医薬品におけるエマルションの利用

広田 貞雄

静岡県立大学薬学部†

Use of Emulsion in Drug Products

Sadao Hirota

School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka.†

1. はじめに

医薬品におけるエマルションを外用剤、内服剤、注射剤に分けて、それぞれについて、その利用の現況について述べてみたい。

2. 外用剤としてのエマルション

外用剤の製造技術上の問題点は基本的には化粧品エマルションと変わらないが、外用剤エマルションでは、主薬が皮下組織に吸収されることを目的としているところが化粧品と大きく異なっている。主薬の経皮吸収促進は外用剤の重要な課題であるが、化粧品では何らかの成分が皮下組織、ことに血液中に吸収されることは望ましいとは考えられないであろう。経皮吸収促進のために外用剤においては角質層の破壊はやむを得ないことと考えられている。角質層破壊剤の使用や密封療法 (Occlusion Dressing Therapy, ODT: 適用した外用剤の上からパラフィofilmで患部を覆い、角質層を水和させて薬物吸収を促進する療法) の採用が行われている。医療の目的から一時的には許されるが、恒常的な使用が前提となる化粧品には好ましいとは考えられないであろう。もう一つ、外用剤に特有の要件は、使用し得る乳

剤の種類に厳しい制約が存在することである。主要各国の局方に収載されている乳化剤のほか使用前例のある乳化剤を使うことができるが、化粧品に使用可能な乳化剤に比してその種類はかなり限定される。使用前例のある乳化剤も制限強化の方向にある。

3. 経口剤としてのエマルション

内服エマルションにおいて使用可能な乳化剤の種類は外用剤に使用可能な乳化剤より更に少ない。小腸粘膜を覆う microvilli は乳化剤により容易に脱離する。胆汁による microvilli の脱離は生理的現象であり、microvilli の新生と均衡を保っている。しかし、エマルションの内服による乳化剤の一時的増加は、この均衡を不可逆的に破ることになり、その修復にかなりの時間が費やされることになる。日本薬局方にはエマルション製剤は収載されていない。英国薬局方には流動パラフィンを配合したエマルションが内服用下剤として収載されている。流動パラフィンは胆汁の過剰の分泌を促すが、用いられている乳化剤も消化管粘膜の脱離を招き、緩下剤として働いていると見るべきであろう。

4. 注射剤としてのエマルション

1960年代より重症患者に対するエネルギー補給の目的で大豆油の O/W 型マイクロエマルション

† 〒422 静岡県静岡市矢田52-1; 52-1 Yada, Shizuoka-shi 422 Japan

の静脈投与が実施されるようになった。乳化剤として、レシチン, dialkylol phosphatidyl ethanolamine (PE), polyoxyethylene hydrogenated castor oil derivative (HCO 60), Tween 類が使用実績をもっている。乳化剤として優れたものは赤血球脂質膜の可溶化による溶血を招くばかりでなく、全身のマスト細胞の賦活によるアナフィラキシーショックをはじめとする過剰免疫反応の原因になる。直径 $1\mu\text{m}$ 以上の大きさの油滴は肝臓、脾臓、肺臓などに分布する細網内皮系（主に異物除去機能を持つ免疫細胞であるマクロファージを豊富に持つ血管系：reticulo-endothelial system：RES）に捕捉され速やかに血中から消失し、エネルギー産生に寄与しないばかりか、マクロファージの過度の賦活によって、好ましくない免疫反応を引き起こすことになる¹⁾。

マイクロエマルジョンとして、ミセル可溶化系（大豆油によって膨潤した界面活性剤ミセル）は界面化学的安定性が熱力学的に保証される点では好ましいが、これを実現するためには大量の水溶性界面活性剤が必要であり、上述のような安全性の要求を満たさない。ミセル可溶化系によらないマイクロエマルジョン、すなわち微量の界面活性剤により機械的微細化によって作られたマイクロエマルジョンは大きな界面エネルギーを内蔵するため、その界面化学的安定性の保証はかなり困難である。レシチンによって代表されるリン脂質を乳化剤とし、マントンガウリン型あるいはマイクロフルイダイザー型のような高圧噴射乳化機によって微細化したマイクロエマルジョンが、乳化状態の安定性と薬学的安全性の両方の要求を満足するエネルギー補給用の静脈注射剤として広く実用に供されている。生理活性を持たないリン脂質は生体適合性(biocompatibility)、生分解性(biodegradability)を有する優れた乳化剤であるが、リゾレシチンや PAF (platelet activating factor：血小板凝集因子) (図-1)、またエンドトキシン (図-2) のような強い生理活性を持つ脂質が混在すると静注用マイクロエマルジョンの乳化剤としては不適当となる。

図-1 リン脂質の分子構造

図-2 エンドトキシンの一例

レシチンの分子分散濃度は極めて低く (10^{-9}M のオーダー)、ミセルを形成する可能性はほとんどないので、細胞傷害性が極めて低い。レシチンを乳化剤とするマイクロエマルジョンは優れた薬物担体として脂溶性薬物の DDS として利用されつつある^{2)~5)}。

レシチンによる乳化系はレシチンによるリポソームと共存することが明らかにされた⁶⁾。現在、実用に供されている静注用マイクロエマルジョンでは油水面単分子膜形成必要量に比して大過剰のレシチンが処方されているので、系中にリポソームが共存する可能性は大きい。リポソームは

大豆油相

水相

油水界面の単分子膜（油滴表面のレシチンの飽和吸着数）

水相

図-3 レシチン膜の構造

図-3に示すような脂質2重膜（ラメラ）によって包まれた内水相を有する小胞体である。レシチン単分子膜（図-3）によって包まれた大豆油滴表面はリボソーム表面と極めて類似した構造を持っていると考えて良い。

リン脂質膜表面を蛋白、糖蛋白、糖脂質で被覆することによる生物活性化の研究はリボソームを素材として非常な進歩を遂げた⁷⁾。リボソームとマイクロエマルジョンの共存の事実を考えるとリボソーム研究で得られたその成果はレシチン—大豆油乳化系においても再現される可能性が大きい。

これらのマイクロエマルジョン粒子は静注後マクロファージ(Mφ)に捕捉され、病変部位に集まる性質を有するので、効果的な薬物送達を実現する事が出来る。ここに、化粧品製造において培われた界面化学的技術が最大限に発揮され得るので

ある。マイクロエマルジョン粒子のMφによる捕捉は必然的に免疫系細胞全体の賦活を招来する。免疫系の過度の賦活は好ましいものではないが、一方、生体の自然防御機構を発動させる可能性がある。その利点を最大限に引きだそうとする試みが、主としてリボソームを素材として展開されてきた。リボソームとマイクロエマルジョンの共存の事実を考えると、リボソーム研究で得られた成果は、そのままマイクロエマルジョンに適用され得ると考えられる。

多くの細胞種の細胞壁ペプチドグリカンは免疫応答調節作用（immunomodulation）をはじめ多彩な生物活性を持つ。その生物活性発現に必要な最小構造単位がMDP（N-acetylmuramyl L-alanyl D-isoglutamine）であることがLedlerら⁸⁾と小谷ら⁹⁾によって、それぞれ独立に報告された。

MDP (図-4) は immunomodulator としての活性は高いが、大きな水溶性のため静注すると投与後速やかに血中から消失し薬効を発揮できな

い。

Brodot, Fidler ら¹⁰⁾ は distearoyl phosphatidyl choline (DSPC), dimyristoyl

MDP (muramyl dipeptide: N-acetyl muramyl L-alanyl D-isoglutamine)

図-4 MDP

図-5 MDPGDP (MDP-glyceryl dipalmitate)

図-6 MTPPE (MDP L-alanyl dipalmitoyl phosphatidyl ethanolamine)

(1) 4-O(6-O-eicosanoly-β-D-nannopyranosyl)-D-nannopyranose

(2) 4-O(3-O-eicosanoyl-β-D-mannopyranosyl)-D-mannopyranose

(3) 6-O-eicosanoyl-4-O-β-D-mannopyranosyl-D-mannopyranose

(4) 2-O-eicosanoyl-4-O-β-D-mannopyranosyl-D-mannopyranose

図-7 mannobiose mono-arachidoyl esters

phosphatidyl choline(DMPC)よりなるリポソーム膜にMDP-glycerol dipalmitate(MDPGDP)(図-5)を組み込ませた場合のマウス静注後の体内分布を検討した。4時間後、このリポソームの50%以上が肝に分布し、24時間後更に増加する傾向を示したのに対して、腎、脾、血中への分布は

少なかった。肺では4時間後13%に達するが、24時間後には殆ど消失していた。彼らはこのマウスから Kuppfer Mφ を取り出し抗腫瘍活性を測定し、対照無処置 Mφ, MDP 単独投与群の Mφ, のいずれに比しても明らかに高い活性を示したことを報告している。この MDPGDP 含有リポソ

図-8 脂質膜表面の糖による修飾

ームは H59 移植肝癌マウスでも強い in vivo 抗腫瘍効果を示した。これは肝 Kupffer Mφ が活性化されたためであるといえる。此の実験ではマウスに H59 を接種後3日後にリポソームの静注が行われたが、H59 接種量が 5×10^5 /mouse 以上になると上記の効果は見られなくなってしまう。しかし実験順序を変えて腫瘍接種3日前にこのリポソームを静注しておくで接種量が 5×10^5 /mouse でも抗腫瘍効果が見られた。これは癌の原発巣が肝以外にあるとき肝転移を予防することが出来ることを示唆している。

Talmadge ら¹¹⁾ は muramyl tripeptide dipalmitoyl phosphatidyl ethanolamine (MT-PPE) (図-6) 含有リポソームについて、UV 照射による皮膚癌マウスで癌細胞の増殖抑制と延命効果を見ている。このマウス評価系では免疫能が著しく低下しているが、そのような悪条件においても MTPPE リポソームは免疫能を復活させ、増殖抑制と延命がみられた。

Mφ による脂質粒子の取り込みは粒子径に大きく影響される。粒子径が 100nm 以下になると取り込みが急速に低下する。粒子径の如何に関わらず Mφ への取り込みを確実にするために、Mφ 表面に存在する mannose receptor pathway を活用するのは効果的である。われわれは脂質膜に mannobiose の脂肪酸誘導体 (図-7, 図-8) を組み込ませることによって確実に Mφ に取り込ませることが出来ることを見いだした¹²⁾。

5. おわりに

エマルション、とくにレシチンによって乳化されたマイクロエマルションの DDS への応用はまだ始まったばかりである。リポソーム研究によって示されている成果は殆どすべてマイクロエマルションにも適用できるものである。その医薬品への応用の利益は量りがたい。ここに化粧品製造で培われたマイクロエマルション技術が最大限に活用されることが期待される。

引用文献

- 1) R.L. Juliano, Advanced Drug Delivery Reviews, **2**, 31 (1988)
- 2) 水島, 癌と化学療法, **15**, 1077 (1988)
- 3) Y. Mizushima, J. Pharm. Pharmacol., **38**, 132 (1985)
- 4) Y. Mizushima, Drugs Exptl. Clin. Res., **XI** (9) 595 (1985)
- 5) 半田, 表面, **30**, (4) 325 (1991). PHARM TECH JAPAN, **7**, (5) 592 (1991)
- 6) T. Handa et al., Biochemistry, **29**, 2884 (1990)
- 7) 広田, Pharma Medica, **7**, (7) 85 (1989)
- 8) F. Ellouz et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., **59**, 1317 (1974)
- 9) S. Kotani et al., Biken J., **18**, 105 (1975)
- 10) T. Brodot et al., Cancer immunol. immunother., **28**, 54 (1989)
- 11) J.E. Talmadge et al., Cancer Res., **46**, 1160 (1986)
- 12) 富川他, 日本薬学会108年会要旨集 (1992年7月8日受理)