

氏 名	佐 伯 正 文
	さ えぎ まさ のり
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 128 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	炭化水素軟膏基剤からの薬物の放出に関する研究

論文調査委員 (主 査)
教授 瀬 崎 仁 教授 岡田寿太郎 教授 宇野豊三

論 文 内 容 の 要 旨

近年、Bioavailability がますます重視される傾向にあるが、局所療法を特徴とする軟膏剤では、皮膚組織への吸収と薬効との関係がいまだ明確でない。薬物がその効力を発揮するためには病巣に到達する必要があることは明瞭であり、そのためにはまず基剤中を拡散し皮膚面に放出されなければならない。

基剤からの薬物の放出は製剤上極めて重要な問題であり、これまでも数多くの研究が報告されている。しかしいずれも実験条件の検討が不十分であり、基剤の内部構造や拡散挙動まで考察したものはほとんど見当らず、大部分は特定条件下の比較にとどまり、結果の解釈に混乱を招いている場合すら見受けられる。

著者は繁用される炭化水素基剤を中心に、モデル薬物としての各種の安息香酸誘導体を取りあげ、放出実験条件、Perfect Sink 層への放出速度、放出および基剤中の拡散に関与する諸要因、ならびに放出機構等について検討を加え軟膏剤の開発に基礎的寄与をなすべく本研究を行なった。

基剤からの薬物の放出速度は薬物の性状により異なると考えられるので、はじめに実験条件を検討して、放出の Receptor 層が薬物の分配係数に左右されない Perfect Sink 層と見なし得る条件を確立し、次いでこの条件下に、主として薬物に起因すると思われる諸要因を明らかにした。すなわち基剤からの薬物の放出速度は、その配合量に比例して増大するが、配合量が基剤に対する溶解度を越えると放出挙動が変化し、配合量の平方根に比例して放出されることを定量的に立証した。また懸濁状薬物の粒子径は放出の定常状態に達するまでの Lag Time にのみ関係し、その後の放出速度には全く影響を及ぼさないことを明らかにした。これらの結果は放出の律速因子が薬物の基剤への溶解速度ではなく、基剤中の拡散速度にあり、薬物の微細化による放出の増大が一般に考えられているほど顕著ではないことを示している。一方薬物分子サイズは、ほぼ Stokes の法則に従って放出に影響を及ぼし、基剤に薬物を吸着する物質が存在する場合には、その吸着力に応じて放出が減少することも明らかとなった。

次に、放出を支配する主要因として基剤の物理化学的性質が考えられるので、まず基剤の Bulk

Viscosity と放出との関係を検討したが、本質的には関連性のないことを認めた。

そこで従来均一系としてのみ取り扱われてきた基剤を内相、外相に分けて考察することとし、まず外相である分散媒を分離して、その粘度と放出の関係を検討した。その結果拡散速度が粘度に逆比例することを見出したが、同時に内部構造の異なる基剤間ではこの関係が成立しないことを認めた。従って分散媒の粘度を True Viscosity あるいは Microscopic Viscosity と見なすのは適当でない。分散媒の粘度以外の要因は主として内相に起因するものと考えられるので、内相の占める容積比と拡散との関連について検討を加えた結果結晶性物質では拡散の Hydrodynamic Obstruction が主要因であるのに対し、基剤の内相となることの多い半結晶性物質では、それ以上の抑制を示し、従来の推測とは逆に結晶化度の低下につれて拡散が妨害されることを見出した。この原因は非晶質部分が分散媒で膨潤し、見掛けの容積比が増大することにあると思われる。また基剤の Bleeding Rate と放出とは全く関係がなく、放出が分散媒の mobility に依存すると云う従来の説も適当でないことが明らかとなった。

放出を支配するその他の主な要因としては温度、保存期間、製法等の影響が考えられる。そこでさらに市販の代表的炭化水素基剤である Vaseline Plastibase 等を用い、これらの要因と放出との関連性について検討した結果、いずれも放出に影響を及ぼすが、その影響度は基剤により異なること、またその原因は結晶化度や見掛けの内相容積比等の変化の差異に起因することを明らかにした。

最後に、本研究で得た結論がモデル薬物以外の抗菌性物質にも適用出来ることを確認すると共に今回の主題である炭化水素基剤以外の油脂性基剤や水溶性基剤にも応用し得る見通しを得た。

以上、著者は炭化水素基剤から Perfect Sink 層への安息香酸誘導体の放出に関して系統的検討を加え、その律速因子が基剤中の拡散速度であり、基剤中の薬物の状態および基剤の内部構造等がこれに影響を及ぼすことを明らかにした。本研究の成果はこれまで経験的事実の多かった軟膏剤の製剤化に重要な指針となり得るものと考ええる。

論文審査の結果の要旨

本論文は、軟膏剤の bioavailability 研究にとって重要な位置を占める基剤からの薬物の放出をとり扱ったものである。

著者は、はじめに、軟膏基剤として最も繁用されている炭化水素基剤を選び、安息香酸誘導体をモデル薬物として種々の検討を行ない、ついで、得られた成果が炭化水素基剤以外の各種基剤にも応用し得ることを明らかにした。

すなわち、まず receptor 層が、sink 層とみなし得る放出実験条件を確立し、この条件下に、薬物が基剤に完全に溶解している系、懸濁分散している系について、主として薬物に起因すると思われる諸要因を明らかにした。

さらに、各種の炭化水素基剤のホモログを調製し、安息香酸誘導体を配合して放出実験を行ない、放出を支配する基剤側の物理化学的要因および薬物の基剤中の拡散機構を明らかにした。

最後に、市販の代表的炭化水素基剤について、放出時の温度、軟膏の製造法、および保存期間と放出性との関係を明らかにした。

以上、本論文は、炭化水素基剤を主とする各種軟膏基剤からの薬物の放出機構を解明したもので、従来、未知の点が多かった軟膏剤の製剤設計に貢献する所大である。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。