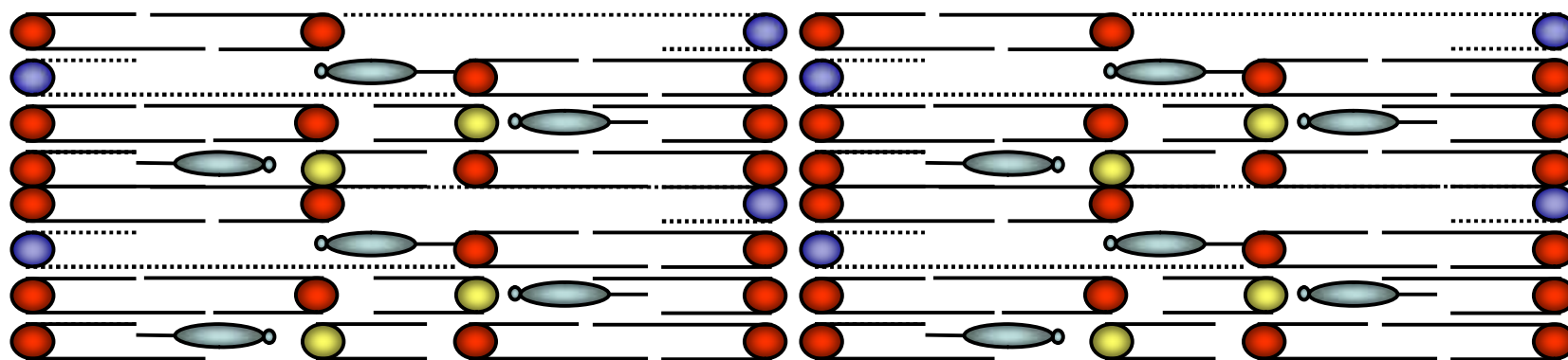


# 角層細胞間脂質に対する吸収促進剤の影響は？



特定の構造に  
影響？

# 吸収促進剤の適用により惹起される角層細胞 間脂質ラメラ構造の変化（想像図）



● 吸収促進剤の適用  
● 水分子の侵入 (??)

