

26PA-am007S

角層細胞間脂質の構造変化を利用した製剤成分の吸収促進機構の解明

○赤木 千夏¹, 小幡 誉子¹, 大貫 義則¹, 高山 幸三¹ (星薬大)

【目的】経皮吸収型製剤は、長期間にわたる血中濃度維持など多くの利点がある。しかしながら皮膚内の主要な薬物透過経路である細胞間隙には、皮膚バリアとして機能している角層細胞間脂質が存在しており、ラメラ構造や充填構造を形成することで薬物透過の律速段階となっている。このバリア機能を克服するため、角層状態を一時的に変化させ薬物透過を促進する製剤成分を組み合わせ、処方検討を行い、薬物透過性と細胞間脂質の構造変化の関連を検討した。【実験方法】角層調製：ヘアレスマウス皮膚を0.1%トリプシン溶液に浸漬し、角層を剥離、乾燥させ実験に供した。脂質モデル膜の調製：ceramide [EOS]、ceramide [NS]、cholesterol、palmitic acidを用いて、溶媒留去法で調製した。これに酢酸緩衝液を添加し、80℃の温浴上で水和させ超音波処理を行い、凍結乾燥した。放射光 X 線回折測定：角層および脂質モデル膜に *l*-menthol、isopropyl alcohol、isopropyl mirystate を含む処方 を適用し、Photon Factory (BL6A) または SPring-8 (BL40B2) で X 線回折測定を行った。【結果および考察】ceramide [EOS] は角層バリア機能の重要な因子であり、また ceramide [NS] は角層中に多く存在すると言われている。それらを含んだ脂質モデル膜を調製したところ周期の異なる(長周期/短周期)ラメラ構造を形成した。優れた薬物透過性を示す処方 は長周期ラメラを液晶化する傾向が認められ、バリア機能を担う長周期ラメラの液晶化が薬物の皮膚透過に重要であることが示唆された。また同様に優れた薬物透過性を示す処方の適用によりいずれの充填構造も液晶化した が、なかでも斜方晶の割合が減少し、温度走査を行うと斜方晶から転移する高温型六方晶の形成が抑制されることが明らかになった。以上の結果より、薬物皮膚透過性と細胞間脂質の液晶化には密接な関連があることが示唆された。