S1-15 皮膚適用後のフルルビプロフェンの *in vivo* 皮内動態を評価するための *in situ* 実験

○柳本 剛, 林 輝朗, 関 俊暢, 従二和彦, 杉林堅次, 森本雍憲
城西大学薬学部

IN SITU EXPERIMENT FOR EVALUATING IN VIVO CUTANEOUS PHARMACOKINETICS OF FLURBIPROFEN AFTER TOPICAL APPLICATION

Go YANAGIMOTO, Teruaki HAYASHI, Toshinobu SEKI, Kazuhiko JUNI, Kenji SUGIBAYASHI and Yasunori MORIMOTO
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University, Saitama 350-02

【目的】皮膚に適用する医薬品製剤は、皮膚中血管を経て全身循環系へ移行するもの、皮膚中に滞留するもの、および皮膚中血管を回避して筋肉等の皮下組織に移行するものに大別される。全身作用を期待する前者に関してはすでに多くの研究がなされ、*in vitro*—*in vivo* 相関に関しては一応満足できる結果が得られている¹⁾。一方、局所作用を期待した後二者についての検討は十分とはいえず、皮内および皮下での薬物動態の正確な理解が必要である。筋肉などの皮下組織への薬物移行性の評価には一般に各組織中の薬物濃度の測定が行われる^{2,3)}。しかしこの方法では組織中薬物濃度の分布が複雑であるなどの理由から、現象の正確な把握には困難さが伴う。

そこで本研究では、皮膚適用された薬物の皮下移行性を評価するために *in situ* 実験法⁴⁾を構築し、薬物の皮内動態の速度論的解析を試みた。皮下にディスク状の寒天ゲルを挿入したラットモデルを利用し、モデル薬物であるフルルビプロフェン (FP) を皮膚適用した後の全身および皮下への薬物移行性を pharmacokinetic model を用いて解析した。また薬物の皮内動態に影響する種々因子についても検討を加えた。

【実験方法】寒天ゲルの調製法：2.5%寒天/pH 7.4 等張リン酸緩衝液をシャーレに流し込み、冷却して寒天ゲルを調製した。このゲルは、重さ約 5 g、厚さ 5 mm、直径 3.85 cm のディスク状であり、片面はポリエチレン膜でシールした。寒天ゲル挿入ラットの作成 (*in situ* 実験法)：体重 210 ~ 270 g の雄性ヘアレスラットをウレタン麻酔し、下腹部皮膚を正中線と垂直方向に約 5 cm 切開した。続いて寒天ゲルをポリエチレン膜側が皮

下の筋肉に接するように挿入し、また、寒天ゲルの挿入部位の皮膚にガラスセル (適用面積, 3.14 cm²) をアロンアルファ®により接着した。静注実験：寒天ゲルを挿入し、薬物を含まない水性ゲル (3%HPC-H, pH 7.4) を適用したラット、もしくは腹部に処置を施していないラットの頸静脈に FP/pH 7.4 等張リン酸緩衝液 (2 または 4 mg/kg) を急速静注し、経時的に反対側の頸静脈より採血を行った。また前者は経時的に寒天ゲルの交換を行い、血漿中濃度と寒天ゲル中の薬物量を測定した。皮膚適用実験：寒天ゲル挿入ラットに 1 % FP 含有水性ゲル (3%HPC-H, pH 7.4) を適用し (1.0 g/cm²)、経時的に採血と寒天ゲルの交換を行った。速度論的パラメーターの解析：静注後および皮膚適用後の薬物体内動態は Fig. 1 に示した compartment model に基づき血漿中濃度あるいは寒天ゲル中への移行量より評価した。

Fig. 1 Pharmacokinetic model for cutaneous transport of FP after topical application

【結果・考察】Fig. 2に寒天ゲルを挿入したラットと未処置のラットにFPを静注した後の血漿中濃度および寒天ゲル中量の経時変化を示す。FPの体内動態は線形 2-compartment model に従った。このとき寒天ゲルを挿入したラットの全身クリアランス (33.5 ml/h/kg) は未処置のもの値 (31.7 ml/h/kg) と有意差はなく、体内動態は寒天ゲルの挿入によって影響されなかった。また、全身循環血から寒天ゲルへの薬物移行クリアランスは 0.142 ml/h/kg であり、さらに寒天ゲルから全身循環血への逆方向の薬物移行は無視できた。

Fig. 3 は FP 含有水性ゲルを皮膚適用した際の血漿中濃度および寒天ゲル中の累積量を示す。寒天ゲル中への薬物移行量は時間に対しほぼ直線的に増加した。これらの血漿中およびゲル中 FP 挙動は Fig. 1 の compartment model ですべて記述可能であった。

10時間にわたり製剤から吸収された薬物のうち、全身循環系と皮下の寒天ゲル中への移行量はそれぞれ 12.36, 1.92 μg であった。この寒天ゲル中へ移行した FP のうち 2.8% は全身循環系から移行したものであると計算された。したがって、皮膚から吸収された FP の大部分は皮膚中の血流に移行するものの、その一部は血管系を回避して皮下の組織に到達すると推測された。

以上 *in situ* 実験法により薬物皮膚適用後の皮下への薬物の直接移行と全身循環系への移行の分離評価が可能となった。

さらに吸収促進剤や血管収縮薬の皮下ゲル移行

Fig. 2 Time courses plasma concentration (a) and cumulative amount in the agar gel (b) of FP after i.v. injection

Mean $\pm$ S.E. (n=3). O: intact rat, ▲: agar gel-inserted rat (2 mg/kg), △: agar gel-inserted rat (4 mg/kg), —: fitted line.

Fig. 3 Time course plasma concentration (a) and cumulative amount in the agar gel (b) of FP after topical application

Mean $\pm$ S.E. (n=5). ■: observed value, —: fitted line.

に及ぼす影響について調べた結果、これらの添加物はゲル移行比を変化させた。

本実験法は、皮膚適用後の薬物の皮内および皮下での挙動に関する情報を与え、かつ速度論的解析を可能にする有用な方法と考えられる。

【ABSTRACT】 A new *in situ* experimental method was designed to well predict and understand the muscle targeting and skin disposition of a topically applied drug. A disk shaped agar gel (3.85 cm in diameter and 0.5 cm in thickness) was firstly inserted between the hypodermis and the muscle layer in hairless rats. Flurbiprofen (FP), a model drug, was administered topically (using 3% HPC gel containing 1% drug) and intravenously into the rats. Drug disposition following topical application could be satisfactorily described by a pharmacokinetic model including cutaneous transport. The amounts of FP migrated from the formulation to the agar gel and the systemic circulation over 10 h were 12.4 and 1.92 μg , respectively; namely most drug was absorbed into the systemic circulation. A ratio of FP into the agar gel from the formulation/the systemic circulation was found to 97.2/2.8. Moreover, the addition of several enhancers or vasoconstrictors affected a ratio of FP migration to the agar gel. This technique can be utilized as a new tool to evaluate the skin disposition of topically applied drugs.

【REFERENCES】

- 1) K. Sato et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2232-2238 (1998).
- 2) P. Singh et al., *J. Pharm. Sci.*, **83**, 774-782 (1994).
- 3) F. Auclair et al., *Skin Pharmacol.*, **4**, 1-8 (1991).
- 4) 柳本ら, 日本薬物動態学会第11年会講演要旨集, S267 (1996).