

1. 課題番号： 2005B0828
2. 課題名： 皮膚角層脂質ラメラ構造に及ぼす外用剤製剤成分の影響
3. 実験責任者： 星薬科大学 小幡蒼子
4. 使用ビームライン： BL40B2
5. 実験

【目的】

皮膚を適用部位とする経皮薬物送達システムは、患者さんにとっても医療従事者にとっても有用な剤形であり、臨床の現場では様々な薬物の経皮薬物送達システムの開発が望まれている。現在臨床的に使用されている局所適用を目的とした外用剤は、多くの製剤成分から構成されている。なかでも製剤成分として繁用されるアルコール類、界面活性剤あるいは *L*-メントールは一方では、薬物の全身投与のための経皮吸収治療システムの吸収促進剤として利用、研究されている。本研究では、外用剤製剤成分が適用部位である皮膚角層の脂質ラメラ構造に及ぼす影響を検討することで、皮膚から体内へ薬物が浸透する際に生じる皮膚表面の変化、特に生命維持に不可欠な角層の障壁能に対する効果を構造的側面から明らかにして、より有効な外用剤や吸収促進剤の開発に役立てたいと考えている。

【実験方法】

角層の剥離・処理：トリプシン溶液 (0.1%) にヘアレスラット腹部摘出皮膚を 24 時間浸漬し、剥離した角層を洗浄・乾燥して実験に供した。所定条件に調製した吸収促進剤溶液 (エタノール溶液あるいは *L*-メントールのエタノール溶液) 中に角層を浸漬し、37°C に加温した恒温槽中に静置した。所定時間後に、角層を取り出し目標の水分量に調製しガラス管 (ϕ 1mm) に充填して X 線回折測定用試料とした。

X 線回折測定：SPring-8 ビームライン BL40B2 において小角・広角 X 線回折測定を行った。加熱ステージシステム (メトラ社製：FP84HT) を、試料ホルダーとして使用しながら液体窒素を冷媒として温度走査を行った。イメージングプレート検出器 (RAXIS) から読み出したデータは、カイプロットに変換して解析に供した。波長 0.08nm (15keV)、試料から検出器までの 400 mm を真空引きし、300 mm×300 mm のイメージングプレートを用いた。

【結果・考察】

10°C から 120°C まで温度走査を行いながら X 線を照射して脂質構造の変化を調べたところ、39°C 付近をはじめとしていくつかの温度で充填構造の明確な変化が認められた (2005A0182-NL2a-np)。40% エタノールを適用した角層では、適用時間を増大させても、温度変化に対応する熱特性はラメラ構造、充填構造のいずれにおいても無処理の角層とほとんど変化がなかった。一方、0.5% *L*-メントールおよび 40% エタノールの適用では、Fig. 1 に示すように脂質由来のピークの回折強度は適用時間の増加とともに減少したが、ピークの半値幅は処理時間の延長の影響を受けなかった。この結果から、*L*-メントールとエタノールを適用することにより角層中で構造化したドメインは、無処理の角層に比較して減少するが、もとの構造を維持したドメインも依然細胞間脂質中に存在していると考えられる。したがって *L*-メントールとエタノールの適用は、角層脂質の構造自体を変化させるのではなく、構造化している脂質量を変化/減少させて、その結果として薬物の透過経路を拡大している可能性が示唆された。

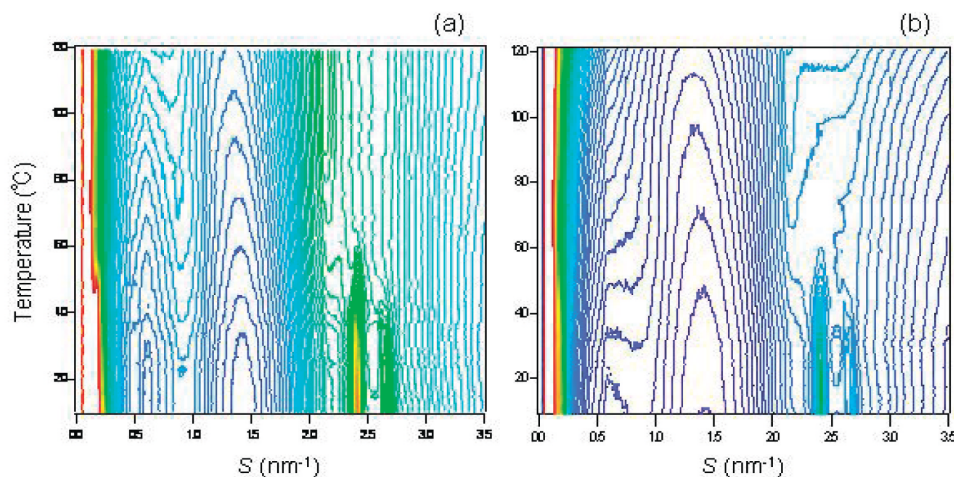


Fig.1 Intensity contour maps of small- and wide-angle X-ray diffraction of hairless rat stratum corneum treated with 0.5% *L*-menthol and 40% ethanol for 0.5 h (a) and 8 h (b). Contour line is described every 100 arb. units.