

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

医薬品品質保証システムの進歩に対応した日本薬局方の改正のための研究

経皮吸収型製剤における吸収促進剤による医薬品放出メカニズムに関する研究

研究分担者 寺田勝英 東邦大学薬学部 教授

研究協力者 呉桐、吉橋泰生 東邦大学薬学部

研究要旨

経皮吸収製剤中における医薬品の分散状態、拡散挙動は、医薬品放出メカニズムに影響を与える。本研究では、経皮吸収促進剤 AOT 及び OTG の各製剤における促進効果ならびに皮膚への医薬品放出の促進メカニズムを検討した。AOT は皮膚との親和性が高く、医薬品の皮膚透過性を向上させた。一方、OTG は水和させた皮膚との親和性が高く、角質層のセラミドの疎水側鎖の conformation を変化させることにより、医薬品の皮膚透過性を改善することが明らかとなった。

A. 研究目的

経皮吸収製剤は、皮膚透過性に限りがあるため、適用できる医薬品が限られている。また、経皮吸収製剤中における医薬品の分散状態、拡散挙動は、医薬品放出メカニズムに影響を与える。本研究では、経皮吸収製剤を用い、皮膚透過試験を通じて、各製剤における経皮吸収促進剤の促進効果を確認した。また、顕微レーザーラマン分光計を用い、経皮吸収製剤の基剤として用いたフィルム及び皮膚中における医薬品の分散状態および拡散挙動を測定することで、吸収促進剤が医薬品の拡散に及ぼす影響について検討し、皮膚への医薬品放出の促進メカニズムを検討した。

B. 研究方法

試料

モデル医薬品としてブメタニド (BMT) を 5.0%、吸収促進剤として 2-エチルヘキシ

ルスルホコハク酸 (商品名 AOT) もしくは n-オクチル-β-D-チオグルコシド (略称 OTG) をそれぞれ 5.0%と 2.5%添加し、経皮吸収製剤を調製した。

医薬品の皮膚透過性の評価

フィルム製剤を動物皮膚に貼付し、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS 溶液) で 37 °C において皮膚透過試験を行い、医薬品累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) を求めた。透過試験前に 1 時間水和させた皮膚と水和させなかった皮膚を用いた。

フィルム製剤及び皮膚における医薬品拡散性の評価

種々のフィルム製剤を皮膚へ適用し、医薬品の拡散性を評価した。経時的にフィルム中及び皮膚中の医薬品濃度をラマン分光計で測定し、吸収促進剤がフィルム製剤及び皮膚中の医薬品の分散性と移行性に及ぼす影響について検討した。

フィルム製剤中における医薬品拡散性の評

価

Active 製剤と Placebo 製剤と重ね合わせ、温度 40 °C において一定時間保存し、ラマン分光計により経皮吸収製剤中の医薬品濃度プロファイルを算出し、下式で医薬品の拡散速度定数 (D) を求めた。また、吸収促進剤をフィルム中に添加することで、拡散に及ぼす影響について検討した。

$$C_A = \frac{C'_A}{2} \left\{ 1 - \operatorname{erf} \left(\frac{x}{2\sqrt{Dt}} \right) \right\}$$

C_A : 各層の医薬品濃度、

C'_A : 医薬品の初期濃度、 x : 拡散距離(μm)

D : 拡散速度定数(cm²/h)、 t : 拡散時間(h)

フィルムと皮膚の親和性の評価

種々の溶媒で各フィルムと皮膚透過試験と同じ実験条件で処理した皮膚に対する接触角を測定した。得られた接触角から各サンプルの表面自由エネルギーを算出した。

動物皮膚実験は、市販のラボスキン(ヘアレスマウス、星野試験動物飼育所)を購入して使用した。本実験は学内の倫理審査委員会の審査が不要であることを確認してから実施した。

C, D. 結果と考察

医薬品の皮膚透過試験における経皮吸収促進剤の効果の検討

Fig.1 に各フィルム製剤の医薬品累積透過量 (μg/cm²) を示す。前処理として水和させた皮膚の場合、24 時間後の累積透過量は、「無添加」では 71.9 μg/cm²、「AOT 系」と「OTG 系」ではそれぞれ「無添加」の 3.5 倍と 3 倍であった。一方、水和させなかった皮膚における、24 時間後、「AOT 系」と「OTG 系」の累積透過量はそれぞれ、「無添加」の 4.5 倍と 2 倍であった。さらに、

各製剤について透過試験の結果から各パラメータを算出した。「AOT 系」と「OTG 系」の Lag time は、「無添加」の 1/4 と 1/3 であった。さらに「AOT 系」と「OTG 系」の医薬品の皮膚透過速度 J_s は、「無添加」の約 4.5 倍と 2.5 倍であった。

Fig 1

吸収促進剤がフィルム及び皮膚における医薬品の移動性に及ぼす影響

フィルム及び皮膚における医薬品の移動性を解明するため、各透過時間における、フィルム中の医薬品残留量を求めた。Fig.2 により、吸収促進剤によって、フィルム中の医薬品残留量が製剤の違いのより顕著に異なっていることが明らかとなった。フィルムから皮膚への移行速度は 0~6 時間後では「AOT 系」が一番速く、6 時間以降では、「OTG 系」も増加した。12 時間後、フィルムからの医薬品の移行速度は徐々に低下し、約 16 時間以降は、定常状態になっていた。

Fig. 2

各製剤における吸収促進剤の医薬品濃度分布に及ぼす影響

フィルム・皮膚・PBS 緩衝溶液中における含有医薬品濃度 (μg/cm³) を算出し模式図を作成した。得られた図を Fig.3 に示す。左からはそれぞれ 0h、6h、12h の医薬品濃度分布のイメージである。

Fig 3

6時間後のAOT系のフィルムの濃度分布プロファイルから、「AOT系」では製剤からの医薬品放出が速やかに進行すること、皮膚中の医薬品濃度が、皮膚側でより高いことが確認された。12時間後の「AOT系」では、フィルム中の濃度プロファイルがほぼ均一となり、放出が定常状態に達したことが確認された。一方、OTG系では、AOT系以上に皮膚側の医薬品濃度が高いことが確認された。

皮膚中の医薬品拡散係数の変化に関する検討

ラマン分光計により、吸収促進剤及びBMTを浸透させた皮膚のラマンスペクトルを測定した。OTGは皮膚角質層セラミドの疎水側鎖に変化をもたらし、結果として皮膚中での医薬品の拡散性を改善したものと考えられた。

フィルム製剤における医薬品拡散係数の算出

各フィルム製剤中の医薬品濃度プロファイルより医薬品の拡散速度定数を求めた結果、フィルム中の医薬品拡散速度定数はフィルムの種類と吸収促進剤の有無に関わらず、一定であることが明らかとなった。

吸収促進剤がフィルムと皮膚界面の親和性に及ぼす影響

各フィルム製剤および皮膚の表面自由エネルギーの p と d の比率を Fig.4 に示す。 p は分散成分、 d は極性成分を表す。AOTを添加したフィルムと水和前の皮膚の親和性が高く、OTG系では水和後の皮膚との親和性が高かった。

Fig. 4

E. 結論

本研究により、吸収促進剤AOTとOTGの促進メカニズムを解明した。AOTは皮膚との親和性が高く、医薬品の皮膚透過性を向上させた。一方、OTGは水和させた皮膚との親和性が高く、角質層のセラミドの疎水側鎖の conformation を変化させることにより、医薬品の皮膚透過性を改善することが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

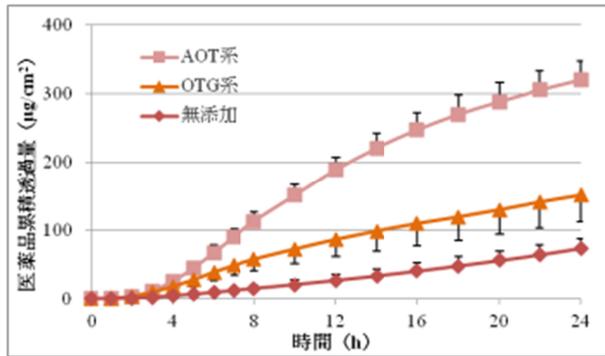


Fig.1 吸収促進剤の医薬品累積透過量に及ぼす影響

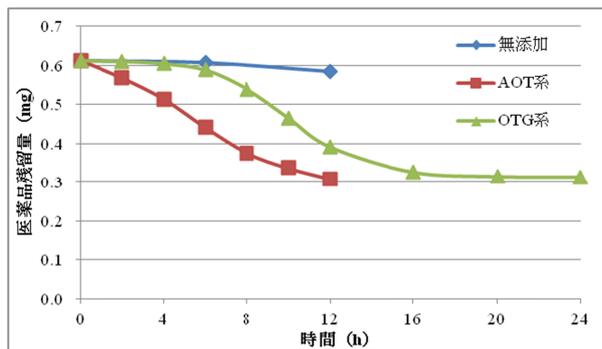


Fig.2 各フィルムの医薬品残留量

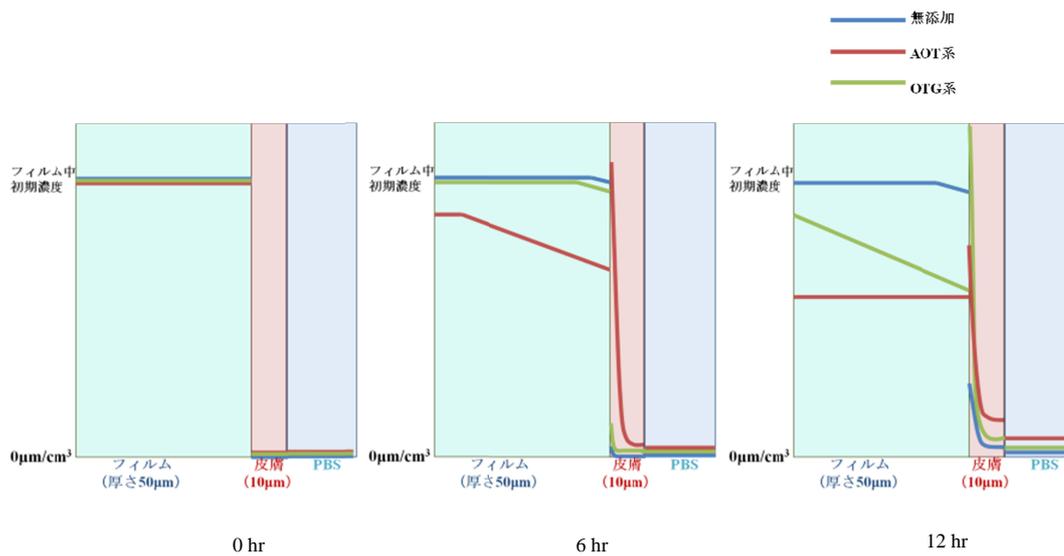


Fig.3 フィルム・皮膚・PBS 緩衝溶液中の医薬品濃度分布

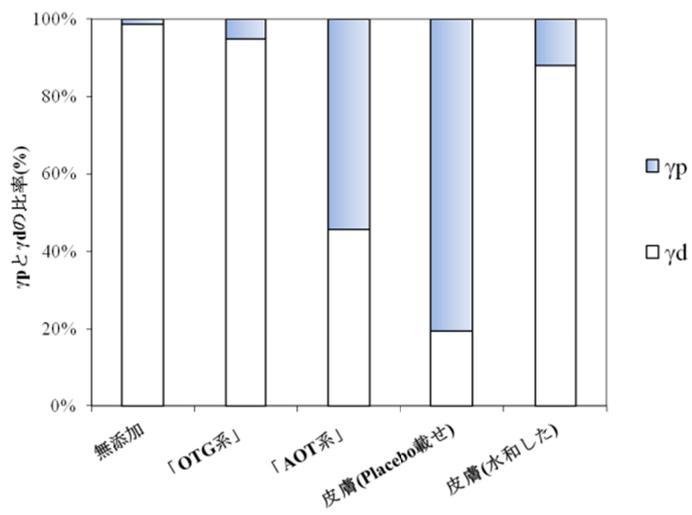


Fig.4 各サンプルの表面自由エネルギーの γ^p と γ^d の比率(%)