

経皮吸収型製剤の開発と製剤成分の作用機構

小幡 誉子

星薬科大学 薬剤学教室

Development of transdermal delivery system of drugs and analysis of lipid lamellar structure in stratum corneum

Yasuko OBATA

Department of Pharmaceutics

はじめに

皮膚は、成人でその面積が約 1.6 m²、重量としては体重の約一割程度を占め体内で最大の組織ともいわれている。皮膚は解剖学的には、表皮、真皮、皮下組織に分類され、感覚器として、また免疫機構の最前線としての機能も備えている。皮膚を薬物の投与部位として活用することができれば、投与面積の大きさ以外にも、肝初回通過効果の回避、消化管等への刺激の低減、持続的効果、副作用発現時の容易な投与中断など、多くの利点をあげることができる。このような観点から、「経皮吸収型製剤」はこれまでの局所適用のための外用剤に加えて、第十五改正日本薬局方の製剤総則に新規収載され、注射や経口投与に並ぶあらたな薬物全身投与方法として多くの関心がもたれている。高齢化が進む社会の中で、経皮吸収型製剤は患者だけでなく医療従事者の負担を軽減することも可能で、これまで開発された製剤は臨床の現場でも高い実績を誇っている。様々な薬物の経皮吸収型製剤の開発が可能になれば、疾病の治療効果を高めるとともに患者の生活の質 (Quality of life; QOL) の改善にもつながり、医療への貢献に対する期待は大きい。しかしながら、皮膚の表面には「角層」とよばれる厚さ僅か 10 数 μm の薄い膜が存在し、生体を水分蒸散や外因性異物から保護する役割を果たしている^{1, 2)}。これは生体が本来有している防御システムであるために治療に有効な薬物でさえも、通常の状態では皮膚から体内へ送達することは難しい。

皮膚科学の研究は生理学、生化学、免疫学と多くの生物学的な学問分野にまたがって、様々な手法を駆使して行われている。局所治療に用いる外用剤、皮膚を適用部位とする薬物全身投与方法である経皮吸収型製剤、そして化粧品の開発におよぶまで、このような生物学的な皮膚の研究がなければ成り立たない。しかし、皮膚に適用す

る製剤を考える場合には、物理化学的見地から行われる研究が大半である。これは製剤自体がその調製過程を含めて物理化学現象の集大成だからである。このように生体と製剤の境界で、「生物学的」と「物理化学的」といった主だった研究の手法が入れ替わる。そしてその狭間にあるのが「角層」である。死細胞である角層細胞の周辺を細胞間脂質が囲んだレンガ・モルタル構造 (Fig.1) を有する角層は、生体と外界の境界面として生体保護にとって重要な役割を持つ。治療に有効であっても生体にとっては異物である薬物を、皮膚から体内に送達する経皮吸収型製剤の開発のためには、角層の障壁機能保持と薬物経皮吸収促進の両立が最大の課題である。製剤開発では透過性評価が研究の中心を占め、角層を含めて皮膚全体を単純な膜として扱うことも多く、透過現象をモデル式にあてはめて実験結果を解釈する報告も多かった³⁾。しかしながら、そこには当然単純化による矛盾が未解決のまま残され、課題が山積して現在に至っている。そこで、皮膚の画一的取り扱いを見直し、とくに物理的な透過障壁である角層自体の性質を詳細に研究して製剤開発に生かすことが必要になる。

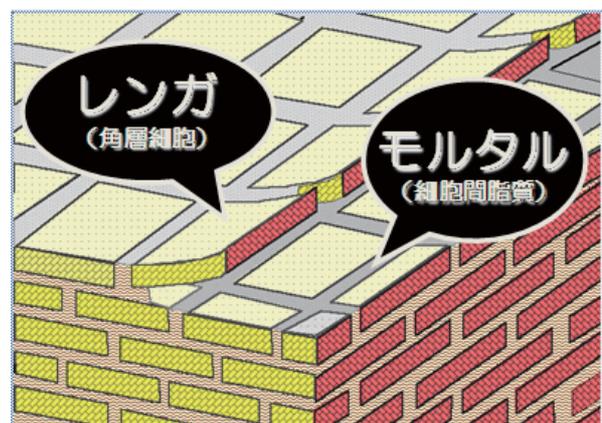


Fig.1 角層のレンガ・モルタル構造

1. 薬物の経皮吸収とその促進

「経皮吸収型製剤」には多くの利点があり、各方面からの期待も大きい。角層が呈する障壁機能によって通常の状態では治療上必要量の薬物を皮膚から体内へと送達することは容易ではない。そこで、角層の障壁機能を一時的かつ可逆的に改変して薬物の透過を促進する技術が数多く研究されてきた。その方法は物理的促進法と化学的促進法に大別される。まず物理的促進法として、電流の流れを利用してイオン化した薬物を体内へ流し込むイオントフォoresis⁴⁾、電流の流れとともに生じる水の流れを利用して水溶性薬物を送達する電気浸透⁵⁾、一時的に皮膚に強い電流を流すエレクトロポレーション⁶⁾、超音波で角層中にキャビテーションを誘導するソノフォoresis⁷⁾、高圧で皮膚に小孔を形成して薬物の透過経路をつくるジェットインジェクション⁸⁾などがあげられる。また、化学的促進法には、薬物の特定の官能基に皮膚へ分配しやすくする官能基を導入して薬物の性質を変化させるプロドラッグ化⁹⁾や、薬物の皮膚透過を促進する化合物(吸収促進剤)を製剤成分として配合する方法が知られている¹⁰⁾。なかでも、吸収促進剤を製剤成分の一部として利用する方法は簡便で容易に製剤化できるため、多くの薬物に適用できる。安全性の高い吸収促進物質を見出すことができれば製剤開発の可能性が大きく広がる。

アルコール類、脂肪酸類、テルペン類などは経験的に薬物の皮膚透過を促進することが知られている一方で、その作用機序に関しては直接明らかにする方法が限られており、透過実験の結果から Fick の拡散の法則に基づき、透過曲線の変化から「分配」あるいは「拡散」のパラメータの変化に着目した議論がしばしば行われてきた。分配性に関しては、皮膚に近い疎水性を持つような油性成分を用いて分配実験を行うことで容易に見積もることができる。しかしながら皮膚中薬物の拡散性の増大に関して直接議論するための実験は案外難しい。

2. 角層細胞間脂質のラメラ構造の解析

そこでより具体的な実験手法によりこの「拡散」増大を明らかにしてみたいと考えた。製剤から皮膚表面へとより多くの薬物が移動できることと、皮膚中で薬物がより速やかに移動して体循環へと移行することが経皮吸収促進の中核をなす。まず、「拡散」増大をより具体的に薬物透過経路上における「障害物の減少」や「透過経路の拡大」として捉えてみた。すでに行われた熱測定、電子スピン共鳴¹¹⁾などによる検討から、透過促進に寄与する化合物が細胞間脂質に働きかけている可能性が推論されているが、これはさきの「障害物の減少」につながる実験結果である。しかしながら、いずれも論文のなかでは「細胞間脂質の流動性の増大」といった記述に終始

しており、製剤開発に応用できる具体的な手掛かりに乏しい。角層の細胞間脂質が形成するラメラ構造が、物質透過の障壁であるといわれてはいるものの、これまでは実験の手法が限られていたことから実際にその構造を観察することは容易ではなかった。たとえば構造解析の手法として一般的に知られているのは、X線回折である。しかし角層は非常に薄い膜であり、実験に使用できる試料量は限られているうえ、細胞間脂質は角層質量の10%程度にすぎないため、実験室レベルのX線回折測定装置では、製剤成分が細胞間脂質に与える僅かな変化を解析するのに必要な精度の回折プロファイルを得ることは難しい。そこで、角層細胞間脂質の構造解析のために、放射光X線回折を利用した。

角層は積層した角層細胞のあいだを細胞間脂質が埋めているレンガ・モルタル構造として模式化される (Fig. 1)。透過電子顕微鏡の観察から、角層の細胞間隙には黒白の縞模様 (Fig. 2 中の ICL) が認められ、このモルタルに相当する部分に細胞間脂質が規則正しい構造、すなわちラメラ構造を形成していることがわかっている¹²⁾。そして、このラメラ構造こそが、角層の物質透過の物理的障壁の本体であるといわれている。現在までの研究で、Fig. 3 に示すように細胞間脂質は約 6nm および約 13nm の周期のラメラ構造が、斜方晶 (Orthorhombic) あるいは六方晶 (Hexagonal) に充填していることが明らかにされてきた¹³⁾、我々は外用剤の製剤成分として繁用され、薬物の経皮吸収を促進する *l*-メントールおよびエタノールを適用した角層を用いて放射光 X 線回折実験を行った結果、細胞間脂質の充填構造の存在比が変化して、六方晶が減少する可能性を見出した¹⁴⁾。*l*-メントールの適用濃度の変化によって、Fig. 4 に示すように充填構造由来の回折プロファイルは変化し、 $S=2.4\text{nm}^{-1}$ 付近のピークと $S=2.7\text{nm}^{-1}$ 付近のピークの積分強度の

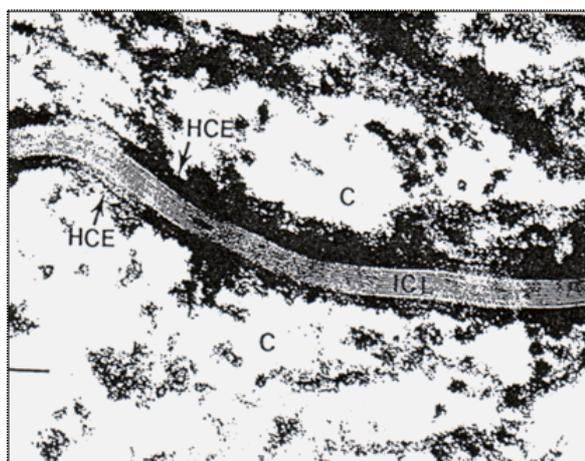


Fig.2 角層の透過電顕写真 (倍率 160000 倍)
(HCE (Horny cell envelop) : 角層細胞外被、C (Corneocyte) : 角層細胞、ICL(Intercellular lamellae) : 細胞間脂質ラメラ)

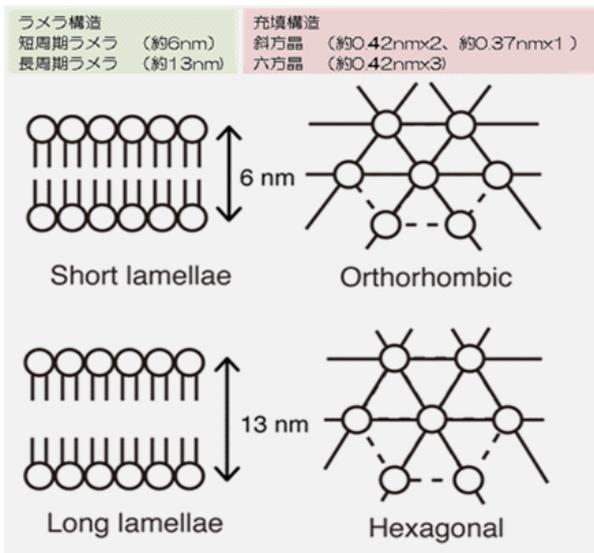


Fig.3 角層細胞間脂質の構造

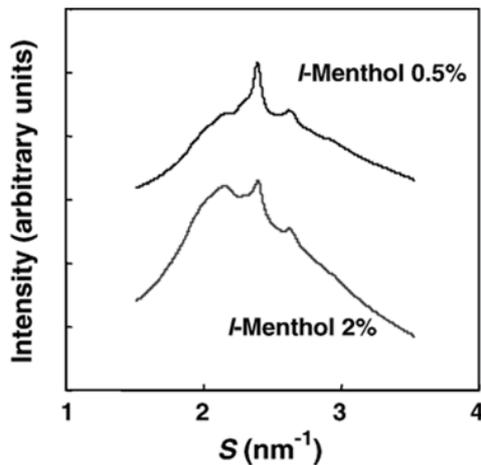


Fig.4 製剤成分適用によるヘアレスラット角層の X 線回折プロファイルの変化

比を $R_{H/O}$ と定義すると、その値が変化するためには適切な濃度の *l*-メントールが必要であることもわかった (Fig.5)。さらに、この値は適用直後に変化することから、*l*-メントールは適用後速やかに細胞間脂質に影響を与え、薬物が透過しやすい状態をつくると考えられる (Fig.6)。この結果は、*l*-メントールの適用で皮膚表面の細胞間脂質と角層細胞の高さが速やかに入れ替わる現象とよく一致した¹⁵⁾。また、角層細胞間脂質にはいくつかの相転移があり、相転移に応じて構造が変化する可能性が示されている¹⁶⁾。

皮膚に製剤を適用した際に生じる変化を経時的に直接観察することができれば、より有効な製剤成分の選択や皮膚表面の変化の定量的解析につながり、経皮吸収型製剤の開発には重要な情報源となる。そこで、この目的のためにあらたに開発されたセル内に角層を固定して、適

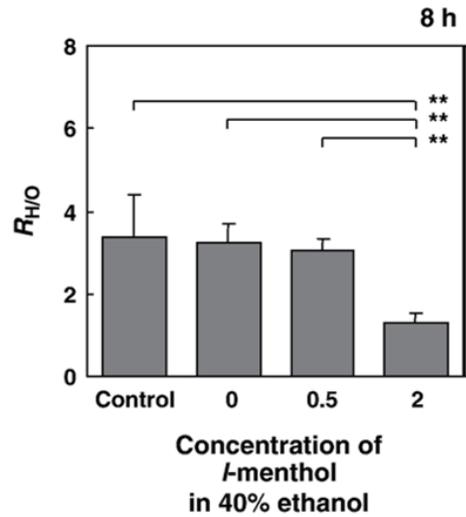


Fig.5 製剤成分適用による六方晶 / 斜方晶存在比の変化

用する溶液を注入後ただちに回折プロファイルの取得を開始し、一定時間ごとにプロファイルの変化を観察した¹⁷⁾。たとえば、経皮吸収型製剤にも用いられるアルコールの代表例としてエタノールを用いて実験を行ったところ、広角領域にあらわれる2つの充填構造由来の回折ピークの積分強度はいずれも時間の経過とともに減少したが、2つのピークの積分強度の比を求めると、時間の経過でこの比が僅かに増大した。この結果からは、エタノールが斜方晶に働きかける作用があるのではないかと考えることができる。また、これらの充填構造由来のピークのベースラインには角層細胞のソフトケラチンのブロードな散乱があるが、エタノールの適用直後から変化があらわれ、角層細胞内にエタノールが流入したことを示すと考察した。一方、エタノール共存下で強力な薬物の経皮吸収促進効果を示す *d*-リモネン¹⁸⁾ を用いて同様の実験を行った場合には、充填構造の積分強度の比は時間の経過とともに減少した (Fig.7)。これは六方晶が液晶へと変化することを意味しており、エタノールとは異なった作用機構をもつことが推察される。また、ソフトケラチ

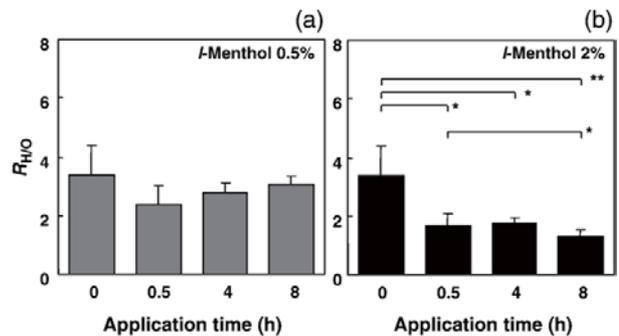


Fig.6 製剤成分適用による六方晶 / 斜方晶存在比の変化と適用時間の関係

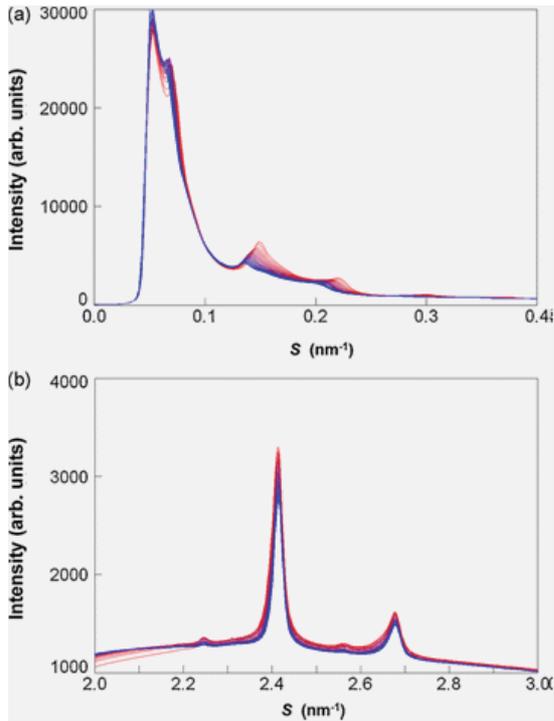


Fig.7 ヘアレスマウス角層の小角(a)、広角(b)X線回折プロファイルの時間変化

ンの散乱はほとんど変化が認められないことから、*d*-リモネンのような疎水性の高い化合物は角層細胞への直接の影響は小さいものと考えられる。以上の結果を総合的に判断すると、エタノールは、細胞間脂質と角層細胞を經由しながら角層を透過すると考えることができるが、*d*-リモネンでは細胞間脂質に対する影響が大きく、構造変化を伴いながら透過するものの角層細胞のなかに入る可能性は極めて小さいといえる。これは、化合物の物理化学的性質から推測する透過経路とほぼ一致するともいえるが、実際に実験で確認できたのは世界で初めてとなる¹⁹⁾。実際製剤においては *d*-リモネンと同族化合物である *l*-メントールが繁用されており、その薬物経皮吸収促進機構については *d*-リモネンと類似であると考えている。

角層細胞間脂質の構造解析の手法として、構造化した脂質については放射光 X 線回折が優れた方法であることは前述のとおりだが、実際には液晶となっている脂質も細胞間に存在すると考えられる。現在のところ、構造化脂質と液晶化脂質の割合などまったく明らかになっていないが、液晶化脂質もまた角層の障壁機能に関与しているかもしれないし、脂質は相転移を持つことを考えれば温度によって取りうる相状態が一義的に決まっている可能性も高い。細胞間脂質の液晶化に関連して、微粒子の角層透過についても議論がなされており、大勢の見方は否定的で最終的な見解の一致には至っていないが、

Solid in Oil の剤形で皮膚表面に投与された水溶性分子が皮膚内部に分布するという実験結果は、外相の Oil が角層内の液晶化脂質の部分泳ぐように内相の薬物とともに透過すると考えればあながち不可能ではないかもしれない²⁰⁾。そこで、細胞間脂質全体を観察する方法が必要となる。

赤外分光は、特定の化学結合がある波数に吸収をもつことを利用して、物質の同定や検出に利用される手法である。我々はすでに全反射型フーリエ変換赤外分光法 (FT-IR(ATR)) により、角層の観察を行い、角層細胞間脂質の赤外吸収スペクトルを解析し、温度の上昇や経皮吸収促進剤の適用で、細胞間脂質由来の吸収ピークの極大吸収波数が高波数側へ移行する様子を明らかにした (Figs. 8, 9)²¹⁾。この結果から、*l*-メントールの適用により、角層細胞間脂質の状態は室温付近ですでに入浴時と同じ状態になっていることがわかった。しかしながら、通常のラボレベルの測定装置では、細胞間脂質のラメラ構造由来の官能基の振動を詳細に解析するのに必要な精度のスペクトルを得ることは難しい。さらに、FT-IR (ATR) ではレーザーの潜り込む深さは波数によって変化すると考えられることから、放射光の赤外分光を利用することで透過測定が可能となり、多くの成分から構成される角層の微妙な変化を定量的に取り扱うのに必要な高い S/N 比のスペクトルが得られると考え、実験に着手している。

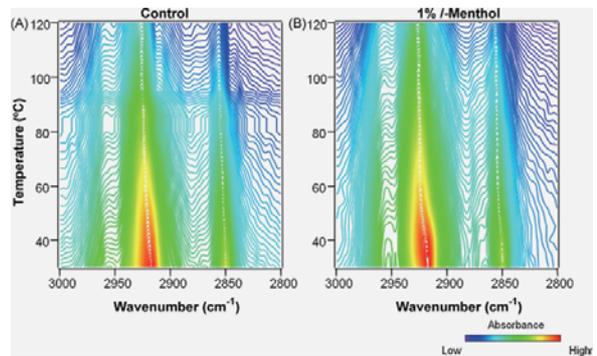


Fig.8 ヘアレスラット角層の CH₂ 伸縮振動の温度変化

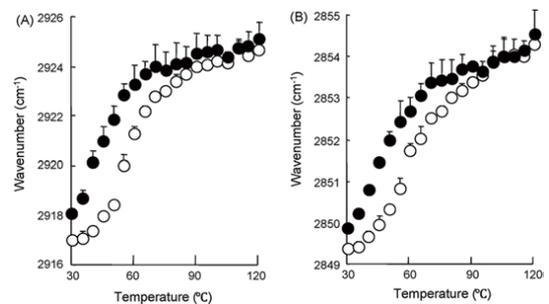


Fig.9 ヘアレスラット角層の CH₂ 非対称(A)、対称(B)伸縮振動の吸収極大波数の温度変化 (○ ; Control, ● ; 1% l-Menthol)

3. 角層細胞間脂質モデルの新規構築法の開発

生体より剥離した角層を使用した実験は重要であるものの、角層は細胞間脂質以外にもケラチンタンパクやアミノ酸など多くの成分を含んでいる。そのためこれらの成分が形成している構造体由来のブロードな回折ピークが細胞間脂質のピークに重畳し、製剤成分が細胞間脂質に働きかけた結果変化する、回折プロファイルの精度の高い解析を困難にしている。近年、皮膚を用いた実験には三次元培養皮膚などの代替膜の利用も増えつつあるが、培養皮膚では細胞間脂質の出現が充分でないことも明らかになっており、角層細胞間脂質の構造研究に利用するにはまだ改良の余地がある。そこで、これまでに知られている細胞間脂質のなかから代表的な成分を選択して、モデル脂質を構築して利用する方法を考えた²²⁾。この方法であれば、製剤成分と細胞間脂質の相互作用を分子レベルで直接捉えることができる。さらに製剤成分の影響を正確に再現するためには、適切なモデル脂質を用いる必要があるが、これまでの研究では、ヒトや動物の細胞間脂質の割合を模していくつかの脂質を混合する手法が取られている。しかしながら、これらのモデル脂質は実際の細胞間脂質とは異なる構造を有するなどの欠点があり、モデルとしての有用性に疑問があった。そこで、まず、適切なモデル脂質の構築のために、統計的手法の導入を試みた²³⁾。実験計画法により、選択した脂質を因子として割り付け、定められた割合で混合し、二重膜を形成させた。得られた脂質二重膜中のラメラ構造および充填構造を放射光X線回折で精密に解析した。ラメラ構造の情報を特性値として、人口ニューラルネットワークを利用した多目的同時最適化の手法によりヒト角層の構造に近いラメラ周期が得られるように制約をかけて、最適なモデル脂質の混合割合を決定した。また、各実験点の処方脂質混合物のデータを自己組織化マップによりクラスターに分類し、各クラスターの重心と最適モデル脂質を比較することにより、ラメラ構造形成に対して重要な因子が解明できる。この手法は、これまでの細胞間脂質モデルの作成方法とまったく異なる独自の手法であり、得られた最適脂質モデルは、経皮吸収型製剤の開発への利用にとどまらず、角層の障壁機能の解明にあらたな道筋を提案するものでもある。さらにモデル脂質の熱特性を含めて特性値とすることで、最適脂質モデルが実際の細胞間脂質に極めて近いものとするのが可能になった。また、見方を変えると、角層細胞間脂質のモデルは、実際の細胞間脂質に非常に近い機能をもつために、障壁機能低下による皮膚疾患の治療にも有効と考えられる。実際に、角層細胞間脂質の代表的な成分であるセラミド2とコレステロールを含むクリームが皮膚からの異物侵入に対して角層の障壁機能を向上させる働きを示す可能性

が示唆された²⁴⁾。

4. 角層微細構造と製剤開発への応用

経皮吸収型製剤のみならず、外用剤や化粧品など皮膚に適用する製剤の多くは、様々な成分から構成されており、安全性・安定性を重視して開発が進められている。しかしながら、その開発の手法はすでに市販されている製剤を一部改良することや多少成分を追加する域を出ず、画期的な製剤を生み出すには従来とは異なった視点が必要である。そのうえ、製剤の調製に用いる水や界面活性剤等の不可欠な成分の角層への働きかけについてさえ、角層細胞や細胞間脂質のラメラ構造の変化に着目して分子レベル、官能基レベルで直接明らかにした知見はほとんどない。今後は角層の物理的障壁の本体である細胞間脂質のラメラ構造を中心に、角層細胞自体にも目を向けて、これらの構造におよぼす製剤成分の影響を分子レベル、官能基レベルで明らかにすることで、より効果的な製剤開発に貢献する情報が得られると期待される。たとえば、統合失調症治療薬であるプロクロルペラジン(ノバミン[®])は、現在注射剤と錠剤が市販されている。そこで臨床の現場で要望の多い経皮吸収型製剤の開発を試み、Fig.10に示すように ι -メントールの添加により製剤化の可能性を示すことに成功した²⁵⁾。

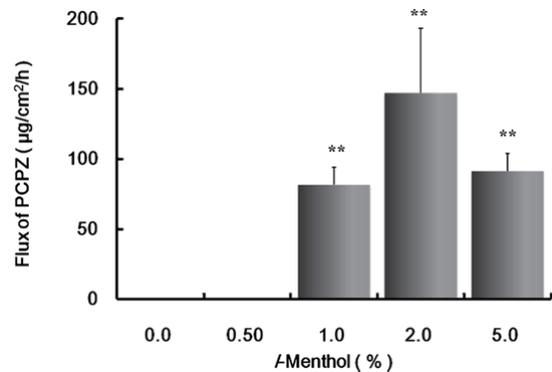


Fig.10 プロクロルペラジン皮膚透過におよぼす ι -メントールの濃度の影響

おわりに

経皮吸収型製剤は、適用の簡便さが魅力であり高齢化へ向かっている社会のなかで、その医療への貢献の期待は大きい。これまでは経皮吸収型製剤の最大の欠点とも考えられてきた吸収の時間遅延でさえも、喘息治療薬であるツロブテロールのテープ剤ではこれを薬効の必要のない夜間にあてることで明け方の喘息発作を抑えることができるようになり、この欠点も克服されたといえる。二十一世紀の製剤開発は、これまでのようにすでに市販されている製剤の部分的な改変にとどまらず、角層が生体を守るしくみを知り、その機能を充分に保てる状態で、

薬物が作用部位へ到達することを考える戦略が重要である。このような意味で、角層微細構造に着目した研究はあらたな製剤開発の基盤情報として位置付けることができる。経皮吸収型製剤の創製に向けて行ってきた角層微細構造の研究は、たとえば基礎医学の分野では、皮膚の病変と角層障壁能の関連の解明へとつながり、また皮膚に適用する化粧品の開発にも直結する。化粧品の使用は疾病の有無にかかわらず、健康人のQOLの改善にも大きな意義をもち、その市場規模は年々拡大傾向にある。角層微細構造の研究を応用した経皮吸収型製剤の開発研

究は、人類全体の幸福に寄与する可能性を内在する研究につながっている。

謝辞

本研究の遂行にあたり、平成21年度星薬科大学大谷記念研究助成金を賜りましたことを、大谷卓夫理事長ならびに中嶋暉躬学長に深く感謝申し上げます。また、本研究に対しましてご指導・ご協力下さいました星薬科大学薬剤学教室高山幸三教授をはじめ薬剤学教室の皆様にご感謝いたします。

参考文献

- 1) Elias, P.M., Interaction among stratum corneum defensive function, *J. Invest. Dermatol.*, **125**, 183-200(2005).
- 2) Wertz, P.W., The nature of the epidermal barrier: biochemical aspects, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **18**, 283-294 (1996).
- 3) Okamoto, H., Yamashita, F., Saito, K., Hashida, M., Analysis of drug penetration through the skin by the two-Layer skin mode, *Pharm. Res.*, **11**, 931-937 (1989).
- 4) Hirvonen, J., Kalia, Y. N., Guy, R. H., Transdermal delivery of peptides by Iontophoresis. *Nat. Biotechnol.*, **14**, 1710-1713 (1996).
- 5) Burnette, R. R., Ongpipattanakul, B., Characterization of the permselective properties of excised human skin during Iontophoresis. *J. Pharm. Sci.*, **76**, 765-773 (1987).
- 6) Prausnitz, M. R., Bose, V. G., Langer, R., Weaver, J. C., Electroporation of mammalian skin: A mechanism to enhance transdermal drug delivery. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 10504-10508 (1993).
- 7) Mitragotri, S. and Kost, J., Low-frequency sonophoresis: a noninvasive method of drug delivery and diagnostics. *Biotechnol. Prog.*, **16**, 488-492 (2000).
- 8) Bellhouse, B.J., Kendall, M.A.F., "Modified releases drug delivery technology", eds. by Rathbone M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S., Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 607-617 (2003).
- 9) Rautio, J., Nevalainen, T., Taipale, H., Vepsäläinen, J., Gynther, J., Pedersen, T., Jarvinen, T., Synthesis and in vitro evaluation of aminoacyloxyalkyl esters of 2-(6-methoxy-2-naphthyl) propionic acid as novel naproxen prodrugs for dermal drug delivery. *Pharm. Res.*, **16**, 1172- 1178 (1999).
- 10) Barry, B.W., Mode of action of penetration enhancers in human skin. *J. Contr. Rel.*, **6**, 85-97 (1987).
- 11) de Queiros, W.P., de Sousa Neto, D., Alonso, A., Dynamics and partitioning of spin-labeled stearate into the lipid domain of stratum corneum, *J. Contr. Rel.*, **106**, 374-385 (2005)
- 12) Wertz, P. W., Swartzendruber, D.C., Madison, K.C., Downing, D.T., Composition and morphology of epidermal cyst lipids, *J. Invest. Derm.*, **89**, 419-425 (1987).
- 13) Bouwstra, J.A., Gooris, G.S., van der Spel, J.A., Lanvrisen, S., Bras, W., The lipid and protein structure of mouse stratum corneum: a wide and small angle diffraction study, *Biochim. Biophys. Acta.*, **1212**, 183-192 (1994).
- 14) Obata, Y., Hatta, I., Ohta, N., Kunizawa, N., Yagi, N., Takayama, K., Combined effects of ethanol and l-menthol on hairless rat stratum corneum investigated by synchrotron X-ray diffraction, *J. Contr. Rel.*, **115**, 275-279 (2006).
- 15) Obata, Y., Maruyama, Y., Takayama, K., Mode of promoting activity of O-ethylmenthol as a transdermal absorption enhancer, *Pharm. Res.*, **23**, 392-400 (2006).
- 16) Hatta, I., Ohta, N., Inoue, K., Yagi, N., Coexistence of two domains in intercellular lipid matrix of stratum corneum. *Biochim. Biophys. Acta.*, **1758**, 1830-1836 (2006).
- 17) Hatta, I., Nakazawa, H., Obata, Y., Ohta, N., Inoue, K., Yagi, N., Nobel method to observe subtle structure modulation of stratum corneum on applying chemical agents, *Chem. Phys. Lipids*, **163**, 381-389 (2010).
- 18) Kikuchi, K., Takayama, K., Nagai, T., Effect of d-limonene on the amounts of ethanol and indomethacin in penetrated from aqueous gel ointment to rat skin, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 13108-3109 (1992).
- 19) 日経産業新聞 2010年5月25日.
- 20) Tahara, Y., Honda, S., Kamiya, N., Piao, H., Hirata, A., Hayakawa, E., Fujii, T., Goto, M., A solid-in-oil nanodispersion for transcutaneous protein delivery, *J. Contr. Rel.*, **131**, 14-18 (2008).
- 21) Obata, Y., Utsumi, S., Watanabe, H., Suda, M., Tokudome, Y., Otsuka, M., Takayama, K., Infrared spectroscopic study of lipid interaction in stratum corneum treated with transdermal absorption enhancers, *Int. J. Pharm.*, **389**, 18-23 (2010).
- 22) Watanabe, H., Obata, Y., Ishida, K., Takayama, K., Effect of l-menthol on the thermotropic behavior of ceramide 2/cholesterol mixtures as a model for the intercellular lipids in stratum corneum, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **73**, 116-121 (2009).
- 23) Watanabe, H., Obata, Y., Onuki, Y., Ishida, K., Takayama, K., Novel preparation of intercellular lipid models of the stratum corneum containing stereoactive ceramide, *Chem. Pharm. Bull.*, **58**, 312-317 (2010).

- 24) Obata, Y., Takahashi, S., Ishida, K., Takayama, K., Evaluation of the structure and barrier function of a skin care formulation containing optically active ceramide 2 and cholesterol, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **4**, 292-299 (2009).
- 25) Obata, Y., Otake, Y., Takayama, K., Feasibility of transdermal delivery of prochlorperazine, *Biol. Pharm. Bull.*, **33**, 1454-1457 (2010).

Development of transdermal delivery system of drugs and analysis of lipid lamellar structure in stratum corneum

Yasuko Obata

Department of Pharmaceutics

Transdermal drug delivery system has many advantages compared with conventional administration methods such as injection or oral administration. However, barrier function of lamellar structure of intercellular lipids in stratum corneum prevents invasion of foreign material. Thus, it is thought to be difficult to deliver sufficient drug for treatment of disease by systemic circulation via skin in normal state. To overcome barrier function of stratum corneum, co-administration of transdermal absorption enhancer such as *l*-menthol is considered to be a promising strategy. The mode of action of transdermal absorption enhancers has been investigated as increase in partition of drugs to skin surface and also increase in diffusivity of drugs in skin. But, the effect of those compounds on lipid lamellar structure in stratum corneum has not been clarified yet. The synchrotron X-ray diffraction was used as a tool to determine the microstructure of stratum corneum. As a results, it was clarified that *l*-menthol affected directly to hexagonal packing to derive liquid crystal phase. The analysis of microstructure of stratum corneum might have potential to development of effective topical, cosmetic and transdermal formulation.