

第29回日本肥満学会 2008/10/17~18 ポスター発表

経皮吸収製剤化したアセチルLカルニチン塗布が及ぼす皮下及び内臓脂肪への影響について

目的

・メタボリックシンドロームの解消に有効な経皮吸収製剤を開発する



・経皮吸収製剤化を行ったアセチルLカルニチンの吸収性能を評価する
・アセチルLカルニチン製剤がヒトの腹部脂肪層にあたる影響を明らかにする

概要

生化学的に脂肪燃焼作用が知られているLカルニチン誘導体であるアセチルLカルニチン(ALC)の経皮吸収製剤を用いた。

経皮吸収製剤は、経皮吸収技術である「細胞親和性ナノ複合体技術：Cytophilic Nano Complex(CNC)Technology」を用い、皮膚浸透性を高めた製剤を用いた。PartsSlim™ (Cardio Inc., Kobe, Japan)

ALC製剤の皮膚浸透性は、マウスを用いて評価を行い生理学的状態の10倍の濃度に上昇することを示した。(投与後60分)また、ラットの血漿中濃度を経時的に測定し生物学的利用率(Bioavailability:BA)の算定を行った。経皮投与後のBAは5.2%であることが示された。

ヒト腹部脂肪への影響は、40代女性かつ2ヶ月継続で評価が可能だったモニター4名を対象とし、CT画像解析により評価を行った。

| 2ヶ月後の結果 | |
|---------|--------|
| 皮下脂肪 | -17.2% |
| 内臓脂肪 | -5.9% |
| ウエスト | -3.2% |
| 体重 | +0.2% |

材料と手法

投与製剤

投与製剤は、商品名PartsSlim™ (Cardio Inc., Kobe, Japan)を用いた。製剤中の配合成分は、

有効成分
アセチルLカルニチン
とした。

その他成分
マカダミアナッツ脂肪酸エチル、ゴマ油ホスファチジルコリン、Lアルギニン、トコフェロール、ジブチラウロイルグルタミド、ペンタエルカ酸スクロース、香料



細胞親和性ナノ複合体技術 Cytophilic Nano Complex(CNC)Technology

CNC技術とは、最大粒子径が1マイクロメートル未満(ナノメートル単位)の微細粒子とし、同時に化合物の脂溶性を高める複合体とすることで皮膚角質層への透過性を高め体内へのデリバリーを促進する技術である。同時に細胞への親和性も高まり、成分を効果的に細胞内へ導入することが可能となる。

この製剤技術は、汎用性が高く多くの化合物へ適応することが可能であり、アミノ酸、ビタミンなどに対しても応用が可能である。

経皮吸収実験

製剤の皮膚への浸透性は、balb/cマウスを用いて評価した。例数は各時点で各々5匹とし、0min, 15min, 30min, 60min, 120minと経時的に皮膚を採取した。塗布は、マウスの背部を剃毛し10mg/mouseとなるように塗布した。皮膚採取前に皮膚表面をよく拭き取り、脂肪層を取り除いた皮膚のみを採取した。皮膚中へ浸透したALCの量は総カルニチン量(L-カルニチンとアシルカルニチンすべてを含む量)として定量した。定量は、酵素法キット(カイノス社)を用いて行った。

経皮投与時の生物学的利用率(BA)の算定

ALCのBAはWistar系雄性ラット(7W)(n=5)を用いて評価した。

投与量は、
 静脈内急速投与(I.V.) 10mg/kg PBS溶液 n=1
 経口投与(P.O.) 75mg/kg PBS製剤 n=2
 経皮投与(T.D.) 75mg/kg CNC製剤 n=2
 とした。

血液は経時的に経静脈より採取し、遠心分離を行い血漿を得た。採血時間は2, 15, 30, 60, 120, 240, 360(min)とした。(2minはIVのみ。)

定量は、総カルニチン量を酵素法キット(カイノス社)にて測定した。

BAの算定は、各投与群の6時間までのAUC(血漿中濃度曲線下面積)を算出し、急速投与に対する割合としてBAを求めた。カルニチンは生体内成分であるため、0時点を基準とした濃度変化量の面積よりAUCを算出した。

ヒトでの皮下及び内臓脂肪への影響の評価

モニターは40代女性とし、2ヶ月継続で評価が可能だった4名を評価の対象とした。製剤の腹部への塗布は、朝・夜1回ずつとし、塗布量は約5プッシュ(約1mL)とした。測定は、塗布前、1ヶ月後、2ヶ月後に行い、腹部のCTを測定し皮下脂肪面積、内臓脂肪面積、ウエストを測定した。別に、体重を測定した。

有意差の判定

有意差はt検定を用いて行い、*p<5% **p<1%として示した。

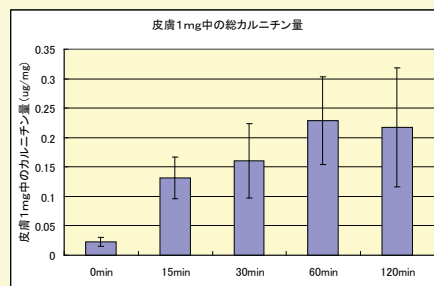
まとめ

経皮吸収製剤化を行ったアセチルLカルニチン(パーツスリム)を経皮的に継続して投与することにより、皮下脂肪及び内臓脂肪が有意に減少することが観察された。

経皮からの持続的なアセチルLカルニチンの供給は、メタボリックシンドロームの進展予防に有用である可能性が示唆された。

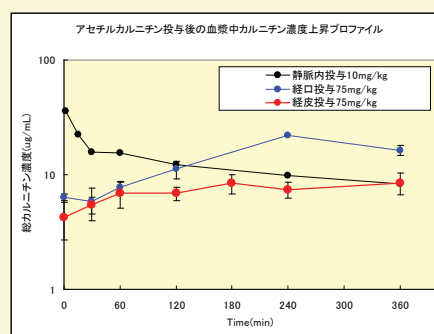
結果と考察

経皮吸収実験



Tmaxは60分、Cmaxは0.22±0.074µg/mgであった。生理的条件下での濃度0.022±0.0079µg/mgと比較して10倍の濃度が測定された。

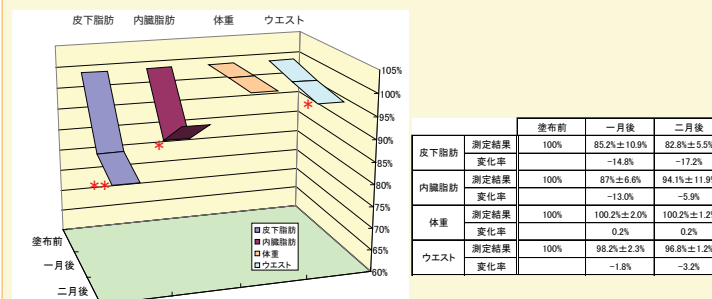
経皮投与時の生物学的利用率(BA)の算定



| 投与経路 | 基剤 | 投与量 | AUC (ug/mL·hour) | BA(%) | n |
|---------|------------|----------------|--------------------|-------------|------------|
| 急速静脈内投与 | リン酸バッファー | 10mg/kg | 43.99 ± 6.8 | ----- | n=1 |
| 経口投与 | リン酸バッファー | 75mg/kg | 51.83 ± 23.9 | 15.7% | n=2 |
| 経皮投与 | 水 | 75mg/kg | 7.53 ± 5.5 | 2.3% | n=2 |
| | CNC | 75mg/kg | 17.19 ± 2.0 | 5.2% | n=3 |

CNC製剤のBAは5.2%と算定された。経口投与の約1/3であった。経口投与群のTmaxは240分であるが、経皮投与のTmaxは360分であった。経皮吸収の吸収速度は経口吸収より遅いことは知られており、真のTmaxは360分以降の可能性も推測される。その場合、AUC比で算出されるBAは現在の値よりも大きくなることが予測される。

ヒトでの皮下脂肪への影響の評価

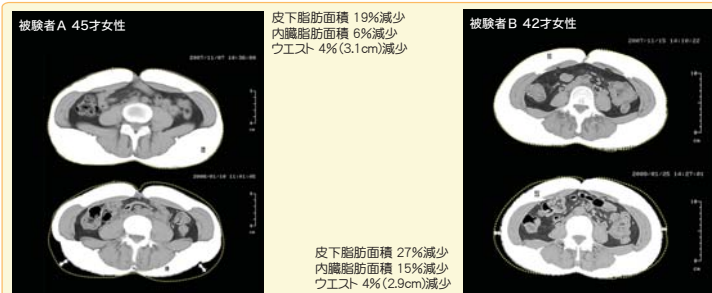


CNC製剤を二ヶ月間塗布した時の各指標の変化を示した。結果として、皮下脂肪には明確な減少が認められた。塗布後一月後で14.8%、二月後で17.2%の減少率であった。経皮より皮膚を通じて供給されたALCの影響により脂肪の代謝が促進されたことにより皮下脂肪が減少したのではないかと推測される。

内臓脂肪の変化は、一月後は13.0%の減少であったが、二月後では一月後より増加し5.9%の減少となった。内臓脂肪は皮下脂肪と比較してエネルギーとして消費されやすいことから、皮下の局所的な濃度よりも低い血中ALCでも影響を与えることができ脂肪が減少したものと推測される。二ヶ月目には、運動などによる消費カロリーの増加がないことにより、体の恒常性のため塗布前の状況に近づくものと推測される。

体重の変化は、一月後、二月後に渡って全く観察されなかった。脂肪の比率が減少しているにもかかわらず、体重の明らかな変化が認められなかった理由として、腹部脂肪の変化率約10%は全身に占める体積としては大きくないため測定誤差に紛れた可能性も考えられるが、今後の検討が必要である。

ウエストサイズの変化は、1ヶ月後で1.8%、二ヶ月後で3.2%であった。長さで示すと1ヶ月後で1.45cm、二ヶ月後で3.08cmであった。内臓脂肪と皮下脂肪をあわせた面積が10%減少した場合の円周の減少量に相当する値であった。



二名の被験者のCT画像を示した。両者とも明らかに皮下脂肪面積が減少したことが示された。