

ABSTRACT

BASIC RESEARCH AND PERSPECTIVE TO DEVELOP TOPICAL FORMULATIONS FOR ACNE THERAPY

MOHD FADLI MOHD ASMANI

Acne vulgaris is a very common skin disease, which causes a high degree of psychosocial suffering and has a detrimental effect on the quality of life in the patients irrespective of age or gender. Treatment of acne is principally directed towards these known pathogenic factors. Clindamycin and erythromycin are commonly prescribed topical antibiotics for acne vulgaris with their anti-inflammatory properties. However, the effectiveness against the acne treatments has been limited by their relative low penetration into the pilosebaceous unit, the site of acne formation.

Evaluation of skin and hair follicular concentration of the acne drugs is a key for their therapeutic and cosmeceutic effects, because their pharmacodynamics and toxicodynamics can be closely expressed by a function of these concentrations. Permeation pathways of topically applied chemical compounds, i.e., stratum corneum and hair follicle (HF) are related to their skin concentrations. Then, I aimed to investigate the contribution of skin permeation of drugs through HF as well as stratum corneum to enable their selective delivery to HF.

The contribution of HF pathway on the skin permeation of chemicals was evaluated from a difference between their permeability coefficients through skin with and without HF plugging using *in vitro* skin permeation experiment. The obtained result revealed that the contribution of HF pathway could be predicted by lipophilicities of applied chemicals. In a hydrophilic region of chemicals ($\log K_{o/w} < 0$), a higher reduction ratio was observed by HF plugging compared with lipophilic chemicals

($\log K_{o/w} \geq 0$). In addition, the reduction ratio was decreased with an increase in the $\log K_{o/w}$. This consideration on the HF pathway would be helpful to investigate usefulness and safety of chemicals after their topical application and exposure, because skin permeation and disposition must be changed among different sites of skin due to different densities of HF. Furthermore, another study was conducted to evaluate the drug disposition in HF. HF concentration of drugs with different lipophilicities was investigated to evaluate the effect of physicochemical properties on their HF disposition. Obtained results showed that a lag time was observed in the skin permeation before obtaining a steady-state profile for hydrophilic drugs compared with that for lipophilic drugs. Hydrophilic drugs were found to be distributed through the HF as well as into the shallow part of stratum corneum, whereas lipophilic drugs distributed both into the stratum corneum and HF from a histological observation using fluorescent makers. These results suggest that lipophilic drugs could be easily delivered both into the stratum corneum and HF, whereas hydrophilic drugs were mainly delivered through HF, but not for deep layers of the stratum corneum.

Generally, stratum corneum route is the main permeation pathway for lipophilic drugs, but HF route is the main permeation pathway for hydrophilic drugs. However, lipophilic drugs show a higher amount of disposition at HF compared to hydrophilic drugs. Therefore, suitable drug delivery systems to treat acne must be considered in detail. Nowadays, formulation design of topically applied drugs is conducted to enhance the skin permeation. Only a few studies, however, have been focused on the selective drug delivery to HF. An efficient delivery to HF would be feasible in the near future by understanding drug and vehicles characteristics through the present research.

論文審査の結果の要旨

尋常性ざ瘡であるニキビは、皮膚の炎症性疾患としてホルモンバランスの変化やストレスなどに起因してニキビ菌が増殖しやすい環境を作り出す疾患である。その種類は多様で、年齢や性別に関らず社会心理学的に患者の生活の質に悪影響を及ぼしている。現在、抗炎症作用を期待して抗生物質としてのクリンダマイシンなどが一般に処方されているが、ニキビ治療の効果は皮脂腺から分泌された皮脂の相対的な薬物の透過能に依存していることから、薬物動態学的あるいは毒物動態学的な見地から皮膚中での機能を評価する上で、その濃度を正確に評価するとともに必要な部位に薬物を送達する方法論を確立することが重要となる。

本論文では、皮膚中化合物濃度が、角質層と毛嚢を介した透過経路に深く関わっているとの考えのもとづいて、複数の水溶性薬物 ($\log K_{ow} < 0$) と脂溶性薬物 ($\log K_{ow} \geq 0$) を用いて両経路の寄与率を評価することで新たな知見を得ようとするものであり、その内容は Chapter 1、Chapter 2、Appendix の3部から構成されている。二つの Chapter では、水溶性薬物の毛嚢移行性を確認する一方で、脂溶性薬物において毛嚢中濃度が高くなることを新たに見出している。さらに、Appendix では薬物の脂溶性を高めるプロドラッグの創生、エマルジョンやリポソームなどのキャリア型製剤による毛嚢指向性を向上させる工夫が、ニキビ治療薬とその製剤化に重要であるとの考えのもと、その具体例としてナノエマルジョン製剤の調製について示している。以下に、Chapter と Appendix の具体的な実験項目とその結果および考察とともに審査内容の概要を纏めた。

Chapter 1 では、ブタ摘出耳介皮膚を用いて、その毛穴表面を薬物非透過性の材料で覆って hair follicle-plugged skin を作成している。そして、この皮膚における各薬物の皮膚透過性の未処置皮膚からの低下を比較することで、薬物皮膚透過における毛嚢経路の寄与率の定量的評価を行っている。その結果として、毛嚢透過の寄与率は、分子量 200 から 400 を境にしてそれより大きい場合に高い値を示すこと、親水性－脂溶性の指標が重要なパラメータであること、より親水性の薬物において、同時に、同じ薬物でも分子型に比べてイオン型において毛嚢透過の寄与率が高くなることを明らかにしており、その理論展開は整合性が保たれており妥当であると判断できる。

Chapter 2 では、同様にブタ摘出耳介皮膚を用いて、分子量 120～650 の範囲、 $\log K_{ow}$ -3.5～+3.5 の範囲の薬物を用いて皮膚透過実験を行い、また併せて、皮膚透過実験を行っている皮膚表面から毛を抜き取り、それに伴って回収される

薬物を毛嚢内に存在する薬物と考えてその濃度の評価を行っている。薬物の皮膚透過速度と毛嚢内濃度の評価は、適用初期の非定常状態から定常状態に達するまで時間を追ってなされており、定常状態透過速度に達する時間が薬物の脂溶性に依存して大きく変化し、親油性の薬物でより早いものに対して、毛嚢内薬物濃度が定常状態に達する時間は薬物の脂溶性に関わらず早く、特に親水性薬物において透過速度と毛嚢内薬物濃度間で定常状態に達する時間に大きな違いがあることを明らかにしている。また、定常状態における毛嚢内薬物濃度は、脂溶性が高い薬物においてより高くなることを明らかにし、測定対象となった毛嚢部分が単に水が満たされた空間ではないことを示している。これまでに、皮膚に適用された薬物の毛嚢内の濃度を直接的に測定しようとした研究はほとんどなく、本研究において開発された方法は、広く一般的に使用される方法とするためにはさらなる改善と検証が必要ではあるものの、そのような研究を切り開くきっかけとなった点で大変意義深い。

Appendix では、毛嚢内への選択的な薬物送達を志向し、クリンダマイシンとテトラサイクリンを含有したナノエマルジョン製剤の調製を試みている。その調製は、水－油相－混合界面活性剤相の 3 成分相図の解析に基づいて、相転移法を用いてなされている。得られたエマルジョンの粒子径は、油相と混合界面活性剤相が少ない場合でより小さく、平均値がサブミクロンの値となること、油相と混合界面活性剤相が多い場合にはミクロンの範囲となることを明らかにしている。この点、実用化に向けて今後の発展が期待できる。

以上、本研究結果は、ニキビ治療薬のみならず毛嚢ルートによる新規薬物の透過性評価やその製剤化に関して有用な知見を与えるものである。従って、新規性が認められる本論文は、その独創性および研究意義の観点から、本研究科において課程によらない博士（薬科学）の論文に十分値するものであると判断した。