

# 静注用W/O/W

## エマルションの開発と、その基礎的性質の検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 杉村, 久雄 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/894">http://hdl.handle.net/10271/894</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 41号	学位授与年月日	昭和62年 3月26日
氏名	杉村久雄		
論文題目	静注用 W/O/W エマルションの開発と、その基礎的性質の検討		

## 論文の内容の要旨

目的：薬剤をより有効に安全に投与するためのDDS carrierとして、静注用W/O/Wエマルジョンを開発し、界面化学的に安定性を調べ、更に、動物実験にて、in vivoでの徐放性を検討した。

方法：W/O/Wエマルジョンは、5℃の低温化で二段階乳化法により、内水相（2%NaCl水溶液、水溶性薬剤）、油相（大豆油）、外水相（0.9%NaCl水溶液）とし、卵黄レシチンを親油性乳化剤として対油10%で、親水性乳化剤として対外水相1%で調製した。保存上の安定性、他輸液剤と希釈混合した場合の安定性、また、静脈内投与時の徐放性を観察するため、5℃と37℃の条件で、エマルジョンとイオン強度（NaClとして、0、0.45、0.9、1.8、3.6%）、浸透圧（glucoseとして、2.5、5.0、10、20%）、pH（3～10）の異なる溶液を混合し、その安定性を①顕微鏡下の脂肪球の観察、②薬剤の封入率の変化、③粘度の変化、④ゼータ電位の変動により判断した。また、雑種成犬を用いて、大静脈内に留置したカテーテルより、ドーパミンを含有したエマルジョンと、対照として同濃度のドーパミン水溶液を、one shot及び持続静注し、心拍数、血圧の変化をモニターした。

結果：このサンプルの粒径は1μm以下で、平均粒径0.51μmである。また外部環境の影響としては、希釈液のNaCl濃度1.8%以上、特に37℃、3.6%になると、粒子の凝集破壊がみられ、封入率は低下、粘度は上昇し、ゼータ電位は0mV近くにまで低下した。希釈をglucose溶液で行うと、20%を除いて安定性は高かった。pHを変化させた希釈液ではイオン強度によりその影響が異なった。すなわち、低pH高イオン強度では粒子の凝集、封入率の低下をみた。また、粘度も増加し、ゼータ電位は低下した。高pH域ではイオン強度によらず、ゼータ電位は高く安定な値を示したが、封入率は低下し粘度も減少した。顕微鏡で観察すると、内水相を含まない油滴に分解していた。動物実験の、one shot静注では、対照に比し、エマルジョンを注入しても、心拍数血圧に変化を認めず、10μg/kg/minの持続投与では、極めて緩徐な血圧の上昇を示した。

考察：W/O/Wエマルジョンの作製には5℃の低温度下で、ゲル状のW/Oを得ることが重要で、温度の上昇によって、レシチンの液晶化が起り、乳化が不安定になるものと思われる。また、このエマルジョンは、血液をはじめ、通常の輸液剤との混和では、極めて安定で、in vivoでは、血圧の上昇度により、徐放性を間接的に示しているものと思われる。これは血中の酵素活性と、体温によるレシチンの変化のためと考えられる。

まとめ：今回作製したW/O/WエマルジョンはDDS carrierとして、高い安定性と、すぐれた徐放性を示し、ターゲッティンと併せて、今後に発展性を残していると思われる。

## 論文審査の結果の要旨

近年薬剤を必要とされる部位へ、必要量だけ到達させ、その薬剤のもつ有効性と安全性をより高めるための投与剤型、いわゆるドラッグ・デリバリーシステム（DDS）が注目を集めている。

その一つに、エマルジョンがある。著者らは、水溶性薬剤の静脈内注射が行えるものとして、W/O/Wエマルジョンの作製を試みた。W/O/Wエマルジョンは、すでに経口剤局所注入剤として利用されているが、それらは、作成に安全性の未確定な種々の油、合成界面活性剤が使われており静注は出来ない。

著者らは、安全性が確認されている大豆油と、卵黄レシチンを用いて、ドーパミンをマーカー物質としてW/O/Wエマルジョンの作成に成功し、in vitro試験で安定性を確認した後、犬を用いてその作用と血中濃度の測定を行い、今後の臨床応用への可能性を示唆する結果を得た。

以上の実験について、次の様な質問がなされた。

1. このエマルジョン作製にあたって、originalな点はどこか。
2. 各種エマルジョンの中で、W/O/Wエマルジョンを選んだ理由は何か。
3. 他の製剤との比較は。

4. 収率はどのくらいか。
5. 封入薬放出機構は。
6. このエマルジョンの生体内運命は。
7. 抗原性について。
8. 封入薬としてドーパミンを選んだ理由。
9. ドーパミンの水と油の分配係数は。
10. 脳血液関門の通過の可能性。
11. アイストープを用いた研究は。

上記の質問に対し、申請者の解答はおおむね満足するものであった。

以上の結果、審査委員全員、本研究論文は学位授与に値するものと判断した。

論文審査担当者	主査	教授	中島	光好				
	副査	教授	藤瀬	裕	副査	教授	吉見	輝也
	副査	助教授	太田	英彦	副査	講師	山口	貴司