

Abstract

Development of new pharmaceutical additives is very important to widen and increase good pharmaceutical products. *N*-Palmitoyl-glycine-histidine (Pal-GH) can be a new low molecular weight gelling agent. Only a few low molecular gelling agents were reported, although many natural and synthetic high molecular gelling agents have already been in the market. Pal-GH exhibited thixotropic behavior, low viscosity, and high dissolving properties for a wide range of hydrophilic to lipophilic drugs similar to those in high molecular gelling agents.

Orally administered ivermectin (IVM) has been used to treat the scabies. However, this treatment is associated with well-known side effects, thus this study is anticipated to search for alternative routes of administration. Although a topical formulation of IVM could be a candidate, it requires whole body application except the head and face for several hours on a daily basis. Then, the author prepared Pal-GH gel spray formulations from its aqueous solution by a heating and cooling method in order to be supplied to the scabies treatment in the first part of the present study.

Rheological behavior and physical appearance (spraying, spreading ability, volume of spraying, and homogeneity) of the prepared formulations were evaluated. Pal-GH gel with propylene glycol (PG) demonstrated impressive rheological properties (typical thixotropic behavior) with high hysteresis area and high spreading ability among all the tested Pal-GH gels. The obtained IVM concentration in skin after topical application of 0.1% IVM in Pal-GH formulation onto the hairless rat skin was extremely higher than the reported therapeutic concentration obtained from oral administration in humans. These results suggested that topical application of IVM using a Pal-GH gel spray formulation could be an alternative to the conventional oral forms for the scabies treatment.

The author tried to increase the skin permeation of metronidazole (MTZ), a hydrophilic drug unlike a typical lipophilic compound, IVM, after the topical application of Pal-GH gel,

since the skin permeation rate of water-soluble drugs is low in general in the second part of this study. A combined effect of chemical penetration-enhancers (CPEs), such as isopropyl myristate (IPM), PG, ethanol (EtOH), diethylene glycol monoethyl ether (transcutol[®], TRANS), and dimethyl sulfoxide (DMSO), was evaluated on the skin permeation of MTZ. As results, 5% Pal-GH gel containing 1% MTZ ($F_{5\text{MTZ}}$) exhibited a 2.7-fold higher MTZ permeation through excised hairless rat skin than its solution. Furthermore, $F_{5\text{PG-MTZ}}$ and $F_{5\text{IPM-MTZ}}$ further increased the skin permeation of MTZ when compared to $F_{5\text{MTZ}}$. Interestingly, $F_{5\text{PG-MTZ}}$ markedly increased the skin penetration of MTZ, although no enhancement effect was observed by PG_{MTZ} solution. Thus, Pal-GH formulations containing PG or IPM enhanced the skin permeation of MTZ, suggesting usefulness of Pal-GH gel to improve the skin permeation of hydrophilic drugs.

Finally, three-dimensional network structure of Pal-GH gel and its combination with several CPEs was evaluated in the third part of this study, to find out a relation between the rheological properties and skin penetration-enhancing effects. The microstructure of the Pal-GH formulation with several CPEs having different classifications were observed by light microscopy, SEM and TEM. $F_{5\text{PG-MTZ}}$, $F_{5\text{DMSO-MTZ}}$ and $F_{5\text{EtOH-MTZ}}$ showed a highly dense and thick fibrous structure compared with those in $F_{5\text{MTZ}}$ and $F_{5\text{MTZ}}$ containing the other CPEs. $F_{5\text{MTZ}}$, $F_{5\text{EtOH-MTZ}}$ and $F_{5\text{TRANS-MTZ}}$ showed homogeneous and straight fibrous structures. Fragmented fibrous structures were also observed in $F_{5\text{EtOH-MTZ}}$ and $F_{5\text{TRANS-MTZ}}$. On the other hand, $F_{5\text{IPM-MTZ}}$, $F_{5\text{PG-MTZ}}$ and $F_{5\text{DMSO-MTZ}}$ showed straight, but twisted fibrous structures. These results suggest that structural differences such as higher amount of fibers and disconnected fibers may be related to the skin penetration enhancement effect of the entrapped drug in the Pal-GH gel formulation. Thus, highly dense and twisted fibrous structures were correlated with thixotropic behavior of Pal-GH gel formulations.

The presently evaluated Pal-GH gel may enhance skin permeation of mal-absorptive drugs and provide insight in formulating superior topical formulations.

論文審査の結果の要旨

疥癬は、ヒゼンダニの寄生による皮膚感染症で、多くの発展途上国において大きな問題となっている。近年では、日本をはじめとする先進国においても、介護施設など高齢者の集団生活の場が増えたことにより疥癬が大きな問題となりつつある。疥癬は激しいかゆみを伴うことが知られていることから、簡便かつ副作用の少ない疥癬治療は、患者の生活の質の改善に大きく寄与すると考えられる。疥癬の薬物治療として脂溶性のイベルメクチンの内服が、本邦では唯一の保険適用医薬品として用いられているが、有効性は認められているものの副作用が多いことが問題となっている。一方、ステロイド外用薬の顔面への長期使用に伴う医原性疾患である酒さや酒さ様皮膚炎、さらには乳がん患者の悪臭を伴う表面感染症には水溶性のメトロニダゾールの軟膏剤が有効であることが確認されているが、手指で適用することによる再感染などの危険性が指摘されていた。

サブリーナ氏の研究はこれら感染性皮膚疾患に対する薬物治療法の問題点を一挙に解決できる経皮適用製剤の可能性を提案したものである。現在汎用されている経皮適用製剤としては、貼付剤や軟膏剤などの半固形製剤が挙げられるが、貼付剤は適用面積が固定されるので幅広い領域の治療には向かないこと、軟膏剤は手指を用いて塗布するので清潔でないことや前述したように二次感染の可能性があるという問題があった。一方で、適用面積が固定化されず清潔に適用できる経皮適用製剤としてスプレー製剤があるが、適用溶液が低粘度であるため噴霧後に適用部位で液垂れする問題が残っていた。そこで、チキソトロピー性を持ったゲル製剤をスプレー製剤とすることを考えた。また、ここで一般的な高分子ゲル素材ではなく、新規の低分子ゲル化剤である *N*-パルミトイル-グリシル-ヒスチジン (Pal-GH) に注目し、Pal-GH ゲルスプレー製剤の有用性について示した。以下に審査結果を記す。

第 1 章では疥癬の治療を目的としたイベルメクチンの経口剤に代わる皮膚適用ゲルスプレー製剤を調製し、その製剤特性について調べた。その結果、調製した種々のゲルスプレー製剤の中からプロピレングリコール (PG) を含む Pal-GH ゲルが、高いヒステリシス面積および広いスプレー展延能を有するレオロジー特性（典型的なチキソトロピー挙動）を示した。さらに、Pal-GH ゲルスプレー製剤は、スプレー直後の適用部位での液垂れも認められなかった。以上、Pal-GH を基剤としたゲルスプレー製剤は皮膚適用製剤として優れた性質を有していたので、次にヘアレスラット皮膚に 0.1% イベルメクチンを含有した Pal-GH ゲルスプレー製剤を適用し皮膚中イベルメクチン濃度を測定した。その結果、経口剤で報告されている有効治療濃度よりも 100 から 1000 倍もの高い値を得た。以上より、疥癬治療のためのイベルメクチン経口投与の代替法として Pal-GH ゲルスプレー製剤の皮膚適用の有用性が示唆された。

第 2 章では、水溶性薬物メトロニダゾールを含有した Pal-GH 皮膚適用ゲルスプレー製剤の有用性について研究した。メトロニダゾールは外用剤が開発されているものの他の水溶性薬物と同様に皮膚透過性が低かったため吸収促進剤 (chemical penetration enhancers, CPE) を併用することとし、ミリスチン酸イソプロピル (IPM)、PG、エタノール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジメチルスルホキシドなどの CPE との併用効果を評価した。その結果、Pal-GH ゲル自体にも吸収

促進効果があること（水溶液に比べ 2.7 倍高いメトロニダゾールの皮膚透過性を示した）、PG および IPM を含有するとさらに高いメトロニダゾールの皮膚透過性が得られることを見出した。興味深いことに、PG を含有した Pal-GH ゲルはメトロニダゾールの皮膚透過性を著しく増加させたが、PG 溶液のみではメトロニダゾールの透過促進効果は確認されなかった。また、調製したメトロニダゾールの Pal-GH ゲルスプレー製剤は高いチキソトロピー性を有していた。以上より、水溶性薬物であるメトロニダゾールのゲルスプレー製剤が酒さ、酒さ様皮膚炎、さらには乳がん患者の表面感染症に用いることができることを示唆した。さらに、種々 CPE を含有した Pal-GH ゲルの 3 次元ネットワーク構造を透過型電子顕微鏡にて観察した。ネットワーク構造とレオロジー特性や皮膚浸透促進効果との関係を調べた。その結果、CPE 添加やメトロニダゾールの有無によって、Pal-GH ゲルは高密度で厚い繊維状構造、均質で直線状の繊維状構造、断片化した繊維状構造、ねじれた繊維状構造など種々構造を示すことがわかった。また、これらの繊維状構造の密度や構造上の差異が Pal-GH により形成されたゲル内の薬物の皮膚透過促進作用や Pal-GH ゲル製剤のチキソトロピー挙動と相関していた。以上より、CPE の種類や濃度を変更することで必要とする性状を示すような Pal-GH ゲルスプレー製剤を調製できることが明らかとなった。

以上、サブリナ氏は、本論文において、世界的に問題となりつつある疥癬の治療を目的とし、脂溶性薬物であるイベルメクチンの経口剤に代わる Pal-GH ゲルスプレー製剤を評価し、有効治療濃度よりも高い皮膚中濃度を得た。次に、酒さや乳がん患者の表面感染症に用いられる水溶性薬物のメトロニダゾールを Pal-GH に含ませることで Pal-GH ゲルスプレーの外用製剤が調製できた。以上の研究により、Pal-GH ゲルスプレー製剤は、製剤を皮膚上で保持でき、かつ脂溶性薬物と水溶性薬物の皮膚透過性を高めることができる優れた皮膚適用製剤となる可能性があると考えられた。また、最後にその繊維状構造を透過型電子顕微鏡で観察し、構造とレオロジー物性の関係を調べたところ、薬物の皮膚透過促進作用とゲル製剤のチキソトロピー挙動は相関した。

本論文は、その新規性および独創性、研究意義の観点から、本研究科において課程による博士（薬科学）の論文として十分に値するものであると判断した。