

自己乳化型DHA製剤の開発

阪口 博之*, 原口 暢之**, 小田 由里子*, 植田 文教*

Development of Self-emulsifying DHA Formulation

Hiroyuki SAKAGUCHI*, Nobuyuki HARAGUCHI**, Yuriko ODA*, and Fumitaka UEDA*

Abstract

Various physiological functions as essential fatty acids are reported regarding docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA). The two acids are polyunsaturated fatty acid (PUFAs). Absorption of DHA is often influenced by meal consumption. We prepared a self-emulsifying DHA formulation which achieved stable and high absorption ability without depending on bile acid. Absorption evaluation on rats revealed that bioavailability of this self-emulsifying DHA formulation was three times higher than that of general DHA fish oil. The evaluation also proved that the formulation has high absorption ability without being affected by food consumption. In conclusion, this formulation technology improved DHA absorption by oral intake, leading to more convenient DHA ingestion.

1. はじめに

富士フィルムは、「社会の文化・科学・技術・産業の発展、健康増進や環境保持に貢献し、人々の生活の質のさらなる向上に寄与する」を新たな企業理念とし、2006年に機能性化粧品・サプリメントを発売し、「予防」の領域へと新たな一歩を踏み出した。

これらヘルスケア商品には、写真分野で培ったさまざまな技術や知見を応用している。例えば、写真フィルムの主原料は肌と同じコラーゲンであり、また、肌のシミや老化の原因とされる酸化は写真の退色の原因と共通している。このように、当社の持つ、コラーゲンのハンドリング技術や抗酸化技術が、そのままヘルスケア商品に応用できている。そして、機能的に配合した成分や素材を適切かつ効果的にカラダに浸透・吸収させるための高度なナノテクノロジー（FTD技術）を差別化ポイント

として、富士フィルムならではの価値あるヘルスケア商品の技術開発を進めている。

以上の状況を背景に、自己乳化型製剤技術を開発し、「DHA・EPA & アスタキサンチン」を、2012年1月に上市した（Fig. 1）。



Fig. 1 DHA, EPA and Astaxanthin.

本誌投稿論文（受理2012年12月4日）

*富士フィルム（株）R&D統括本部

医薬品・ヘルスケア研究所

〒258-8577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577

*Pharmaceutical & Healthcare Research Laboratories
Research & Development Management Headquarters
FUJIFILM Corporation

Ushijima, Kaisei-machi, Ashigarakami-gun, Kanagawa
258-8577, Japan

**協和キリン富士フィルムバイオロジクス（株）

生産開発センター

〒370-0013 群馬県高崎市萩原町100-1

**Production & Development Center

FUJIFILM KYOWA KIRIN BIOLOGICS Co., Ltd.

Hagiwara-cho, Takasaki-shi, Gunma 370-0013, Japan

2. 「DHA・EPA & アスタキサンチン」の開発

2.1 DHAとは

サプリメントに配合される機能性素材は、ビタミンCやビタミンB群などの水溶性物質や、ビタミンE、DHA、コエンザイムQ10、アスタキサンチンなどの油溶性素材がある。水溶性素材は、錠剤やハードカプセル化されるのに対し、油溶性素材はソフトカプセルとして製剤化されている。

DHA（ドコサヘキサエン酸）（Fig. 2）は、EPA（エイコサペンタエン酸）同様、青魚などに多く含まれるn-3（ ω -3）系多価不飽和脂肪酸（PUFA）の一種であり、哺乳類の網膜、心臓、中枢神経系に多く存在し、必須脂肪酸として血中脂質低下作用、抗血栓作用、などさまざまな生理機能が報告されている¹⁾。

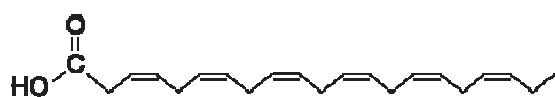


Fig. 2 Docosahexaenoic acid.

また、Table 1のとおり「日本人の食事摂取基準（2010年版）」で、DHA・EPAの摂取目標量（1g以上/日）が設定されたこともあり、DHA・EPAを含めたn-3系多価不飽和脂肪酸は、健康維持成分として、ますます重要視されてきている²⁾。このような背景より、DHAやEPAは、人気の高いサプリメントとして多く流通している。

Table 1 Recommended daily ingestion amount of EPA and DHA for Japanese.

望ましいEPAおよびDHAの摂取量（g/日）

年齢（歳）	男性	女性
	目標量	目標量
18～29	1以上	1以上
30～49	1以上	1以上
50～69	1以上	1以上
70以上	1以上	1以上

2.2 摂食、絶食によるDHA吸収性への影響

ただし、サプリメントは手軽に摂取できる半面、通常、摂取タイミングを指定しないため、そのタイミングによって、有効成分の吸収性が異なる場合がある。一般的なサプリメントに使用されるDHA原料は、他の脂肪酸とともにトリグリセリドの形で存在しており、その吸収は、胆汁によりミセル化、小腸内でリパーゼによる加水分解され、小腸上皮から吸収される。

胆のうを持たないラットにおいても、摂食時には胆汁分泌量が増加することは知られており、胆汁の分泌量により、吸収が大きく異なることが考えられる。

そこで、われわれは、摂取タイミング（絶食・摂食）によるDHAの吸収性の違いを検証するため、ラットを用い、実験を実施した。その結果をFig. 3に示す。この時間-血漿DHA濃度のグラフより、最高血中濃度（C_{max}）、最高血中濃度時間（T_{max}）、血中濃度-時間曲線下面積（AUC；area under the curve）を求めた。

Table 2に示すように、摂食時の吸収は、絶食時のDHAの吸収と比較して、T_{max}は変わらないもののC_{max}は約2.7倍、AUC_{0-24h}は2.5倍と高い値を示した。このことから、摂取タイミングにより、DHAの吸収性が大きく異なることがわかった。

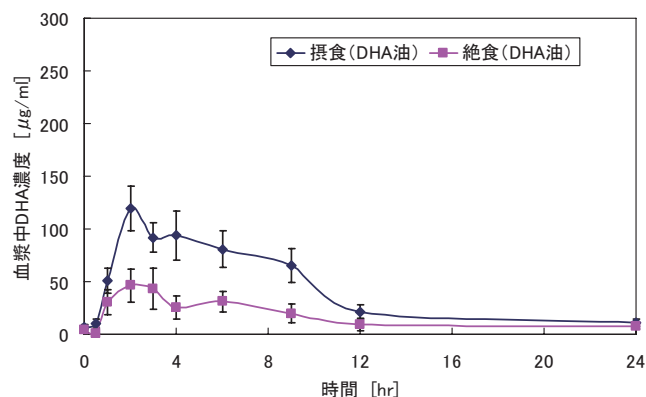


Fig. 3 Plasma concentration profile of DHA.

Table 2 Pharmacokinetic parameters of oral administration of DHA oil to fed rats and fasted rats.

		fed DHA OIL	fasted DHA OIL
C _{max}	μg/ml	119.2±21.2	44.5±15.7
T _{max}	hr	2	2
AUC _{0-24h}	μg·hr/ml	1018.9	405.8*

fed:摂食, fasted:絶食, DHA OIL:一般食用魚油

C_{max}: maximum serum concentration

T_{max}: time to reach the C_{max}, AUC: area under the serum concentration-time curve

Values of C_{max} are the mean ± SEM, n=5

* P<0.1

3. 自己乳化型DHA製剤技術の開発

これまで、われわれは、アスタキサンチンなど吸収性が低い油溶性素材に対し、ナノ乳化物を調製し、吸収性を向上させてきた³⁾。しかし、この技術は1日あたりの配合量が数十mg以下であるアスタキサンチンなどのカロテノイドやコエンザイムQ10などの油溶性素材について、有効な技術ではあるが、一日あたり数百mgを必要とするDHAなどの有効成分については、粒数増加の問題から、技術応用がむずかしい素材であった。

そこで、「高吸収を保ちつつ摂取する粒数を少なく抑えること」を課題とし、摂食時、油溶性物質の吸収に大きく関わっている胆汁酸の影響を低減させ、摂食、絶食関係なく、常に高い吸収性が期待できる自己乳化型

DHA 製剤の開発を行なった。ナノ乳化と自己乳化処方の違いを Fig. 4 に示す。

なお、自己乳化型製剤とは、ホモミキサーなどのせん断力を必要とせず、界面化学的手法により、水と接触することで、自発的に微細なエマルション（粒子）を形成し、結果、比表面積を増大させ、吸収を向上させる製剤のことである。Fig. 5 に一般的な自己乳化型製剤の調製

法と乳化メカニズムを示す⁴⁾。

3.1 自己乳化型 DHA 製剤の吸収評価①

われわれは、まず、今回開発した自己乳化型 DHA 製剤の吸収性を確認するため、一般的にサプリメントで使用されている DHA 油と自己乳化型 DHA 製剤の空腹時のラットにおける吸収比較を行なった。実験結果を

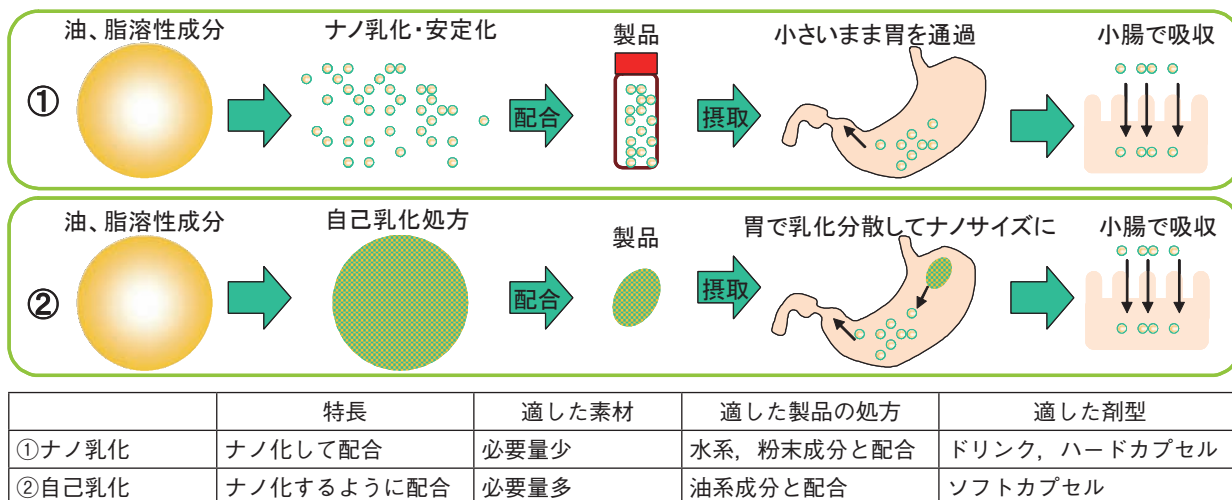


Fig. 4 Difference in DHA absorption between nano-emulsion and self-emulsification formulations.

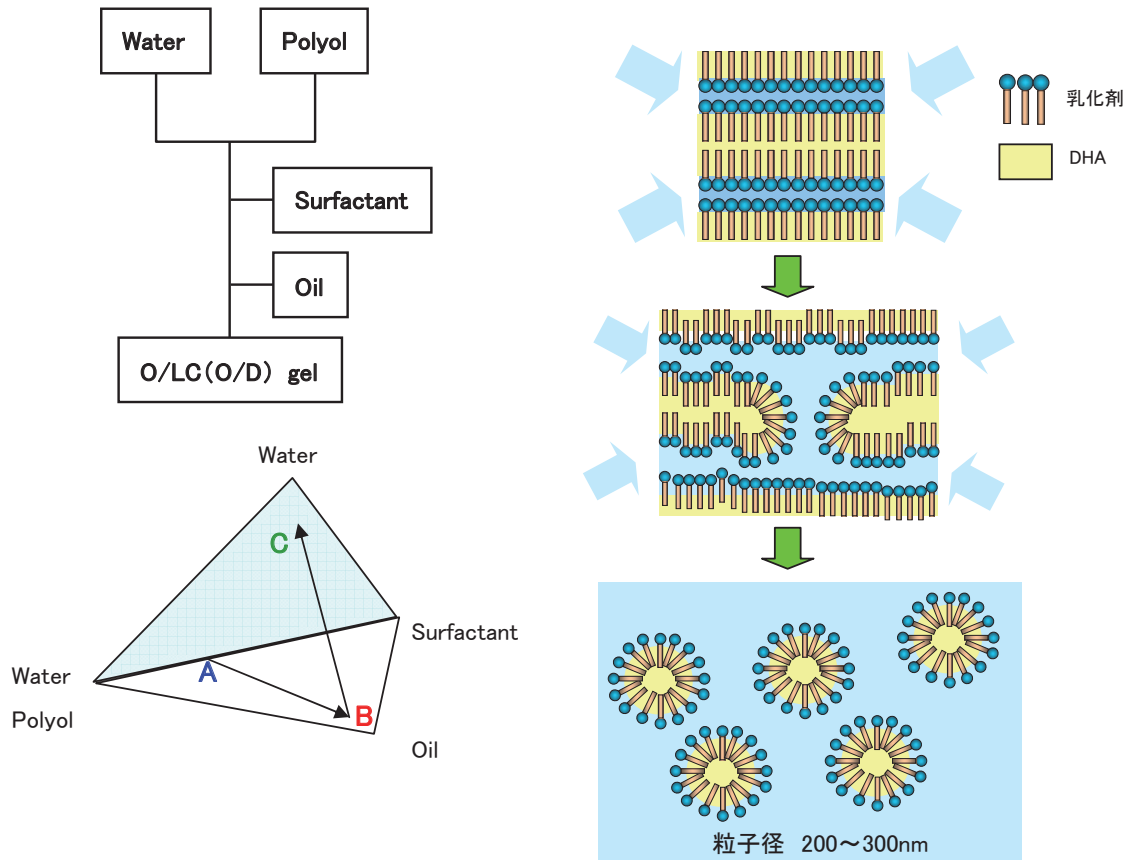


Fig. 5 General self-emulsification preparation and mechanism.

Fig. 6, Table 3に示す。

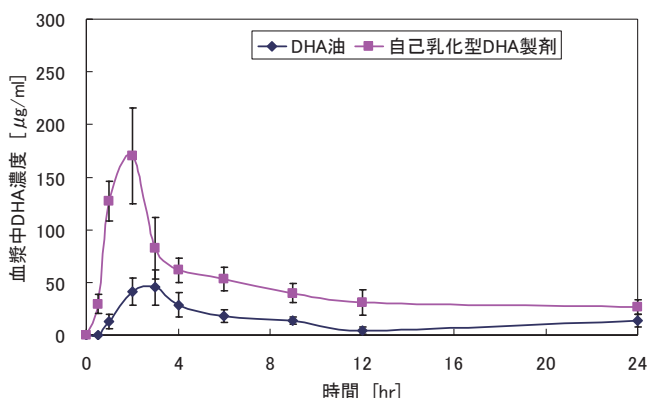


Fig. 6 Plasma concentration profile of DHA.

Table 3 Pharmacokinetic parameters of oral administration of DHA oil and SEDDS-DHA to fasted rats.

		DHA OIL	SEDDS-DHA
C_{max}	µg/ml	45.2 ± 16.8	170.0 ± 45.4
T_{max}	hr	3	2
AUC_{0-24h}	µg·hr/ml	341.3	1100.0**

DHA OIL: 一般食用魚油, SEDDS-DHA: 自己乳化型DHA製剤
 C_{max} : maximum serum concentration, T_{max} : time to reach the C_{max}
AUC: area under the serum concentration-time curve
Values of C_{max} are the mean ± SEM, n=3 ** P<0.05

上記結果より、自己乳化型DHA製剤の血漿中DHA濃度は、投与後2時間で C_{max} に達し、その後、緩やかに減少した。一方、一般的にサプリメントで使用されているDHA油は、投与後3時間で C_{max} に達し、その後緩やかに減少した。また、自己乳化型製剤のAUCは、通常DHA油のAUCと比較して、約3倍であることがわかった。このことから、自己乳化型DHA製剤は、通常DHA油と比較して高い吸収能を持つことがわかった。

3.2 自己乳化型DHA製剤の吸収評価②

最後に、通常DHA油では、吸収の差が大きかった絶食、摂食のDHA吸収性について、自己乳化型DHA製剤を用い、ラットにおける絶食時および摂食時の吸収性を確認した。試験条件および実験結果をFig. 7, Table 4に示す。

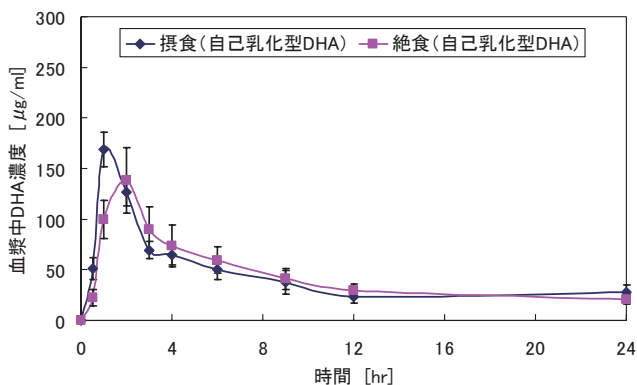


Fig. 7 Plasma concentration profile of DHA.

Table 4 Pharmacokinetic parameters of oral administration of SEDDS-DHA to fed rats and fasted rats.

		fed SEDDS-DHA	fasted SEDDS-DHA
C_{max}	µg/ml	169.1 ± 17.0	138.1 ± 32.2
T_{max}	hr	1	2
AUC_{0-24h}	µg·hr/ml	1028.9	1044.7

fed: 摂食, fasted: 絶食, SEDDS-DHA: 自己乳化型DHA製剤
 C_{max} : maximum serum concentration
 T_{max} : time to reach the C_{max} , AUC: area under the serum concentration-time curve
Values of C_{max} are the mean ± SEM, n=5

上記結果より、絶食時の自己乳化型DHA製剤の血漿中DHA濃度は、実験②と同様、投与後2時間で C_{max} に達し、その後、緩やかに減少した。一方、摂食時に自己乳化型DHA製剤を投与した群については、投与後1時間で C_{max} に達し、その後緩やかに減少した。AUCについては、絶食、摂食の影響はほとんど見られず、自己乳化型DHA製剤は、絶食、摂食に関係なく、高い吸収性を示すことが明らかとなった。

なお、摂食時の C_{max} が絶食時の C_{max} より、1時間早くなったことについては、摂食時の方が、絶食時よりも、胆汁酸分泌量が増加していたため、より早く吸収されたものと考えている。

4. まとめ

今回、サプリメントを摂取する際に飲む水によって、DHAが体内で自然に微細化する「アクアナノサイジングDHA」を開発し、摂食、絶食の影響がほとんどなく、常に安定した高い吸収を持つサプリメントを開発することができた。今後もFTDという特徴のある技術を生かした機能性食品の開発をとおして、人々の生活の質に寄与できるよう努力し、広く社会に貢献していきたい。

参考文献

- 1) 鈴木平光ほか. 水産食品栄養学 - 基礎からヒトへ. 技報堂出版 (2004).
- 2) 日本人の食事摂取基準 (2010年版). 厚生労働省 (2009).
- 3) 鈴木啓一ほか. アスタキサンチンナノ乳化物の開発. 富士フィルム研究報告. No.52, 27-29 (2007).
- 4) Binks, B.P. ed. Modern Aspects of Emulsion Science. Royal Society of Chemistry. Cambridge (1998).

(本報告中にある“アクアナノサイジング”, “FTD”は富士フィルム (株) の登録商標です。)