

# 学位申請論文

経皮吸収型製剤における基剤の異なる製剤の皮膚透過性および追従性への影響について

平成30年3月

東京理科大学大学院 薬学研究科

瀧澤 雄一

# 目次

略語表.....	4
論文要旨 .....	5
<b>1序章</b> .....	<b>9</b>
1.1 経皮吸収型製剤の現状と課題 .....	10
<b>2章 フェンタニル経皮吸収型製剤における基剤の違いが及ぼす皮膚透過性および皮膚追従性への影響に関する検討</b> .....	<b>17</b>
2.1 序 .....	18
2.2 材料および試験方法 .....	18
2.2.1 <i>In vitro</i> へアレスラット皮膚透過性試験方法.....	18
2.2.2 皮膚追従性試験方法.....	21
2.2.3 結果 .....	22
2.2.4 考察 .....	31
2.2.5 小括.....	33
<b>3章 ツロブテロール経皮吸収型製剤における基剤の違いが及ぼす皮膚透過性および皮膚追従性への影響に関する検討</b> .....	<b>34</b>
3.1 序 .....	35
3.2 材料および試験方法.....	35
3.2.1 <i>In vitro</i> へアレスマウス皮膚透過性試験方法 .....	35
3.2.2 皮膚追従性に関する物性試験方法 .....	38
孔深さ測定試験方法 .....	38
粘弾性試験方法 .....	38
濡れ性試験方法.....	39
経時での皮膚剥離力変化率試験方法.....	39
3.2.3 結果 .....	40
3.2.4 考察 .....	53
3.2.5 小括 .....	54

<b>4章 リドカイン経皮吸収型製剤における基剤の違いが及ぼす皮膚透過性への影響に関する</b>	
<b>検討</b> .....	55
4.1 序.....	56
4.2 材料および試験方法.....	56
4.2.1 <i>In vitro</i> へアレスマウス皮膚透過性試験方法.....	56
4.2.2 結果.....	58
4.2.3 考察.....	64
4.2.4 小括.....	65
<b>5章 総括</b> .....	66
謝辞.....	70
参考文献.....	71

## 略語表

AMP: Aminophylline

BA: Benzoic acid

DPP: Dipropyl phthalate

EVA: Ethylene vinyl acetate

FTIR: Fourier transform infrared spectroscopy

FTS: Fentanyl transdermal system

$F_{\max}$ : Max speed of flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )

HEC: Hydroxyethyl cellulose

HPC: Hydroxypropyl cellulose

HPLC: High performance liquid chromatography

$J_s$ : Speed of flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )

KP: Ketoprofen

LC: Lidocaine

NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs

SE: Standard error

SD: Standard deviation

SIS: Styrene-isoprene-styrene

$T_g$ : The glass transition temperature

UPLC: Ultra high performance liquid chromatography

PEG: Polyethylene glycol

PIB: Polyisobutylene

## 論文要旨

現在、様々な基剤の貼付剤が市販されている。貼付剤は支持体、基剤、ライナーの3層からなり、基剤にはシリコーン系基剤、ゴム系基剤、アクリル系基剤が主に用いられている。これら基剤の特徴を分類分けすると、ヒドロキシ基やカルボキシル基等の極性基をもつアクリル系基剤と極性基をもたないシリコーン系基剤、ゴム系基剤に分けることができる。一方で、基剤の違いによって基剤からの薬物放出性や薬物の皮膚透過性に差が生じることが実験的に知られており、また、皮膚表面温度や損傷度合の違いによって薬物の皮膚透過性が異なることも知られている。基剤の特徴とこれら実験から得られている知見を勘案すると、基剤の異なる製剤の薬物放出性や薬物皮膚透過性に、薬物と基剤との相互作用が影響することが示唆される。

市販されている後発品製剤は、先発品との生物学的同等性を以て同等性(有効性、血中濃度)が担保されている。しかし、先発品と後発品で基剤が異なるものがあり、薬物と基剤との相互作用が異なる可能性が考えられる。また、効能効果が同じで切り替えることができる場合でも、薬物-基剤間の相互作用が製剤間の血中濃度推移の違いに影響を与えていることが考えられる。加えて、薬物や基剤が異なる製剤間で、貼付時の皮膚表面温度や皮膚状態が薬物の皮膚透過性に及ぼす影響について比較した報告はない。

本研究では、市販されている経皮吸収型製剤のうち、薬物および基剤の両者が極性基をもつアクリル系基剤製剤、基剤中に極性基をもたないゴム系基剤製剤を用い、薬物および基剤の物理化学的特性が皮膚透過性及び皮膚追従性に及ぼす影響を明らかにすることを目的として研究を行った。

本研究を行うにあたり、薬物-基剤間相互作用が皮膚透過性に及ぼす影響について2つの仮説を立てた。すなわち、一つは、薬物および基剤の両者が極性基をもつ製剤において、基剤中の薬物-基剤間相互作用によって皮膚表面温度や皮膚の状態が薬物の皮膚透過性に及ぼす影響を顕在化させにくくする一方で、基剤中に極性基をもたない製剤においては薬物-基剤間相互作用が存在しないため皮膚表面温度や皮膚の損傷が薬物の皮膚透過性に影響を及ぼしやすくなるという仮説である。

また、もう一つの仮説は、基剤の物理化学的特性の違いが皮膚追従性(皮膚と製剤との接触面積の変化のしにくさ)に影響を及ぼし、そのことが皮膚透過性に影響を及ぼすという仮説である。

両仮説に基づき研究を行い、知見を得ることで実際の臨床の場においてどのような製剤に注意し、どのような貼付環境に留意しなければいけないのかを明らかにする。

## 方法

市販のフェンタニル経皮吸収型製剤およびツロブテロール経皮吸収型製剤、リドカイン経皮吸収型製剤を用いて比較検討を行った。

フェンタニル経皮吸収型製剤では基剤中に極性基をもつアクリル系基剤製剤のワンデュロ®パッ

チと基剤中に極性基をもたないゴム系基剤製剤のフェントス<sup>®</sup>テープを用いて比較を行った。32℃、37℃および40℃の異なる測定温度で両製剤の *in vitro* ヘアレスラット皮膚透過性試験を行い最大薬物透過速度  $F_{max}$  を比較した。また、 $F_{max}$  の速度、分配係数 D、拡散係数 P の対数を、それぞれ温度の逆数に対してプロットし、両製剤のフェンタニルの皮膚透過速度の近似曲線の傾きから温度の皮膚透過速度への影響を比較した。さらに、損傷皮膚をテーストリッピングで作製し、健常皮膚との皮膚透過性の違いを比較した。また、異なる基剤における皮膚追従性の違いが皮膚透過性に影響を及ぼすという仮定に基づき、両製剤の凹凸への馴染みやすさを皮膚追従性試験の一環として、孔深さ測定試験で比較した。

ツロブテロール経皮吸収型製剤では、アクリル系基剤製剤であるツロブテロールテープ「NP」とゴム系基剤製剤であるツロブテロールテープ「サワイ」を用いて比較を行った。比較検討項目としては、前述のフェンタニル経皮吸収型製剤の場合と同様、32℃、37℃および40℃の異なる測定温度での *in vitro* ヘアレスマウス皮膚透過性試験から得られる最大薬物透過速度  $F_{max}$  によって皮膚透過性を比較するとともに、 $F_{max}$  の速度、分配係数 D、拡散係数 P の対数を、それぞれ温度の逆数に対してプロットした皮膚透過速度の近似曲線の傾きから、温度の皮膚透過速度への影響を比較した。また、アンドレードプロット解析にて複素粘度  $\text{Ln } \eta$  を温度の逆数に対してプロットし、両製剤の近似曲線の傾きから基剤の粘度および粒子径因子の影響を確認した。損傷皮膚と健常皮膚との皮膚透過性の違いも比較した。また、皮膚追従性についても、両製剤の研磨紙の凹凸への馴染みやすさを孔深さ測定して比較した。さらに、製剤表面の濡れ性および経時での剥離力変化率測定を行い、両製剤の皮膚追従性を評価した。

市販のリドカイン経皮吸収型製剤でも、基剤の異なる後発品どうしを用いて、同様の検証を行なった。アクリル系基剤製剤であるリドカインテープ「NP」とゴム系基剤製剤であるリドカインテープ「YP」を用いた。リドカインテープ「NP」は、薬物、基剤の両者にアミド基が存在する。仮説に基づくと、アクリル系基剤では薬物-基剤間相互作用が皮膚透過性に影響を及ぼすと考えられる。そこで、32℃、37℃および40℃の異なる測定温度での *in vitro* ヘアレスマウス皮膚透過性試験を行い、最大薬物透過速度  $F_{max}$  を比較した。加えて、 $F_{max}$  の速度の対数、分配係数  $\text{Ln } D$ 、拡散係数  $\text{Ln } P$  を温度の逆数に対してプロットし、両製剤のリドカインの皮膚透過速度の近似曲線の傾きから温度の皮膚透過速度への影響を比較した。

## 結果

フェンタニル経皮吸収型製剤では、貼付部位の皮膚温度が通常使用する範囲内において両製剤間で皮膚透過性に違いは認められなかったが、両製剤ともに、貼付部位の皮膚温度が通常適用する温度範囲外である場合に皮膚透過性が変化することが分かった。その影響の度合いを比較すると、ゴム系基剤製剤であるフェントス<sup>®</sup>テープにおいて、アクリル系基剤製剤であるワンデュロ<sup>®</sup>パッチよりもアレニウスプロットの近似曲線の傾きが峻しかったことからフェントス<sup>®</sup>テープ(ゴム系基剤製剤)の方が温度の影響をより受け易い傾向があることが明らかとなった。また、健常皮膚および

損傷皮膚における最大薬物透過速度  $F_{\max}$  を比較したところ、両製剤ともに健常皮膚よりも損傷皮膚において  $F_{\max}$  が有意に高くなった。さらに、両製剤について健常皮膚と損傷皮膚における薬物の  $F_{\max}$  の変化量についても比較したところ、フェントス<sup>®</sup>テープ(ゴム系基剤製剤)の方がワンデュロ<sup>®</sup>パッチ(アクリル系基剤製剤)よりも大きかった。

また、皮膚追従性試験の1つとして凹凸への馴染みやすさを確認するため孔深さ測定試験を実施した。ワンデュロ<sup>®</sup>パッチ(アクリル系基剤製剤)の方がフェントス<sup>®</sup>テープ(ゴム系基剤製剤)より孔深さが深く、凹凸へ馴染みやすいことが推察された。

ツロブテロール経皮吸収型製剤においても、フェンタニル経皮吸収型製剤と同様、ツロブテロールテープ「サワイ」(ゴム系基剤製剤)の方が、ツロブテロールテープ「NP」(アクリル系基剤製剤)よりもアレニウスプロットの近似曲線の傾きが峻しかったことから温度による影響を受けやすいことが明らかとなった。また、健常皮膚および損傷皮膚における  $F_{\max}$  を比較した結果では、両製剤ともに健常皮膚よりも損傷皮膚において薬物の  $F_{\max}$  が有意に高くなり、 $F_{\max}$  の変化量はツロブテロールテープ「サワイ」(ゴム系基剤製剤)の方が、ツロブテロールテープ「NP」(アクリル系基剤製剤)よりも大きかった。すなわち、当該比較においてもフェンタニル経皮吸収型製剤と同様の結果が得られた。孔深さ測定を指標とした皮膚追従性についてもフェンタニル経皮吸収型製剤におけるゴム系基剤とアクリル系基剤の比較と同様の結果となった。ツロブテロール経皮吸収型製剤については、さらに皮膚追従性の評価として、製剤の濡れ性試験および経時での剥離力変化率測定も行った。濡れ性試験における両製剤の比較では、ツロブテロールテープ「NP」(アクリル系基剤製剤)の方がツロブテロールテープ「サワイ」(ゴム系基剤製剤)よりも濡れ性が高い結果となった。実際にヒトに貼った場合の経時での剥離力変化で皮膚への馴染みの評価を行なった。その結果、アクリル系基剤製剤はゴム系基剤製剤よりも経時での剥離力変化率が低く、皮膚への馴染みが高いことが示された。

リドカイン経皮吸収型製剤では両製剤ともに温度の影響を受けたが、ゴム系基剤製剤であるリドカインテープ「YP」の方が、アクリル系基剤製剤であるリドカインテープ「NP」よりもアレニウスプロットの近似曲線の傾きが峻しかったことからリドカインテープ「YP」(ゴム系基剤製剤)の方がリドカインテープ「NP」(アクリル系基剤製剤)よりも温度の影響をより受けやすい傾向であり、フェンタニル経皮吸収型製剤、ツロブテロール経皮吸収型製剤と同様の結果となった。

## 考察

本研究では分子内に極性基を有する3種の薬物、フェンタニル、ツロブテロール、リドカインの市販製剤について、それぞれアクリル系基剤製剤とゴム系基剤製剤を用いて温度や皮膚の状態の変化が皮膚透過性や皮膚追従性に及ぼす影響について調べた。皮膚温度の影響については、いずれの薬物においてもゴム系基剤製剤の方が、アクリル系基剤製剤に比べて皮膚透過性における皮膚表面温度の影響を受けやすい結果となった。これは、アクリル系基剤中には極性基が存在し、極性基をもつ薬物と相互作用することから薬物皮膚透過性に対する温度の影響を受けにくかったものと考えられる。一方で、ゴム系基剤中には極性基が存在しないため、薬物-基剤間相

相互作用を生じず、結果として皮膚表面温度の変化が薬物皮膚透過性に影響を与えたものと考えられる。

薬物－基剤間相互作用について、アクリル系基剤製剤どうしでアレニウスプロットの近似曲線の傾きを指標として薬物間比較をすると、ツロブテロール製剤が薬物皮膚透過性に対する温度の影響を最も受けにくいことが分かった。ツロブテロールは3種薬物の中で唯一、分子内に高い極性をもつヒドロキシ基を有し、基剤中の極性基との相互作用が最も強かったことから薬物皮膚透過性における温度の影響を受けにくかったものと考えられる。また、フェンタニルアクリル系基剤製剤とリドカインアクリル系基剤製剤の比較では、フェンタニル製剤の方が温度の影響を受けにくかった。フェンタニル及びリドカインはいずれも分子内にアミド基と3級アミノ基をもち、薬物の極性基としては同じであるが、フェンタニルアクリル系基剤製剤の基剤中にはヒドロキシ基の極性基が存在する。一方で、リドカインアクリル系基剤製剤の基剤中にはアミド基しか存在しないことから、フェンタニルアクリル系基剤製剤の方が強い薬物－基剤間相互作用をもっていたため温度変化の薬物皮膚透過性への影響を受けやすかったものと考えられる。

3種薬物間、基剤間の比較から、薬物－基剤間の相互作用が薬物の皮膚透過性に影響を与えており、その相互作用の強さは薬物および基剤の両者の極性基が影響していることが示唆された。

健全皮膚と損傷皮膚における薬物皮膚透過性について、アクリル系基剤製剤とゴム系基剤製剤を比較したところ、いずれの場合においてもアクリル系基剤製剤の方が皮膚の状態による薬物皮膚透過性への影響を受けにくかった。このことは温度による影響と同様の結果であり、薬物-基剤間相互作用が皮膚の状態に対しても薬物皮膚透過性に影響を与えることが示唆されるものの、拡散係数や分配係数などの物理化学的パラメーターが得られておらず、今後の検討課題である。

フェンタニル製剤およびツロブテロール製剤で基剤の違いが皮膚追従性に及ぼす影響について比較した。アクリル系基剤製剤とゴム系基剤製剤について、製剤の濡れ性や皮膚への肌なじみを指標として皮膚追従性を比較した結果、いずれの薬物においてもアクリル系基剤製剤の方がゴム系基剤製剤よりも皮膚追従性に優れていることが明らかとなった。このことは、アクリル系基剤製剤の方がゴム系基剤製剤に比べて安定した有効面積が得られることを示しており、アクリル系基剤製剤の方がゴム系基剤製剤に比べて温度による薬物皮膚透過性への影響を受けにくかった一因であると考えた。

以上の結果から、薬物－基剤間相互作用及び基剤による皮膚追従性の差異が温度や皮膚状態の差異による薬物皮膚透過性に影響を与えることが示唆された。

## 結論

本研究の結果、貼付温度や皮膚の状態の影響は、ゴム系基剤製剤の方がアクリル系基剤製剤よりも受けやすい特徴が明らかとなった。臨床現場では、貼付剤のこうした特徴が理解されないまま用いられることが多く、注意が必要である。

経皮吸収型製剤設計においても、薬物の特性や経皮吸収性の目標に応じた基剤選択をする必要があることも本研究から示唆された。

# 1 章 序章

## 1.1 経皮吸収型製剤の現状と課題

経皮吸収型製剤は、経口投与が困難な患者や小児などへ長時間安定した血中濃度が得られることおよび肝臓初回通過効果を回避できることなど、様々な利点を有している。1979年に初めてアメリカで経皮吸収型製剤が承認されて以降、その利便性の高さが臨床の場で評価され、その後の経皮吸収型製剤の開発へとつながっていった。<sup>1</sup> 経皮吸収型製剤は支持体、基剤、ライナーの三層構造となっており、現在、市販されている製剤では基剤として主にシリコーン系基剤、ゴム系基剤、アクリル系基剤が用いられている。

経皮吸収型製剤の一つに、フェンタニル経皮吸収型製剤がある。1990年に3日間適用のリザーバー型製剤 Duragesic<sup>®</sup> (リザーバー型製剤、Johnson&Johnson's 社)として承認された。その後、最初の後発品として2005年にMylan社よりシリコーン系基剤を用いたマトリックス型製剤 (Mylan-Fentanyl Matrix Patch) が承認され、さらに他社よりポリイソブチレン (PIB) 系基剤やアクリル系基剤のマトリックス製剤が発売されるに至った<sup>2,3</sup>(Table 1)。Mylan社のシリコーン系基剤製剤については、フェンタニル貼付剤を誤って加熱したために患者のフェンタニルの血中濃度が高まり、死亡したとの報告があり、FDA (The United States Food and Drug Administration) は温水ウォーターベットの入浴による皮膚温度の変化がフェンタニルの吸収量を増大させる可能性があるとの注意喚起をしている<sup>3,4</sup>。当該事例を受けて、Sunnela Prodduturiらはマトリックス型製剤とリザーバー型製剤の32°C (皮膚表面温度)、40°C (サウナや温浴環境下)における *in vitro* ヒト皮膚透過性を比較した。その結果、初期24時間においてマトリックス型製剤及びリザーバー型製剤の両製剤における40°Cの薬物透過量は32°Cの薬物透過量のおおよそ2倍に増加することを報告した。さらに両製剤の健常皮膚と損傷皮膚 (損傷、皮膚刺激による肌荒れ、日焼けによる肌荒れ、脱毛) の薬物透過量を比較したところ、初期24時間ではマトリックス型製剤の方がリザーバー型製剤よりも薬物の皮膚透過量が高かったものの、72時間では同程度の透過量となった。このことから、マトリックス型製剤の方がリザーバー型製剤よりも温度の影響を受け易いとの報告をしている<sup>3</sup>。さらに、Sunnel.KGuptaらはフェンタニルのリザーバー型製剤をヒト皮膚に適用した場合、体温が37°Cから40°Cに3°C上昇するとフェンタニルの血中濃度が25%上昇することをシミュレーションし報告している<sup>5</sup>。本邦ではワンデュロ<sup>®</sup>パッチとフェントス<sup>®</sup>テープが発売されており、基剤の異なる両製剤間のヒト血中濃度は同程度である。しかし、皮膚表面温度や皮膚の損傷度合いによって基剤が及ぼす皮膚透過性への影響は検証されていない。

Morimotoらは、アクリル系基剤製剤において薬物にアミン等の官能基があるとアクリル系基剤の極性基と反応し薬物が基剤中に保持されることを報告した。さらにアミド基、アミノ基、カルボキシル基、エステル基を持った薬物の37°CにおけるPEG (ポリエチレングリコール) 400 40%水溶液への放出試験から算出したLogD (分配係数) 及びTg (ガラス転移温度) 値とFTIRによるヒドロキシ基の波長観測結果から、基剤への相互作用はアミド基 > アミノ基 > カルボキシル基 > エステル基の順に強くなることを報告した<sup>6,7</sup>。

現在、さまざまな経皮吸収製剤が発売されている一方で、経皮吸収性に対する基剤の影響を調べた報告例は少なく、とりわけ市販製剤を用いた試験報告例は少ないことから、本研究では基剤

の違いが薬物吸収に及ぼす影響について明らかにすることを目的として実験を行った。具体的には、同一薬物を含有し、薬物と基剤との相互作用が考えられるアクリル系基剤製剤と、薬物-基剤間相互作用がないゴム系基剤製剤を比較することとした。薬物として、分子内に極性基をもつフェンタニル、ツロブテロール、リドカインの経皮吸収型製剤を選択した (Table 4)。各薬物について、異なる基剤の経皮吸収型製剤を比較することで薬物-基剤間相互作用が薬物の皮膚透過性に及ぼす影響について考察した。

Table 1. Characteristics of the 3-day transdermal formulations of fentanyl marketed in the United States of America

Approval year	Manufacturer	Product name	Base polymer	Structure type
1990	Janssen Pharmaceuticals,	Duragesic	HEC	Reservoir
2009	Inc.	Duragesic	Acrylate	Matrix
2005	Mylan, Inc.		Silicon	Matrix
2006	Lavipharm Laboratories, Inc.		Silicon	Matrix
	Actavis Laboratories UT, Inc.		HEC	Reservoir
2007	Watson Laboratories, Inc.	FTS		
	Noven Pharmaceuticals, Inc.			
2008	Aveva Drug Delivery Systems, Inc.		PIB	Matrix
2011	Mallinckrodt, Inc.		HPC	Reservoir

Table 2. Characteristics of the 3-day transdermal formulations of fentanyl marketed in Japan

<b>Approval year</b>	<b>Manufacturer</b>	<b>Product name</b>	<b>Base polymer</b>	<b>Structure type</b>
<b>2002</b>	Janssen Pharmaceuticals, Inc.	Durotep <sup>®</sup> Patch (cancelled release)	HEC	Reservoir
<b>2008</b>	Inc.	Durotep <sup>®</sup> MT Patch	Acrylate (functional)	Matrix
<b>2012</b>	Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.	3-day application fentanyl tape “HMT”	Acrylate (nonfunctional)	
<b>2013</b>	Yutoku Pharmaceutical Ind. Co., Ltd.	3-day application fentanyl tape “MEIJI”	SIS	
<b>2014</b>	Teikoku Seiyaku Co., Ltd.	3-day application fentanyl tape “TERUMO”		

Table 3. Characteristics of the 1-day transdermal formulations of fentanyl marketed in Japan

<b>Approval year</b>	<b>Manufacturer</b>	<b>Product name</b>	<b>Base polymer</b>	<b>Structure type</b>
<b>2010</b>	Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.	Fentos <sup>®</sup> Tape	SIS	Matrix
<b>2011</b>	Janssen Pharmaceutical KK	OneDuro <sup>®</sup> Patch	Acrylate (functional)	

Table 4. Characteristics of model drug.

Functional group	-OH or COOH group	Amide group	Amino group
NSAIDs	Felbinac	Salicylamide (Oral) (include OH)	Diclofenac sodium
	Ketoprofen	Meloxicam(Oral) (include OH)	Etodolac (Oral) (include COOH)
Bronchial asthma	Tulobuterol (include amino)	-	Aminophylline hydrate (Oral)
Nerve agonist or antagonist	Rotigotine (include amino)	Fentanyl (include amino)	Rotigotine (include OH)
	Morphine hydrochloride hydrate (Injection) (include OH)	Domperidone (Oral) (include amino)	Morphine hydrochloride hydrate (Injection) (include OH)
Antipruritic・Anesthesia	-	Lidocaine (include amino)	Diphenhydramine hydrochloride (Gel)
	-	Dibucaine hydrochloride (Injection) (include amino)	Dibucaine hydrochloride (Injection) (include amide)
	-	Mepivacaine hydrochloride (Injection) (include amino)	Mepivacaine hydrochloride (Injection) (include amide)
	-	-	-

はじめに、3種薬物を含有する経皮吸収型製剤について基剤を調べたところ、フェンタニル経皮吸収型製剤のワンデュロ®パッチではアクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸 2-ヒドロキシエチルコポリマー(アクリル系基剤)を使用していた。当該基剤中には極性基としてヒドロキシ基の存在が確認された<sup>8,9</sup>。もう一方のフェントス®テープは SIS(スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体)のゴム系基剤を使用していた。

ツロブテロール経皮吸収型製剤やリドカイン経皮吸収型製剤ではホクナリン®に PIB 等のゴム系基剤が使用されており、後発品であるツロブテロールテープ「NP」の基剤にはアクリル酸 2-エチル

ヘキシル・ジアセトンアクリルアミド・メタクリル酸アセトアセトキシエチル・メタクリル酸メチル共重合体が使用されていた<sup>10,11</sup>。本基剤中には極性基としてアミド基が存在していた。また、別の後発品であるツロブテロールテープ「サワイ」の基剤としては SIS を用いたゴム系基剤が使用されていた。

一方、リドカイン経皮吸収型製剤において、リドカインテープ 18 mg「NP」では基剤中にアミド基をもつアクリル酸2-エチルヘキシル・アクリル酸ブチル・ジアセトンアクリルアミド共重合体が用いられており、リドカインテープ 18 mg「YP」ではゴム系基剤の SIS (スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体) が用いられていた<sup>12,13</sup>。

次に、フェンタニル、ツロブテロール、リドカインそれぞれについて分子内の極性基を確認したところ、フェンタニルには分子内にアミド基が、ツロブテロールにはヒドロキシ基、およびリドカインにはアミド基が存在していた。

本研究において、各薬物について基剤間の皮膚透過性を比較したところ、3種の薬物すべてにおいて、アクリル系基剤製剤(基剤-薬物間相互作用があると考えられる)の方が、ゴム系基剤製剤(基剤-薬物間相互作用がないと考えられる)よりも皮膚温度や皮膚の状態による影響を受けにくいことが明らかとなった。各薬物・製剤間の比較検討について、以下のとおり2章から4章に示した。

2章では、フェンタニル経皮吸収型製剤のアクリル系基剤製剤ワンデュロ<sup>®</sup>パッチおよびゴム系基剤製剤フェントス<sup>®</sup>テープの比較により、薬物-基剤間相互作用の皮膚透過性への影響を検証した。さらにゴム系基剤とアクリル系基剤の各ポリマーの Tg(ガラス転移温度)等の物理化学的特性の違いが皮膚と製剤との接触面積の差(皮膚追従性)に及ぼす影響および皮膚透過性に及ぼす影響についても検証した。

フェンタニル経皮吸収型製剤の場合、ワンデュロ<sup>®</sup>パッチの薬物はフェンタニルであり、フェントス<sup>®</sup>テープの薬物はフェンタニルクエン酸塩である。ワンデュロ<sup>®</sup>パッチのフェンタニルフリー体は、そのまま経皮吸収され血中に移行し、フェントス<sup>®</sup>テープの薬物フェンタニルクエン酸塩は、基剤中のカルボン酸(脱塩剤)によりフェンタニルフリー体となって、経皮吸収され血中に移行するという違いがある<sup>14</sup>。

3章ではツロブテロール経皮吸収型製剤について、アクリル系基剤製剤およびゴム系基剤製剤を用い、薬物-基剤間相互作用が皮膚透過性に及ぼす影響について検証した。さらに、アクリル系基剤製剤とゴム系基剤製剤の各ポリマーの Tg(ガラス転移温度)や粘弾性、濡れ性等の物理化学的特性の違いが皮膚追従性に(皮膚と製剤との接着面積の変化のしにくさ)影響を及ぼし、そのことが皮膚透過性に影響を及ぼしているかを検証した。加えて、以上の試験だけでは皮膚追従性を反映するには不十分であると考え、皮膚との経時での剥離力変化率測定(皮膚追従性)試験も検証した。

4章ではリドカイン経皮吸収型製剤を用いて、アクリル系基剤製剤あるいはゴム系基剤製剤と薬物との相互作用が皮膚透過性に及ぼす影響について検証した。

5章では本研究の総括として経皮吸収型製剤の基剤にはどのような基剤が好ましいかについて言及した。

なお、経皮吸収型製剤に使用される粘着剤は PSA(感圧接着剤)とも呼ばれ、わずかな圧力を掛け、皮膚と粘着剤とを接着するものである。常温もしくは皮膚表面温度で粘着性を発揮する様に使用するポリマーに関しても Tg が低いものを選択したり、常温もしくは皮膚表面温度で粘着性が発揮できる様に粘着付与剤を添加することで感圧接着剤としての機能を持たせている<sup>15,16</sup>。

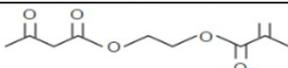
フェンタニル経皮吸収型製剤では、ワンデュロ<sup>®</sup>パッチのアクリル系基剤は、アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸 2-ヒドロキシエチルコポリマーであり、フェントス<sup>®</sup>テープは、SIS(スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体)のゴム系基剤を使用している。このアクリル系基剤のアクリル酸 2-エチルヘキシルは軟質部分のコポリマーであり、Tg が $-70^{\circ}\text{C}$ である。硬質部分のコポリマーである酢酸ビニルは Tg が $32^{\circ}\text{C}$ である。(Table 5)

アクリル系基剤に関しては Tg が皮膚表面温度付近にあるため、そのポリマー自体が粘性を持ち、粘着に寄与する。一方、SIS ゴム系基剤は硬質部分であるスチレンコポリマー(Tg: $80^{\circ}\text{C}$ )と軟質部分であるイソプレンのコポリマー(Tg: $-70^{\circ}\text{C}$ 付近)からなり<sup>17</sup>、粘着付与剤としてポリイソブチレン(PIB)や脂環族飽和炭化水素樹脂を添加している。

ツロブテロール経皮吸収型製剤では、先発品であるホクナリン<sup>®</sup>は PIB 等のゴム系基剤を使用している。粘着付与剤としてポリブテン、脂環族飽和炭化水素樹脂を添加している。後発品のひとつであるツロブテロールテープ「NP」の基剤はアクリル酸 2-エチルヘキシル・ジアセトンアクリルアミド・メタクリル酸アセトアセトキシエチル・メタクリル酸メチル共重合体を使用され、その他に可塑剤、吸収促進剤としてミスチン酸イソプロピルで構成されている<sup>10,11</sup>。別の後発品であるツロブテロールテープ「サワイ」は SIS を用いたゴム系基剤を使用している<sup>10</sup>。

リドカイン経皮吸収型製剤の先発品であるペンレス<sup>®</sup>テープではアクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体がいわれている<sup>18</sup>。後発品であるリドカインテープ 18 mg「NP」ではアクリル酸 2-エチルヘキシル・アクリル酸ブチル・ジアセトンアクリルアミド共重合体がいられ、リドカインテープ 18 mg「YP」ではゴム系基剤の SIS(スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体)がいわれている<sup>12,13</sup>。

Table 5. The glass transition temperature of acrylic copolymer

	Monomer	Structure	Tg(°C)
Main Monomer	Ethyl acrylate	$\text{CH}_2=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$	-20
	Buthyl acrylate	$\text{CH}_2=\text{CHCOOC}_4\text{H}_9$	-55
	2-ethylhexyl acrylate	$\text{CH}_2=\text{CHCOOC}_8\text{H}_{17}$	-70
	Isononyl acrylate	$\text{CH}_2=\text{CHCOOC}_9\text{H}_{19}$	-
	Acetoacetoxyethyl methacrylate		-18
Comonomer (To improve cohesion)	Vinyl acetate	$\text{CH}_2=\text{CHOCOCH}_3$	32
	Acrylonitrile	$\text{CH}_2=\text{CHCN}$	97
	Acrylamide	$\text{CH}_2=\text{CHCONH}_2$	165
	Styrene	$\text{CH}_2=\text{CHC}_6\text{H}_5$	80
	Methyl methacrylate	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$	105
	Methyl acrylate	$\text{CH}_2=\text{CHCOOCH}_3$	8
Comonomer (To improve cohesion)	Acrylic acid	$\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$	106
	Hydroxyethyl acrylate	$\text{CH}_2=\text{CHCOOC}_2\text{H}_4\text{OH}$	-15
	Acrylamide	$\text{CH}_2=\text{CHCONH}_2$	165
	Glycidyl methacrylate	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$ 	-

(参考: 日東電工 HP より改変 <https://www.nitto.com/jp/ja/rd/base/adhesive/specificat>)

## 2章

フェンタニル経皮吸収型製剤における基剤の違い  
が及ぼす皮膚透過性および皮膚追従性への影響  
に関する検討

## 2.1 序

薬物側にアミド基、基剤側にヒドロキシ基があるアクリル系基剤を用いたフェンタニル経皮吸収型製剤とゴム系基剤を用いたフェンタニル経皮吸収型製剤を比較し、基剤が及ぼす皮膚透過性への影響を確認した。さらに損傷皮膚と健常皮膚の皮膚透過性を比較することによってアクリル系基剤では皮膚透過性が基剤と薬物の相互作用によって制御されるが、ゴム系基剤では基剤と薬物との相互作用を示さないため、制御されないこと *in vitro* ヘアレスラット皮膚透過性試験で確認した。また、両製剤の皮膚追従性について、研磨紙の凹凸への馴染みやすさ(孔深さ)で比較し、製剤の皮膚接触面積に差が生じる可能性について検証した。

## 2.2 材料および試験方法

### 2.2.1 *In vitro* ヘアレスラット皮膚透過性試験方法

#### 対象製剤

アクリル系製剤としてヤンセンファーマ株式会社のワンデュロ®パッチ 0.84mg (20.5×20.0mm)を使用した。ゴム系製剤として久光製薬株式会社のフェントス®テープ 1mg (22.4×22.4mm)を使用した。

#### 動物および摘出皮膚

WBN/ILA-Ht 系雄性ヘアレスラット(8 週齢)を埼玉実験動物株式会社より購入した。動物は東光薬品工業株式会社の動物倫理委員会に則って動物を使用した。皮膚水分測定には Courage+Khazaka 社製 Corneometer CM825 を使用した。ストリッピングテープには 3M 社製 Scotch Brand BookTape970 を使用した。

#### 透過性試験装置

縦型セルにはハンソンリサーチ社製縦型セルを使用し、オートサンプラーにはハンソンリサーチ社製マイクロエツテを使用した。

#### 皮膚処理

WBN/LA-Ht 系雄性ヘアレスラット(8-9 週齢)の体重を測定し 180gから 230gであることを確認し、ウレタン 25%溶液にて麻酔後腹部の毛をバリカンで除毛し皮膚を摘出した。摘出した皮膚をハサミで脂肪処理し、生理食塩水に浸したろ紙に真皮面を下にして静置した。

### 健常皮膚を用いた各温度での皮膚透過性試験

ワンデュロ®パッチ及びフェントス®テープをφ15mm に打ち抜き、ライナーを剥し摘出した皮膚に貼付後、縦型セル(ハンソンリサーチ社)にセットした。皮膚を挟み込んだセル上部と下部を金属製のクランプで固定し、レシーバー溶液(30mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ :30mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4=1:2$  pH7.0)をセル内に充填し気泡を取り除いた後、流速 1.5mL/hr でセル内を通過させオートサンプラー(ハンソンリサーチ社製 マイクロエッテ)にて2時間毎に各 1.5mL サンプルングし、24時間後まで測定を行った。

各時点でサンプルングした試料溶液 400  $\mu\text{L}$  に対し内部標準溶液(4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  パラヒドロキシ安息香酸アミル:東京化成)400  $\mu\text{L}$  を混合させた後、HPLC(島津社製 10A シリーズ)にて濃度を測定した。恒温槽の温度は 32°C、37°C、40°Cに設定し、各温度における皮膚透過速度を算出し比較した<sup>19,20</sup>。

### 健常皮膚及び損傷皮膚比較試験

#### ・損傷皮膚の作製

摘出した皮膚をアルミ製のバットの上に置き、角質層側を3M社製 Scotch Brand BookTape845にて7回ストリッピングした後<sup>3</sup>Courage+Khazaka社製 Corneometer CM825を用いて水分量を測定した。

#### ・皮膚水分量の測定

Courage+Khazaka社製 Corneometer CM825を校正し、プローブ部分をエタノールに浸した脱脂綿で洗浄した。摘出した健常皮膚およびストリッピングし作製した損傷皮膚の表面にプローブを当て、皮膚表面の水分量をそれぞれ6回測定し各平均値を算出した。

#### ・皮膚透過性試験

ワンデュロ®パッチ及びフェントス®テープをφ15mm に打ち抜き、健常皮膚及び損傷皮膚に貼付後、縦型セルにセットした。レシーバー溶液をセル内に充填し気泡を取り除いた後、流速 1.5mL/hr でセル内を通過させ、オートサンプラーにて2時間毎に各 1.5mL サンプルングし、24時間後まで測定を行った。各時点でサンプルングした試料溶液 400  $\mu\text{L}$  に対し内部標準溶液 400  $\mu\text{L}$  を混合させた後、HPLCにて濃度を測定した。恒温槽の温度は 32°Cに設定し、健常皮膚及び損傷皮膚における皮膚透過速度を算出し比較した。

### HPLC 測定条件

標準物質として MALLINCKRODT社製フェンタニルを使用した。内部標準物質として東京化成株式会社製パラヒドロキシ安息香酸アミルを使用した。HPLC 測定には島津社製 10A シリーズを使用した。カラムは ODS cadenza CD-C18を使用した。検出波長 205nm とし、カラムは ODS cadenza CD-C18を使用した。測定時のカラム温度は 40°Cとし、サンプルの注入量を 20  $\mu\text{L}$  とした。移動相(30mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ +5mM SDS):アセトニトリル(11:9)の流速はフェンタニルの測定ピークが 5.6分になるように設定し、測定時間は 10分とした<sup>19,21</sup>。

## データ解析

各時点のサンプル中のフェンタニル量を標準溶液中のフェンタニルと内部標準物質の比から算出し、Fick の法則に従い Flux 皮膚透過速度  $J_s$  ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) を算出した<sup>21</sup>。

$$J_s = (VdC/dt)/A$$

C: サンプルングした薬物濃度

t: 測定時間 (hr)

V: サンプルングしたレシーバー体積 (mL)

A: 有効拡散面積 ( $\text{cm}^2$ )

$$\text{Bioavailability} (\%) = (12 \text{ 時間目の累積透過量} / \text{単位面積当たりの薬物量}) \times 100$$

## 統計処理

### 健常皮膚における各温度の皮膚透過速度についての統計処理

ワンデュロ<sup>®</sup>パッチ及びフェントス<sup>®</sup>テープの各製剤において、32°C、37°C、40°Cの最大皮膚透過速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) を算出し、さらに各製剤あたりの最大皮膚透過速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) を算出し比較した。また、32°Cの最大皮膚透過速度に対する増加率を算出した。各温度におけるワンデュロ<sup>®</sup>パッチ及びフェントス<sup>®</sup>テープの各時点における皮膚透過速度を2群間で比較し、Welch's *t*-test にて有意差を検定した。検定時の有意水準は0.05とし、両側検定で行った。

### アレニウスプロット解析

ワンデュロ<sup>®</sup>パッチ及びフェントス<sup>®</sup>テープの各製剤において、32°C、37°C、40°Cの最大皮膚透過速度 Flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) の対数 (Ln K) と温度の逆数 (1/T) に対するプロットを行い、近似曲線の傾きを比較した。さらに拡散係数 D の対数 (Ln D) および分配係数の対数 (Ln P) と温度の逆数 (1/T) に対するプロットを行い近似曲線の傾きを比較した。

### 通常皮膚及び損傷皮膚の比較についての統計処理

ワンデュロ<sup>®</sup>パッチ及びフェントス<sup>®</sup>テープの各時点における健常皮膚の透過速度と損傷皮膚の透過速度との2群間で比較を行い、Welch's *t*-test にて有意差を検定した。検定時の有意水準は0.05とし、両側検定で行った。又、ワンデュロ<sup>®</sup>パッチ及びフェントス<sup>®</sup>テープの最大皮膚透過速度の2群間で比較を行い、Welch's *t*-test にて有意差を検定した。検定時の有意水準は0.05とし、両側検定で行った。

### 皮膚透過性試験の速度解析

累積透過量  $Q$  ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) から最小二乗法にて定常状態の Flux を算出し、Time-lag method にて最小二乗法で算出した直性の傾きと切片から Lag time (hr) を算出した。また、下記式にて拡散係数  $D$  および分配係数  $K$  を算出した。

$$\text{Flux}(\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}) = (C_v - C_s) \times K \times D / L$$

$$\text{Lag time} = L^2 / 6D$$

$C_s$ : 皮膚中の薬物濃度  $C_v$ : 基剤中の薬物濃度

$D$ : 薬物の皮膚中での拡散係数  $L$ : 皮膚厚さ  $K$ : 皮膚への分配係数

## 2.2.2 皮膚追従性試験方法

### 孔深さ測定試験方法

#### 対象製剤

アクリル系製剤としてヤンセンファーマ株式会社のワンデュロ®パッチ 0.84mg (20.5×20.0mm) およびデュロテップ®MT パッチ 2.1 mg (20.5×26.1 mm) を使用した。ゴム系製剤として久光製薬株式会社のフェントス®テープ 1mg (22.4×22.4mm) を使用した

#### 試験方法

製剤のライナーを剥がし、粘着面に 3×4 cm に切断した研磨紙 (FUJI STAR 社製 #120) に製剤片を貼付し、キムタオルを乗せ、1kg の重りで 1 分間圧着した。その後、製剤と研磨紙を剥離し試験片をレーザー顕微鏡 (キーエンス社製 LS-5040) にて 25°C で凹凸への馴染みやすさを孔深さ測定試験で測定した。

### 2.2.3 結果

#### 健常皮膚を用いた各温度における皮膚透過性試験結果

Figure 1 にフェントス<sup>®</sup>テープおよびワンデュロ<sup>®</sup>パッチの 32°C、37°C、40°Cにおける *in vitro* ヘアレスラット皮膚透過速度 Flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )を示す。フェントス<sup>®</sup>テープの 32°Cにおける最大 Flux (皮膚透過速度)は、 $2.03 \pm 1.35 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  ワンデュロ<sup>®</sup>パッチでは  $2.66 \pm 0.52 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  であった。

両製剤の最大皮膚透過速度 Flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )を Welch's *t*-test にて有意差を検定したが有意差は認められなかった。37°Cにおいてフェントス<sup>®</sup>テープは  $4.49 \pm 0.40 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、ワンデュロ<sup>®</sup>パッチでは  $4.94 \pm 0.11 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  であった。両製剤の最大皮膚透過速度 Flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )を Welch's *t*-test にて有意差を検定したが有意差は認められなかった。40°Cにおいてフェントス<sup>®</sup>テープは  $5.66 \pm 0.34 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、ワンデュロ<sup>®</sup>パッチは  $4.85 \pm 0.52 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、であった。両製剤の最大皮膚透過速度 Flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )を Welch's *t*-test にて有意差を検定したところ有意差は認められなかった。

ワンデュロ<sup>®</sup>パッチ及びフェントス<sup>®</sup>テープは両製剤ともに測定温度の上昇に伴い、最大 Flux の増加が認められた。ワンデュロ<sup>®</sup>パッチよりもフェントス<sup>®</sup>テープの方が測定温度の上昇による最大 Flux の増加が認められており、フェントス<sup>®</sup>テープの 32°Cの Flux に対し、37°Cでは 2.21 倍、40°Cでは 2.79 倍に増加した。(Table 6)

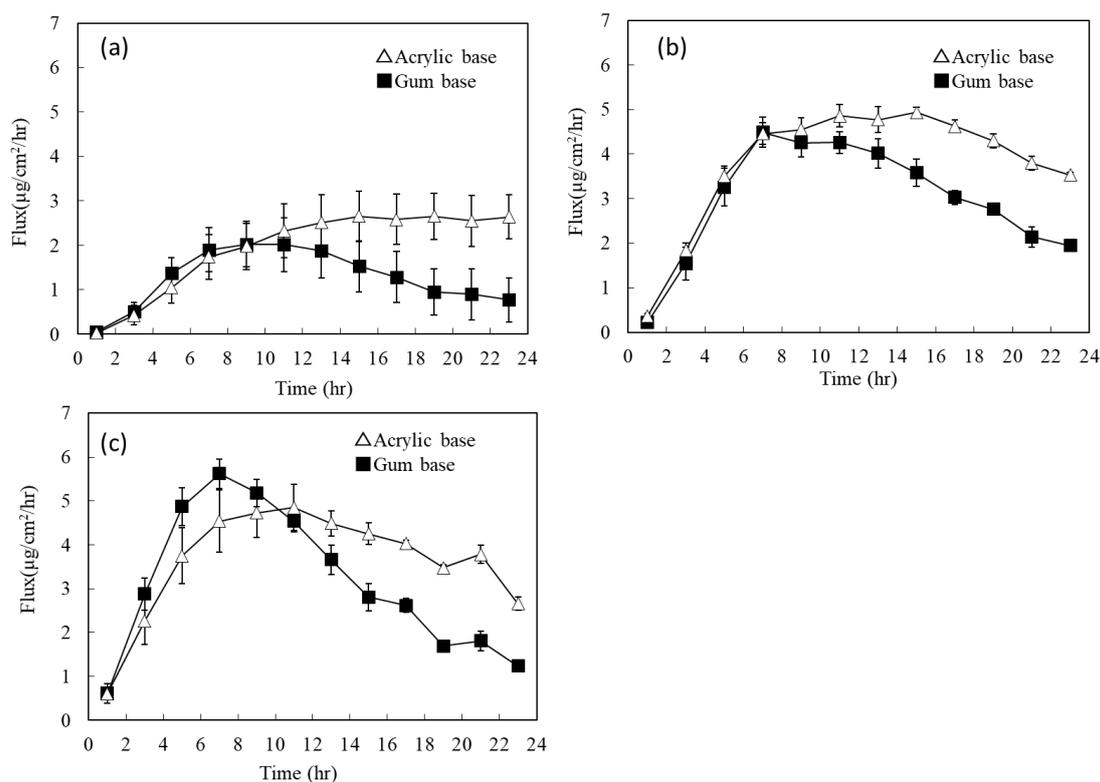


Figure 1. Representative permeation profiles of fentanyl through rat skin at 32°C(a) at 37°C(b) at 40°C(c) during 24hr. Mean  $\pm$  S.E. (n=3). (Fentos®Tape-Gum base and OneDuro®patch-Acrylic base)

Table 6. Comparison with 32°C permeation  $F_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) of fentanyl through rat skin at 37°C and 40°C. Comparison with Fentos®Tape and OneDuro®Patch Fentos®Tape size=5 cm<sup>2</sup> OneDuro®Patch size=4.1 cm<sup>2</sup>

Temperature	$F_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )	
	Acrylic base	Gum base
32°C	2.66 $\pm$ 0.52	2.03 $\pm$ 1.35
37°C	4.94 $\pm$ 0.11	4.49 $\pm$ 0.40
(vs 32°C)	(1.86 hold)	(2.21 hold)
40°C	4.85 $\pm$ 0.52	5.66 $\pm$ 0.34
(vs 32°C)	(1.82 hold)	(2.79 hold)

Mean  $\pm$  S.E.(n=3).

ワンデュロ®パッチ及びフェントス®テープの各温度における最大 Flux の対数(Ln K)をアレニウスプロットした結果を Figure 2 に示す。フェントス®テープの方がワンデュロ®パッチよりも近似曲線の傾きが大きく、環境温度の影響を受け易い傾向にあることが示唆された。

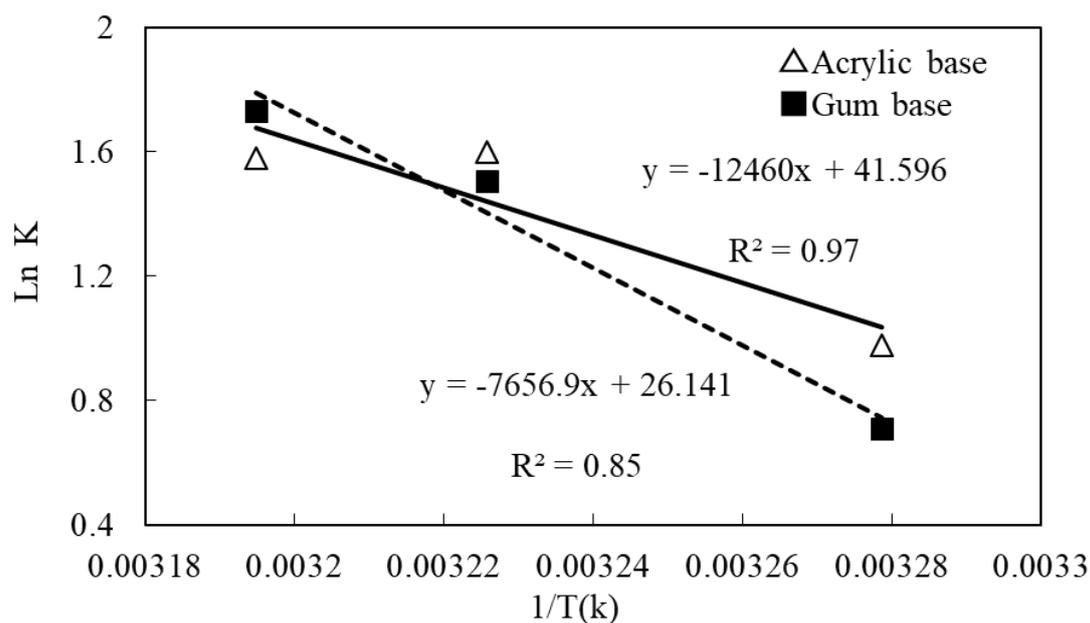


Figure 2. Arrhenius plots for permeation ratio  $\text{Ln K}$  ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) of fentanyl against the temperature (at  $32^\circ\text{C}$ ,  $37^\circ\text{C}$  and  $40^\circ\text{C}$ ) to rat skin. (Fentos<sup>®</sup>Tape-Gum base and OneDuro<sup>®</sup>patch-Acrylic base)

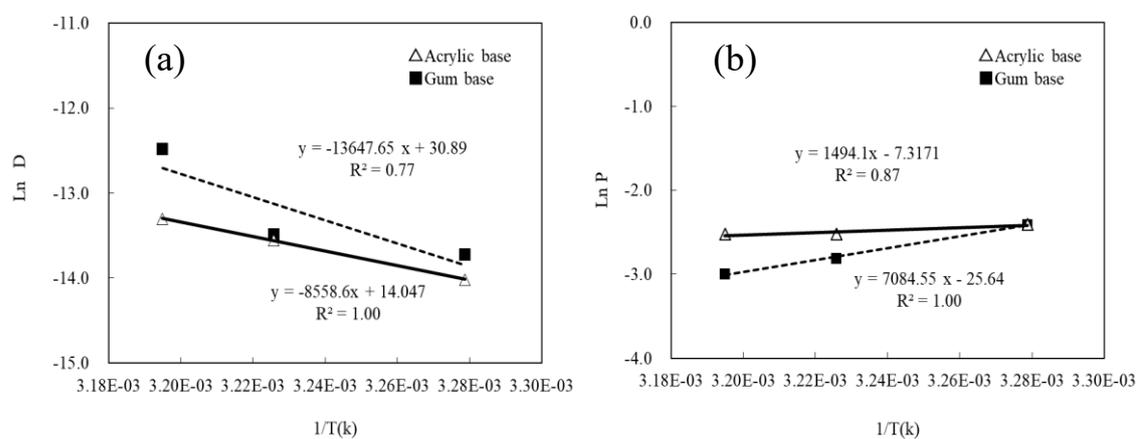


Figure 3. Arrhenius plots for permeation ratio  $\text{Ln D}$  (diffusion coefficient) (a) and  $\text{Ln P}$  (partition coefficient) (b) of fentanyl against the temperature (at  $32^\circ\text{C}$ ,  $37^\circ\text{C}$  and  $40^\circ\text{C}$ ) to rat skin. (Fentos<sup>®</sup>Tape-Gum base and OneDuro<sup>®</sup>patch-Acrylic base)

ワンデュロ®パッチ及びフェントス®テープの各温度における拡散係数(Ln D)および分配係数(Ln P)をアレニウスプロットした結果を Figure 3 に示す。ゴム系基剤を用いたフェントス®テープの方がアクリル系基剤を用いたワンデュロ®パッチの拡散係数、分配係数を示す。ゴム系基剤を用いたフェントス®テープの方がアクリル系基剤を用いたワンデュロ®パッチよりも近似曲線の傾きが大きく、環境温度の影響を受け易い傾向にあることが示唆された。

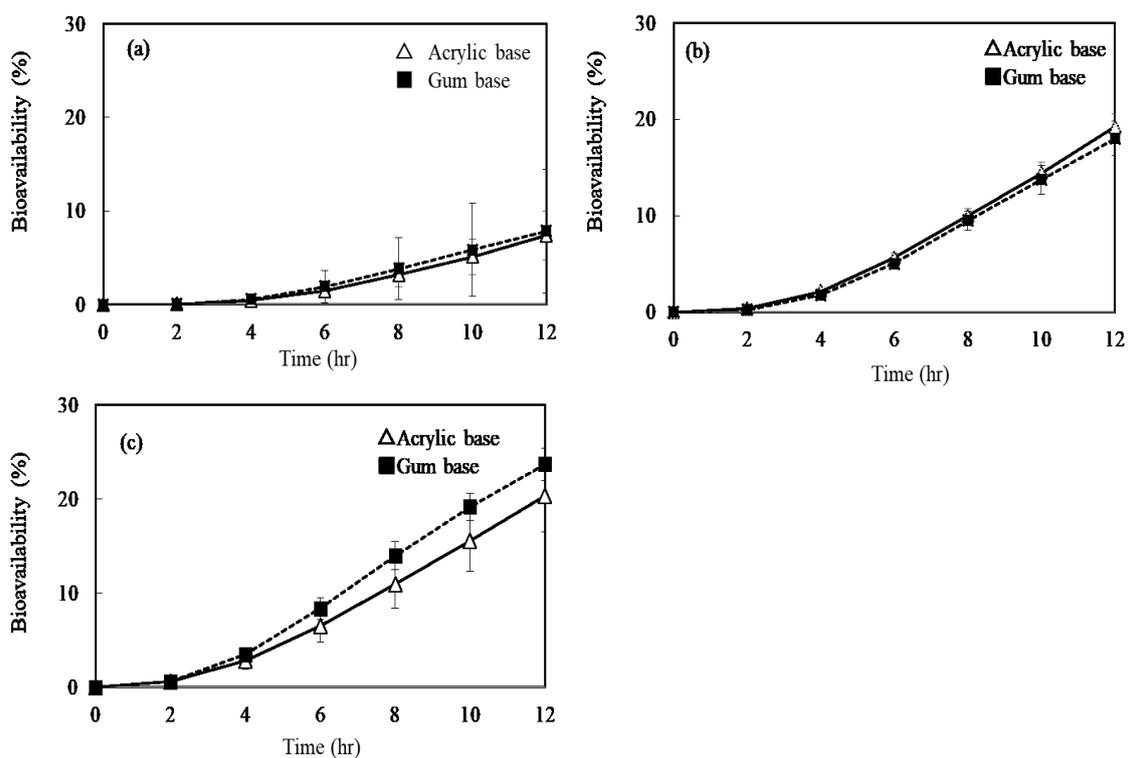


Figure 4. Time-course changes in bioavailability at various receiver solution temperatures. The bioavailability of fentanyl released from was Fentos®Tape(Gum base) and OneDuro® patch(Acrylic base) determined at 32°C(a), 37°C(b), and 40°C(c). Mean  $\pm$  S.E. (n = 3).

Table 7. Comparison with bioavailability (%) of fentanyl through rat skin at 37°C and 40°C.

Temperature	Bioavailability (%)	
	Acrylic base (%)	Gum base (%)
32°C	7.4±2.6	7.9±6.6
37°C	19.2±1.4	18.0±1.0
(vs 32°C)	(2.59hold)	(2.27hold)
40°C	20.3±3.8	23.7±1.7
(vs 32°C)	(2.74 hold)	(3.00 hold)

Mean ± S.E. (n=3).

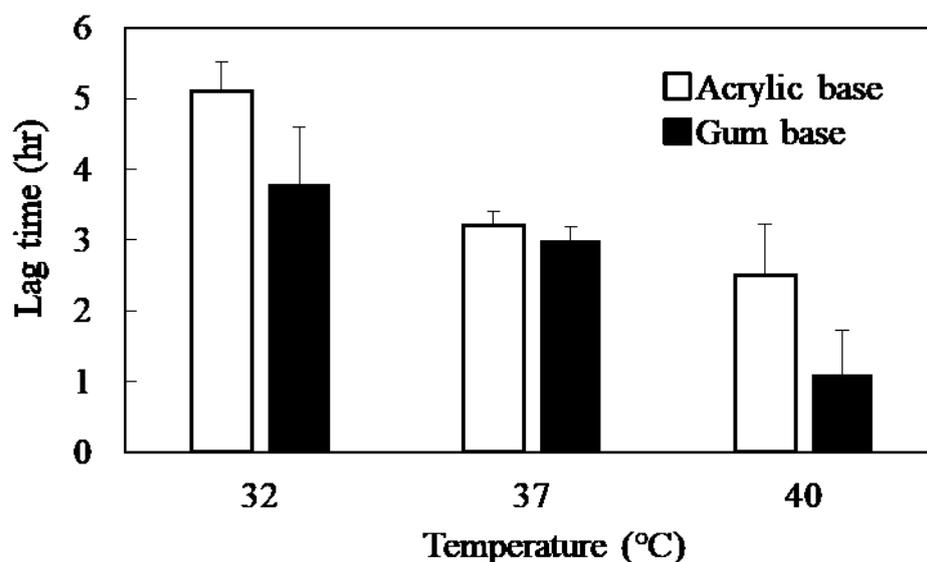


Figure 5. Lag time of fentanyl hairless rat *in vitro* permeation study.

Mean ± S.E. (n = 3).

(Fentos®Tape-Gum base and OneDuro®patch-Acrylic base)

Table 8. Diffusion coefficient ( $\text{cm}^2/\text{s}$ )  $\times 10^{-7}$  of fentanyl hairless rat *in vitro* permeation study. (Fentos®Tape-Gum base and OneDuro®patch-Acrylic base)

Temperature	Diffusion coefficient ( $\text{cm}^2/\text{s}$ ) $\times 10^{-7}$	
	Acrylic base	Gum base
32°C	8.17	11.0
37°C	13.0	13.9
40°C	16.7	37.9

Table 9. Partition coefficient of fentanyl hairless rat *in vitro* permeation study.  
(Fentos<sup>®</sup>Tape-Gum base and OneDuro<sup>®</sup>patch-Acrylic base)

Temperature	Partition coefficient	
	Acrylic base (%)	Gum base (%)
32°C	0.09	0.09
37°C	0.08	0.06
40°C	0.08	0.05

Figure 4 および Table 7 に 12hr での bioavailability (%) を示す。

32°C ではアクリル系基剤を用いたワンデュロ<sup>®</sup>パッチおよびフェントス<sup>®</sup>テープの薬物放出率は同程度であった。アクリル系基剤を用いたワンデュロ<sup>®</sup>パッチでは 37°C では 2.59 倍、40°C で 2.74 倍に bioavailability (%) が増加したのに対して、ゴム系基剤を用いたフェントス<sup>®</sup>テープでは 37°C で 2.27 倍、40°C で 3.00 倍に増加し、アクリル系基剤よりもゴム系基剤の方が bioavailability (%) の増加率が高かった。

Figure 5 に薬物透過プロファイルから Time-lag method を用いて算出した Lag time を示す。ワンデュロ<sup>®</sup>パッチおよびフェントス<sup>®</sup>テープともに温度の上昇に伴い、Lag time が減少した。ゴム系基剤を用いたフェントス<sup>®</sup>テープの方がアクリル系基剤を用いたワンデュロ<sup>®</sup>パッチよりも近似曲線の傾きが大きく、環境温度の影響を受け易い傾向にあることが示唆された。

Table 8 に Lag time から算出した拡散係数 D を示す。Table 9 に拡散係数 D から算出した分配係数 K を示す。ワンデュロ<sup>®</sup>パッチおよびフェントス<sup>®</sup>テープともに温度の上昇に伴い拡散係数が増加した。またその割合はゴム系基剤のであるフェントス<sup>®</sup>テープの方が高かった。アクリル系基剤を用いたワンデュロ<sup>®</sup>パッチは一定の分配係数を示すのに対し、ゴム系基剤を用いたフェントス<sup>®</sup>テープは温度の上昇と共に分配係数が低下した。

#### 健常皮膚および損傷皮膚の水分量測定結果

健常皮膚とテープストリッピングによって作製した損傷皮膚表面の水分量を Corneometer CM825 を用いて測定したところ、健常皮膚では相対水分量  $15.4 \pm 4.4$  (n=6) であり、損傷皮膚では  $32.0 \pm 5.5$  (n=6) であった。健常皮膚と損傷皮膚の水分量測定結果に対して welch's t-test ( $p < 0.05$  有意水準) を行ったところ、有意差が認められた。健常皮膚に比べ損傷皮膚では角質がストリッピングによって剥がされたことにより、皮膚表面の水分量が増加したことが認められた。

ワンデュロ<sup>®</sup>パッチの測定時に使用した健常皮膚及び損傷皮膚の相対水分量はそれぞれ  $13.7 \pm 1.2$ ,  $32.1 \pm 1.7$  であった。Welch 検定 ( $p < 0.05$  有意水準) では有意差が認められた。また、フェントス<sup>®</sup>テープの測定時に使用した健常皮膚及び損傷皮膚の相対水分量はそれぞれ  $13.6 \pm 1.5$ ,  $31.9 \pm 2.3$  であった。Welch's t-test ( $p < 0.05$  有意水準) では有意差が認められた。

### 健全皮膚および損傷皮膚を用いた皮膚透過性試験結果

Figure 6 にフェントス®テープおよびワンデュロ®パッチの *in vitro* ヘアレスラット健全皮膚及び損傷皮膚の皮膚透過速度 Flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )を示す。フェントス®テープの健全皮膚における最大 Flux は  $5.06 \pm 0.55 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、損傷皮膚では  $7.74 \pm 0.72 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  であった。ワンデュロ®パッチの健全皮膚における Flux は  $3.74 \pm 0.21 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、損傷皮膚では  $4.70 \pm 0.22 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  であった。ワンデュロ®パッチにおける健全皮膚に対する損傷皮膚の Flux の増加率は 1.26 倍であった。フェントス®テープにおける健全皮膚に対する損傷皮膚の Flux の増加率は 1.53 倍であった。(Table 10)ワンデュロ®パッチ及びフェントス®テープにおいて健全皮膚と損傷皮膚の 2 群間で Welch's *t*-test で検定を行ったところ、ワンデュロ®パッチで 10、18、22hr に有意差が認められ、フェントス®テープでは 4、6、8、10hr に有意差が認められた。

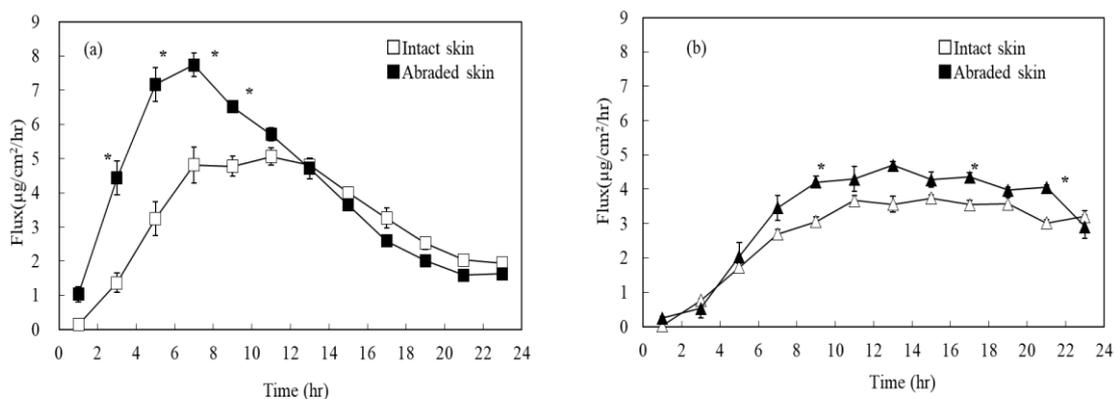


Figure 6. Representative permeation profiles of fentanyl through intact skin and abraded rat skin at  $32^\circ\text{C}$  during 24 hr. In addition, result of Welch's *t*-test

Fentos® Tape-Gum base (a) OneDuro® patch-Acrylic base (b)

Welch's *t*-test \* $p < 0.05$  Mean  $\pm$  S.E. ( $n=3$ ).

Table 10. Comparison with 32°C permeation  $F_{max}$  ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) of fentanyl through rat skin. Comparison with Fentos<sup>®</sup>Tape and OneDuro<sup>®</sup>Patch.

(Fentos<sup>®</sup>Tape-Gum base and OneDuro<sup>®</sup>patch-Acrylic base)

	$F_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )	
	Acrylic base	Gum base
Intact skin	3.74 ± 0.21	5.06 ± 0.55
Abraded skin (vs 32°C)	4.70 ± 0.22 (1.26 hold)	7.74 ± 0.72 (1.53 hold)

Mean ± S.E. (n=3).

Fentos<sup>®</sup>Tape size=5 cm<sup>2</sup> OneDuro<sup>®</sup>Patch size=4.1 cm<sup>2</sup>

Table 11. Comparison with intact skin Lag time, diffusion coefficient ( $\text{cm}^2/\text{s}$ ) × 10<sup>-6</sup>, partition coefficient of fentanyl through rat skin. Comparison with Fentos<sup>®</sup>Tape and OneDuro<sup>®</sup>Patch. (Fentos<sup>®</sup>Tape-Gum base and OneDuro<sup>®</sup>patch-Acrylic base)

		Lag time (hr)	Partition coefficient K	Diffusion coefficient ( $\text{cm}^2/\text{s}$ ) × 10 <sup>-6</sup>
Acrylic base	Intact skin	4.3	0.13	0.96
	Abraded Skin	5.1	0.17	0.82
Gum base	Intact skin	3.8	0.22	1.1
	Abraded Skin	0.3	0.05	12.6

Table 11 に薬物透過プロファイルから Time-lag method を用いて算出した Lag time(hr)および Lag time(hr)から算出した拡散係数 D と拡散係数 D から算出した分配係数 K を示す。拡散係数、分配係数を計算したがその精度については今後の課題である。

### 孔深さ測定試験結果

Figure 7 にアクリル系基剤を用いたフェンタニル経皮吸収型製剤とゴム系基剤を用いたフェンタニル経皮吸収型製剤の孔深さ測定試験結果を示す。アクリル系基剤では  $44.2 \pm 13.4 \mu\text{m}$  であった。ゴム系基剤を用いた製剤の孔深さは  $9.8 \pm 2.5 \mu\text{m}$  であった。アクリル系基剤の測定結果をゴム系基剤に対して Welch's *t*-test で検定したところ、アクリル系基剤の方がゴム系基剤よりも有意に高かった。

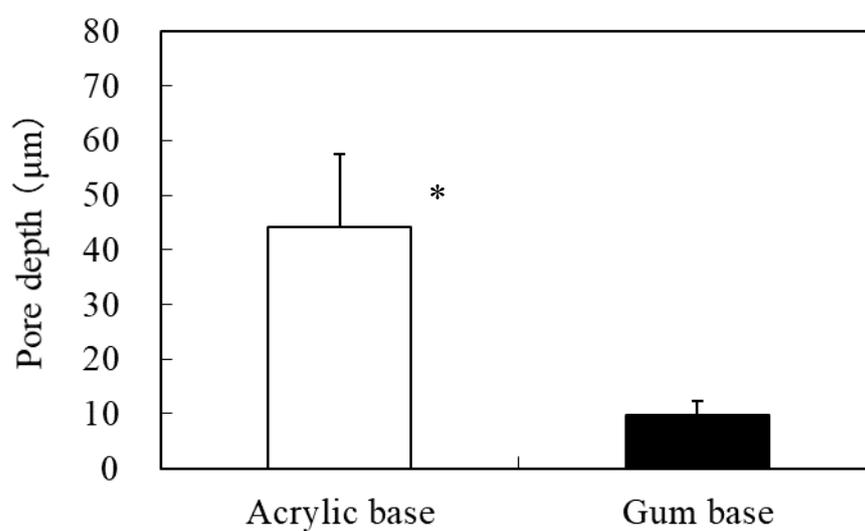


Figure 7. Pore depth (Followability) test of fentanyl transdermal formulation. Welch's *t*-test \* $p < 0.05$  Mean  $\pm$  S.D. (n=6).

## 2.2.4 考察

フェントス<sup>®</sup>テープとワンデュロ<sup>®</sup>パッチを使用した際の皮膚透過度の近似曲線を描出したアレニウスプロットの結果から、フェントス<sup>®</sup>テープはワンデュロ<sup>®</sup>パッチよりも温度の影響を受け易い傾向があることが示唆された。Tominaga 等は NSAIDs を含有するゴム系基剤中の薬物の皮膚透過度を 2°C、25°C、37°C および 47°C の温度で測定し、 $J_s$  の速度定数の対数を温度の逆関数に対して入力してアレニウスプロットを作製して皮膚透過性と温度との相関性を検討した。また、温度の上昇に伴い角質への薬物溶解度が高くなり、皮膚透過性が増加したと報告した<sup>22</sup>。

Michael A. Ashburn らはフェンタニルのリザーバー型製剤を貼付した後、カイロを用いて局所的に 42°C に 4 時間加熱して被験者の血中濃度と吐き気や嘔吐、掻痒(副作用情報)や血圧、心拍、脈拍、呼吸回数(バイタルサイン)を 24 時間測定している。24 時間目の血中濃度は同程度であり、副作用やバイタルサインに違いはないが 4 時間加熱した直後の患者のフェンタニル血中濃度が加熱していない患者に比べ 4 倍に上昇し、さらに  $T_{max}$  が加熱していない患者が 23hr であるのに対し、加熱した患者は 17hr となり  $T_{max}$  が速くなったことを報告している。その要因として表皮に貯留したフェンタニルが熱により透過促進されたためであると推察している<sup>23,24</sup>。

これらの事実から、フェントス<sup>®</sup>テープおよびワンデュロ<sup>®</sup>パッチの *in vitro* 皮膚透過性試験でも測定温度の上昇に伴い角質のラメラ相の構造が変化した結果として角質への薬物溶解度が増大し、 $F_{max}$  が増加したと推察した。

ゴム系基剤は、非極性ポリマーで構成されている。これに対して、アクリル系基剤には多様な製剤学的特徴があり、極性のあるヒドロキシ基およびカルボキシル基等の官能基を有するコポリマー、官能基を有さないコポリマー等から構成されている。

Morimoto 等は、アミン等の官能基を有する薬物が特に極性のあるアクリル系基剤と反応して基剤中に保持されると報告した<sup>6,7</sup>。さらに、アミド基、アミノ基、カルボキシル基もしくはエステル基を有する薬物のポリエチレングリコール(PEG)400 の 40%水溶液への放出試験を 37°C の測定温度で行った。また、Log D(分配係数)及び  $T_g$ (ガラス転移温度)から算出した値とフーリエ交換赤外線(FITR)分光光度法によるヒドロキシ基の波長の観測結果から、基剤との相互作用がアミド基>アミノ基>カルボキシル基>エステル基の順に強いことを報告した<sup>6,7</sup>。ワンデュロ<sup>®</sup>パッチの基剤はアクリル酸 2-ヒドロキシエチルコポリマー等の極性のあるヒドロキシ基を含むコポリマーで構成されていることから、アミド基を有するフェンタニルと基剤とが相互作用するものと考えられている。

Taghizadeh 等は、カルボキシル基やヒドロキシ基(官能基)を有するアクリル系基剤と官能基を有さないアクリル系基剤からなるフェンタニル製剤を作製し、*in vitro* ウサギ皮膚透過試験(測定温度 37°C、レシーバー溶液 pH=6 リン酸緩衝溶液)を 76 時間実施した。その結果、官能基を有さない製剤の方が官能基を有する製剤よりも  $F_{max}$  が高値であった。彼等は、フェンタニルが CON 基等のアミド基、カルボキシル基、ヒドロキシ基を有するアクリル基剤と反応して基剤中に保持されるが、官能基を持たないアクリル系基剤中には保持されないことに本所見が起因していると報告した。さらに、官能基を持った層と官能基を持たない層からなる 2 重層構造の製剤を作製し、*in vitro* ウサギ

皮膚透過試験を 76 時間実施した。その結果、官能基を有するアクリル基剤層が放出制御膜や薬物貯蔵槽の働きをする事を報告している<sup>25</sup>。

これらの事実から、本来ならば薬物と基剤との相互作用を実測すべきだが、ワンデュロ<sup>®</sup>パッチでは官能基を有するアクリル系基剤がフェンタニルを保持することで薬物の放出性や皮膚透過性を抑制しているのに対して、フェントス<sup>®</sup>テープではゴム系基剤がフェンタニルを保持しないことに起因して薬物の皮膚透過性が変動した事実が、基剤が異なる二種類の貼付剤であるフェントス<sup>®</sup>テープおよびワンデュロ<sup>®</sup>パッチからのフェンタニルの皮膚透過性に有意差が生じた原因であると考えた。

### 健全皮膚および損傷皮膚を用いた皮膚透過性試験について

ワンデュロ<sup>®</sup>パッチおよびフェントス<sup>®</sup>テープは共に、健全皮膚よりも損傷皮膚において  $F_{max}$  高値を示した。さらに、ワンデュロ<sup>®</sup>パッチと比較して、フェントス<sup>®</sup>テープは健全皮膚よりも損傷皮膚におけるフェンタニルの  $F_{max}$  の増加率が高かった。角質層が健全皮膚よりも損傷皮膚において薄くなった結果として薬物貯留層または放出制御膜としての機能を失ったことがその原因である、と推量した。皮膚表面は、角質層、表皮および真皮により構成されている。

角質層は、水分蒸散や外部からの侵入を防ぐ生体バリアーであり、皮膚における薬物拡散を制御する生体膜および第二の薬物貯留層としても機能する<sup>20, 26-28</sup>。Gupta 等は、皮膚の厚みが年齢、性別、人種等によって異なり、20~80  $\mu\text{m}$  の範囲にあると報告した。Nelson 等および Gupta 等は、フェンタニルのリザーバー型製剤を 0  $\mu\text{m}$  の角質厚みの皮膚(損傷皮膚)ならびに 20  $\mu\text{m}$  および 40  $\mu\text{m}$  (健全皮膚)の角質厚みの皮膚に適用し、72 時間目までの血漿中薬物濃度を比較した。血漿中薬物濃度が損傷皮膚では健全皮膚の 5 倍、20  $\mu\text{m}$  の角質厚みの皮膚では 1.5 倍に増加したと報告した<sup>2,5</sup>。

上述の事実から、健全皮膚よりも損傷皮膚の方が生体バリアー機能や表皮の薬物貯留度が低いことが、ワンデュロ<sup>®</sup>パッチおよびフェントス<sup>®</sup>テープからのフェンタニルの  $F_{max}$  が増大した原因であったと推察した。Prodduturi 等は、32°C および 24 時間目での 0.1M リン酸緩衝溶液中へのフェンタニル放出率が、放出制御されているリザーバー型製剤よりも薬物放出が制御されていないマトリックス型製剤において高かったと報告している<sup>3</sup>。アクリル系基剤からなる貼付剤は薬物を保持することから薬物放出が抑制されているが、ゴム系基剤からなる貼付剤は基剤と薬物との相互作用がないことから薬物放出が抑制されていないと仮説した。

本試験ではアクリル系基剤を用いたワンデュロ<sup>®</sup>パッチでは損傷皮膚における Lag time の変化は認められなかった。対して、ゴム系基剤を用いたフェントス<sup>®</sup>テープでは損傷皮膚において Lag time が減少した。これらの事実がワンデュロ<sup>®</sup>パッチよりもフェントス<sup>®</sup>テープにおいてフェンタニルの  $F_{max}$  の増加率が高くなった原因であると推察し、フェンタニルのアミド基がヒドロキシ基を有するアクリル系基剤と相互作用を及ぼし、基剤中に保持されるが、官能基を持たないゴム系基剤中には保持されないためであると推察した。

### 孔深さ測定試験について

フェンタニル経皮吸収型製剤におけるアクリル系基剤を用いた製剤の皮膚追従性測定結果は、ゴム系基剤を用いた製剤に対して Welch's *t*-test で検定したところ、アクリル系基剤を用いた製剤の方がゴム系基剤よりも有意に高かった。このことからフェンタニル経皮吸収型製剤においてアクリル系基剤を用いた製剤の方がゴム系基剤を用いた製剤よりも孔深さが深く、凹凸への馴染みやすいため、追皮膚従性が高いことが考えられた。

皮膚表面は均一ではなく凹凸がある。皮膚凹凸面に追従しない製剤は有効面積への影響が懸念され、有効面積の低下による薬物皮膚吸収性への影響が懸念された。

### 2.2.5 小括

フェンタニルの1日貼付剤であるワンデュロ<sup>®</sup>パッチおよびフェントス<sup>®</sup>テープにおいて、皮膚の温度や状態に応じて皮膚透過性が変化することが明らかとなった。また、その変化量は、ワンデュロ<sup>®</sup>パッチよりもフェントス<sup>®</sup>テープにおいて大きくなる傾向にあった。極性のある官能基を有するアクリル系基剤がフェンタニルを保持し、製剤が薬物貯留層としての機能を発揮することにより一定の皮膚透過性を維持するのに対して、官能基を有さないゴム系基剤は薬物放出を抑制されないことからフェントス<sup>®</sup>テープが皮膚の温度や状態により影響され易いと推察した。

また、フェンタニル経皮吸収型製剤においてアクリル系基剤を用いた製剤の方がゴム系基剤を用いた製剤よりも孔深さが深く、凹凸への馴染みやすいため、皮膚追従性が高いことが考えられた。

貼付部位の皮膚温度が通常使用する範囲内である場合および健常皮膚に適用される場合、ワンデュロ<sup>®</sup>パッチおよびフェントス<sup>®</sup>テープ間で皮膚透過性の変化量に有意差が無い。しかし、それら以外の条件下で投与される場合、ワンデュロ<sup>®</sup>パッチよりもフェントス<sup>®</sup>テープにおいて皮膚透過性の変化量が増大する。従って、適用時での貼付部位の皮膚の温度や状態に留意する必要がある。

日本で市販されている3日間貼付剤の後発品には、極性のある官能基を有するポリマーからなるアクリル系基剤、極性のある官能基を有さないコポリマーからなるアクリル系基剤、SIS等のゴム系基剤を使用した3種類の製剤群が存在する。極性のある官能基と極性基を有さないアクリル系基剤やゴム系基剤を使用した貼付剤ではフェンタニルの放出が抑制されないと予想されることから、適用時の貼付部位の皮膚の温度や状態に留意する必要がある。また、米国における後発品にはシリコン系基剤もしくはPIB基剤を使用したMatrix型製剤が存在する。基剤が異なる場合に薬物の皮膚透過性に差が生じる可能性があることから、製剤を貼付する前に貼付部位の皮膚の温度および状態を十分に検討すべきである。

### 3 章

ツロブテロール経皮吸収型製剤における基剤の違いが及ぼす皮膚透過性および皮膚追従性への影響に関する検討

### 3.1 序

薬物側にヒドロキシ基、基剤側にアミド基があるアクリル系基剤を用いたツロブテロール経皮吸収型製剤とゴム系基剤を用いたツロブテロール経皮吸収型製剤を比較し、基剤が及ぼす皮膚透過性への影響を確認した。さらに損傷皮膚と健常皮膚の皮膚透過性を比較することによってアクリル系基剤では皮膚透過性が基剤と薬物の相互作用によって制御されるが、ゴム系基剤では基剤と薬物との相互作用を示さないため、皮膚透過性が制御されないことを *in vitro* ヘアレスマウス皮膚透過性試験で確認した。

皮膚追従性を皮膚の凹凸への製剤の応答性と考え、基剤の Tg や弾性率以外にも物理化学的な特性の違いによって皮膚追従性に差が生じ、有効性に差が生じるのではないかと考え、研磨紙に製剤を貼付し 1Kg の重りを乗せ 1 分間圧着した後の製剤粘着面にできた孔の深さをレーザー顕微鏡で測定することで製剤の凹凸への馴染みやすさや柔軟性を評価した。

柔軟性の他にも凹凸への製剤の応答因子があると考え、製剤表面の接触角を測定し、濡れ性を測定した。さらに、以上の試験だけでは不十分であると考え、の経時での皮膚との剥離力変化率を測定し、製剤の皮膚への肌なじみを測定する事で総合的に皮膚追従性を測定し、基剤の異なる製剤の皮膚追従性の違いが及ぼす皮膚透過性への影響を確認した。

### 3.2 材料および試験方法

#### 3.2.1 *In vitro* ヘアレスマウス皮膚透過性試験方法

##### 対象製剤

アクリル系製剤として、ニプロ株式会社製のツロブテロールテープ 2mg「NP」を使用した。ゴム系製剤として、沢井製薬株式会社製のツロブテロールテープ 2mg「サワイ」を使用した。

##### 動物および摘出皮膚

Hos:HR-1 系雌性ヘアレスマウス(7 週齢)を日本エスエルシー株式会社より 15 匹購入した。動物は、城西国際大学の動物倫理委員会が制定した規約に則って使用した。皮膚水分測定には、Courage + (Khazaka 社、Corneometer CM825)を使用した。ストリップングテープは、Scotch Brand (3M 社、BookTape845)を使用した<sup>3</sup>。

##### 透過性試験装置

縦型セルは縦型セル(Laboratory Glass Apparatus 社 LGA-1084-CL)を使用し、オートサンプラーは FOXY200(日科機バイオス株式会社)を使用した。

## 皮膚処理

Hos:HR-1系雌性ヘアレスマウスの体重を7-8週齢時に測定し、17-25gであることを確認した。頸椎脱臼した後、皮膚を摘出した。摘出した皮膚をペーパータオル(キムタオル®)に裏返して乗せ、脂肪層をハサミで除去した後、生理食塩水に浸漬したろ紙上に真皮面を下にして静置した。

## 健全皮膚を用いた設定温度での皮膚透過性試験

ツロブテロールテープ「NP」及びツロブテロールテープ「サワイ」をφ24mmに打ち抜き、ライナーを剥し、摘出皮膚に貼付した。その後、試験材料を縦型セルにセットし、セル上部と下部を金属製のクランプで固定した。レシーバー溶液(PEG400 40%溶液)をセル内に充填し気泡を取り除いた後、流速10mL/hrでセル内を通過させた。オートサンプラー(FOXY200日科機バイオス株式会社)を用いて2時間毎にサンプリングし、適用24時間後まで測定を行った。各時点でサンプリングした試料溶液500μLに対し内部標準溶液(4μg/mLセレコキシブメタノール溶液)500μLを混合させた後、HPLC(Waters社製ACQUITY UPLCシステム)を用いて濃度を測定した。恒温槽の温度を32°C、37°Cおよび40°Cに設定し、各設定温度での皮膚透過速度 $J_s$ を算出し比較した<sup>19,20</sup>。

## 健全皮膚及び損傷皮膚比較試験

### ・損傷皮膚の作製

摘出皮膚をアルミ製のバットの上に置き、角質層側をScotch Brand BookTape 845(3M社)を用いて7回ストリッピングした後<sup>3</sup>、Courage+(Khazaka社、Corneometer CM825)を用いて水分量を測定した。

### ・皮膚水分量の測定

Courage+(Khazaka社、Corneometer CM825)を校正し、プローブ部分をエタノールに浸漬した脱脂綿で洗浄した。摘出した健全皮膚およびストリッピングにより作製した損傷皮膚の表面にプローブを当て、皮膚表面の水分量をそれぞれ6回測定し、各平均値を算出した。

## HPLC 測定条件

標準物質としてEDOMOND PHARMA社製のツロブテロールを使用した。内部標準物質としてInterquim社製のcelecoxibを使用した。UPLC測定にはWaters社製AQUITY UPLCシステムを使用した。カラムはBEHC<sub>18</sub> 2.1×50mmを使用した。検出波長は215nmとし、測定時のカラム温度は40°C、サンプルの注入量は5μLとした。移動相(0.5%リン酸+0.01Mラウリル硫酸Na):アセトニトリル(45:55)の流速を0.5mL/minになるように設定し、測定時間は3分とした<sup>3,21,29</sup>。

## データ解析

各測定時点のサンプル中のツロブテロール量を標準溶液中のツロブテロールと内部標準物質の比から算出し、Fick の法則に従い定常状態での皮膚透過速度 Flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )を算出した<sup>21</sup>。

$$\text{Flux} = (\text{VdC}/\text{dt})/\text{A}$$

C: サンプルングした薬物濃度

t: 測定時間 (hr)

V: サンプルングしたレシーバー体積 (mL)

A: 有効拡散面積 ( $\text{cm}^2$ )

$$\text{Bioavailability} (\%) = (12 \text{ 時間の累積透過量 } Q / \text{単位面積当たりの薬物量}) \times 100$$

## 統計処理

### 健全皮膚における各温度での薬物透過速度についての統計処理

32°C、37°Cおよび40°Cでのとからの皮膚透過速度  $J_s$  を算出した。両製剤の最大皮膚透過速度  $F_{\max}$  を算出し、比較した。さらに、32°Cでの  $F_{\max}$  に対する 37°C および 40°Cでの  $F_{\max}$  の増加率を算出した。およびの各測定温度での  $F_{\max}$  を2群間で比較し、Welch's *t*-test にて有意差を検定した。検定時の有意水準は0.05とし、両側検定で行った。

### アレニウスプロット解析

測定温度 32°C、37°Cおよび40°Cのツロブテロールの  $F_{\max}$  の速度定数の対数を温度の逆数に対して入力し、皮膚透過度の近似曲線を比較した。さらに拡散係数  $D$  の対数 ( $\text{Ln } D$ ) および分配係数  $P$  の対数 ( $\text{Ln } P$ ) と温度の逆数 ( $1/T$ ) に対するプロットを行い近似曲線の傾きを比較した。

### アンドレードプロット解析

$$D/T = K_{\beta} / 6 \times \pi \times r \times \eta$$

D: 拡散係数 T: 絶対温度  $k_{\beta}$ : ボルツマン定数 r: 粒子径  $\eta$ : 粘度

$\text{Ln } \eta$  (複素粘度の対数) を測定温度 32°C、37°Cおよび40°Cの各温度における、温度の逆数 ( $1/T$ ) に対して入力し近似曲線を比較した。また、アインシュタインストークスの式から複素粘度および粒径因子の対数を温度の逆数 ( $1/T$ ) に対して入力し近似曲線を比較した。

### 皮膚透過性試験の速度解析

累積透過量  $Q$  ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) から最小二乗法にて定常状態の Flux を算出し、Time-lag method にて最小二乗法で算出した直性の傾きから Lag time (hr) を算出した。また、下記式にて拡散係数  $D$  および分配係数  $K$  を算出した。

$$\text{Flux}(\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}) = (C_v - C_s) \times K \times D / L$$

$$\text{Lag time} = L^2 / 6D$$

$C_s$ : 皮膚中の薬物濃度  $C_v$ : 基剤中の薬物濃度

$D$ : 薬物の皮膚中での拡散係数  $L$ : 皮膚の厚さ  $K$ : 皮膚への分配係数

### 3.2.2 皮膚追従性に関する物性試験方法

#### 孔深さ測定試験方法

##### 対象製剤

ツロブテロール経皮吸収型製剤のアクリル系基剤(アクリル3種)およびゴム系基剤を用いた製剤を使用した。

##### 試験方法

製剤のライナーを剥がし、粘着面に  $3 \times 4$  cm に切断した研磨紙(FUJI STAR 社製 #120)に製剤片を貼付し、キムタオル®を乗せ、1kg の重りで 1 分間圧着した。その後、製剤と研磨紙を剥離し試験片をレーザー顕微鏡(キーエンス社製 LS-5040)にて  $25^\circ\text{C}$  で凹凸への馴染みやすさを孔深さ測定試験で測定した。

#### 粘弾性試験方法

##### 対象製剤

ツロブテロール経皮吸収型製剤のアクリル系基剤およびゴム系基剤を用いた製剤を使用した。

##### 試験方法

ツロブテロール経皮吸収型製剤においてアクリル系基剤を用いた製剤およびゴム系基剤を用いたライナーを剥離し、スパチュラーにて製剤粘着層から膏体を剥離させた。

得られた膏体を ARES-レオメーターにて下記条件で測定した。 $-70^\circ\text{C}$  への冷却には液体窒素を用いた。

##### 条件

FREQUENCY: 1.0Hz、測定温度範囲:  $-70^\circ\text{C} \sim 130^\circ\text{C}$ 、RAMP RATE:  $5.0^\circ\text{C}/\text{min}$ 、

Time measure: 12、Strain: 1.0%、パレット: 8 mm

## 濡れ性試験方法

### 対象製剤

ツロブテロール経皮吸収型製剤のアクリル系基剤（アクリル3種）およびゴム系基剤を用いた製剤（ジェネリック数社）を使用した。

### 試験方法

アクリル系基剤およびゴム系基剤を用いたツロブテロール経皮吸収型製剤のライナーを剥離し、粘着層に蒸留水 100  $\mu$ L 滴液し、接触角計（協和界面科学製 DropMaster 300）にて各製剤と蒸留水との間の接触角を  $\theta/2$  法にて測定した。

## 経時での皮膚剥離力変化率試験方法

### 対象製剤

アクリル系基剤（アクリル3種）およびゴム系基剤のジェネリック数社のツロブテロール経皮吸収型製剤を使用した。

### 試験方法

アクリル系基剤およびゴム系基剤を用いたツロブテロール経皮吸収型製剤を 2cm $\times$ 3cm に裁断し、製剤末端部分に 2 $\times$ 15cm に切り出した紙をホチキスで固定した。石鹼で洗浄した前腕内側をキムタオル<sup>®</sup>で拭きとり 3 分間放置した。対象製剤を短辺が腕に対して平行になる様に左前腕内側部分に貼付し、40 $^{\circ}$ C 環境下にて 10 分間待機した。剥離力試験機（サン科学社製 サンレオメーター CR200D）にて 90 $^{\circ}$  剥離力測定を行った。この工程を測定毎ごとに繰り返した。

### 解析

$$\frac{(\text{貼付初期の剥離力 (g/2cm)} - 15 \text{ 分後の剥離力 (g/2 cm)})}{(\text{貼付初期の剥離力 (g/2 cm)})} \times 100 = \text{変化率 (\%)}$$

アクリル系基剤を用いた製剤とゴム系基剤を用いた製剤との 2 群間で Welch's *t*-test にて有意差を検定した。検定時の有意水準は 0.05 とし、両側検定で行った。

### 3.2.3 結果

#### 健全皮膚を用いた各温度での *in vitro* ヘアレスマウス皮膚透過性試験結果

Figure 8 にツロブテロールテープ「NP」およびツロブテロールテープ「サワイ」の 32°C、37°C、40°C における *in vitro* ヘアレスマウス皮膚透過速度 Flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) を示す。(Table 12)

ツロブテロールテープ「NP」の 32°C の最大 Flux に対し、37°C では 0.9 倍、40°C では 1.07 倍であった。また、ツロブテロールテープ「サワイ」の 32°C の最大最大 Flux に対し、37°C では 1.19 倍、40°C では 1.29 倍であった。両製剤の各温度における最大 Flux の速度の対数(Ln K)をアレニウスプロットした結果を Figure 9 に示す。ゴム系基剤を用いたツロブテロールテープ「サワイ」の方がアクリル系基剤を用いたツロブテロールテープ「NP」よりも近似曲線の傾きが大きく、環境温度の影響を受け易い傾向にあることが示唆された。すべての温度で Flux はツロブテロールテープ「NP」の方がツロブテロールテープ「サワイ」よりも高かった。

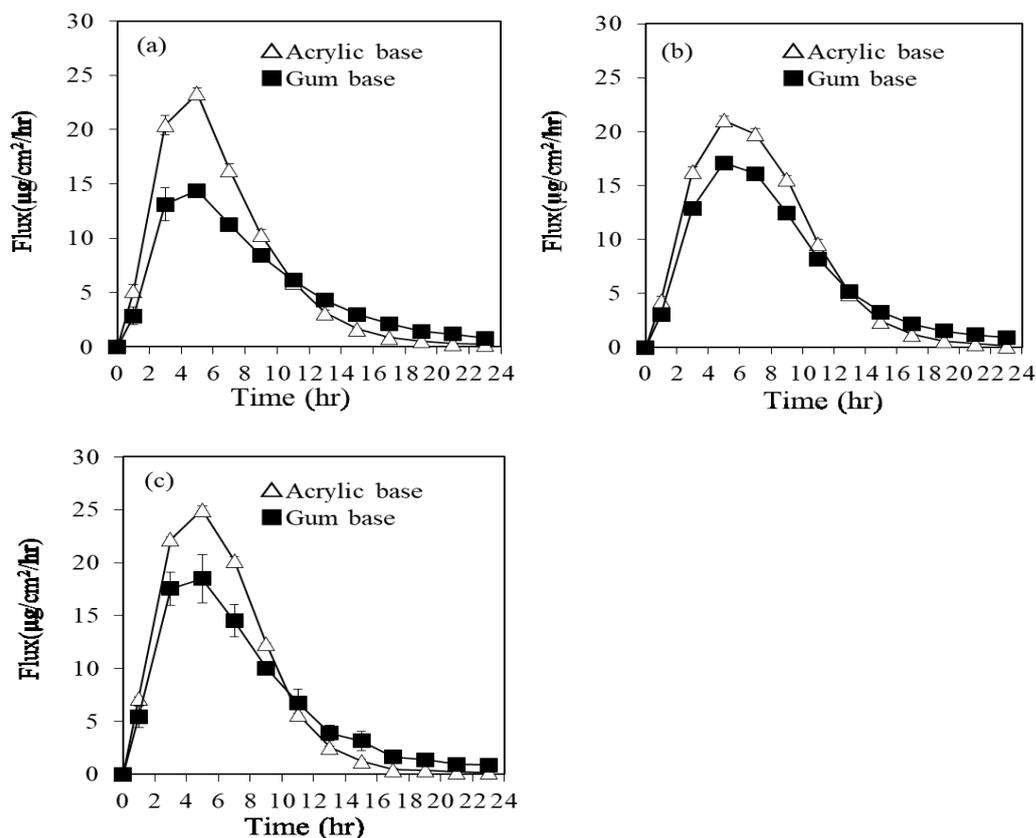


Figure 8. Time-course changes in the *Flux* at various receiver solution temperatures.

The *Flux* of tulobuterol released from Tulobuterol Tape SAWAI and Tulobuterol Tape NP was determined at 32°C(a), 37°C(b), and 40°C(c). Mean  $\pm$  S.E. (n = 3).

(Tulobuterol Tape SAWAI-Gum base and Tulobuterol Tape NP-Acrylic base)

Table 12.  $F_{max}$  values of tulobuterol in Tulobuterol Tape SAWAI and Tulobuterol Tape NP in an *in vitro*, 24-hour hairless mouse skin permeability test.

Temperature	$F_{max}(\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr})$	
	Acrylic base	Gum base
32°C	23.34 ± 0.52	14.37 ± 0.29
37°C	21.07 ± 0.33	17.10 ± 0.19
(vs 32°C)	(0.90 fold)	(1.19 fold)
40°C	24.99 ± 0.33	18.50 ± 2.28
(vs 32°C)	(1.07 fold)	(1.29 fold)

Mean ± S.E. (n = 3).  $F_{max}$ , maximum value of flux

(Tulobuterol Tape SAWAI-Gum base and Tulobuterol Tape NP-Acrylic base)

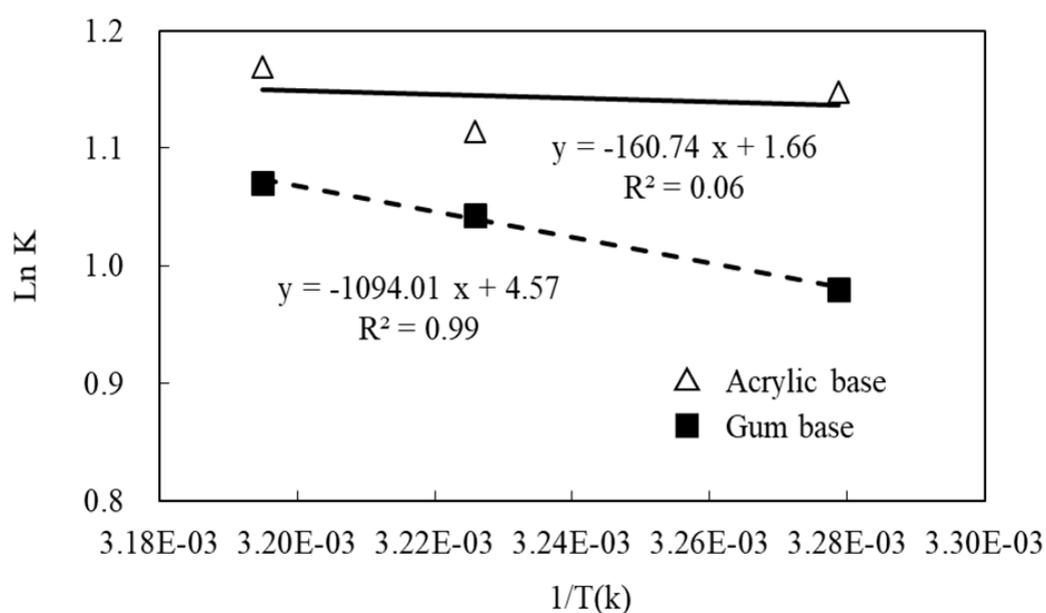


Figure 9. Arrhenius plot analysis on the skin permeability of tulobuterol.

The natural logarithms of  $F_{max}$  of the skin permeability of tulobuterol in Tulobuterol Tape SAWAI and Tulobuterol Tape NP were plotted against the inverse of skin surface temperature to depict linear approximations of skin permeability.

(Tulobuterol Tape SAWAI-Gum base and Tulobuterol Tape NP-Acrylic base)

Ln K skin permeation;  $F_{max}$ , maximum flux; K, skin surface temperature

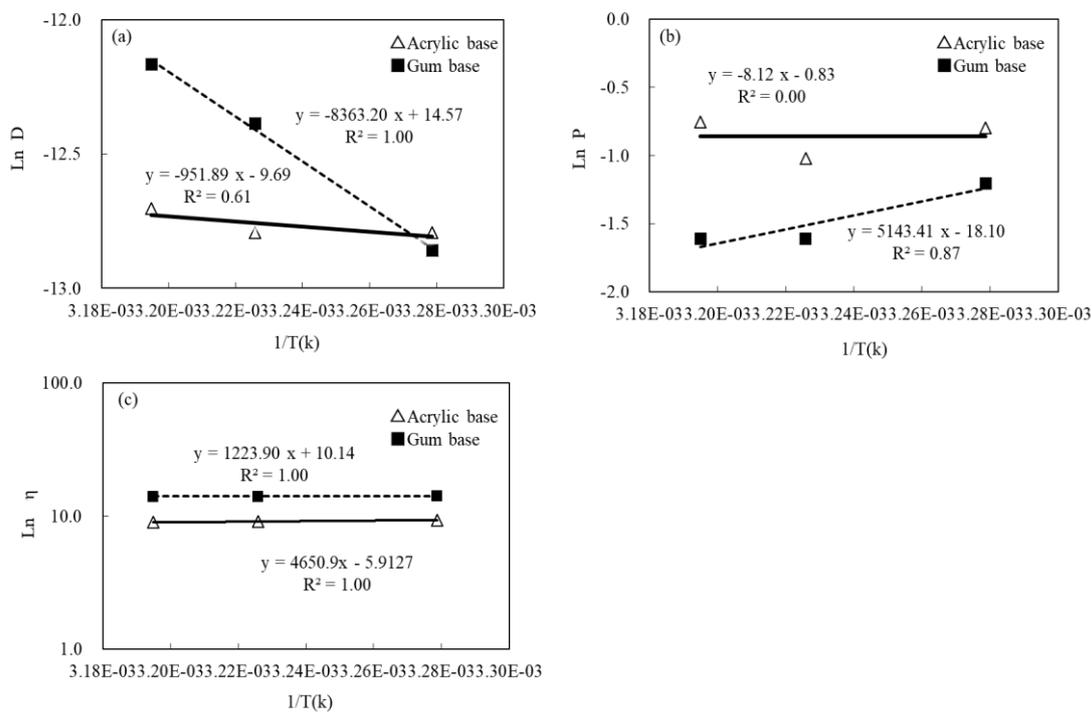


Figure 10. Arrhenius plot and Andrade plot analysis on the skin permeability of tulobuterol. The natural logarithms of diffusion coefficient (a), partition coefficient (b) and viscosity (c) of the skin permeability of tulobuterol in Tulobuterol Tape SAWAI and Tulobuterol Tape NP were plotted against the inverse of skin surface temperature to depict linear approximations of skin permeability. (Tulobuterol Tape SAWAI-Gum base and Tulobuterol Tape NP-Acrylic base)

Figure 10 にアレニウスプロット解析結果およびアンドレードプロット解析結果を示す。 $\eta$  (複素粘度)の対数を、測定温度 32℃、37℃および 40℃の各温度における温度の逆数(1/T)に対して入力し、近似曲線を比較した。アンドレードプロット解析の結果およびアレニウスプロット解析の結果については本研究では正確な粘度が求められなかったため、今後の課題とする。

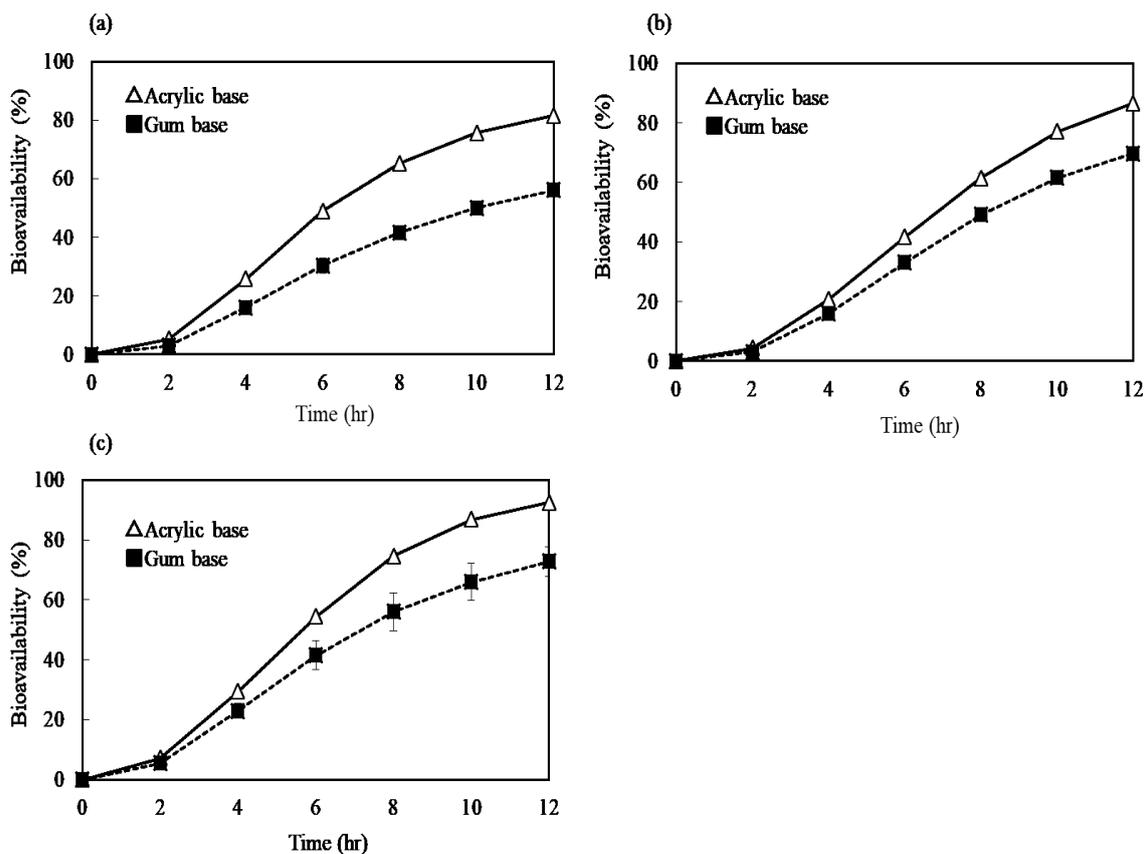


Figure 11. The bioavailability of tulobuterol released from Tulobuterol Tape SAWAI and Tulobuterol Tape NP was determined at 32°C(a), 37°C(b), and 40°C(c).

Mean  $\pm$  S.E. (n = 3).

(Tulobuterol Tape SAWAI-Gum base and Tulobuterol Tape NP-Acrylic base)

Table 13. Comparison with bioavailability (%) of tulobuterol through rat skin at 37°C,40°C.

Temperature	Bioavailability (%)	
	Acrylic base	Gum base
32°C	81.5 $\pm$ 0.1%	56.1 $\pm$ 1.4%
37°C	86.6 $\pm$ 1.0%	69.8 $\pm$ 0.3%
(vs 32°C)	(1.06 hold)	(1.24 hold)
40°C	92.5 $\pm$ 0.4%	72.8 $\pm$ 5.0%
(vs 32°C)	(1.13 hold)	(1.30 hold)

Mean  $\pm$  S.E. (n = 3).

Figure 11 および Table 13 に 12hr での bioavailability(%)を示す。32°Cではアクリル系基剤を用いたツロブテロールテープ「NP」はゴム系基剤を用いたツロブテロールテープ「サワイ」よりも bioavailability(%)が高かった。アクリル系基剤を用いたツロブテロールテープ「NP」では 32°Cの bioavailability(%)に対して、37°Cでは 1.06 倍、40°Cで 1.13 倍に増加した。ゴム系基剤を用いたツロブテロールテープ「サワイ」では 32°Cの bioavailability(%)に対して 37°Cで 1.24 倍、40°Cで 1.30 倍に増加し、アクリル系基剤よりもゴム系基剤の方が bioavailability(%)の増加率が高かった。

Figure 12 に薬物透過プロファイルから Time-lag method を用いて算出した Lag time(hr)を示す。アクリル系基剤を用いた製剤の Lag time よりもゴム系基剤を用いた製剤の Lag time の方が減少した。Table 14 に Lag time から算出した拡散係数 D を示す。Table 15 に拡散係数 D から算出した分配係数 K を示す。ツロブテロール経皮吸収型製剤の正確な Lag time を求められなかったため、拡散係数 D、分配係数 K はその精度について今後も考察を深める。

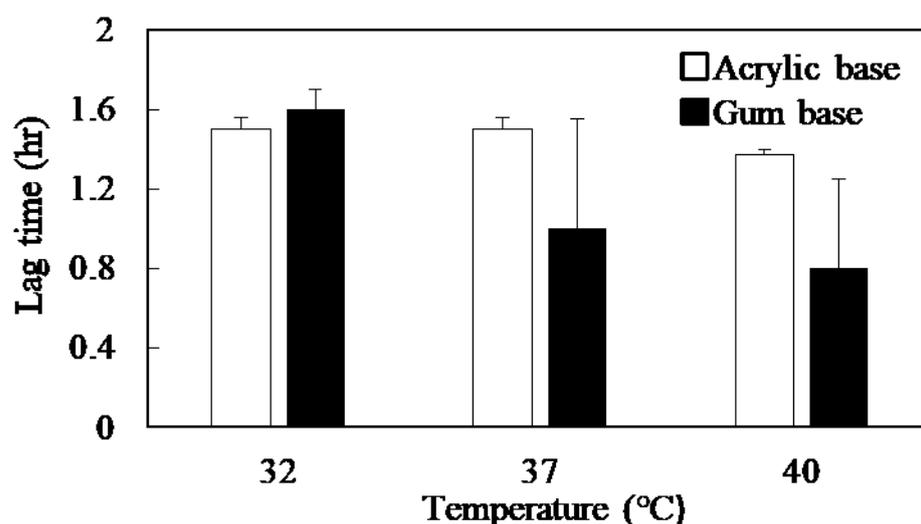


Figure 12. Lag time of tulobuterol released from Tulobuterol Tape SAWAI and Tulobuterol Tape NP was determined at 32°C, 37°C, and 40°C.

Mean  $\pm$  S.E. (n = 3).

(Tulobuterol Tape SAWAI-Gum base and Tulobuterol Tape NP-Acrylic base)

Table 14. Diffusion coefficient ( $\text{cm}^2/\text{s}$ )  $\times 10^{-7}$  of tulobuterol hairless mice *in vitro* permeation study.

(Tulobuterol Tape SAWAI-Gum base and Tulobuterol Tape NP-Acrylic base)

Temperature	Diffusion coefficient ( $\text{cm}^2/\text{s}$ ) $\times 10^{-7}$	
	Acrylic base	Gum base
32°C	27.8	26.0
37°C	27.8 (1.00 hold)	41.7 (1.60 hold)
40°C	30.4 (1.09 hold)	52.1 (2.00 hold)

Table 15. Partition coefficient of tulobuterol hairless mice *in vitro* permeation study.

(Tulobuterol Tape SAWAI-Gum base and Tulobuterol Tape NP-Acrylic base)

Temperature	Partition coefficient	
	Acrylic base	Gum base
32°C	0.45	0.3
37°C	0.36	0.2
40°C	0.47	0.2

#### 健全皮膚および損傷皮膚を用いた *in vitro* ヘアレスマウス皮膚透過性試験について

Figure 13 にツロブテロールテープ「NP」およびツロブテロールテープ「サワイ」の 32°Cにおける健全皮膚および損傷皮膚における *in vitro* ヘアレスマウス皮膚透過速度 Flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )を示す。ツロブテロールテープ「NP」の健全皮膚での最大 Flux(皮膚透過速度)は、 $22.44 \pm 0.76 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、損傷皮膚では  $28.94 \pm 0.11 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  であった。各時点で Welch's *t*-test を行ったところ 4 時間で損傷皮膚の方が健全皮膚に対して有意差に高かった。

ツロブテロールテープ「サワイ」の健全皮膚での最大 Flux(皮膚透過速度)は  $10.73 \pm 0.99 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  であり、損傷皮膚では  $15.66 \pm 0.40 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  であった。各時点で Welch's *t*-test を行ったところ 2,4,6 時間で健全皮膚に対して損傷皮膚の方が有意に高かった。また、ツロブテロールテープ「NP」の健全皮膚の最大 Flux に対し、損傷皮膚では 1.29 倍であった。

ツロブテロールテープ「サワイ」の健全皮膚の最大 Flux に対し、損傷皮膚では 1.46 倍であった。(Table 16) 健全皮膚皮膚及び損傷皮膚でツロブテロールテープ「NP」のほうが「サワイ」よりも Flux が高かった。

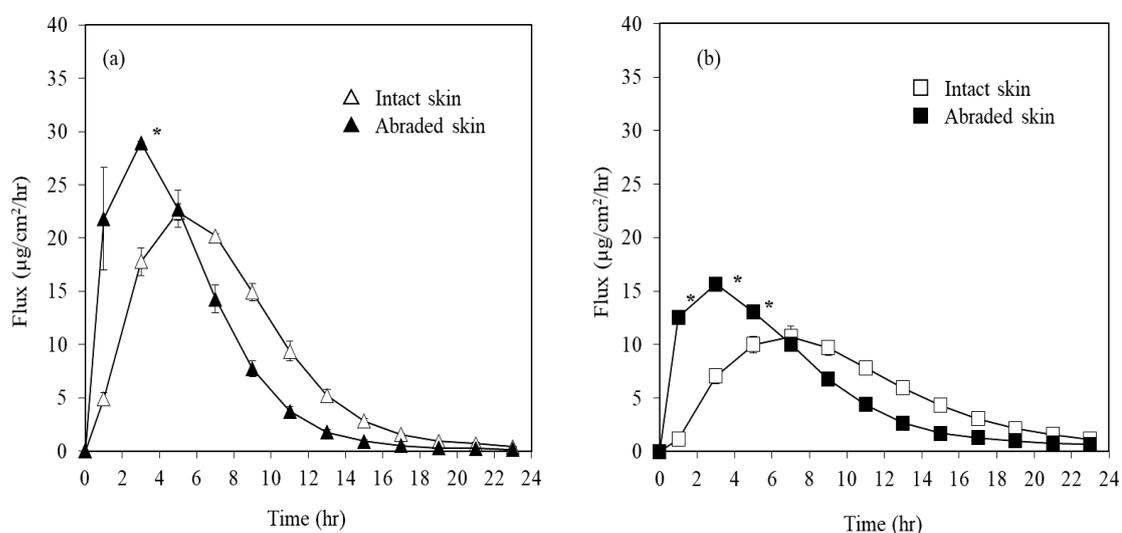


Figure 13. Time-course changes in flux with intact and abraded skin.

The flux of tulobuterol from Tulobuterol Tape NP (a) and Tulobuterol Tape SAWAI (b) was determined at 32°C in intact or abraded skin.

Mean  $\pm$  S.E. (n = 3). \* $p$  < 0.05 (Welch's  $t$ -test).

(Tulobuterol Tape SAWAI-Gum base and Tulobuterol Tape NP-Acrylic base)

Table 16.  $F_{max}$  values of tulobuterol in Tulobuterol Tape SAWAI and Tulobuterol Tape NP in an *in vitro*, 24-hour hairless mouse skin permeability test.

(Tulobuterol Tape SAWAI-Gum base and Tulobuterol Tape NP-Acrylic base)

	$F_{max}$ (µg/cm <sup>2</sup> /hr)	
	Acrylic base	Gum base
Intact skin	22.44 $\pm$ 0.76	10.73 $\pm$ 0.99
Abraded skin	28.94 $\pm$ 0.11 (1.29 fold)	15.66 $\pm$ 0.40 (1.46 fold)

Table 17. Lag time, partition coefficient, diffusion coefficient of tulobuterol in Tulobuterol Tape SAWAI and Tulobuterol Tape NP in an *in vitro*, 24-hour hairless mouse skin permeability test.

(Tulobuterol Tape SAWAI-Gum base and Tulobuterol Tape NP-Acrylic base)

		Lag time (hr)	Partition coefficient K	Diffusion coefficient (cm <sup>2</sup> /s)×10 <sup>-6</sup>
Acrylic base	Intact skin	1.5	0.45	2.7
	Abraded skin	0.0	-	-
Gum base	Intact skin	1.6	0.31	2.6
	Abraded skin	0.0	-	-

Table 17 に薬物透過プロファイルから Time-lag method を用いて算出した Lag time(hr)および Lag time から算出した拡散係数 D と拡散係数 D から算出した分配係数 K を示す。Lag time が短く、正確な Lag time を求められなかった。

### 孔深さ測定試験結果

皮膚追従性を皮膚の凹凸への製剤の応答性と定義し、皮膚の表面の凹凸への馴染みやすさ(柔軟性)を評価できると考え、孔深さ測定試験を実施した。ツロブテロールテープ「NP」およびツロブテロールテープ「サワイ」の孔深さ試験結果を Figure 14 に示す。ツロブテロールテープ「NP」の孔深さは  $78.0 \pm 12.5 \mu\text{m}$  であった。ツロブテロールテープ「サワイ」の孔深さは  $33.9 \pm 22.7 \mu\text{m}$  であった。ツロブテロールテープ「NP」およびツロブテロールテープ「サワイ」の測定結果を Welch's *t*-test で検定したところ、ツロブテロールテープ「NP」の方がツロブテロールテープ「サワイ」よりも有意に高く、アクリル系基剤の方がゴム系基剤よりも孔深さが深いことが示唆された。

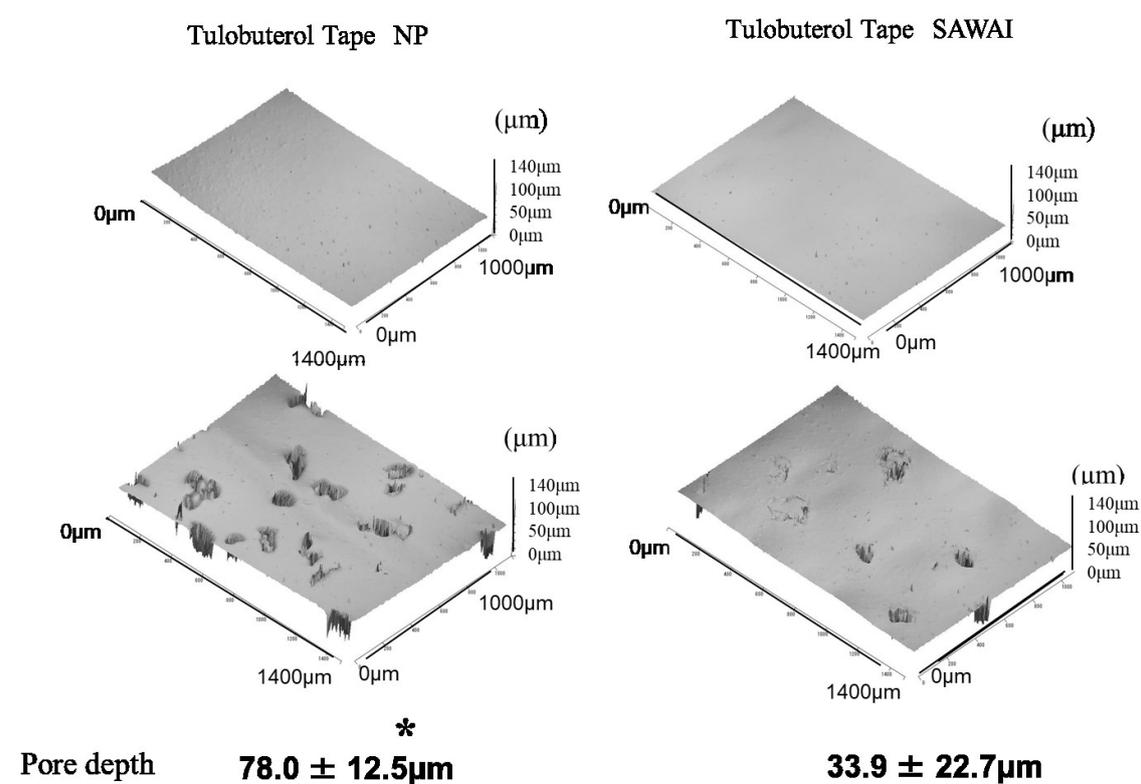


Figure 14. Pore depth measurement (followability) test of Tulobuterol Tape SAWAI and Tulobuterol Tape NP were placed on sandpapers. At 1 minute later, the sandpaper was removed to measure the depth of 6 pores with a laser microscope.

Mean  $\pm$  S.D. (n = 6). \**p*<0.05 (Welch's *t*-test).

(Tulobuterol Tape SAWAI-Gum base and Tulobuterol Tape NP-Acrylic base)

市販されているツロブテロール経皮吸収型製剤における孔深さ試験結果を Figure 15 に示す。アクリル系基剤を用いた製剤の孔深さは  $67.1 \pm 5.6 \mu\text{m}$  であった。対して、ゴム系基剤を用いた製剤の孔深さは  $36.3 \mu\text{m} \pm 6.8 \mu\text{m}$  であった。両基剤間で Welch's *t*-test を行った結果、アクリル系基剤の方がゴム系基剤より優位に高く、孔深さが深かった。

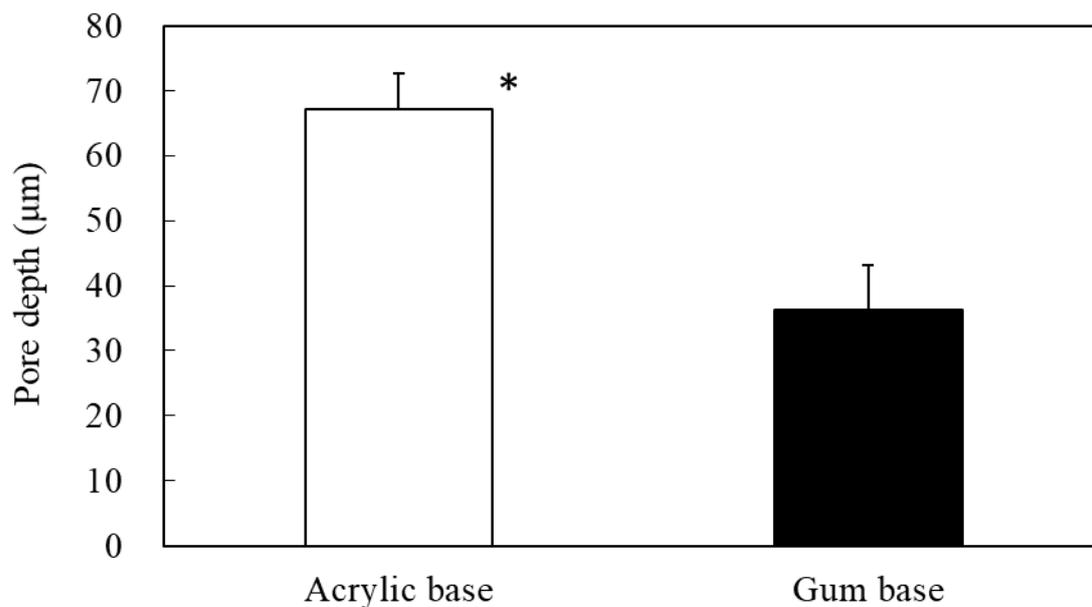


Figure 15. Pore depth measurement (followability) test of Tulobuterol Tape (Generic) were placed on sandpapers. At 1 minute later, the sandpaper was removed to measure the depth of 6 pores with a laser microscope.

Mean  $\pm$  S.D. ( $n = 6$ ). \* $p < 0.05$  (Welch's *t*-test).

### 粘弾性試験結果

Figure 16 にツロブテロール経皮吸収型製剤におけるアクリル系基剤(A 社)およびゴム系基剤(E 社)の製剤の粘弾性試験結果を示す。ゴム系基剤の製剤では  $T_g$  (ガラス転位温度) が $-40^{\circ}\text{C}$  付近および $80^{\circ}\text{C}$  付近であった。皮膚表面温度  $32^{\circ}\text{C}$  および入浴時の皮膚表面温度  $40^{\circ}\text{C}$  付近での  $G'$  弾性率はゴム状平坦部分であり、( $G''$ ) 粘度/ $G'$  弾性の比を表す  $\tan \delta$  値は一定であった。

アクリル系基剤は $32^{\circ}\text{C}$  付近では  $\tan \delta$  の値は0.17であり、弾性率(Pa)は $0.86 \times 10^7 \text{Pa}$ であった。アクリル系基剤の製剤では  $T_g$  は $-2^{\circ}\text{C}$  をピークとし、 $-70^{\circ}\text{C}$  から緩やかにブロードしていた。

$32^{\circ}\text{C}$  付近の  $\tan \delta$  の値は 1.64 であり、ゴム系基剤よりも  $\tan \delta$  の値が高く、粘着性が高い事が示された。また  $32^{\circ}\text{C}$  付近の弾性率(Pa)は  $0.6 \times 10^5$  であり、ゴム系基剤よりも弾性率が低く、柔らかい事が示された。ゴム系基剤の流動化点が観測しにくく、正確な  $T_g$  が測定出来ているか条件面も含め、今後の課題とする。

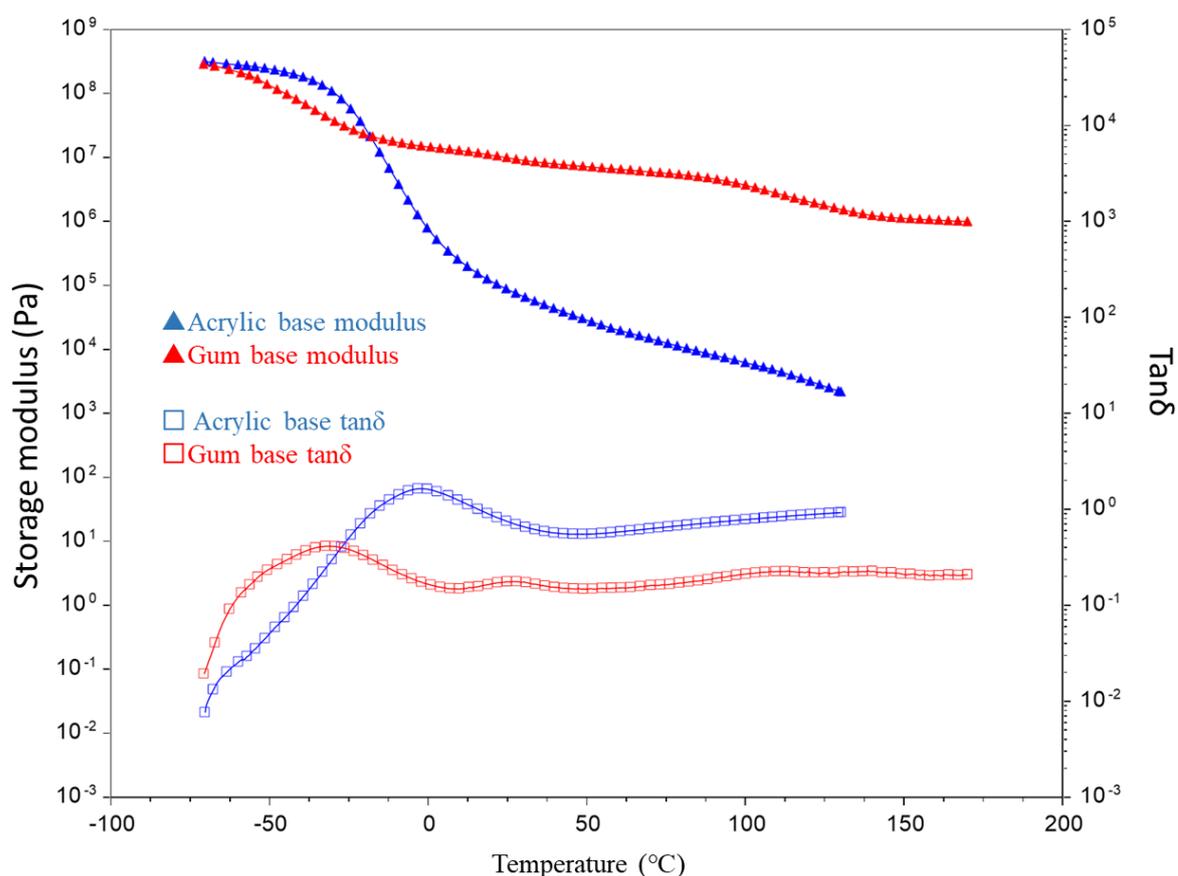


Figure 16. Viscoelastic test of acrylic base formulation and gum base formulation.

### 濡れ性試験結果

皮膚の凹凸への製剤の応答性の因子の一つが、柔軟性の他に製剤の濡れ性ではないかと考え、製剤と蒸留水との接触角を測定した。アクリル系基剤(アクリル3種)およびゴム系基剤を用いた製剤表面と蒸留水との接触角測定結果を Figure 17 に示す。

アクリル系基剤の製剤では  $78.25 \pm 2.1$  度であった。対してゴム系基剤の製剤では  $113.33 \pm 0.8$  度であった。アクリル系基剤を用いた製剤に対して、ゴム系基剤を用いた製剤を Welch's *t*-test した結果、ゴム系基剤よりもアクリル系基剤の方が優位に低く、接触角が低かった。

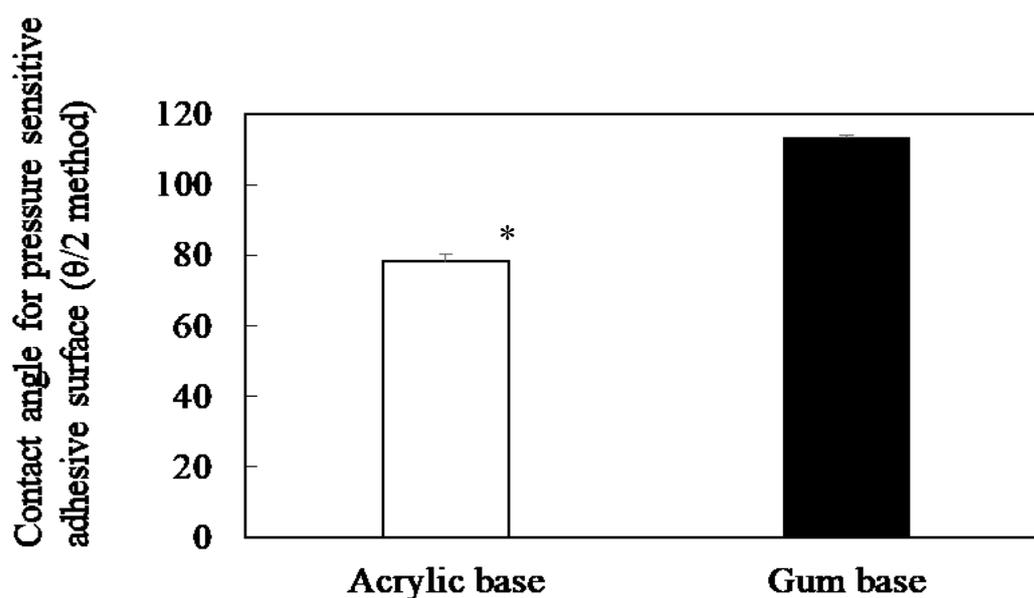


Figure 17. Result of water contact angle for surface of formulation (followability) test. Mean  $\pm$  S.D. (n = 10). \* $p < 0.05$  (Welch's *t*-test).

### 経時での皮膚剥離力変化率測定試験結果

皮膚の凹凸への製剤の応答性の因子の一つが、皮膚に対する皮膚への馴染みではないかと考え、実際の製剤を貼付し、15 分後の経時での皮膚と製剤との剥離力の変化を確認した。アクリル系基剤およびゴム系基剤を用いた製剤の経時での皮膚剥離力変化率測定試験を実施した。

Figure 18 にアクリル系基剤およびゴム系基剤の経時での皮膚剥離力の変化率を示す。アクリル系基剤を用いた製剤は  $23.3 \pm 13.0\%$  であった。ゴム系基剤を用いた製剤では  $52.3 \pm 12.0\%$  であった。Welch's *t*-test を行なった結果、ゴム系基剤に比べアクリル系基剤の方が優位に低く、経時での剥離力は高かった。

これらのことから経時での剥離力の変化率はゴム系基剤よりもアクリル系基剤の方が経時での皮膚剥離力変化率が少ないことが示唆された。

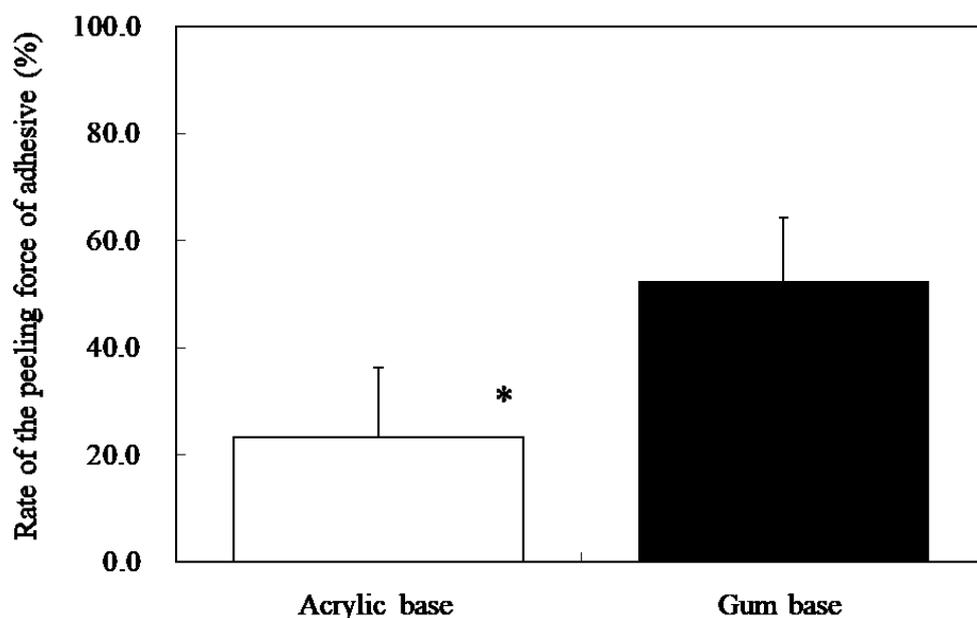


Figure 18. Rate of the peeling force of adhesive in change the time course (followability) test of Tulobuterol Tape. Mean  $\pm$  S.D. (n = 3). \* $p < 0.05$  (Welch's *t*-test).

### 3.2.4 考察

#### *In vitro* 皮膚透過性試験

本試験においてアクリル系基剤を用いたツロブテロールテープ「NP」よりもゴム系基剤を用いたツロブテロールテープ「サワイ」の方が皮膚透過性の温度による増加率が高かった。

ツロブテロールは分子内にヒドロキシ基を持っており、アクリル系基剤中のアミド基と相互作用を示すのに対し、ゴム系基剤は極性基を持たないため、相互作用を及ぼさないことから皮膚透過性はゴム系基剤の方が高いと考えられる。この相互作用は、アクリル系基剤を用いたツロブテロールテープ「NP」よりもゴム系基剤を用いたツロブテロールテープ「サワイ」の方が皮膚透過性の温度による増加率が高くなった根拠であることを示唆している。

複素粘度の対数 ( $\ln \eta$ ) を温度の逆数 ( $1/T$ ) に対して入力し複素粘度の近似曲線を比較したアンドレードプロット解析の結果およびアレニウスプロット解析における拡散係数  $\ln D$  および分配係数  $\ln P$  の結果については正確な値を求められなかったため、今後の課題である。

温度による皮膚透過性への影響は他の NSAIDs でも同様の傾向がみられている。NSAIDs を含有するゴム系基剤で、薬物の皮膚透過性を 2°C、25°C、37°C および 40°C の温度で測定し、 $J_s$  の速度定数の対数と温度の逆数を用いたアレニウスプロットによって、皮膚透過性と温度との相関性を検討している<sup>22</sup>。

こうした温度上昇による皮膚側での透過促進にも影響を受けず、製剤側で薬物皮膚透過性を制御できることが望まれている。これらの結果は、ツロブテロールテープにおいては、アクリル系基剤の方がより制御された経皮吸収型製剤であると示唆された。

ツロブテロールテープ「NP」及び「サワイ」は共に、健常皮膚よりも損傷皮膚において Flux 高値を示したが、アクリル系基剤であるツロブテロールテープ「NP」は、ツロブテロールテープ「サワイ」より損傷皮膚におけるツロブテロールの  $F_{max}$  の増加率は低く、このことからツロブテロールテープにおいては、アクリル系基剤の方がより制御された経皮吸収型製剤であると示唆された。

第2章フェンタニル経皮吸収型製剤に関する研究でも、アクリル系基剤の方が環境温度条件や皮膚状態の影響を受けにくいことが示唆されている<sup>30</sup>。

Kokubo らは、ジプロピルフタレート、ケトプロフェン、アミノフィリン、リドカインの 4 種類の薬物をそれぞれ、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコーン系粘着剤の基剤を用いて調製し、放出性を確認したところ、ゴム系粘着剤およびシリコーン粘着剤ではいずれの薬物にも放出性に影響を与えなかったが、アクリル系粘着剤ではカルボキシル基を有する薬物ケトプロフェンがアクリル系粘着剤と相互作用し、放出性が低下したことを報告した<sup>31</sup>。

以上より、官能基を有するアクリル系基剤は、ツロブテロールを保持することで薬物の放出性や皮膚透過性を制御しているのに対して、ゴム系基剤がツロブテロールを保持しないことで、薬物の皮膚透過性が変動したと考えられた。

### 皮膚追従性試験

皮膚追従性試験の結果、アクリル系基剤の方がゴム系基剤よりも孔が深いことから凹凸へ馴染みやすく、柔軟であることが考えられた。

粘着剤の Tg や弾性率の低い方が凹凸によく追従して変形することは知られている<sup>15,16</sup>。アクリル系基剤とゴム系基剤のコポリマーの Tg の違いから皮膚表面温度付近である 32°C から 35°C ではアクリル系基剤の方がゴム系基剤よりも柔軟性が高いことが考えられた。

皮膚の凹凸への製剤の応答性の因子が、柔軟性の他にも両基剤間の濡れ性の差ではないかと考え、両基剤の製剤を用いて、製剤表面と水との接触角を測定した。

その結果、アクリル系基剤の方がゴム系基剤よりも濡れ性が高いことが示唆された。

皮膚の凹凸への製剤の応答性の因子の一つが、皮膚に対する製剤の皮膚への馴染みの差ではないかと考え、アクリル系基剤の製剤とゴム系基剤の製剤を用いて、経時での剥離力変化率を測定した。その結果、アクリル系基剤の方がゴム系基剤よりも経時での皮膚剥離力変化率が少なく、皮膚へ馴染みやすいことが考えられた。

アクリル系基剤はゴム系基剤よりも、柔軟性が高く、濡れ性が高く、皮膚に対する馴染みが高いことが考えられ、一連の評価結果からゴム系基剤よりもアクリル系基剤の方が、皮膚追従性が高い事が考えられた。

以上により、ツロブテロールテープ「NP」およびツロブテロールテープ「サワイ」の基剤の違いが皮膚追従性に差をおよぼし、皮膚透過性に差をおよぼしたものと考えられた。

### 3.2.5 小括

ツロブテロールテープ「NP」および「サワイ」の皮膚透過性試験結果からツロブテロールテープ製剤においてアクリル系基剤よりもゴム系基剤の方が貼付時の環境温度や皮膚の損傷度合いの影響を受けやすいことが考えられた。また、皮膚凹凸への製剤の応答性を皮膚追従性であると考え、ツロブテロール経皮吸収型製剤のアクリル系基剤およびゴム系基剤を用いて、孔深さ測定試験、濡れ性試験、経時での皮膚剥離力変化率測定試験を実施した。一連の試験の結果、アクリル系基剤の方がゴム系基剤よりも凹凸へ馴染みやすく柔軟性で、濡れ性が高く、皮膚への馴染みがよいことから、皮膚凹凸への応答性が高い事が考えられ、皮膚追従性が高い事が考えられた。すなわち、基剤の違いが皮膚追従性に影響をおよぼし、皮膚透過性へ影響をおよぼしたものと考えられた。これらの結果から両製剤間の違い皮膚追従性や皮膚透過性の違いから有効性に影響を及ぼすことが懸念された。臨床の場において基剤の異なる製剤を使用する際には貼付時の患者の皮膚状態や環境温度、貼付部位を考慮して使用する必要がある。

## 4章

リドカイン経皮吸収型製剤における基剤の違いが  
及ぼす皮膚透過性への影響に関する検討

## 4.1 序

薬物側にアミド基、基剤側にアミド基があるアクリル系基剤を用いたリドカイン経皮吸収型製剤とゴム系基剤を用いたリドカイン経皮吸収型製剤を比較し、基剤が及ぼす皮膚透過性への影響を確認した。アクリル系基剤ではヒドロキシ基-アミド基の薬物相互作用よりも弱いものの、皮膚透過性が基剤と薬物の相互作用によって制御されるが、ゴム系基剤では基剤と薬物との相互作用を示さないため、皮膚透過性が制御されないことを *in vitro* へアレスマウス皮膚透過性試験で確認した。

## 4.2 材料および試験方法

### 4.2.1 *In vitro* へアレスマウス皮膚透過性試験方法

#### 対象製剤

アクリル系製剤として、ニプロファーマ株式会社製のリドカインテープ「NP」18mgを使用した。ゴム系製剤として、祐徳薬品工業株式会社製のリドカインテープ「YP」18mgを使用した。

#### 動物および摘出皮膚

Hos:HR-1 系雌性へアレスマウス(7 週齢)から摘出した冷凍皮膚を三協ラボサービス株式会社より 10 枚購入した。

#### 透過性試験装置

縦型セルは縦型セル(Laboratory Glass Apparatus 社 LGA-1084-CL)を使用し、オートサンプラーは FOXY200(日科機バイオス株式会社)を使用した。

#### 健常皮膚を用いた設定温度での皮膚透過性試験

リドカインテープ「NP」及びリドカインテープ「YP」を  $\phi$  24mm に打ち抜き、ライナーを剥し、摘出皮膚に貼付した。その後、試験材料を縦型セルにセットし、セル上部と下部を金属製のクランプで固定した。レシーバー溶液(PEG400 40%溶液)をセル内に充填し気泡を取り除いた後、流速 10mL/hr でセル内を通過させた。オートサンプラー(FOXY200 日科機バイオス株式会社)を用いて 2 時間毎にサンプリングし、適用 24 時間後まで測定を行った。各時点でサンプリングした試料溶液 500  $\mu$ L に対し内部標準溶液(100  $\mu$ g/mL メチルパラベンメタノール溶液)500  $\mu$ L を混合させた後、HPLC(Waters 社製 ACQUITY UPLC システム)を用いて濃度を測定した。恒温槽の温度を 32°C、37°C および 40°C に設定し、各設定温度での皮膚透過速度  $J_s$  を算出し比較した<sup>21,22,32</sup>。

## HPLC 測定条件

標準物質として和光純薬社製のリドカインを使用した。内部標準物質として和光純薬社製のメチルパラベンを使用した。UPLC 測定には Waters 社製 AQUITY UPLC システムを使用した。カラムは BEHC<sub>18</sub> 2.1×50mm を使用した。検出波長は 215nm とし、測定時のカラム温度は 40°C、サンプルの注入量は 5 μL とした。移動相 (0.5%リン酸) : アセトニトリル (25:75) の流速を 0.3mL/min になるように設定し、測定時間は 3 分とした。

## データ解析

各測定時点のサンプル中のリドカイン量を標準溶液中のリドカインと内部標準物質の比から算出し、Fick の法則に従い定常状態での皮膚透過速度 Flux (μg/cm<sup>2</sup>/hr) を算出した<sup>21</sup>。

$$\text{Flux} = (VdC/dt)/A$$

C: サンプルングした薬物濃度

t: 測定時間 (hr)

V: サンプルングしたレシーバー体積 (mL)

A: 有効拡散面積 (cm<sup>2</sup>)

$$\text{Bioavailability (\%)} = (12 \text{ 時間の累積透過量 } Q / \text{単位面積当たりの薬物量}) \times 100$$

## 統計処理

### 健常皮膚における各温度での薬物透過速度についての統計処理

32°C、37°C および 40°C でのとからの皮膚透過速度  $J_s$  を算出した。両製剤の最大皮膚透過速度  $F_{\max}$  を算出し、比較した。さらに、32°C での  $F_{\max}$  に対する 37°C および 40°C での  $F_{\max}$  の増加率を算出した。およびの各測定温度での  $F_{\max}$  を 2 群間で比較し、Welch's *t*-test にて有意差を検定した。検定時の有意水準は 0.05 とし、両側検定で行った。

### アレニウスプロット解析

測定温度 32°C、37°C および 40°C のリドカインの  $F_{\max}$  の速度定数の対数を温度の逆数に対して入力し、皮膚透過度の近似曲線を比較した。さらに拡散係数  $D$  の対数 (Ln  $D$ ) および分配係数  $P$  の対数 (Ln  $P$ ) と温度の逆数 (1/ $T$ ) に対するプロットを行い近似曲線の傾きを比較した。

### 皮膚透過性試験速度解析

累積透過量  $Q$  ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) から最小二乗法にて定常状態の Flux を算出し、Time-lag method にて最小二乗法で算出した直性の傾きから Lag time (hr) を算出した。また、下記式にて拡散係数  $D$  および分配係数  $K$  を算出した。

$$\text{Flux}(\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}) = (C_v - C_s) \times K \times D / L$$

$$\text{Lag time} = L^2 / 6D$$

$C_s$ : 皮膚中の薬物濃度  $C_v$ : 基剤中の薬物濃度  $D$ : 薬物の皮膚中での拡散係数

$L$ : 皮膚厚さ  $K$ : 皮膚への分配係数

### 4.2.2 結果

#### 健常皮膚を用いた各温度での *in vitro* ヘアレスマウス皮膚透過性試験について

Figure 19 にリドカインテープ「NP」およびリドカインテープ「YP」の 32°C、37°C、40°C における *in vitro* ヘアレスマウス皮膚透過速度 Flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) を示す。アクリル系基剤を用いたリドカインテープ「NP」の 32°C での  $F_{max}$  ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) は  $34.50 \pm 0.78$  であり、37°C では  $56.52 \pm 1.09$ 、40°C では  $62.16 \pm 11.26$  であった。対して、ゴム系基剤を用いたリドカインテープ「YP」の 32°C での  $F_{max}$  ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) は  $32.47 \pm 1.38$  であり、37°C では  $53.98 \pm 1.07$  であり、40°C では  $64.38 \pm 2.68$  であった。

アクリル系基剤を用いたリドカインテープ「NP」では 32°C の最大 Flux に対し、37°C では 1.64 倍、40°C では 1.80 倍に増大した。ゴム系基剤を用いたリドカインテープ「YP」では 32°C の最大 Flux に対し、37°C では 1.66 倍、40°C では 1.98 倍に増大した。(Table 18)

両製剤の 32°C、37°C、40°C における最大 Flux の速度の対数 ( $\ln K$ ) をアレニウスプロットした結果を Figure 20 に示す。ゴム系基剤を用いたリドカインテープ「YP」の方がアクリル系基剤を用いたリドカインテープ「NP」よりも近似曲線の傾きが高く、環境温度の影響を受け易い傾向にあることが示唆された。

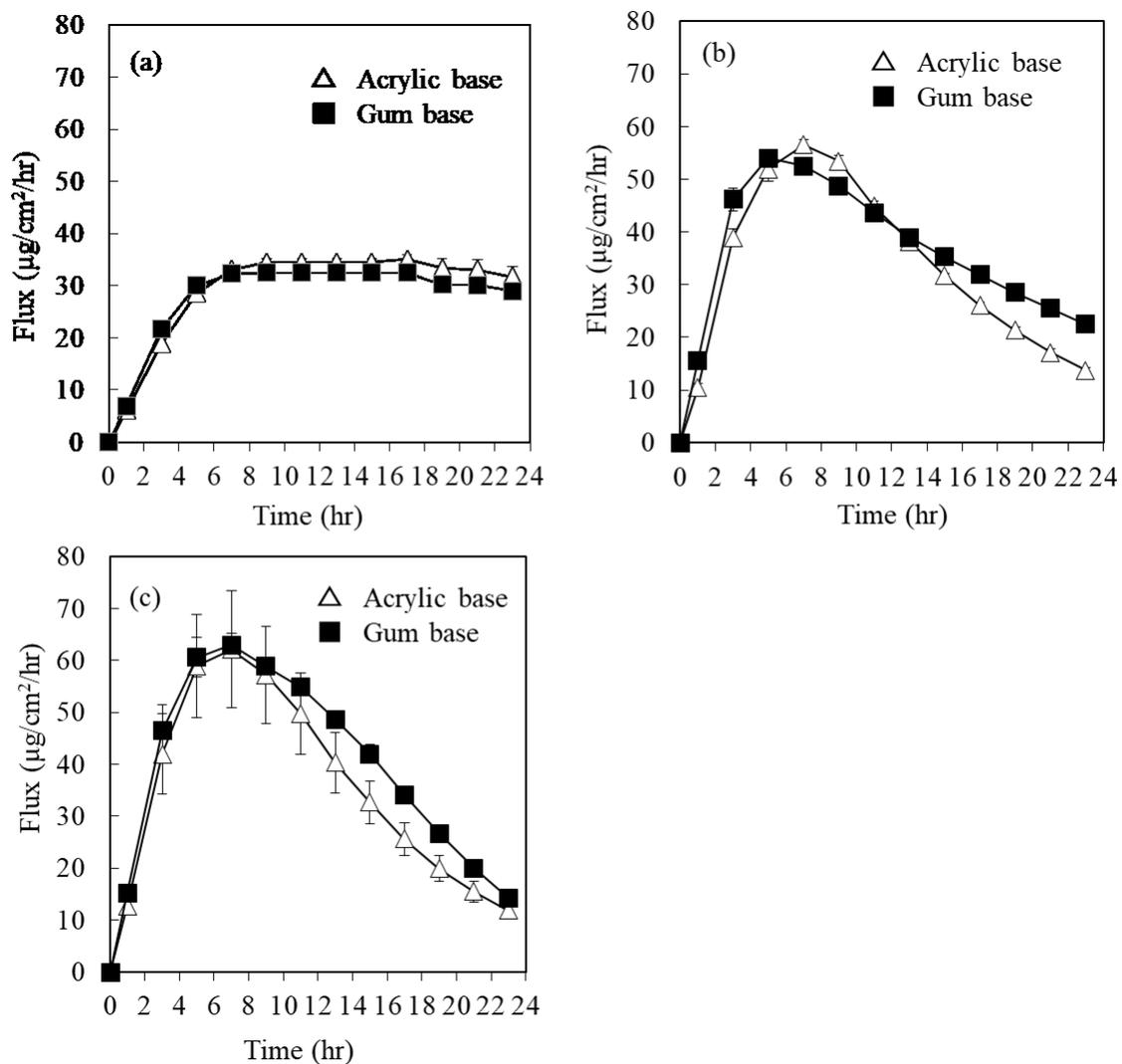


Figure 19. Time-course changes in *Flux* at various receiver solution temperatures.

The *Flux* of lidocaine released from Lidocaine Tape 「NP」 and Lidocaine Tape 「YP」 was determined at 32°C(a), 37°C(b), and 40°C(c).

Mean  $\pm$  S.E. (n = 3).

(Lidocaine Tape 「YP」-Gum base and Lidocaine Tape 「NP」-Acrylic base)

Table 18.  $F_{max}$  values of lidocaine in Lidocaine Tape 「NP」 and Lidocaine Tape 「YP」 in an *in vitro*, 24-hour hairless mouse skin permeability test.

(Lidocaine Tape 「YP」-Gum base and Lidocaine Tape 「NP」-Acrylic base)

Temperature	$F_{max}(\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr})$	
	Acrylic base	Gum base
32°C	34.50±0.78	32.47±1.38
37°C (vs 32°C)	56.52±1.09 (1.64hold)	53.98±1.07 (1.66hold)
40°C (vs 32°C)	62.16±11.26 (1.80hold)	64.38±2.68 (1.98hold)

Mean ± S.E. (n = 3).

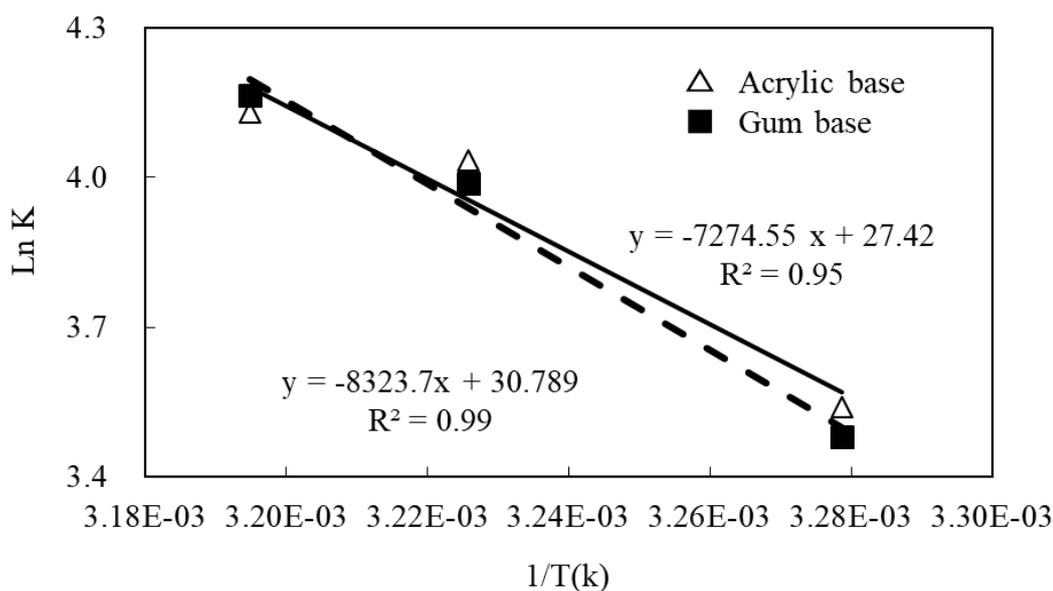


Figure 20. Arrhenius plot analysis on the skin permeability of lidocaine.

The natural logarithms of  $F_{max}$  of the skin permeability of lidocaine in Lidocaine Tape

「YP」 and Lidocaine Tape 「NP」 were plotted against the inverse of skin surface temperature to depict linear approximations of skin permeability.

(Lidocaine Tape 「YP」-Gum base and Lidocaine Tape 「NP」-Acrylic base)

Ln K, skin permeation;  $F_{max}$ , maximum flux; K, skin surface temperature

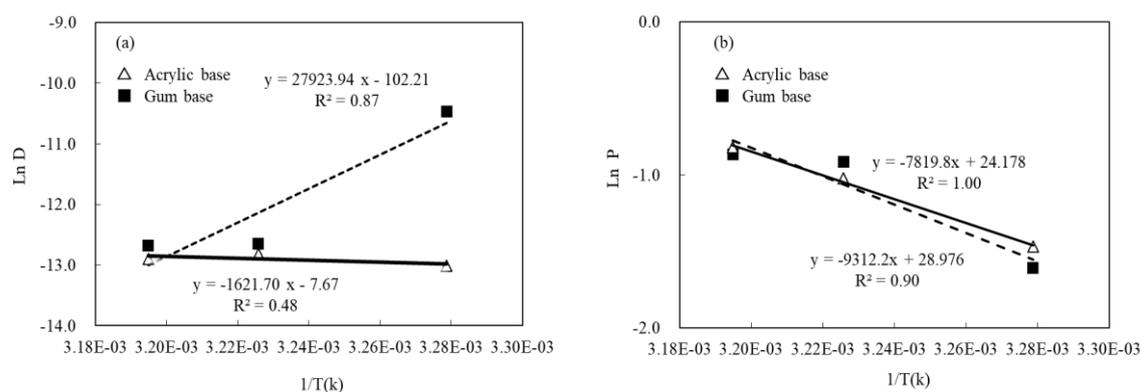


Figure 21. Arrhenius plot analysis on the skin permeability of lidocaine. The natural logarithms of diffusion coefficient(a), partition coefficient(b) of the skin permeability of lidocaine in Lidocaine Tape 「YP」 and Lidocaine Tape 「NP」 were plotted against the inverse of skin surface temperature to depict linear approximations of skin permeability. (Lidocaine Tape 「YP」-Gum base and Lidocaine Tape 「NP」-Acrylic base)

Figure 21 に拡散係数 D および分配係数 P の対数を温度の逆数に入力したアレニウスプロット結果を示す。拡散係数、分配係数ともに正確な結果を得られなかったのが今後の課題である。

Figure 22 および Table 19 に 12hr での bioavailability (%) を示す。32°C ではアクリル系基剤を用いたリドカインテープ「NP」およびゴム系基剤を用いたリドカインテープ「YP」の bioavailability (%) は同程度であった。アクリル系基剤を用いたリドカインテープ「NP」の 32°C に対する bioavailability (%) は 37°C では 1.65 倍、40°C で 1.82 倍に増加したのに対して、ゴム系基剤を用いたリドカインテープ「YP」では 37°C で 1.67 倍、40°C で 1.95 倍に増加し、アクリル系基剤よりもゴム系基剤の方がわずかに bioavailability (%) の増加率が高かった。

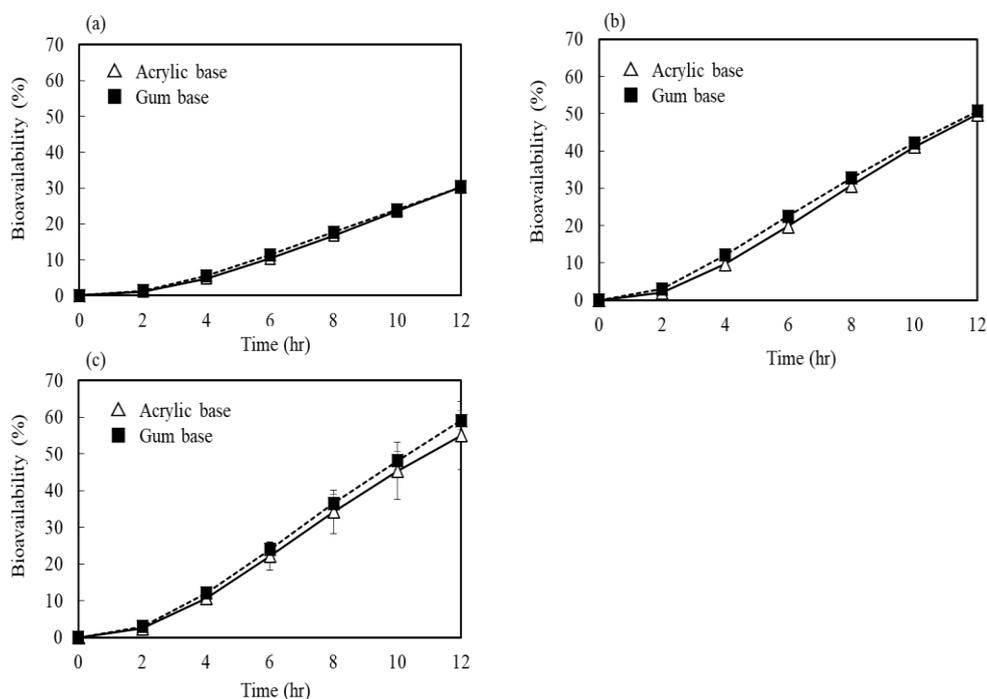


Figure 22. Time-course changes in bioavailability at various receiver solution temperatures. The bioavailability of lidocaine released from Lidocaine Tape 「YP」 and Lidocaine Tape 「NP」 was determined at 32°C(a), 37°C(b), and 40°C(c). Mean  $\pm$  S.E. (n = 3). (Lidocaine Tape 「YP」-Gum base and Lidocaine Tape 「NP」-Acrylic base)

Table 19. Comparison with bio availability (%) of lidocaine through rat skin at 37°C and 40°C.

Temperature	Bioavailability (%)	
	Acrylic base	Gum base
32°C	30.2 $\pm$ 0.9	30.3 $\pm$ 0.7
37°C	49.9 $\pm$ 1.3	50.7 $\pm$ 1.2
(vs 32°C)	(1.65hold)	(1.67hold)
40°C	55.0 $\pm$ 9.3	59.1 $\pm$ 2.6
(vs 32°C)	(1.82hold)	(1.95hold)

Mean  $\pm$  S.E. (n = 3).

Table 20 に薬物透過プロファイルから Time-lag method を用いて算出した Lag time および Lag time から算出した拡散係数 D、分配係数 K を示す。その精度についての考察は今後の課題である。

Table 20. Lag time, partition coefficient K, diffusion coefficient of lidocaine in Lidocaine Tape 「YP」 and Lidocaine Tape 「NP」 in an *in vitro*, 24-hour hairless mouse skin permeability test.

(Lidocaine Tape 「YP」-Gum base and Lidocaine Tape 「NP」-Acrylic base)

	Temperature	Lag time (hr)	Partition coefficient K	Diffusion coefficient (cm <sup>2</sup> /s)×10 <sup>-6</sup>
Acrylic base	32°C	1.87±0.12	0.23	2.23
	37°C	1.53±0.12	0.36	2.72
	40°C	1.67±0.03	0.44	2.50
Gum base	32°C	1.46±0.19	0.20	2.84
	37°C	1.30±0.00	0.40	3.21
	40°C	1.33±0.33	0.42	3.13

Mean ± S.E. (n = 3).

### 4.2.3 考察

#### 健全皮膚を用いた測定温度での皮膚透過性試験について

本試験においてアクリル系基剤を用いたリドカインテープ「NP」の方よりもゴム系基剤を用いたリドカインテープ「YP」の方が温度による皮膚透過性の増加率がわずかに高かった。本来ならば基剤と薬物の相互作用を実測すべきだが、リドカインは分子内にアミド基を持っており、アクリル系基剤中のアミド基と相互作用を示すのに対し、ゴム系基剤は極性基を持たないため、相互作用を及ぼさないことから皮膚透過性はゴム系基剤の方が高いことが考えられた。

温度による皮膚透過性への影響は他の NSAIDs にも同様の傾向がみられ、NSAIDs を含有するゴム系基剤中の薬物の皮膚透過性を 2°C、25°C、37°C および 40°C の温度で測定し、 $J_s$  の速度定数の対数を温度の逆数に対して入力してアレニウスプロットを作製して皮膚透過性と温度との相関性を検討した結果、温度の上昇に伴い角質への薬物溶解度が高くなり、Flux が増加したということが報告されている<sup>22</sup>。

さらに Kokubo らによればヒドロキシ基を含有したアクリル系基剤、アミド基を含有したアクリル系基剤とシリコーン系基剤にケトプロフェン、アミノフィリン、リドカイン、ジプロピルフタレート等の薬物含有させた製剤を作製し、37°C での薬物放出性試験から基剤と薬物との相互作用を拡散係数で確認したところ、ヒドロキシ基を持つアクリル系基剤とアミド基を持つリドカインは相互作用を示したが、アミド基を用いたアクリル系基剤とリドカイン、アミノフィリンはケトプロフェンのような著しい基剤と薬物との相互作用は示さなかった。また、シリコーン系基剤はゴム系基剤と同様に薬物と基剤との相互作用を及ぼさなかったと報告している<sup>31</sup>。

これらのことから本実験ではリドカインは分子内にアミド基を含有しており、アクリル系基剤を用いた製剤ではコポリマーにアミド基を有しているためヒドロキシ基-アミド基の相互作用に比べると劣るが、薬物と基剤との相互作用を示すものと考えられ、皮膚透過性試験に影響を及ぼし、薬物放出性が制御されるものと考えられる。対して、ゴム系基剤を用いた製剤では薬物と基剤との相互作用がないため、皮膚透過性に影響を及ぼさないことが考えられた。

#### 4.2.4 小括

アクリル系基剤を用いたリドカインテープ「NP」では 32°C の最大 Flux に対し、37°C では 1.64 倍、40°C では 1.80 倍に増大した。ゴム系基剤を用いたリドカインテープ「YP」では 32°C の最大 Flux に対し、37°C では 1.66 倍、40°C では 1.98 倍に増大した。両製剤の各温度における最大 Flux の速度の対数 ( $\ln K$ ) をアレニウスプロットした結果、ゴム系基剤を用いたリドカインテープ「YP」の方がアクリル系基剤を用いたリドカインテープ「NP」よりも近似曲線の傾きが大きく、環境温度の影響を受け易い傾向にあることが示唆された。アクリル系基剤においてアレニウスプロットの傾きを指標に3種の薬物を比較すると、フェンタニル、ツロブテロールでは傾きが小さく、ツロブテロールでは傾きが大きいことからフェンタニル、ツロブテロールとアクリル系基剤との相互作用よりも、リドカインとアクリル系基剤との相互作用は弱いことが考えられた。

アレニウスプロット解析における拡散係数  $\ln D$  および分配係数  $\ln P$  はその精度について考察を深めることは今後の課題である。

これらのことからアクリル系基剤を用いた製剤ではアミド基を含有するリドカインとアミド基を有する基剤とが相互作用を示し、皮膚透過性試験に影響を及ぼし、薬物放出性が制御されていると考えられた。対して、ゴム系基剤を用いた製剤では基剤中に極性基が無いいため、薬物と基剤間の相互作用を示さず、皮膚透過性に影響を及ぼさないことが考えられ、第2章フェンタニル経皮吸収型製剤に関する研究および第3章ツロブテロール経皮吸収型製剤に関する研究と同様の知見が得られた。

リドカイン経皮吸収型製剤は帯状疱疹等の疼痛管理に用いられており、疼痛管理においては長時間で一定の薬物放出性が求められる。ゴム系基剤を用いた製剤ではアクリル系基剤を用いた製剤よりも貼付表面温度の違いによる皮膚透過性へ影響度合いが高いため、有効性に差が生じる可能性があるため貼付時の患者の皮膚状態によって基剤を選択する必要がある。

5章  
総括

経皮吸収型製剤の基剤はアクリル系基剤、ゴム系基剤が用いられている。ゴム系基剤は、非極性ポリマーで構成されている。これに対して、アクリル系基剤には多様な製剤学的特徴があり、極性のあるヒドロキシ基およびカルボキシル基等の官能基を有するコポリマー、官能基を有さないコポリマー等から構成されている。

基剤の違いが皮膚透過性や皮膚追従性（製剤と皮膚との接触面積の変化のしにくさ）に影響を及ぼすものと考え、薬物側にアミド基、基剤側にヒドロキシ基があるアクリル系基剤を用いたフェンタニル経皮吸収型製剤とゴム系基剤を用いたフェンタニル経皮吸収型製剤を比較し、基剤が及ぼす皮膚透過性への影響を確認した。さらに損傷皮膚と健常皮膚の皮膚透過性を比較することによってアクリル系基剤では皮膚透過性が基剤と薬物の相互作用によって制御されるが、ゴム系基剤では基剤と薬物との相互作用を示さないため、制御されないことを確認した。

アクリル系基剤を用いたワンデュロ®パッチ等とゴム系基剤を用いたフェントス®テープの比較を行った。32℃、37℃および40℃の異なる測定温度で両製剤の *in vitro* ヘアレスラット皮膚透過性試験を行い、最大薬物透過速度  $F_{max}$  を比較した。また、 $F_{max}$  の速度定数の対数を温度の逆数に対して入力し、両製剤からのフェンタニルの皮膚透過度の近似曲線の傾きから温度の皮膚透過速度への影響を比較した。さらに損傷皮膚をテーストリッピングで作製し、健常皮膚との皮膚透過性の違いを比較した。*in vitro* ヘアレスラット皮膚透過性試験結果をアレニウスプロットによる近似曲線の傾きを解析した。

その結果、アレニウスプロットの近似曲線の傾きがフェントス®テープはワンデュロ®パッチよりも大きく、温度の影響を受け易い傾向にあることが示唆された。

また、ワンデュロ®パッチよりもフェントス®テープの方が健常皮膚に対する損傷皮膚の皮膚透過速度の増加率が高かった。これらのことから極性のある官能基を持ったアクリル系基剤がフェンタニルを基剤中に保持し、薬物放出性や皮膚透過性を抑制しているが、フェントス®テープではゴム系基剤がフェンタニルを基剤中に保持しないため、制御しないことによって皮膚透過性に差が生じることを検証することができた。

さらに皮膚追従性の違いが皮膚透過性に影響を及ぼすと考え、両製剤の凹凸への馴染みやすさを孔深さ測定試験で比較した。結果、アクリル系基剤を用いたワンデュロ®パッチの方がゴム系基剤を用いたフェントス®テープよりも孔深さが深く、皮膚追従性が高いことが考えられ、ゴム系基剤ではアクリル系基剤よりも皮膚と製剤との有効面積に影響を及ぼすことが懸念された。

ツロブテロール経皮吸収型製剤において基剤の違いが皮膚透過性や皮膚追従性に影響を及ぼすものと考え、薬物側にヒドロキシ基、基剤側にアミド基があるアクリル系基剤を用いたツロブテロール経皮吸収型製剤とゴム系基剤を用いたツロブテロール経皮吸収型製剤の *in vitro* ヘアレスマウス皮膚透過性試験にて比較し、基剤が及ぼす皮膚透過性への影響を確認した。さらに損傷皮膚と健常皮膚の皮膚透過性を比較することによってアクリル系基剤では皮膚透過性が基剤と薬物の相互作用によって制御されるが、ゴム系基剤では基剤と薬物との相互作用を示さないため、制御されないことを確認した。

その結果、第2章フェンタニル経皮吸収型製剤に関する研究と同様の結果が得られた。また、皮膚追従性の違いが皮膚透過性に影響を及ぼすと考え、両製剤の皮膚追従性をヒトで皮膚剥離力変化率試験を実施し、物性試験として研磨紙の凹凸への追従性を孔深さで測定し、また濡れ性試験、経時での剥離力試験で評価した。

その結果、アクリル系基剤の製剤の方がゴム系基剤の製剤よりも皮膚追従性が高く、皮膚への接触面積が高いことが推察され、アクリル系基剤を用いたツロブテロールテープ「NP」の方がゴム系基剤を用いたツロブテロールテープ「サワイ」よりも柔らかく、皮膚追従性が高いことを検証することができた。ゴム系基剤の方がアクリル系基剤よりも放出性が高いにも関わらず、ツロブテロールテープ「サワイ」の方がツロブテロールテープ「NP」よりも低い皮膚透過速度 Flux を示した原因として、皮膚追従性の違いによって有効面積に差が生じ、皮膚透過性に差が生じたものと考察した。これらのことから臨床において基剤の異なる製剤を使用する際には貼付時の温度、皮膚の状態に基剤を選択する必要がある。さらに皮膚のしわや皮膚の凹凸の激しい場所に製剤を貼付する場合にも基剤への選択が必要である。

複素粘度の対数を測定温度 32°C、37°Cおよび 40°Cの各温度における、逆数(1/T)に対して入力し近似曲線を比較したアンドレードプロット解析の結果では正確な粘度を求めて考察を深めるのは今後の課題である。また、アレニウスプロット解析における拡散係数 Ln D および分配係数 Ln P でもその精度について考察を深める。

リドカイン経皮吸収型製剤において基剤の違いが皮膚透過性や粘着性に影響を及ぼすものと考え、薬物側にアミド基、基剤側にアミド基があるアクリル系基剤を用いたリドカイン経皮吸収型製剤とゴム系基剤を用いたリドカイン経皮吸収型製剤を *in vitro* へアレスマウス皮膚透過性試験にて比較し、基剤が及ぼす皮膚透過性への影響を確認した。

第2章フェンタニル経皮吸収型製剤に関する研究および第3章ツロブテロール経皮吸収型製剤に関する研究と同様の結果が得られた。

リドカイン経皮吸収型製剤は帯状疱疹等の疼痛管理に用いられており、疼痛管理においては長時間で一定の薬物放出性が求められる。ゴム系基剤を用いた製剤ではアクリル系基剤を用いた製剤よりも貼付表面温度の違いによる皮膚透過性へ影響度合いが高いため、有効性に差が生じる可能性があるため基剤を選択する必要がある。

薬物-基剤間相互作用について、アクリル系基剤製剤どうしでアレニウスプロットの近似曲線の傾きを指標として薬物間比較をすると、ツロブテロール製剤が薬物皮膚透過性に対する温度の影響を最も受けにくいことが分かった。ツロブテロールは3種薬物の中で唯一、分子内に高い極性をもつヒドロキシ基を有し、基剤中の極性基との相互作用が最も強かったことから薬物皮膚透過性における温度の影響を受けにくかったものと考えられる。また、フェンタニルアクリル系基剤製剤とリドカインアクリル系基剤製剤の比較では、フェンタニル製剤の方が温度の影響を受けにくかった。フェンタニル及びリドカインはいずれも分子内にアミド基と3級アミノ基をもち、薬物の極性基としては同じであるが、フェンタニルアクリル系基剤製剤の基剤中にはヒドロキシ基の極性基が存在する。一方で、リドカインアクリル系基剤製剤の基剤中にはアミド基しか存在しないことから、フェンタニルア

クリル系基剤製剤の方が強い薬物-基剤間相互作用をもっていたため温度変化の薬物皮膚透過性への影響を受けやすかったものと考えられる。

3種薬物間、基剤間の比較から、薬物-基剤間の相互作用が薬物の皮膚透過性に影響を与えており、その相互作用の強さは薬物および基剤の両者の極性基が影響していることが示唆された。

健全皮膚と損傷皮膚における薬物皮膚透過性について、アクリル系基剤製剤とゴム系基剤製剤を比較したところいずれの場合においてもアクリル系基剤製剤の方が皮膚の状態による薬物皮膚透過性への影響を受けにくかった。このことは温度による影響と同様の結果であり、薬物-基剤間相互作用が皮膚の状態に対しても薬物皮膚透過性に影響を与えることが示唆されるものの、拡散係数や分配係数などの物理化学的パラメーターが得られておらず、今後の検討課題である。一連の経皮吸収型製剤における基剤の異なる製剤すなわちアクリル系基剤およびゴム系基剤の皮膚透過性および皮膚追従性を比較した結果、皮膚追従性を加味すると、アクリル系基剤の方がゴム系基剤よりも貼付時の環境温度や皮膚状態の影響を受けにくく、皮膚追従性（皮膚と製剤との接触面積の差）が高く、有効性に差が生じにくいことが考察された。

以上の結果から、薬物-基剤間相互作用及び基剤による皮膚追従性の差異が温度や皮膚状態の差異による薬物皮膚透過性に影響を与えることが示唆された。

## 謝辞

本研究は本学分子病態学教室教授、深井文雄博士のご指導のもとで行われたものであり、本研究の機会を与えて下さり、終始多大なるご指導、ご鞭撻を承け賜りました。博士のご指導なくして本論文の完成はありえませんでした。厚くお礼申し上げます。また、本研究を進めるにあたりご指導頂いた青山隆夫博士、山下親正博士、花輪剛久博士、後藤 了博士のご指導なくして本論文の完成はありえませんでした。厚くお礼申し上げます。本研究を進めるにあたり多大なるご指導および資材や場所をご提供頂いた城西国際大学 看護学部 後藤武博士に心よりお礼申し上げます。城西国際大学 看護学部 佐藤秀次博士、大森直哉博士、種 恵理子氏、薬学部 森健二博士、Kuei-Chen Chiang 博士、島田弥生氏には多大なるご助言を頂き、本研究をご指導頂きました。また、青森大学 薬学部 宮城孝満博士にも多大なるご助言を頂き、ご指導、ご鞭撻を承け賜りましたことをこの場で厚くお礼申し上げます。

本研究を進めるに多大なるご協力を頂いた さんむ医療センター 千葉聡博士へこの場で厚くお礼申し上げます。本研究により失われた多くの尊い実験動物に心から感謝の意を表し、冥福をお祈り申し上げます。

## 参考文献

1. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol.* 2008;26:1261-1268.
2. Nelson L, Schwaner R. Transdermal fentanyl: pharmacology and toxicology. *J Med Toxicol.* 2001;5:230-241.
3. Prodduturi S, Sadrieh N, Wokovich AM, Doub WH, Westenberger BJ, Buhse L. Transdermal delivery of fentanyl from matrix and reservoir systems: effect of heat and compromised skin. *J Pharm Sci.* 2010;99:2357-2366.
4. FDA Issues Second Safety Warning on Fentanyl Skin Patch. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm109046.htm>. Accessed on 1 December 2014.
5. Gupta SK, Southam M, Gale R, Hwang SS. System functionality and physicochemical model of fentanyl transdermal system. *J Pain Symptom Manage.* 1992;7(3 Suppl):S17-26.
6. Furuishi T, Io T, Fukami T, Suzuki T, Tomono K. Formulation and *in vitro* evaluation of pentazocine transdermal delivery system. *Biol Pharm Bull.* 2008;31:1439-1443.
7. Morimoto Y, Kokubo T, Sugibayashi K. Diffusion of drugs in acrylic-type pressure-sensitive adhesive matrix. II. Influence of interaction. *J Control Release.* 1992;18:113-121.
8. OneDuro<sup>®</sup> Patch package insert [online]. Available at: <http://database.japic.or.jp/pdf/newPINS/00059298.pdf>. Accessed on 7 November 2014.
9. Fentos<sup>®</sup> Tape package insert [online]. Available at: <http://database.japic.or.jp/pdf/newPINS/00058727.pdf>. Accessed on 7 November 2014.
10. SAWAI Pharmaceutical Co., Ltd. Package insert of Tulobuterol Tape SAWAI [online]: Available at: <http://database.japic.or.jp/pdf/newPINS/00051883.pdf> (accessed September 6, 2017). (in Japanese).

11. NIPRO. Package insert of Tulobuterol Tape NP [online]:Available at:  
<http://database.japic.or.jp/pdf/newPINS/00058046.pdf> (accessed September 6, 2017). (in Japanese).
12. Lidocaine Tape18mg 「YP」 Package insert[online]:Available at:  
[http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/820010\\_1214701S1086\\_2\\_02.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/820010_1214701S1086_2_02.pdf)
13. Lidocaine Tape18mg 「NP」 Package insert[online]:Available at:  
<http://med.nipro.co.jp/servlet/servlet.FileDownload?file=0151000000IhAhAAK>
14. Japanese patent No. WO2002/038139 [online]. Available at:  
<http://biosciencedbc.jp/dbsearch/Patent/ipdl.php?year=2004a&file=N5nQ3elrzQL9rSUDo2d8TA>  
=.Accessed on 24 December 2014.
15. Miyazaki K, Tatsuno T, Miyata S. Mechanism of the stratum corneum stripping of acrylic pressure sensitive adhesives with different storage elastic modulus. J Adhes S J. 2011; 47:465-470. (in Japanese)
16. Tojo K. Polymers for transdermal drug delivery systems. Membrane. 1994; 19:75-80. (in Japanese)
17. Oshima S, Hazama Y, Hosoya O, Nagashima K, Tanaka T, Sano M, et al. Investigation of fentanyl patch to evaluate its usability and adhesiveness. Jpn J Pharm Palliat Care Sci. 2012;5:7-13.
18. Penles<sup>®</sup> Tape Packag inserts[online]:Available at:  
[https://www.maruho.co.jp/medical/pdf/products/penles/penles\\_te.pdf](https://www.maruho.co.jp/medical/pdf/products/penles/penles_te.pdf)
19. Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, Coen PA, Stanski DR. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. Anesthesiology. 1989;70:928-934.
20. Larsen RH, Nielsen F, Sørensen JA, Nielsen JB. Dermal penetration of fentanyl: inter- and intraindividual variations. Pharmacol Toxicol. 2003;93:244-248.

21. Roy SD, Gutierrez M, Flynn GL, Cleary GW. Controlled transdermal delivery of fentanyl: characterizations of pressure-sensitive adhesives for matrix patch design. *J Pharm Sci.* 1996;85:491-495.
22. Tominaga K, Tojo K. Effect of environmental temperature on transdermal drug penetration. *Biol Pharm Bull.* 2010;33:1983-1987.
23. Ashburn MA, Ogden LL, Zhang J, Love G, Basta SV. The pharmacokinetics of transdermal fentanyl delivered with and without controlled heat. *J Pain.* 2003;4:291-297.
24. Shomaker TS, Zhang J, Ashburn MA. Assessing the impact of heat on the systemic delivery of fentanyl through the transdermal fentanyl delivery system. *Pain Med.* 2000;1:225-230.
25. Taghizadeh SM, Soroushnia A, Mohamadnia F. Preparation and *in vitro* evaluation of a new fentanyl patch based on functional and non-functional pressure sensitive adhesives. *AAPS PharmSciTech.* 2010;11:278-284.
26. Hadgraft J. Skin, the final frontier. *Int J Pharm.* 2001;224:1-18.
27. Sandler A. Transdermal fentanyl: acute analgesic clinical studies. *J Pain Symptom Manage.* 1992;7(3 Suppl):S27-35.
28. Wertz PW. Lipids and barrier function of the skin. *Acta Derm Venereol Suppl.* 2000;208:7-11.
29. Tojo K, Hikima T. Bioequivalence of marketed transdermal delivery systems for tulobuterol. *Biol Pharm Bull.* 2007; 30:1576-1579.

30. Takizawa Y, Fukai F, Goto T, Sato S, Ohmori N, Mori K, Shimada Y, Chiang K, Miyagi T, Tane E, Chiba S. The 24-hour *in vitro* hairless rat skin permeability study of the 1-day fentanyl transdermal formulations marketed in Japan—Fentos<sup>®</sup> Tape and OneDuro<sup>®</sup> Patch. *J Drug Deliv Res.* 2015; 4:1-15.
31. Kokubo T, Sugibayashi K, Morimoto Y. Interactions between drug and pressure-sensitive adhesives in transdermal therapeutic systems. *Pharm Res.* 1994; 11:104-107.
32. Sugino M, Mikami M, Ishihara T, Hosoya O, Juni K. Effect of Adhesives on the properties of Adhesion, Drug Release and Skin permeation of Lidocaine Tapes. *YAKUGAKU ZASSHI*:135(8)2015;977-985(in Japanese).