



Title	多価アルコール高級脂肪酸エステルの製剤への利用
Author(s)	具永, 順
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32959
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	眞 永 順
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	第 5 0 6 8 号
学位授与の日付	昭 和 55 年 9 月 13 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	多価アルコール高級脂肪酸エステル製の剤への利用
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 鎌 田 皎 (副査) 教 授 近 藤 雅 臣 教 授 岩 田 平 太 郎 教 授 青 沼 繁

論 文 内 容 の 要 旨

序 論

固形経口投与製剤において添加剤は配合医薬品の安定性に関与する^{1,2)}と共に Bioavailability に影響する製剤の崩壊や医薬品の溶出に変動をもたらす³⁻⁸⁾ため、製剤設計上の重要点である。

一般に医薬品は速効性を期待される場合が多く、製剤の崩壊や溶出を促進する手段が求められ、この点で通常の乳糖、デンプン、セルローズ等の水溶性、親水性の添加剤が適している⁹⁾。しかしある種の医薬品製剤に Enteric Coating¹⁰⁾ 等の崩壊、溶出を抑制する手段がとられるのは胃液の酸で分解することや胃刺激などの副作用を持つ医薬品に対する止むえない手段というだけでなく、復効性や持続性、徐放性を期待するためである。しかし Coating の効果は必ずしも確実とはいえず、最近剤形上において、種々なデリバリーシステムの開発が検討されている¹¹⁻¹⁴⁾。

Enteric Coating やその他の Coating に代わる手段として、油性物質の使用は持効性、徐放性を期待することが可能であり、同時に安定性、胃液中の分解、刺激の防止等にも寄与する面を持っているため、その製剤的応用を検討した。

本研究では安全性の高い食品添加物であるモノステアリン酸グリセライド等¹⁵⁾を用いて、融解法および沈着法により調製した製剤について溶出試験および投与試験により比較検討し、油性添加剤の使用が腸溶性、ないしは持効性製剤として利用できる可能性を確認した。

モデル薬物として融解法を用いる際はナリジクス酸(以下NA)を、沈着法を用いる場合はNA およびアスピリン(以下ASA)を用いた。

本 論

第1章 油性添加剤

固形経口投与製剤の添加剤として用いる油性物質は次のような条件が必要となる。

1. 適当な硬度を保つ固体に、任意に成型できるよう比較的高い融点を保持するもの。
2. 生体の中で毒性を示さず、消化可能で生理活性を持たないもの。
3. 配合医薬品と相互作用を持たないもの。

このほか製剤原料であるため経済面も考慮する必要がある。

固形の油性物質として paraffin, polyethylene のような石油系の炭化水素があるが、これらは体内で消化されないため配合医薬品の放出が期待出来ず、動植物系脂質中で固形経口投与製剤に適する物質は特定の生理活性を持たない食用に適した固形の油脂やそれに関連する物質になる。

しかし天然油脂¹⁶⁾は原料の種類や抽出、搾油の方法等によってグリセライド以外の多くの不純物が残留しておりまた水素添加等の加工精製工程において炭化水素等の副成物の発生や触媒等の除去処理に伴う問題がありそのまま製剤原料として使うには適当でない。

油脂は消化管内においてまずモノグリセライドに分解後吸収される¹⁷⁾ので一部加水分解したジ、またはモノグリセライドを用いた方が製剤よりの医薬品放出等の面で確実であるとみられる。

そこで食品添加物¹⁵⁾として広く使用され、毒性等に関して充分検討されており、製剤原料として使用する程度の量では人体に何等の障害を与えないステアリン酸ジ、モノグリセライドおよびこれと同じ多価アルコール高級脂肪酸エステルで水との親和性のやや高いソルビタンステアリン酸エステルを本研究の対象として選んだ。

通常入手されるステアリン酸グリセライドおよびソルビタンステアリン酸はその製造¹⁸⁾時の原料反応方法からその品質に好ましくない不飽和脂肪酸、遊離グリセリンおよびその重合物を含み、同時にモノ、ジ、トリエステルを選択的に反応させることは難しい。

そこで固形製剤の添加剤に用いる際に不適当な成分を除去する方法として溶媒による精製分離法を考案した¹⁹⁾。

この方法は飽和脂肪酸エステルが溶媒に溶解後ある温度まで下げて析出する際、未反応グリセリン、ソルビタン等の polyol は溶媒中に溶解したままであることを利用する方法で、この場合オレイン酸等の不飽和脂肪酸やそのエステルはより低温まで母液中に溶存する。

また溶媒を選べば一定温度での溶解度が異なりトリ→ジ→モノ順に析出するため、比較的ジあるいはモノの含量の高いものを得ることが可能になる。

上記の目的に適する溶媒として予備試験の結果メタノールを用い Fig. 1 に示すように適当な間隔で設定した温度での各々の析出成分は油脂分析値および Lpcc²⁰⁾ および GLC²¹⁾ による組成の確認分析の結果 Table 1 に示すような成分の組成を持つことが確認された。

これらの精製物は65°以上の白色固体で容易に粉碎可能で製剤原料として取り扱いやすい。

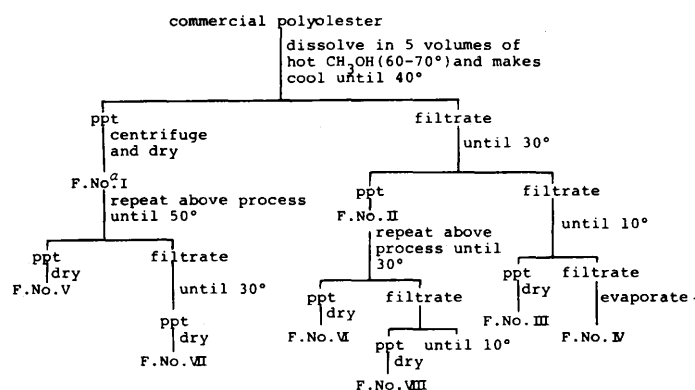


Fig. 1. Refining process for polyolesters
a, Fraction number.

Table I. Main and Sub substances of
each Fraction in Fig. 1

Glycerine Stearate			
	F.No. ^a	Main	Sub
TGS	V	Tri, 90 %	Di
DGS	VI + VII	Di, 85 %	Tri & Mono, 7 %
MGS	III + VIII	Mono, 70 %	Di, 25 %
	IV	Mono	free Glycerine, Oleate
Sorbitan Stearate			
	F.No. ^a	Main	Sub
TSS	V	Tri, 65 %	Di, 35 %
DSS	VI + VII	Di, 80 %	Tri & Mono, 10 %
MSS	III + VIII	Mono, 80 %	Di, 20 %
	IV	Mono	free Sorbitan, Oleate

a, Fraction number in Fig. 1

第2章 融解法を利用した固形経口投与製剤への応用

(1) 製剤の調整

前章で得られたものから70%以上がモノグリセライドである10°析出物(以下MGS)、ステアリン酸ソルビタンの中からは30°析出物(以下MSS)およびトリステアリン酸ソルビタンの50°析出物(以下TSS)を研究の対象とした。

一般に製剤工程はいくつかの単位操作²²⁾を経て完成されるが、油性添加剤は加温融解し、型に流し放置冷却するだけで任意の形状、大きさの製剤を得ることが可能であり、操作が単純で、複雑な装置を必要としない利点を有している。

経口投与剤はあまり大きくなると服用が困難になるため小形のものに出来る程好ましいことになる。主薬と添加剤を合わせて1 g程度が限界とみられ、主薬の用量が1回100 mg程度までは主薬に対し数倍の添加剤を用いることが可能であるが、1回500 mgを越えると添加剤量が制限され、その結果成形性が劣化することも考えなければならない。油性添加剤に多量的主薬を分散させた場合成形性の低下が生じやすく、本研究でモデル薬物として用いたNAは30%を越えると急激に均一な分散が不可

能となり同時に冷却後ぜい弱となる結果を得た。そこで NA 25%, 添加剤を75%とし, 加温融解した添加剤に NA を加え均一分散させ型に流し冷却後大型の剤形, ペレットを調整し, ヒトおよびウサギに投与したが, ヒトでは尿中にほとんど NA が検出されなかったためヒトへの適用にはより消化吸収されやすい形態, すなわち大形の剤形1個の代わりに小形の粒を多数与える方法を取り, 二種の大きさの Grain(Grain-L, S) を調製した。

次にウサギに対する Pellet 投与試験およびヒトへの Grain 投与試験の結果, 製剤の硬度が消化管における吸収に大きく影響し, MGS を用いると NA の吸収が認められたが硬度の高い MSS, TSS ではわずかな吸収しか認められなかった事実から実験の目的のため類似油性物質で液状のオレイン酸誘導体であるソルビタンモノオレエート (以下 MOS) を添加し硬度を引き下げた。

Pellet の MOS 添加量と針入度の関係については MOS, TSS では MOS を20%加えても硬さの著しい低下を示さなかったが, MGS は MOS 15%以上添加により, 急速な軟化が認められた。

これらの点を総合しウサギおよびヒトに投与する際に用いる添加剤として MGS を選び, その15%を MOS に置を変えたものを試験の対象とした。

またモデル薬物として, これまでの研究により, 内服で吸収されやすく, 尿, 胆汁への移行も良好で, 吸収, 排泄した NA は UV 法で測定可能であるナリジクス酸を用いた。

なお比較には市販のウイントマイロン錠 (第一製薬 KK) とナイスレートカプセル (東洋醸造 KK) を用いた。

(2) 溶出試験

USPNF 第一法の回転バスケット法²³⁾および崩壊より溶解が問題となる製剤では医薬品の溶出は強制崩壊を起こさせる方法として BP および USP NF 第二法として採用されている崩壊試験器²⁴⁾を用いる方法を利用して溶出試験を行なった。

実験の際, pH が異なる試験液を用い, また油性物質の消化に関与するとみられる Lipase および胆汁酸塩の存在を考慮し, これらを加えた試験液を用いた。

まず NA を含まない Pellet について崩壊試験器を用い, その外観変化を観察したところ, pH 1.2 ではほとんど変化なく, 試験8時間後, 室温で放置して置くと表面に多少の亀裂を認めるのみであったが, pH 7.5では MOS の添加量の増加と共に大きさおよび重量減少が起こり15%以上添加で減少が著しく, Table II に示すように15% MOS 添加で4時間後重量の14%減少を認めた。

Table II. Sizes of Pellet^a changed and NA % dissolved from Pellet using apparatus for Dissolution test after 8 hrs. (upper side), weight % remained, sizes of Pellet changed and NA % dissolved using apparatus for Disintegration test after 4 hrs. (lower side)

Parameter	using apparatus for Dissolution test			
	S.D. ^b	L.D. ^c	Depth	NA % dissolved
pH 1.2	+0.4%	+5.6%	+3.8%	0.3%
pH 7.5	-1.6	-	+0.9	25.3
Parameter	using apparatus for Disintegration test			
	S.D. ^b	L.D. ^c	Depth	Weight % ^d NA % remained dissolved
pH 1.2	-0.1%	-0.7%	-2.3%	96.2% 4.0%
pH 7.5	-1.7	-3.3	-7.8	85.8 15.2
pH 7.5 +Tauro. ^e	-0.7	-4.0	-17.7	74.4 28.5

a, Pellet containing 25 % of NA with MGS (mixing 15% MOS) as excipient; b, short diameter; c, long diameter; d, the mean observation on 4 Pellets; e, 0.5 % Sodium Tauroglycocholate.

また試験液に Lipase を添加してもほとんど影響がないが Sodium Tauroglycocholate はかなり分散、懸濁を進行させ 15% MOS 添加で 4 時間後の重量減少は無添加時の約 2 倍に近い。

Fig. 2 に MOS 15% 添加の Pellet の pH 7.5 の試験液中の経時的表面変化に拡大して観察したものを示す。1 時間後から表面に変化を生じ、3 時間以後では凹凸が顕著となり 8 時間後は図の a, b のように亀裂を認め、吸水、軟化が進行していることがみられ、時間の経過に伴いはく離が促進すると共に含有医薬品の溶出を容易にさせられると思われる。

これは Fig. 3 に示すように pH 1.2(c) では変化がなく pH 7.5 では時間経過と共に顕著になることは NA 含有製剤の場合も同様である。

NA 含有 Pellet および Grain について崩壊試験器を用いて経時的な溶出量を測定した。

pH 1.2 では 4 % 程度の溶出であったが、pH 7.5 の試験液では Fig. 4 に示すように比表面積の大きい製剤ほど NA 溶出量は増え初期の 1, 2 時間では遅く、時間の経過に伴い徐々に増加し、また懸濁粒子に含まれる NA も増えている。なお Sodium Tauroglycocholate 添加では無添加時の約 2 倍になっている。

これらのことから油性物質を添加剤とした製剤は胃の酸生液中で軟化、はく離が少なく、含有医薬品の放出が抑制されるが腸管中でぜん動運動と胆汁の影響を受け含有医薬品の放出、溶解が生じその結果吸収が起こるとみられる。

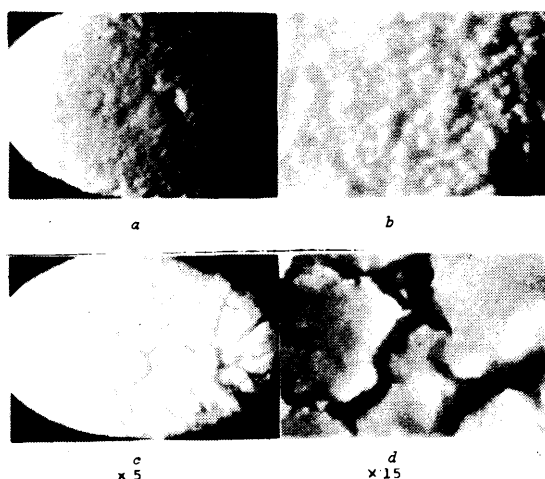


Fig. 2. Semblances of Pellet without NA in pH 7.5 buffer solution after 8
a, b, immediately after testing; c, d, after dry.

(3) 投与試験

ウサギは前田等²⁵⁾の方法を準用し胃洗浄を行ない予備試験の結果 NA 500 mg を投与した。

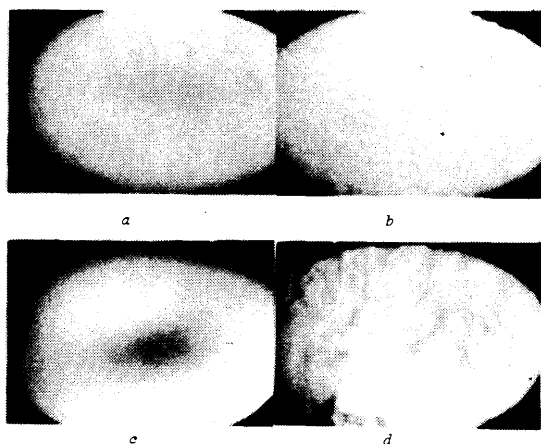


Fig. 3. Semblances of Pellet containing 25 % NA in pH 1.2(c) and pH 7.5(a,b,d,) buffer solution a, after 1 hr; b, after 4 hr; c,d, after 8 hr.

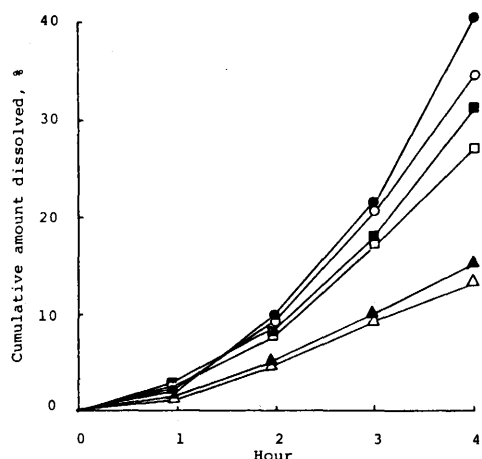


Fig. 4. Dissolution behaviors of NA in three different dosage forms (O, Grain-S; □, Grain-L; △, Pellet) using apparatus for Disintegration test in pH 7.5 buffer solution O, □, △, NA dissolved in dissolution medium; ●, ■, ▲, NA released from each dosage forms (NA dissolved and NA in particle dispersed from each dosage forms).

Table III. Excretion of Nalidixic Acid(NA) in Stomach emptying controlled Rabbits after a Single Oral 500 mg Dose of NA in four different dosage forms

Dosage form	Form determined	Time interval after medication, hrs.							
		0-24		24-48		48-72		0-72	
		mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
Grain-L	Extractable	144.5	64.3 ^a	63.1	27.4	17.8	10.0	225.4	73.0
	Conjugated	161.1	89.9	9.8	3.9	2.2	2.8	173.1	90.1
	Total	305.6	31.5	72.8	25.0	20.0	9.9	398.4	38.0(79.7) ^b
Grain-S	Extractable	105.5	89.4	122.5	80.5	28.7	25.0	256.8	116.2
	Conjugated	128.5	158.4	40.3	45.7	4.7	4.3	173.6	145.5
	Total	234.0	140.8	162.8	115.8	33.6	28.4	430.4	38.6(86.1)
Capsule	Extractable	162.5	79.9	55.1	19.3	2.2	2.3	219.7	72.6
	Conjugated	227.8	57.5	11.9	7.5	0.4	0.3	240.1	58.4
	Total	390.2	118.9	67.0	18.7	2.6	2.3	459.8	112.2(92.0)
Tablet	Extractable	88.3	9.4	23.0	3.7	1.6		112.9	12.9
	Conjugated	302.7	29.1	25.7	16.1	0.25		328.7	20.6
	Total	391.0	20.9	48.7	19.7	1.85		441.5	19.3(88.3)

a, The mean observation Standard Deviation on 4 Rabbits, except Grain-S (5 Rabbits), respectively.

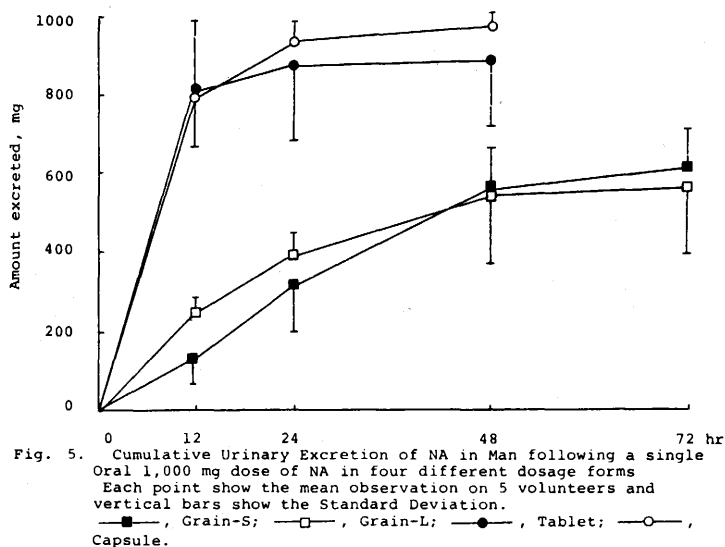
b, Numbers in parentheses are percents of recoveries.

Table IIIにヒトへの投与時と同様の4剤形を投与し示す尿中排せつ量において Capsule, Tablet, Grain-S, Lの順に減少したがその差はそれ程大きいものではない。ただ Grainでは24-48時間および48-72時間の排せつが明らかに Capsule, Tablet に比較して大きいことが認められ、持続的な吸収を示すことが示唆されている。

ヒトには NA 1000mg 含有 Grain を投与し市販製剤と一緒に比較検討した。

Fig. 5 に Cross Over 法により 4 剤形を全部服用した被験者 5 人の平均尿中排せつ量を示した。

Capsule, Tablet では排せつが早く、大部分が最初の 8 または 12 時間までに認められており、48 時間以後の排せつは認められなかったのに対し、Grain-S, Lとも12時間までの排せつが抑えられていることと24-48時間にかなりの排せつを認め、48-72時間の排せつを認めた例も多く、明らかに持続的な吸収に基づくものと考えられる。



第3章 沈着法を利用した固形製剤の経口投与への応用

(1) 製剤の調製

前章の融解法を利用した剤形では、ある程度持続性または腸溶製剤への適用の可能性が認められたが、小形化しても利用率が低く、個体間のバラシキが大きいため、実際の製剤に応用するにはかなり制約のあることが知られた。

ここで利用率の向上とともに医薬品の腸溶性および持続性を確保するために医薬品の溶出に対し影響の大きい医薬品粉末の表面のみを油性物質でおおう方法を検討した²⁶⁾。

この油性皮膜を酸性には強いが中性および微アルカリ性で軟化分散されやすくなれば医薬品の溶出の調節が可能となり腸溶性を期待できる製剤を得る事が出来る。

添加剤とした油性物質は第一章で精製した MGS 10—30° を用いた。

NA は低温でエタノールにはほとんど溶解しないため MGS のエタノール溶液が冷却により濁り始める35° 付近で NA 粉末を加えれば NA の表面に MGS を沈着させることが出来る。(以下 D—NA)

しかし室温でエタノールにかなり溶解する ASA の場合は出来るだけ溶解を避けるため—2° 以下の冷エタノールに分散させ、これに予製して置いた35° の MGS—エタノール溶液を加える方法を取った。ASA と MGS の量比により MGS の沈着量が5—30%の範囲のものが調製出来た。(D—ASA)

Fig. 6 は市販 ASA の48mesh ふり残留物に MGS の沈着量を変えた D—ASA 粒子の光学顕微鏡写真である。沈着により透明な部分が²⁷⁾々少なくなり沈着量の増加に伴い不透明部分が増大している。

(2) 投与試験

前章と同様胃洗浄を行なったウサキに NA 500 mg 含有 D—NA を投与し前章の Grain および市販製剤投与時と比較検討した。

Fig. 7 に示すように高い血中濃度 に到達し急に減少する例や高いピークを示さず上昇した後徐々に



× 100 × 100 × 100
Aspirin D-As(10 % MGS) D-As(20 % MGS)

Fig. 6. Photomicrographs of Aspirin(left) and D-As(48 mesh) deposited with 10 % (center) and 20 % MGS(right)

減少する例など吸収パターンの変動が観察された。

しかし平均的にみると6—12時間での血中濃度の変動はなかった。同時に行なった72時間までのN A 尿中排せつ量の累積量でも血中濃度測定の結果で高いピークに達し急に減少した例は比較的排せつが早かったが、尿中排せつ量の結果からも回収量の多い例や少ない例がみられ血中濃度および尿中排せつのパターンにおいてある程度の相関がみられた。

ヒトへの投与結果においては総回収量は Grain に比べ多く、また Grain に比べ Bioavailability の改善がみられたが遊離体の比率は Grain とほぼ同程度であった。

しかし48時間以後の排せつは認められず8時間までに吸収は終わっているとみられた。さらにウサギの血中濃度のパターンをみても6時間までの変動が大きい事が認められた事実はNA 粉末表面へのMGS 沈着が完全沈着まではとどかず、沈着のむらは避けられないことが原因とみられた。

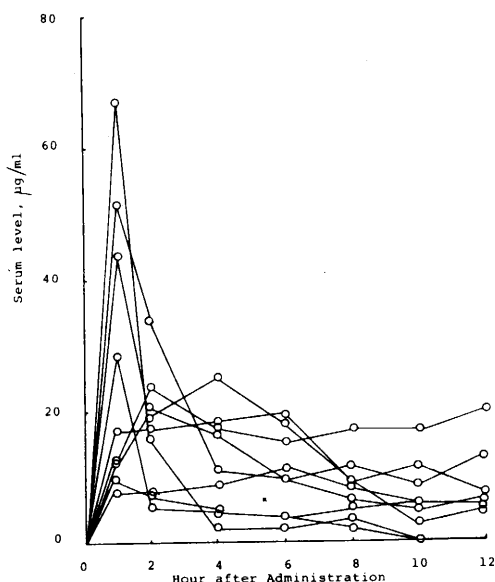


Fig. 7. Active NA in Serum after a single Oral 500 mg Dose of NA in D-NA to GI controlled Rabbits(n=9)

ここでD-NAの消化管内での初期の吸収に影響すると思われる溶出速度を検討した。

異なったpH条件下で行なった溶出試験の結果pH 1.2ではD-NAの溶出は大きく抑制され120分までわずか4%である。pH 7.5ではNAおよびD-NAともpH 1.2より溶出量は増え、D-NAで増加が大きい。

Polysorbate 80を加え、ぬれを促進させた場合、NA、D-NA共溶出が促進された。

そこで消化管に存在する界面活性物質の胆汁酸の一種であるSodium Tauroglycocholateを加えると、NAの溶出は著しく促進され、NAは30分でほぼ完全に溶出する。これに対しD-NAはFig. 8に示すように30分まであまり著しくないがその後急激に溶出が増し120分で60%、240分で90%以上となった。

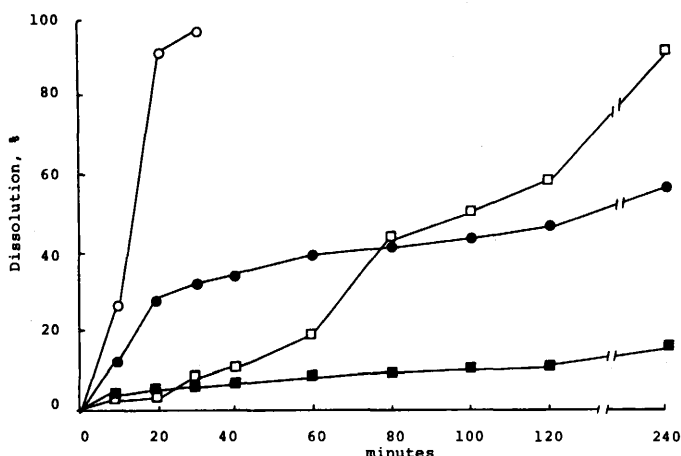


Fig. 8. Effect of Sodium Tauroglycocholate(0.1%) on the dissolution of NA and D-NA in pH 7.5 buffer solution
—●—, control; —○—, NA(+ Sodium Tauroglycocholate);
—■—, D-NA(with 15% MGS); —□—, D-NA(+ Sodium Tauroglycocholate).

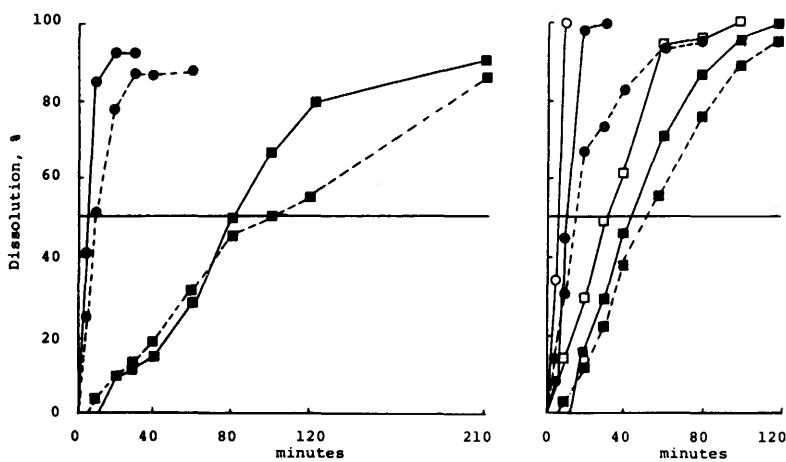


Fig. 9. Effect of MGS on the dissolution of Aspirin from D-As(150 mesh) with 25% in pH 1.2(left) and pH 7.5 buffer solution(right)
---●---, control; —●—, As(+ 0.05% Polysorbate 80); —○—, As(+ 0.1% Sodium Tauroglycocholate); ---■---, D-As; —■—, D-As(+ 0.05% Polysorbate 80); —□—, D-As(+ 0.1% Sodium Tauroglycocholate).

なお Lipase の影響は Polysorbate 80 とほぼ同様にとどまった。

NA では MGS の沈着量を 15% としたが MGS の沈着量を変動させた場合および医薬品の粒子の大きさの関係を ASA を対象として検討した。

Fig. 9 は D-NA と同様 150 mesh ふるい残留 D-ASA (MGS 25%) を用いて行った溶出試験の結果である。pH 1.2, pH 7.5 共に D-NA に比べ溶出が早い、沈着による溶出抑制は pH 7.5 より pH 1.2 で大きい。

T_{50%} で比較すると ASA の 10 分に対し D-ASA で 100 分と MGS の沈着による影響が大きい。

以上の結果より実際のヒトではぜん動運動による影響を考えねばならないが、胃において溶出が抑制され中性で胆汁酸塩を伴うと溶出されやすくなることから MGS を沈着させればかなり腸溶剤の性格を持たすことが可能と推察される。また MGS の沈着量は 10% 程度でも充分効果を持つと考えられ NA に比較して ASA のように溶解されやすい医薬品においても MGS を用いて胃での溶出を制限できるものとみられる。

結 論

市販の多価アルコールステアリン酸エステルを比較的容易で工業的に適用可能な方法である定温分離法を用い市販品に含有されて、臭い、味などで問題を残している遊離脂肪酸、遊離多価アルコールおよび不飽和脂肪酸を除去し、かなり類似した成分、ジあるいはモノの含量が比較的一定し、臭い、味なども改善され、品質的に安定した多価アルコールステアリン酸エステルが得られた。

この多価アルコールステアリン酸エステルを固形経口投与剤の添加剤としての利用の可能性を検討し、融解法により Pellet, Grain を調製した。この製剤は親水性の添加剤を用いた製剤と異なり溶出試験において製剤の上下の移動により表面の吸水、膨潤、軟化が進み、表面よりのはく離懸濁を促進する崩壊試験器を用いた時、pH 1.2 で溶出はほとんどないが pH 7.5 で時間を掛ければ含有医薬品のかなりの溶出を認めた。この pH 1.2 と pH 7.5 での差は消化管内で胃液、腸液による差に相当すると思われる。特に Sodium Tauroglycocholate を試験液に加えると溶出量の著しい増大をみせた事実は腸液に分泌される胆汁が油性添加剤を用いた医薬品の吸収に大きな影響を持つことを示唆している。

またウサギおよびヒトへの投与試験でヒトではほとんど吸収を認められなかった Pellet の代わりに Grain を投与した場合吸収が認められ、より小形化した場合総排せつ量が増加した。

市販製剤に比べ 12 時間までの排せつは抑えられているが 48—72 時間においても排せつを認めたことを認めたことから明らかに油性物質の使用が吸収を遅らせたことを認めた。

しかし今回の実験では利用率が低くまた個体間のバラツキが大きく、実際の製剤に応用するには制約のあることが知られた。

製剤の大きさの小粒化を進めれば利用率の向上は期待出来るが、これは剤形として粉末を与えることに近づくこの場合多量の油性賦形剤を必要とする融解法を利用するより医薬品粉末の表面のみを油性物質で変える方法として、沈着量を考案し、5—30% の範囲のものを調製した。

この製剤はウサギおよびヒトへの投与試験においては通常の粉末を充てんした Capsule に近い吸収、

排せつ状態となったが、ある程度の持続性を有することを認めた。これは溶出試験において表面に沈着させた MGS が酸性試験液でかなり抑制され、中性液で軟化、分散され易く通常の腸溶剤皮と類似した役割を果たすためと思われる。

また疎水性物質で表面性質を変えた場合、溶出試験液の pH および試験液に添加する胆汁酸の存在の影響が大きいことを認めた。

引用文献

- 1) 仲井由宣, 花野学, 製剤学, p.153 (1977)。南山堂。
- 2) 野上寿, 津田恭介, 医薬品開発基礎講座X, 製剤工学, p.161—162 (1971), 地人書館。
- 3) J. Yen, *Canad. Pharm. J.*, 97, 25 (1964)。
- 4) E. Marlowe and R. F. Shangraw, *J. Pharm. Sci.*, 56, 498 (1967)。
- 5) G. Levy, J. M. Autowiak, J. A. Procknal, and D. C. White, *J. Pharm. Sci.*, 52, 1047 (1963)
- 6) G. Levy and R. H. Gumtow, *J. Pharm. Sci.*, 52, 1139 (1963)。
- 7) T. W. Underwood and D. E. Cadwallader, *J. Pharm. Sci.*, 61, 239 (1972)。
- 8) P. Finholt, R. H. Pedersen, S. Solvang, and K. Wold, *Medd. Norsk. Farm. Selsk*, 28, 238 (1966)。
- 9) *Remington's Pharmaceutical Science* XV edition, p.1578—1580 (1975)。
- 10) *ibid.*, p.1614 (1975)。
- 11) 中野, 月刊薬事, 15, 983 (1973)。
- 12) 瀬崎, フアルマシア, 11, 196 (1975)。
- 13) 南部, 永井, フアルマシア, 14, 145 (1978)。
- 14) 村西, 薬局, 30, 65 (1979)。
- 15) 第三版, 食品添加物公定書解説書, p. B—247, 248 (1973)。
- 16) 山手重好, 色部 航, 脂肪酸化学, p.13 (1967) 幸書房。
- 17) 今井, 坂上, 新版 脂質の生化学, p.171 (1972) 朝倉書店。
- 18) 日光ケミカルズ編, ハンドブック, 化粧品, 製剤原料, p.1, 377 (1977)。
- 19) 日本薬学会第94年会で発表, 仙台, 1974年4月。
- 20) A. E. Thomas, J. E. Scaroun, H. Ralston, H. Ralston, *J. Amer. Oil Soc.*, 42, 789 (1965)。
- 21) R. Wood, E. L. Bever, F. Synder, *Lipids*, 1, 399 (1966)。
- 22) 野上 寿, 津田恭介, 医薬品開発基礎講座X, 製剤工学, p.1—282 (1971)。
- 23) 第九改正日本薬局方解説書1976, p. B—222 日本公定書協会版。
- 24) *USP XIX*, p.651 (1975)。
- 25) T. Maeda, H. Takenaka, *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 66, 69 (1977)。
- 26) 第22回日本薬学会関東支部大会で発表。

論文の審査結果の要旨

医薬品製剤のなかには胃内での安定性および胃刺激を改善する目的および崩壊・溶出を抑制して効力の改善を目的として Enteric Coating をする場合がある。この場合、多くの製剤では高分子腸溶性膜剤を使用する。本研究では多価アルコール高級脂肪酸エステルを基剤として使用することにより徐放性、腸溶性固形剤を製剤した。この製剤のウサギおよび人における生体内動態を検討し、その実用性に対する評価を行った。本研究は、製剤学および生物薬剤学の領域において、高く評価されるものとする。