

放射光X線回折を利用した皮膚角層 の構造解析と製剤開発への応用

星薬科大学 小幡誉子



放射光産業利用セミナー
2008年11月7日(金)

研究の背景

薬物送達法
(Drug Delivery System ; DDS)



経皮吸収型製剤
(TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM ;
TTS)

飲み薬や注射剤に代わる
新しい薬物全身投与方法

第十五改正日本薬局方 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。

世界で市販されている代表的な経皮吸収型製剤

薬物	適応症	商品名
ニトログリセリン	狭心症	ニトロダーム®TTS®
硝酸イソソルビド	狭心症	フランドルテープ
エストラジオール	更年期障害	エストラダーム®TTS®
テストステロン	更年期障害	テストロダーム®TTS®
ニコチン	禁煙補助	ニコダーム®TTS®
クロニジン	高血圧症	カタプレス®TTS®
スコポラミン	乗り物酔い	Transderm-Scop®
フェンタニル	鎮痛	デュロテップ®パッチ
ツロブテロール	気管支喘息	ホクナリン®テープ

経皮吸収型製剤の特徴

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
除去による投与中断

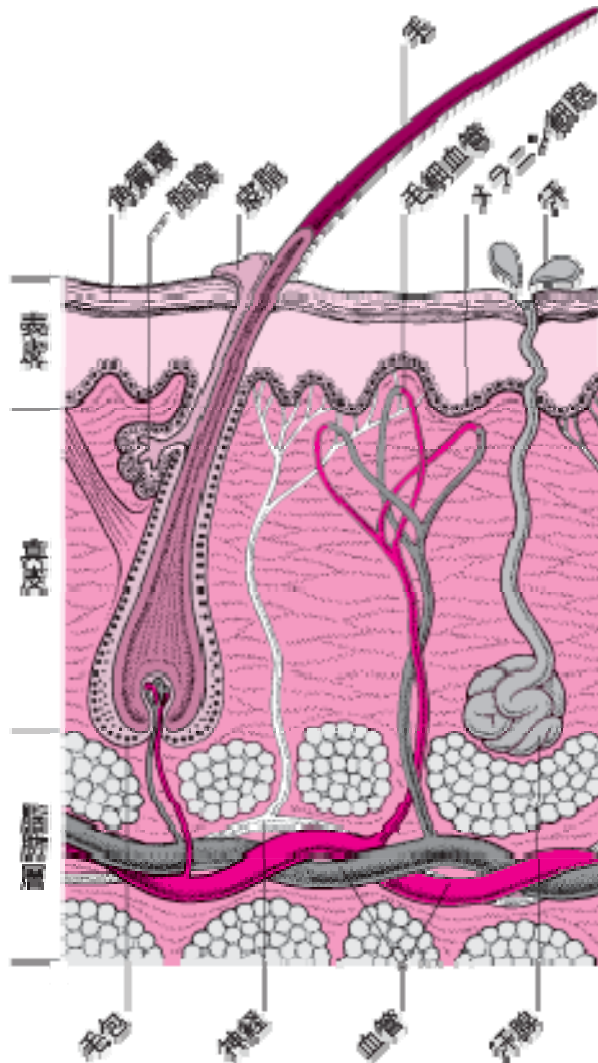


短所：吸収量が少ない
吸収に長時間を要する

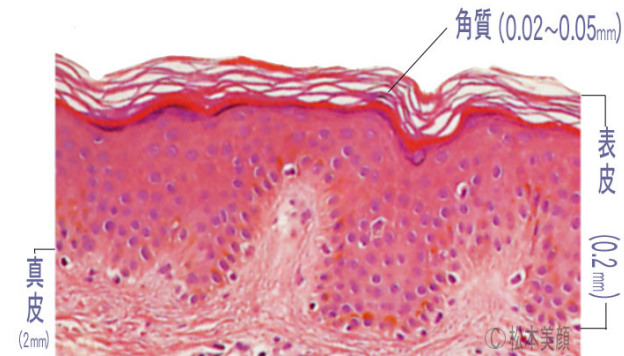


角層のバリア機能

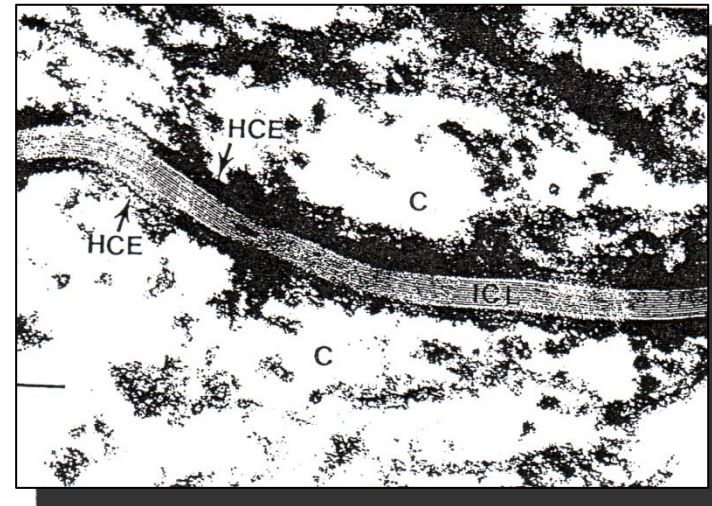
皮膚の構造



<http://mmh.banyu.co.jp/mmhe2j/sec18/ch201/ch201b.html>



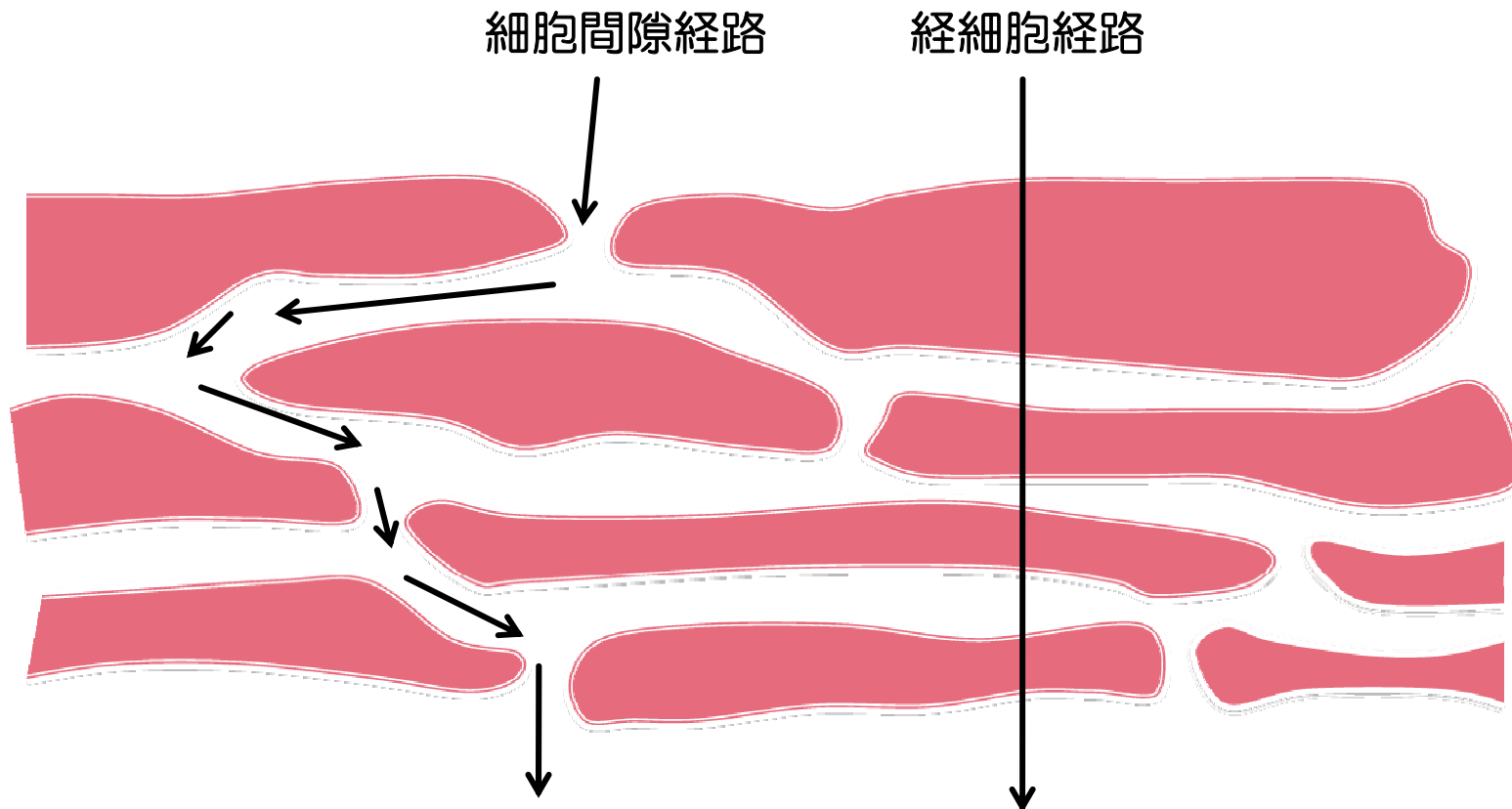
http://matsumotobigan.com/nagoya/seijyo/seijyou_p/seijyou-kakusitusou.html



P. W. Wertz, et al., *J. Invest. Derm.*, **89**, 419-425 (1987).

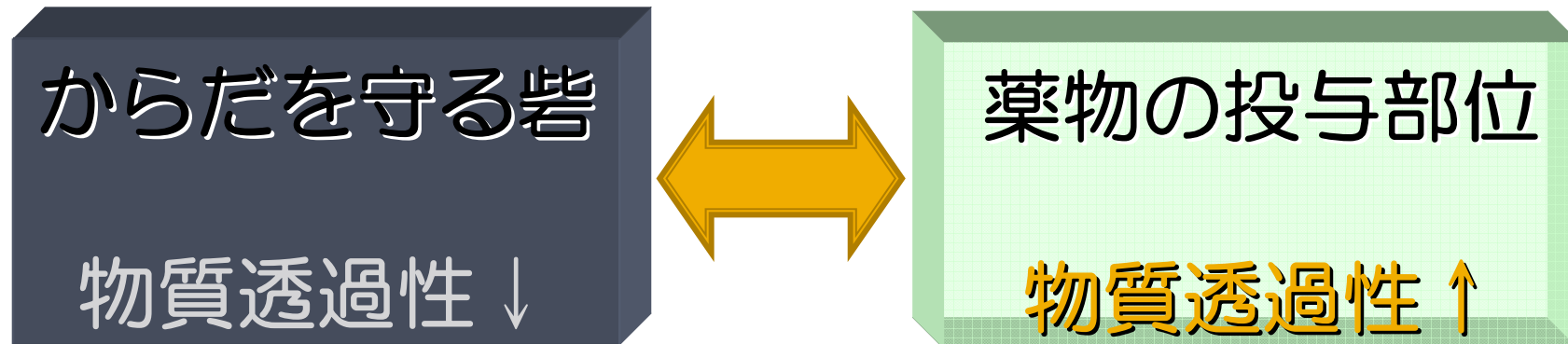
薬物の皮膚透過経路

- 角層経路（経細胞経路・細胞間隙経路）
- 経付属器官経路



角層のバリア機能の二面性

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)



このジレンマにどのように対処するか？

経皮吸収促進の方法

物理的促進法 ⇒ ⇒ 特殊な装置が必要、面倒？

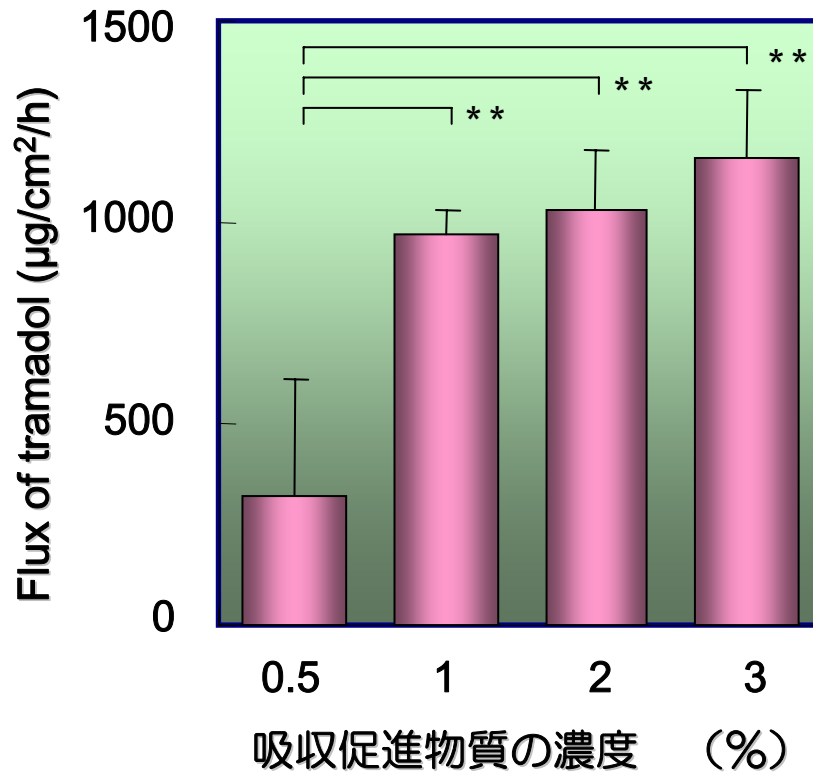
- イオントフォレシス（微弱電流の流れを利用する）
- エレクトロポレーション
(一時的に強い電流を流して皮膚に孔をあける→すぐ閉じる)
- ソノフォレシス（超音波で亀裂を生じさせる）

化学的促進法

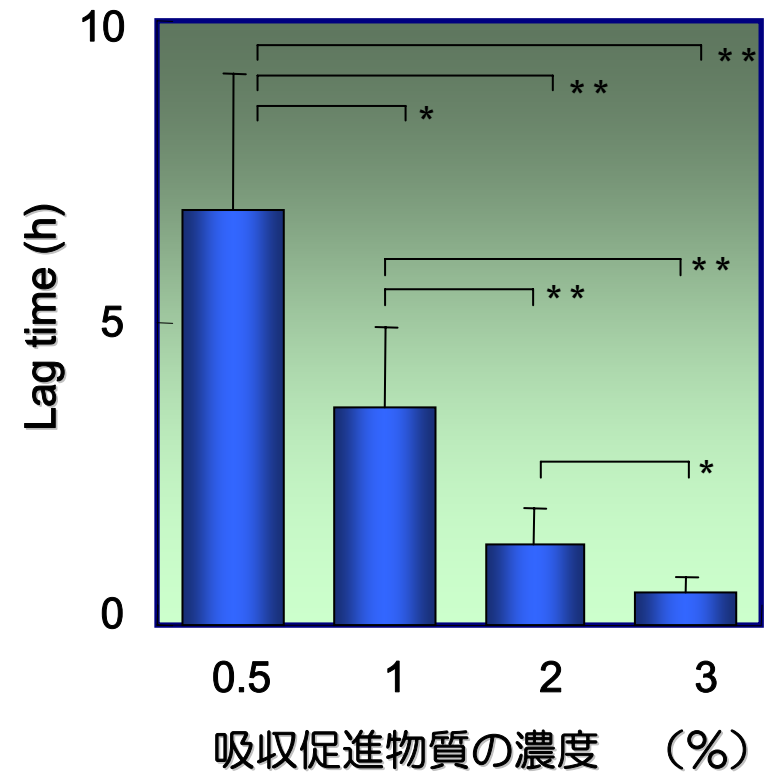
- プロドラッグ（薬の性質をかえる） ⇒ 薬ごとに設計が必要、面倒？
- 吸収促進物質の併用（一時的かつ可逆的にバリアを変化）
⇒ いろいろな薬に応用可能、低コスト

吸収促進物質の効果

単位時間あたりに薬物が皮膚を透過する速度



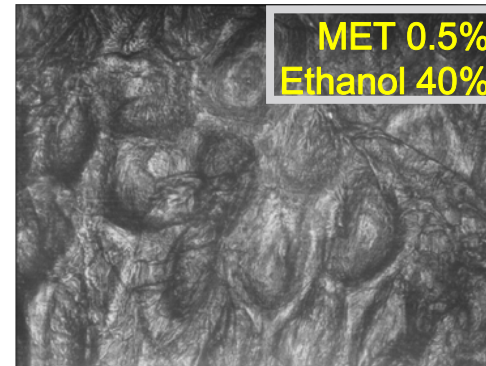
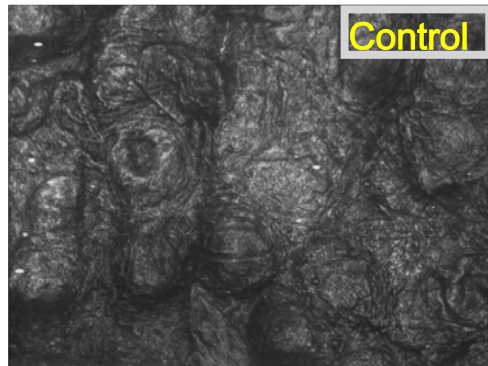
吸収が開始されるまでの時間



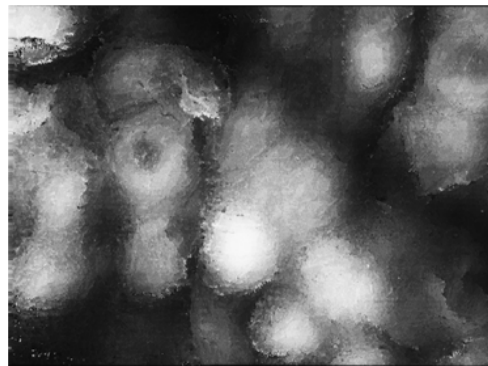
Each column represents the mean \pm S.D. of five determinations.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

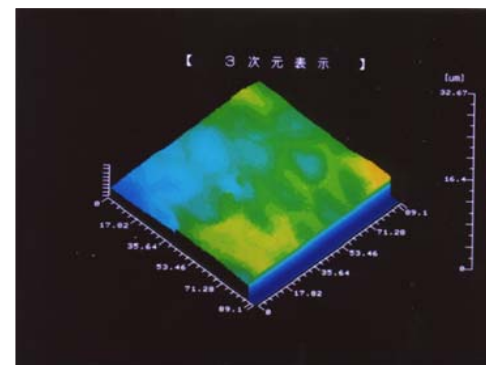
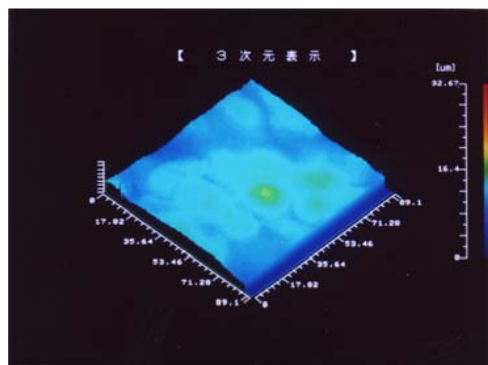
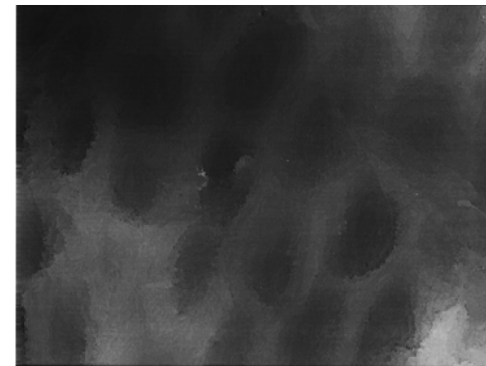
吸収促進物質の適用による皮膚表面形状の変化



角層細胞が隆起



細胞間脂質が隆起



Y.Obata et al., *Pharm.Res.*,
23, 392-400 (2006) .

吸収促進物質の作用機構研究の方法と方向性

試料：角層、モデル脂質膜

手法：

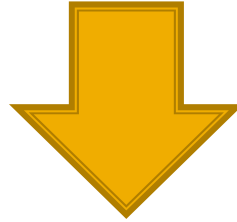
- ・ 実体観察
 - 共焦点レーザー走査型顕微鏡
 - レーザー走査型顕微鏡
 - 走査型電子顕微鏡
 - 透過型電子顕微鏡
- ・ 構造解析
 - X線回折（放射光）
- ・ 物質特性
 - 示差走査熱量測定（DSC）
- ・ 官能基特性
 - 赤外分光法（FT-IR）
- ・ 炭化水素流動性
 - 電子スピン共鳴（ESR）

角層バリア機能の解
明

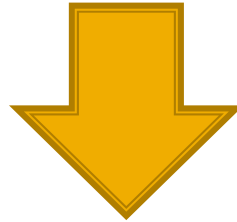
経皮吸収型製剤の開
発

角層細胞間脂質の構造解析

測定試料は少量
細胞間脂質は角層全体のおよそ10%



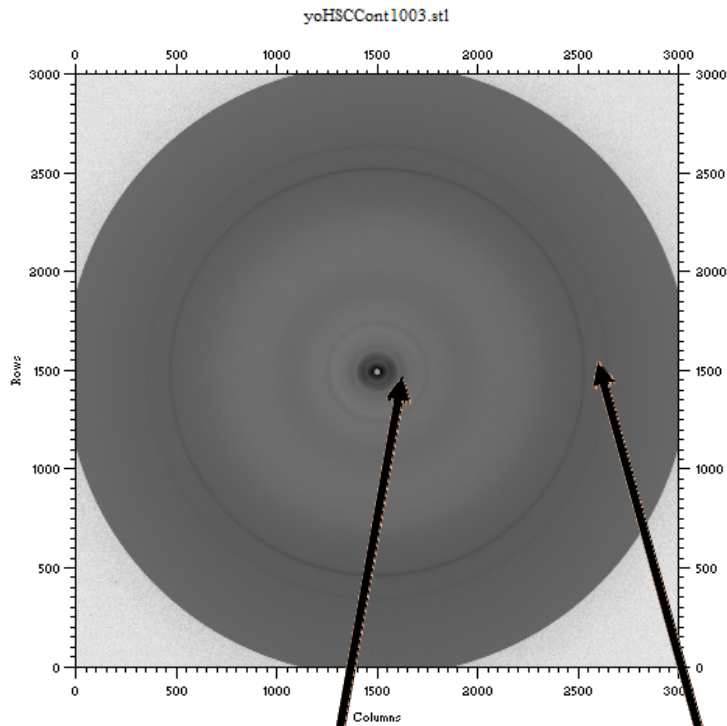
細胞間脂質のラメラ構造はバリア機能にとって重要



SPring-8の放射光を利用
角層細胞間脂質のX線回折実験

放射光X線回折による角層の構造解析

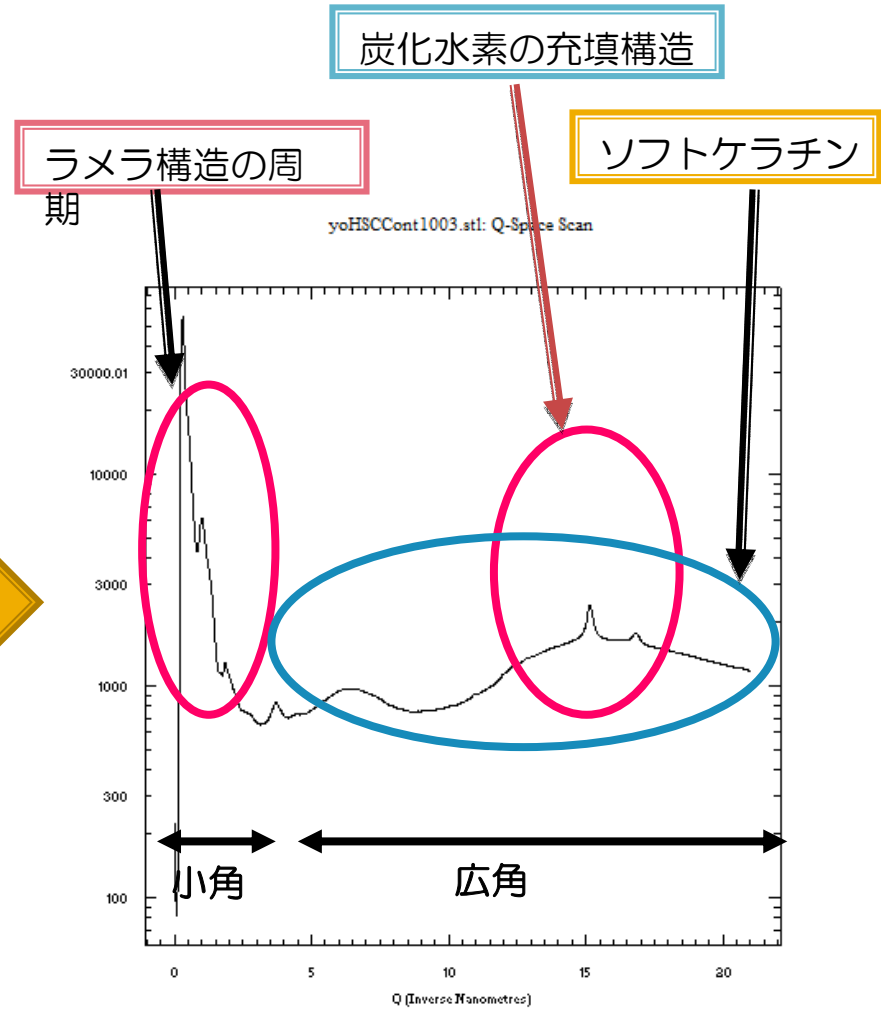
実験： BL40B2（構造生物学Ⅱ、X線小角散乱）
検出方法：Imaging Plate、露光30秒
試料：角層およそ5mg



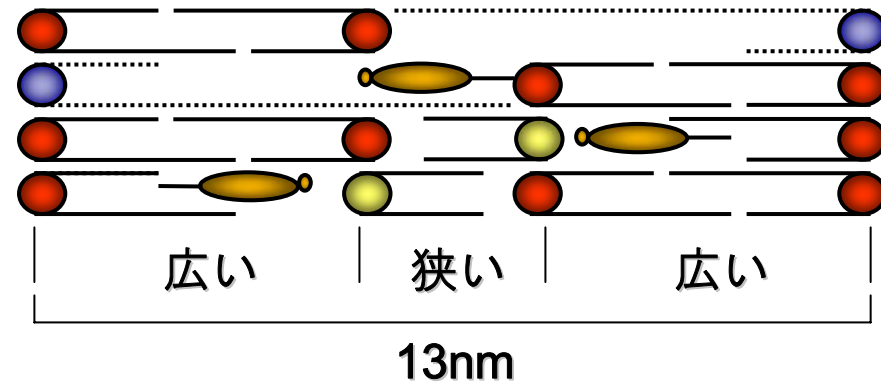
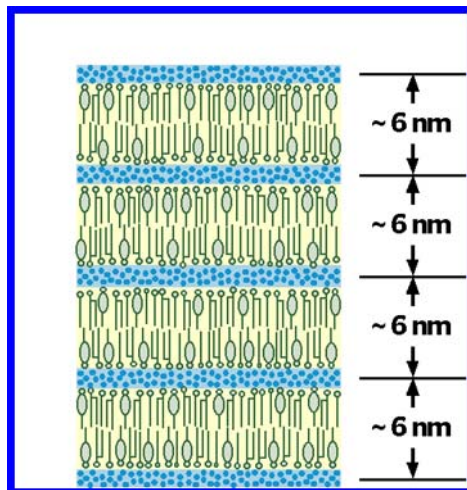
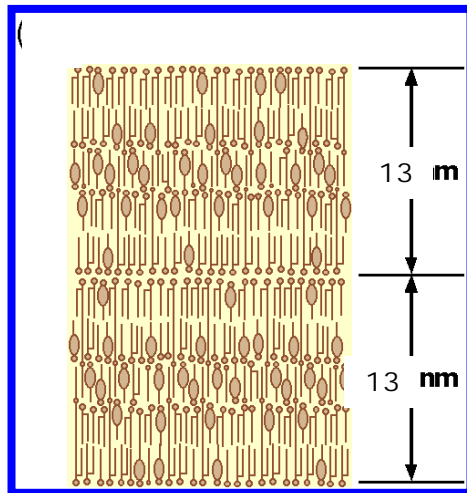
一次元化





ラメラ構造の周期
(小角)

炭化水素の充填構造
(広角)

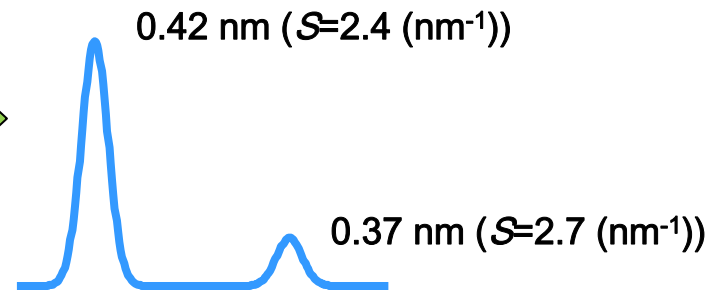
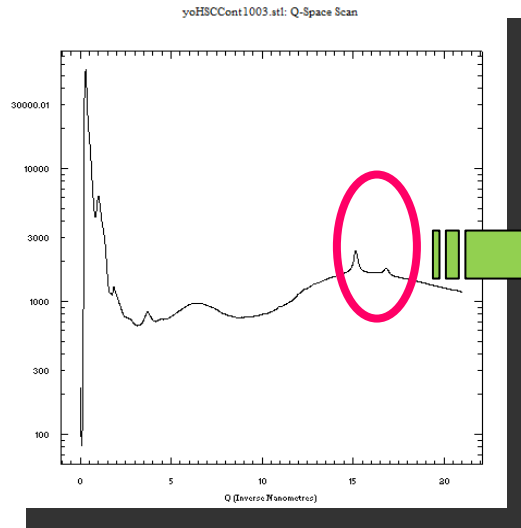


小角X線回折実験で提案された角層細胞間脂質のラメラ構造

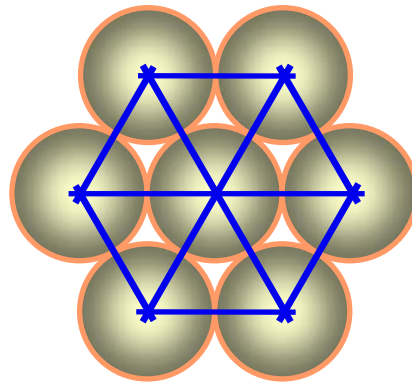


-  コレステロール
-  セラミド 1
-  セラミド 2, 3
-  セラミド 5

角層細胞間脂質の充填構造

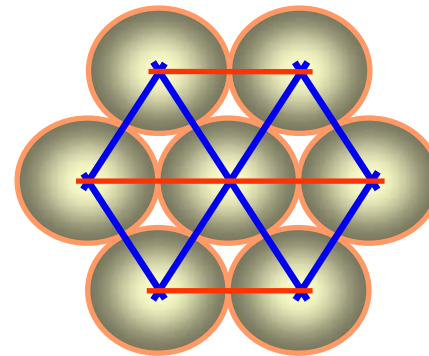


Hexagonal



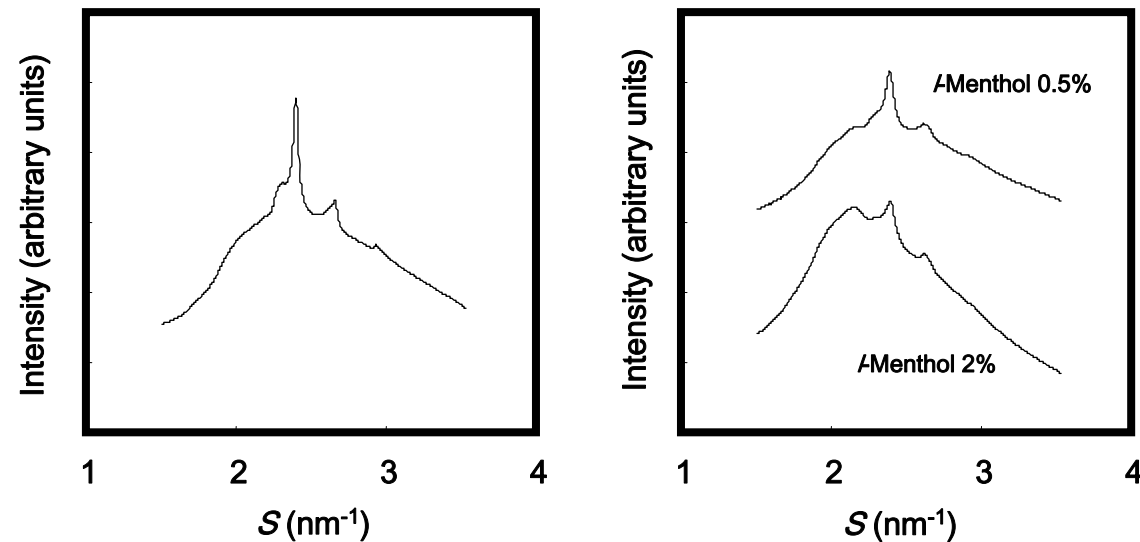
0.42 nm x 3

Orthorhombic



0.42 nm x 2 0.37 nm x 1

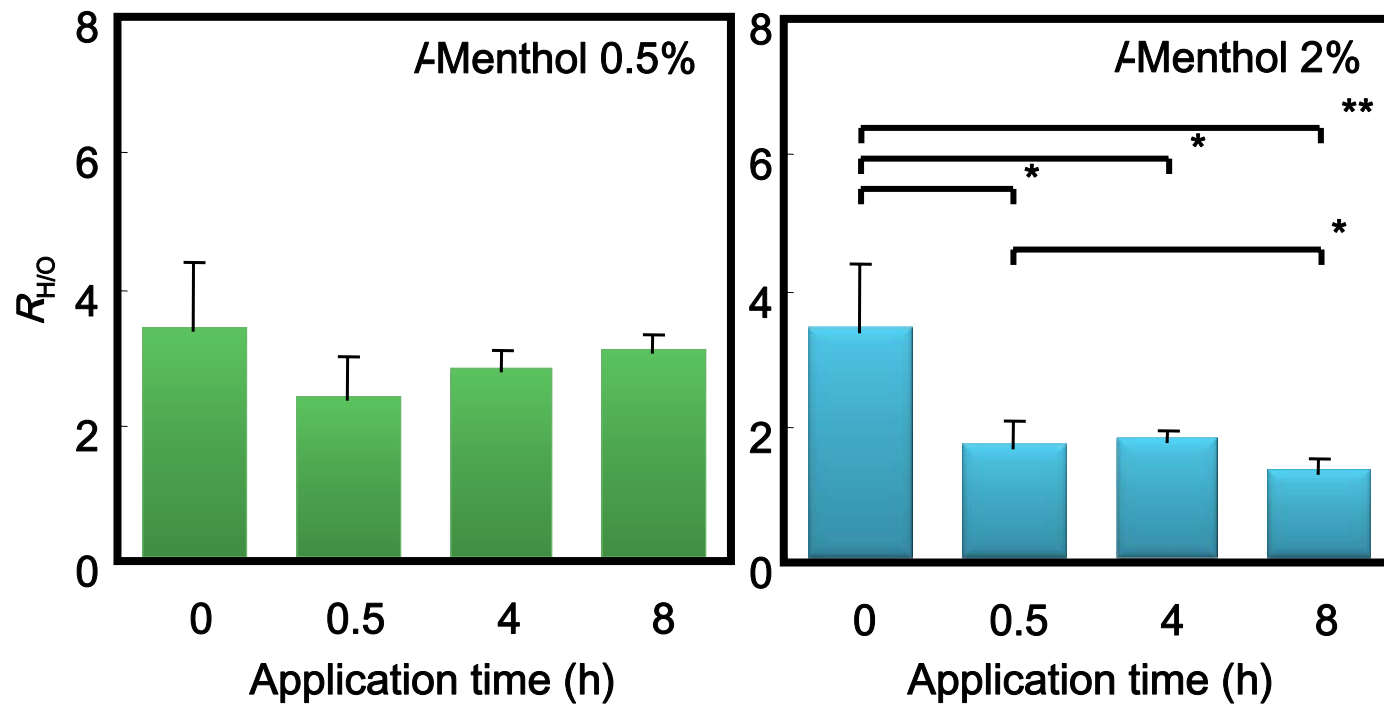
角層細胞間脂質の充填構造に及ぼす製剤成分の影響 (1)



Hexagonal/orthorhombic
existing ratio

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

角層細胞間脂質の充填構造に及ぼす製剤成分の影響 (2)



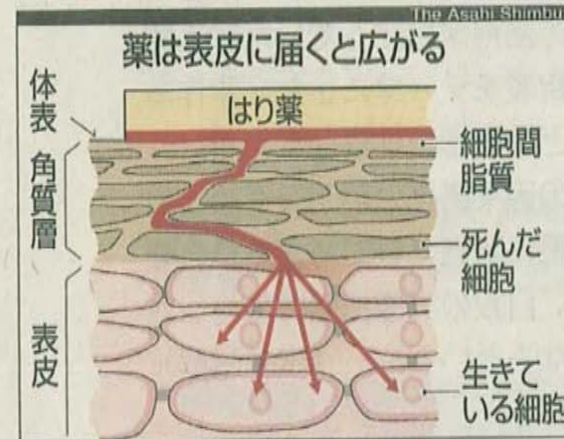
今後の展望

はり薬も改良進む

皮膚を傷つけないはり薬、「経皮吸収型テープ製剤」も増えている。寝る間に胸などにはっておき、朝方の狭心症や気管支ぜんそくの発作を予防するものや、がんの痛みを緩和するものなどが代表例だ。

はり薬は、体の表面を覆う角質層の強力なバリアをいかに突破して薬を体内に入れるかが勝負。角質層は、死んで「れんが」のように積み重なった細胞を、「モルタル」役の細胞間脂質ががっちり固めている。水や外敵の微生物などは通れないが、小さな分子の薬でわずかな量なら通り抜けることができる。

星薬科大助教の小幡誉子博士らは、メントールの仲間が細胞間脂質の二つの構造のうち一方を緩くし、「生乾き」の状態にすることを確認した。



実験には強いX線を使った。この現象を解明し、もっと多くの薬をはり薬にしたいと夢見ている。



朝日新聞日曜版 20080316

経皮吸収型製剤開発への応用

謝 辞

SPring-8/JASRI

八田一郎
太田 昇
井上勝晶
八木直人