



## Evaluation of an Oleic Acid W/O/W-Type Multilayer Emulsion as a Drug Carrier via the Enteral Route

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大場, 範行 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/953">http://hdl.handle.net/10271/953</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 100号	学位授与年月日	平成 3年 3月26日
氏名	大場 範行		
論文題目	Evaluation of an Oleic Acid W/O/W-Type Multilayer Emulsion as a Drug Carrier via the Enteral Route (経消化管的薬物担体としてのオレイン酸 W/O/W 型多相エマルジョンの検討)		

医学博士 大場 範 行

論文題目

Evaluation of an Oleic Acid W/O/W-Type Multilayer Emulsion as a Drug Carrier via the Enteral Route

(経消化管的薬物担体としてのオレイン酸W/O/W型多相エマルジョンの検討)

### 論文の内容の要旨

腹部外科領域においても、肝臓やリンパ節などに転移を伴う腫瘍に対するターゲット療法や薬物の消化管に対する副作用の軽減、消化管での薬物の吸収促進の目的で優れた経消化管的薬物担体の開発が望まれている。

近年リポソームやマイクロスフェアなど脂質からなる微粒子を薬物担体として利用することが注目されてきたが、我々はW/O/W型多相エマルジョンを薬物の経口投与に応用することを考えた。本研究では、不飽和脂肪酸のオレイン酸を油相に用いてW/O/Wエマルジョンを作成し、その吸収促進作用についてラットの小腸ループを用い基礎的検討を行った。薬物モデルとしてはcarboxyfluorescein(CF)を用いた。

(材料および方法)

界面活性剤は、グリセリン脂肪酸エステル(サンソフト、太陽化学)およびPolyoxyethylene(20) Sorbitan Monolaurate(Tween 20, 和光純薬)を用いた。

エマルジョンの作成には二段階乳化法を用いた。エマルジョンのオレイン酸濃度は120mM、CF濃度は0.04mg/mlに調整した。

動物実験: 180-200gのWistar系雄ラットを用いた。十二指腸にポリエチレンチューブを挿入、回腸末端は結紮し小腸ループを作成した。投与の方法によりラットは以下の3群に分類した。

- 1) CF溶液を単独で投与した群。(CF群)
- 2) W/O/Wエマルジョンとして投与した群。(W/O/W群)
- 3) CF溶液にTweenとオレイン酸を加えミセルとし投与した群。(MM群)

CFの投与量はいずれも0.20mg/5mlとし、MM群でもオレイン酸の濃度はW/O/W群と同じ120mMとした。投与後6時間の血中、胆汁中、胸管リンパ中のCF濃度、および腸管からの吸収量を上記の3群で比較した。次に、W/O/Wエマルジョンのオレイン酸濃度の変化が血中のCF濃度に与える影響を検討した。CFの測定は島津蛍光分光光度計を用い励起波長490nm、蛍光波長515nmで測定した。

(結果)

エマルジョンの平均の大きさは直径1.6 $\mu$ mであった。CFの封入率は89.5 $\pm$ 4.0% (mean $\pm$ SD) で5 $^{\circ}$ C下で7日間は封入率に変化無く安定であった。

血中濃度、胆汁中濃度はW/O/W、MM群では投与直後よりCF単独投与群より高く吸収促進作用が認められたが、W/O/W群ではMM群比較してCFの高値が長時間続き、吸収量も高かった。3群いずれも明らかなリンパ移行性は認めなかったが、リンパ中のCF量はW/O/W群が最も高かった。

120分以降ではW/O/Wエマルジョンのオレイン酸濃度に比例して血中CF濃度は高く、血中濃度時間曲線下面積(AUC)も高値であった。しかし、40mMの濃度では120分以降、CF単独投与群と血中CF濃度に差を認めなかった。

(考察)

脂質と界面活性剤の混合ミセルは、消化管において難吸収性の薬物の吸収促進作用を示すことが知られている。詳しいメカニズムは不明であるが、その吸収促進作用は不飽和脂肪酸で著しく、一過性で2~3時間後には薬物の血中濃度は低下する。

一方多相エマルジョンは、近年徐放性、リンパ行性の薬物担体として注目されてきた。不飽和脂肪酸を油相に持つ多相エマルジョンを薬物担体として用いるならば脂質と界面活性剤のミセルとは異なった吸収促進作用を持つのではないかと考えて検討した。その結果W/O/Wエマルジョンが量的、時間的にも優れていた。その理由として、W/O/Wエマルジョンが粒子数、粒子の細かさでミセルより優れている点などが推定される。

リンパ行性でもW/O/Wエマルジョンが最も優れていたが、より高い移行性を得るためには、油相構成成分の変更など、さらに工夫が必要であると考えられた。

オレイン酸W/O/Wエマルジョンは作成時の薬物の封入率も高く、経口投与可能な物質よりなるため、その他の薬物担体と比較しても、遜色ない経口薬物担体となり得ると考えられた。今後はエマルジョンの上部消化管での安定性や日常臨床に用いられている薬物を使い、さらに検討を進めていきたい。

(まとめ)

- 1) オレイン酸を油相とするW/O/W型多相エマルジョンを作成、消化管での吸収促進作用を検討した。
- 2) オレイン酸W/O/Wエマルジョンはオレイン酸ミセルと比較して量的、時間的に優れた吸収促進作用を示し、経消化管的薬物担体として応用できる可能性があると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、経消化管的な薬物投与の担体としてのオレイン酸W/O/W型多相エマルジョン使用に関する研究である。

申請者は、薬物モデルとして蛍光分析により定量し得るcarboxyfluorescein (CF) をオレイン酸とモノグリセリド混合物に封入したW/O/Wエマルジョン、および同じ組成のミセルを調製した。ラットの小腸ループの十二指腸側より上記二者およびCF単独で投与した3実験群につき血中、胸管リンパ、腸管、胆汁中のCFの濃度を経時的に比較検討した。投薬実験に先立って、申請者はW/O/W型エマルジョン調製上の諸条件および安定性につき検討を行っている。

その結果、3実験群の比較において、1) オレイン酸を油相とするW/O/W型エマルジョンではミセルとしての投与に次ぎ、且つCF単独での投与に比し有意に高い吸収促進作用が認められ、2) なかでも血中ならば胆汁中において、最も高いCF濃度を持続したのはオレイン酸W/O/W型エマルジョン投与群であった。3) 胸管リンパ中のCF量はW/O/W群が最も高かった。

以上の論文内容報告の間に審査員から以下のような質疑がなされた。

1. エマルジョンは消化管内腔に吸着するのか、あるいは吸収されるのか
2. 消化管での水溶性薬物と脂溶性薬物の吸収機構の相違
3. 蛍光測定における波長の検定
4. 胆汁と薬剤が接すると、どのように結果に影響すると想定されるか
5. 門脈系およびリンパ系への薬物の移行過程
6. In vitroの系で血液にW/O/W型エマルジョンを加えた場合の後者に変化があるか
7. 同じく胆汁中ではどうか、pHの違いではどうか
8. エマルジョンを37°Cで保持した場合CFの遊離が初めは進行するが、40%程度よりすすまない理由
9. 不飽和脂肪酸のかわりに飽和脂肪酸を用いたW/O/Wエマルジョンが異なる結果を与える理由
10. W/O/Wエマルジョンのかわりにmultilamellar micelleを用いたらどうか
11. 他の薬物の投与に本研究の結果を応用する試みについて

以上の質疑に対する申請者の回答をも踏まえて審査の結果、drug delivery mechanismの上から経消化管的投与が望まれながら適用困難である薬物の投与方法として、吸収促進効果と血中への徐放性をもそなえたオレイン酸W/O/W型エマルジョン使用の有効性を示唆した基礎的研究として本論文は高く評価されるものであり、学位授与に値すると審査員全員一致で認めた。

論文審査担当者	主査	教授	西村	顯治			
	副査	教授	一瀬	典夫	副査	教授	中島光好
	副査	教授	吉見	輝也	副査	助教授	中村達