

|         |                               |
|---------|-------------------------------|
| 氏 名     | 小 林 宏<br>こ ばやし ひろし            |
| 学位の種類   | 薬 学 博 士                       |
| 学位記番号   | 薬 博 第 136 号                   |
| 学位授与の日付 | 昭 和 51 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  | 水溶性薬物の筋肉内吸収に及ぼす界面活性剤の影響に関する研究 |

論文調査委員 (主 査) 教 授 瀬 崎 仁 教 授 高 木 博 司 教 授 岡 田 壽 太 郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

界面活性剤は製剤上最も重要な添加物の一つであり、種々の剤形に用いられている。近年、界面活性剤の持つ特異な物理化学的性質と共に薬物の吸収に及ぼす効果などについても多くの研究が行われている。

注射剤においても可溶化および安定化など品質の向上を目的として、ある種の均一系注射剤や、大部分の懸濁性注射剤、乳剤性注射剤などに何らかの形で界面活性剤が用いられている。しかしながら薬効発現や安全性の点で、注射剤からの吸収が臨床的にも新薬のスクリーニングにおいても重要であるにもかかわらず、吸収に及ぼす界面活性剤の影響についてはほとんど解明されていないのが現状である。

著者は水溶性注射剤に繁用されている非イオン界面活性剤を中心に薬物の筋肉内吸収に及ぼす影響、さらにその作用機構について検討を加え、注射剤からの薬物の吸収に関して新知見を得ることができた。

#### (I) 水溶性薬物の筋肉内吸収に及ぼす界面活性剤の影響

水溶性薬物の筋肉内吸収に及ぼす界面活性剤の影響について polysorbate 80 を中心に種々の検討を加えた。

Wistar 系雄性ラットを用い、polysorbate 80 との相互作用のほとんど無視しうる各種水溶性薬物について筋肉内吸収を検討した結果、注射剤に polysorbate 80 を添加することにより薬物の吸収が著しく抑制されること、その抑制効果には界面活性剤の濃度依存性が存在すること、さらにそれらが薬物の血中濃度にも反映していることが認められた。この際薬物が見掛け上一次式に従って吸収されることは界面活性剤を添加しても変わらなかった。

また、界面活性剤添加による著しい吸収抑制はどの pH 領域でも認められるが、pH-profile 自体には界面活性剤の存在しない場合とほぼ同様の傾向がみられた。なお注射容量を 20  $\mu$ l 以下で種々変化させても吸収抑制効果に有意な差を認めなかったことから polysorbate 80 添加による吸収抑制は界面活性剤の絶対量ではなく、むしろその濃度によって決定されることが明らかとなった。

さらに筋肉内投与後の polysorbate 80 自体の挙動、薬物吸収に及ぼす polysorbate 80 前処理の効果、

および polysorbate 類の分解物の影響を調べた結果、薬物の吸収抑制にはその吸収局所に界面活性剤がそのままの形で存在することが必要であるとの示唆を得た。

また、他の薬物、種々の非イオンおよびイオン界面活性剤についても検討した結果、polysorbate 80 に認められたこのような吸収抑制効果が特定の薬物についてのみ選択的に認められるものではなく、界面活性剤との相互作用がほとんど無視しうる場合には薬物のイオン解離の状態、脂溶性、分子量の大小にかかわらず普遍的な効果であり、他の界面活性剤についても同様に認められることが明らかとなった。

## (II) 界面活性剤による吸収抑制の機構

(I) で明らかとなった水溶性薬物の吸収抑制機構について polysorbate 80 を中心に検討した。

初めに、粘度、薬物の拡散速度など注射剤の物理化学的要因について検討を加えたが、それらの結果のみでは界面活性剤による著しい吸収抑制効果を説明することは出来ずむしろ生物学的要因によるものが支配的であると考えられた。

そこでまず polysorbate 80 の局所作用について組織学的検討を加えた。しかし polysorbate 80 によって起こる炎症の経時的变化から考察して、界面活性剤による吸収抑制効果と局所作用とは直接関連のないことが明らかとなった。そこで polysorbate 80 による吸収抑制効果を水溶性薬物の筋肉内吸収における2つの主な過程、すなわち、(1)毛細血管を透過する過程と、(2)毛細血管に到達するまでの筋繊維細胞間隙、結合織中の透過過程とに分けて解析を行った。

Polysorbate 80 の静脈内前投与、交感神経抑制薬あるいは毛細血管壁自体の補強作用を持つ結合型エストロゲンの前処理など(1)の過程に影響を及ぼす要因を変化させ吸収を調べたところ有意な差は認められなかった。そこでさらに(2)の過程について *in vivo* および *in vitro* の系で検討を加えた。その結果 polysorbate 80 処理により筋組織への薬物の分布、および inulin space は有意に減少しており、筋切片を用いた透過実験においても polysorbate 80 添加により可逆的な透過抑制効果が認められ薬物吸収の著しい抑制は主として薬物の筋繊維細胞間隙あるいは結合織中の透過が界面活性剤によって大きくおさえられることによるとの結論を得ることができた。

このことは界面活性剤による筋肉タンパクの可溶化、hyaluronidase の影響、ならびにタンパク質およびムコ多糖類からなる人工膜を用いた透過実験の結果からも支持された。

以上著者はこれまでほとんど検討されていなかった注射剤からの薬物吸収に及ぼす界面活性剤の影響ならびに作用機構を明らかにすることができた。本研究は、注射剤の製剤処方化、製造、評価などの諸問題に生物薬剤学的見地から寄与し得たものと考ええる。

## 論文審査の結果の要旨

界面活性剤は製剤添加物としても重要な地位を占めており、注射剤の品質保持を目的として汎用されて来た。近年、製剤のBioavailability が注目され始め、この面での検討が要望されるに到った。

著者は水溶性注射剤に繁用されている非イオン界面活性剤が、普遍的に薬物の生体利用率、特にその速度に影響を与え、界面活性剤と薬物との間に相互作用が無視し得る場合には著しくその吸収を遅延させることを明らかにした。

また、筋肉中の薬物の分布容積，毛細血管壁透過性，局所作用の組織学的検討などの *in vivo* 実験およびタンパク質，ムコ多糖類からなる人工膜を用いた拡散実験などによって，薬物吸収の著しい抑制が主として毛細血管に到達する迄の筋肉繊維細胞間隙ないしは結合組織中の透過過程の変化に由来するものであることを証明した。

これらの成果は，これまでほとんど未検討であった界面活性剤の薬物筋肉内吸収に及ぼす影響を明らかにしたもので，注射剤の製剤化に寄与するところ大である。

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。