

氏 名	緒 方 宏 泰 お が た ひろ やす
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 113 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	水中油型エマルジョン中の薬物の消化管吸収に関する研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 瀬 崎 仁 教 授 岡 田 壽 太 郎 教 授 中 垣 正 幸

論 文 内 容 の 要 旨

エマルジョンは古くから用いられてきた剤型のひとつであり、系の物理的安定性やその製造法などに関する研究が数多く報告されている。これに対しエマルジョン中の薬物の消化管吸収を取り扱った研究には定性的なものが多く、吸収と系の物理化学的因子との関連はほとんど明らかにされていない。著者は合成非イオン界面活性剤を乳化剤とする水中油型エマルジョンについて、吸収機構が比較的良好に解明されているモデル薬物および適当な分布状態を与える合成油脂の組み合わせをえらび、薬物のエマルジョン中での分布状態と吸収との関係ならびに生物薬剤学的に見た剤型としてのエマルジョンの特色を明らかにすることを目的として研究を行なった。その結果薬物の見かけの吸収速度が主として水相中に分布する薬物量に支配されること、および吸収に対する油／水界面の関与という本剤型独特の興味ある現象を見いだすことができた。

I 薬物が油相および水相に均一に分布している系からの吸収

一般にエマルジョン中では薬物は油相、水相およびミセル相の三つに分布することが考えられる。著者はまず乳化剤ミセル相の寄与がほとんど無視しうる系として 0.1 w/v% という少量の乳化剤を用いた場合について検討を行なった。この条件では実験中のエマルジョンの物理的な安定性は保持されており、薬物は分配法則に従って油相と水相の 2 相にのみ分布しているとして取り扱うことができる。ラット大腸 in situ 灌流法による吸収実験の結果、このような系では薬物の吸収速度は水相中に存在する薬物量に支配され、油相中から直接吸収される量は無視しうること、およびエマルジョン中の薬物が油相と水相の二相間を移行する時には見かけの移行速度定数は各相の容積と逆の関係にあり、水相の容積が小さくなれば、水相からの見かけの吸収速度定数は逆に大きくなることを認めた。すなわち、同一薬物について油／水分配係数を変更することにより水相中に分布する薬物量を加減し、また油／水容積比を適当にえらぶことにより水相中の薬物量および水相からの見かけの吸収速度定数を変え、エマルジョン系からの吸収速度を定め得ることが明らかとなった。

さらに、エマルジョン系での油脂容積の分率が1となる条件での吸収に対応するものとして、薬物を油脂に溶かした系からの吸収を検討したが、見かけ上、エマルジョンの場合とよく似た現象を示すことが明らかとなった。すなわち薬物は油脂から直接には吸収され難く、油脂から一度、腸管内の分泌液に移行したのちに吸収されるため、分泌液中に分布しうる薬物量が吸収速度を決定する重要な因子となるのである。しかしエマルジョン系とは異なり、分泌液の容積は小さいと考えられるので、分泌液からの薬物の吸収速度定数がかなり大きくなるにもかかわらず、エマルジョンとくらべれば油脂と分泌液との界面は、はるかに小さく、そのため油脂から分泌液への見かけの移行速度定数は、きわめて小さくなると考えられる。また分泌液中の薬物量、油脂から分泌液への薬物移行の速度定数は分配係数の関数となっており、このような系においても吸収速度を決定する因子として分配係数が重要であることが明らかとなった。

一方、乳化剤の濃度が高くミセル相中への薬物の分布が無視しえなくなった場合には、エマルジョンからの薬物の吸収は薬物の物理化学的性質にしたがって二つの異なった機構に分類されることが明らかとなった。すなわち薬物が油相、水相、ミセル相の三相に分布している場合には乳化剤ミセル相からの薬物の吸収速度が水相中からのそれに比して小さい場合、薬物の吸収速度は水相中に分布する薬物量、すなわち薬物の各相間への分配係数、各相の容積などに支配される。これに対し親油性がきわめて強い薬物では、薬物は油相およびミセル相にのみ分布し、ミセル相からの吸収が支配的となる。すなわち吸収膜面上に吸着されたミセル相から薬物が放出され吸収されて行く過程が主要なものとなり、吸収速度はミセル相中に分布する薬物量に支配される結果となる。この場合、エマルジョン中での油脂の容積分率は薬物のミセル相への分布量を決定する要因となるのであるが、他方、油滴は、このような薬物の吸収にとって重要な吸収膜面上へのミセルの吸着と競合し、ひいては薬物の膜面上での放出を妨げる作用をも有する。したがって油脂の容積分率が大きくなれば、吸収速度はエマルジョン中での薬物の分布状態から考えられる以上に小さくなる。

II 薬物が油／水界面にも一部局在している系からの吸収

エマルジョン系の特色のひとつとして、きわめて大きい界面を持つということがあげられる。しかしながら薬物のエマルジョン系からの吸収における界面の意義に関しては従来全く明らかにされていない。著者は単独では油／水界面に局在しないが乳化剤の共存により一部が Langmuir 型の吸着によって界面に局在するモデル化合物として methyl orange をえらび、ラット大腸を用いる in situ 灌流法、loop 法などによりエマルジョンからの吸収を検討した。その結果、methyl orange は大腸において、水溶液中から受動輸送による吸収過程と酵素的な分解過程により消失することが認められたが、エマルジョンという剤型を用いることにより吸収の絶対量としてはわずかであるが、最大10倍程度も吸収されるという興味ある現象を認めた。また、この現象が methyl orange の受動輸送による吸収過程にのみ認められ、その促進の度合いは油脂の容積分率により異なること、および methyl orange の油／水界面での吸着率と相関性を有することを明らかにした。吸収速度と吸着率との相関性は油脂の容積分率により異なっているが、これは methyl orange の界面への吸着量のみならず吸着の様式もまた吸収に関与していることを示唆している。また油脂の容積分率が0.15以上になると吸収促進効果は小さくなるが、これは吸収膜面への油滴の吸着にともなって油／水界面に局在している methyl orange の吸収膜面への接触率が減少することによ

るもので、界面に局在した methyl orange の吸収に、吸収膜面への吸着ないしは接触が必要であることを示している。これらのことより、油／水界面に吸着された methyl orange の状態は水溶液中に存在している場合とは異なり、より容易に吸収される状態にあるものと考えられる。従来薬物のエマルションからの吸収は、放出性のみから評価されてきたが、このように吸収に関する薬物固有の物理化学的性質がエマルションという剤型によって修飾され吸収特性の改良がもたらされるということは、きわめて注目すべき現象と考えられる。

以上、著者は薬物のエマルション中での分布状態を中心に吸収過程に関与する諸因子について検討し、その相互関連を明らかにすることにより、生物薬剤学の面からエマルションの合理的な製剤設計を行なうための基礎的知見を得ることができた。

論文審査の結果の要旨

剤形としてのエマルションは古くから用いられていたものであるが、薬物の吸収に関連した研究にはほとんど見るべきものが無かった。

本研究は、エマルション中の薬物の消化管吸収機構を解明し、生物薬剤学的に見た、剤形としてのエマルションの特色について興味深い示唆を与えたという点で重要である。

すなわち、非イオン界面活性剤を乳化剤、脂肪酸エステル類およびジエチルフタレート油相とする水中油型エマルションを調製し、水溶液中からの吸収機構が比較的良く解明されているモデル薬物および、エマルション中で適当な分布状態を与える油脂の組み合わせをえらび、薬物の分布状態と吸収との関係を明らかにすることを試みた。

乳化剤のミセル相の寄与がほとんど無視できる系では、水相からの吸収が支配的で、薬物は油相から水相へ移行して吸収されるが、油／水界面が大きいため、結果としては水相中に存在する薬物量が吸収を支配することを指摘した。また、ミセル相が無視できない場合には、薬物は油相、ミセル相および水相の3相間に分布し、その吸収は、ミセル相より水相に移行して吸収される場合と、直接ミセル相から行なわれる場合とで異なった形となり、後者の場合、油脂濃度がある値以上で全く吸収が認められなくなるという特異な現象も明らかとなった。

また、薬物が界面活性剤との相互作用により油／水界面にも局在している場合には、水溶液中での相互作用とは異なり、より生体膜中に移行しやすい状態にあり、薬物固有の物理化学的性質がエマルションという剤形によって修飾され吸収が著しく促進されるという興味ある現象を見出した。

以上、本論文は乳化系製剤からの薬物の吸収、とくに吸収に対する界面の関与という本剤形独特の因子の関与を明らかにしたもので学術上、実際製剤上寄与することが少なくない。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。