

薬物の皮膚移行挙動に及ぼす油系基剤の影響に関する研究

薬剤学研究室 飯野 隼人

【緒言】 皮膚適用製剤の多くは基剤中に薬物が溶解、または懸濁している状態で存在している。皮膚への薬物移行は基剤から皮膚への分配ではじまることから、皮膚への分配を考慮した基剤の選択が重要となる。様々な基剤の中でも白色ワセリン(WP)に代表される油系基剤は、皮膚への刺激性の低さや皮膚保護性の良さ、親油性薬物を安定的に配合できることなどの利点があり、局所の皮膚適用製剤の基剤として広く用いられてきた。しかし、一般に用いられている油系基剤が薬物の皮膚移行に対してどのような影響を与えているかの詳細な検討はほとんどない。本研究ではモデル薬物の皮膚中濃度分布から、薬物の皮膚移行に与える基剤の影響因子の解明を目的に検討を行った。モデル薬物には、非ステロイド性抗炎症薬物(NSAID)のウフェナマート(MW 337.3、 $\log P = 6.7$)を選択した。ウフェナマートは高親油性薬物であり、油系基剤中に高濃度で配合できることから、皮膚中の薬物濃度分布の評価が可能となるため用いた。

【結果および考察】

1. ウフェナマートの皮膚移行に関する基礎的検討

製剤中の薬物濃度が一定の場合、定常状態に達すると皮膚中の薬物濃度勾配は一定になることが知られている。一方、臨床で製剤を塗布する場合には、適用量が数 mg/cm^2 と少量になるため、製剤中の薬物濃度が経時的に変化し、皮膚中の薬物濃度の変化も想定され、定常状態時と皮膚移行性が異なることが考えられる。ウフェナマートの基本的な皮膚移行性について確認するため、基剤中の薬物濃度、適用量、適用時間の影響について検討した。ウフェナマート濃度の異なる製剤を適用した際、皮膚中移行量は経皮吸収の理論に従った、基剤中薬物濃度に比例した皮膚移行を示した。また、ウフェナマートの皮膚移行は、実適用量($2\text{mg}/\text{cm}^2$)、適用4時間で角質層、表皮では定常状態に達していることが示された。

2. 薬物の皮膚移行に及ぼす油系基剤の影響

4種類の物理化学的性質の異なる油系基剤からのウフェナマート皮膚移行の影響について検討した。基剤はWPに加え、液状油系基剤の流動パラフィン(LP)、ステアリン酸イソセチル(ICS)、ミリスチン酸イソプロピル(IPM)を用いた。皮膚移行性試験は健常皮膚に実適用量を塗布し、適用4時間で行った。

炭化水素油であるWP基剤とLP基剤からの角質層のウフェナマート移行量は、LPで4倍高い値($4.0\ \mu\text{g}/\text{cm}^2$)を示した(Fig. 1)。脂肪酸エステル油であるICSからの角質層のウフェナマートの皮膚中移行量は、LPとほぼ同じ値を示し、さらに吸収促進剤として知られるIPMからの移行量は、他の液状油よりも2倍高い値($8.5\ \mu\text{g}/\text{cm}^2$)を示した。表皮のウフェナマート移行量はWPより液状油系基剤の方が2倍高く、真皮ではICSとIPMで有意に高い値を示した。

基剤の違いによる移行挙動を解析するため、皮膚中濃度(C)と皮膚表面からの距離(x)をプロットした、皮膚中濃度分布で評価した。液状

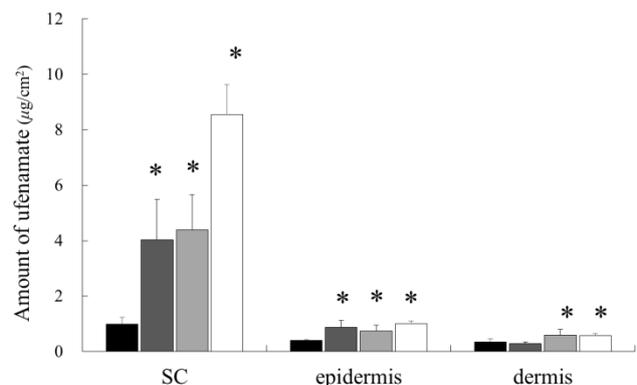


Fig. 1 Amount of ufenamate in the skin 4 h after application in various vehicles

■, WP; ■, LP; ■, ICS; □, IPM. Data are expressed as the mean \pm S.D. of 4–5 experiments.
* Significantly different ($p < 0.05$) from WP

油系基剤の角質層の濃度勾配は、一般的な理論で示される Fick の式に従う直線的な濃度分布の挙動ではなく非線形の濃度分布の挙動を示した。濃度勾配が非線形となる要因を解析するため、挙動の異なる角質層 1 から 6 枚目までを 1st phase [$C = C_0 e^{-kx}$, 式(1)]とし、角質層 7 枚目から表皮を 2nd phase [$C = C_0' - k'x$, 式(2)]と2相に分け解析した。ここでの C_0 値は、皮膚表面における推定ウフェナマート濃度、 C_0' 値は、角質層深部から推定した表面の推定ウフェナマート濃度、 k 値と k' 値は、各相の濃度勾配係数とした。

3 種類の液状油系基剤 (LP, ICS, IPM) の C_0 値は WP より有意に高い値を示し、 k 値は WP と LP, ICS で有意差は認められなかった (Table 1)。2nd Phase の液状油の C_0' 値は WP の約 2 倍を示し、液状油系基剤間に有意差は認められなかった。ウフェナマート濃度は C_0 値が大きく影響している可能性が考えられたため、基剤自身 (IPM) の皮膚移行を評価した。IPM 自身は薬物同様に皮膚中への移行が認められ、濃度分布は薬物同様に非線形の挙動を示した。皮膚移行しやすい液状油系基剤自身の皮膚移行がウフェナマートの皮膚移行に影響を与えていることが示された。

Table 1 Skin surface concentration (C_0 , C_0') and concentration gradient constant (k , k') calculated from 1st phase or 2nd phase according to Eq. 1 or Eq. 2

| | 1 st phase (strips 1-6 of SC) | | 2 nd phase (strip 7 of SC to epidermis) | |
|-----|--|---|--|---|
| | C_0 (mg/cm ²) | k ($\times 10^3$ cm ⁻¹) | C_0' (mg/cm ²) | k' ($\times 10^3$ mg/cm ² /cm) |
| WP | 5.1 \pm 2.0 | 4.2 \pm 1.6 | 0.7 \pm 0.1 | 0.19 \pm 0.05 |
| LP | 16.8 \pm 4.6 ^{a)} | 4.4 \pm 0.8 | 1.5 \pm 0.8 | 0.37 \pm 0.28 |
| ICS | 17.9 \pm 6.7 ^{a)} | 4.2 \pm 0.4 | 1.7 \pm 0.7 ^{a)} | 0.48 \pm 0.26 |
| IPM | 66.1 \pm 13.1 ^{a) b)} | 7.8 \pm 0.7 ^{a) b)} | 1.8 \pm 0.7 ^{a)} | 0.47 \pm 0.28 |

Data are expressed as the mean \pm S.D. of 3-5 experiments.
Significantly different ($p < 0.05$) from a) WP, b) LP and ICS.

3. 異なる皮膚状態における薬物の皮膚移行に及ぼす油系基剤の影響

皮膚疾患治療薬は健常でない部位へ用いられるため、アトピー性皮膚炎などを想定し、角質層の細胞間脂質を取り除いた乾燥皮膚モデルの脱脂皮膚で検討した。

脱脂皮膚における WP 基剤からのウフェナマートの皮膚中移行量は、健常皮膚の結果と同等であったが、IPM 基剤からの移行量は皮膚各部位で有意に減少し、角質層における移行量は約 1/3 量に減少した。そこで、脱脂皮膚における基剤自身 (IPM) の皮膚移行を評価したところ、IPM 自身の皮膚中移行量は薬物移行量の減少と同様に約 1/3 量に減少していた。角質層の細胞間脂質は親油性物質の移行ルートとされている。角質層の細胞間脂質が少ない脱脂皮膚では、液状油系基剤の皮膚移行量が減少したことから、ウフェナマートの皮膚移行量も低下することが示された。

【結論】 これまで基剤は皮膚表面に留まると仮定され、様々な薬物移行の検討がされてきた。しかし、液状油系基剤を用いた場合は、基剤が薬物と共に皮膚中に移行することで、特に角質層の浅い部位の薬物濃度が上昇し、皮膚全体の薬物移行挙動に影響していることを明らかとした。本研究の結果より、薬物の皮膚移行における基剤の影響について、これまで報告されている経皮吸収理論の分配、拡散だけでは説明できないメカニズムの関与が示され、新たな知見を与えるものであり、油系基剤を用いた皮膚適用製剤の製剤設計に貢献するものと考えられる。

【本研究の誌上発表】

- 1) **Iino H.**, Fujii M., Fujino M., Koizumi N., Watanabe Y.. Penetration of ufenamate into intact, stripped, or delipidized skin using different vehicles. *Biol. Pharm. Bull.*, **38**, 1645-1648 (2015).
- 2) **Iino H.**, Fujii M., Fujino M., Kohara S., Hashizaki K., Kira H., Koizumi N., Watanabe Y., Utoguchi N.. Influence of characteristics of oily vehicle on skin penetration of ufenamate. *Biol. Pharm. Bull.*, **40**, 220-226 (2017).