

学 位 論 文 題 目

p H 非 依 存 性 徐 放 性 製 剤 の 調 製 と そ の 評 価 に 関 す る 研 究

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

薬物の消化管吸収における個体間及び同一個体内変動を小さくし、より安全で有効性の高い薬物療法を確立していくことは極めて重要である。特に難溶性薬物の場合には、胃内pHの変動に伴い消化管吸収も大きく変化することが知られているにもかかわらず、その溶解性を改善し制御した徐放性製剤の開発はなされていない。従って本論文においては、数種の難溶性薬物をモデル化合物に選び、それらのpH非依存性徐放性製剤の調製とその評価について検討した。

I. 難溶性薬物のpH非依存性徐放性顆粒剤の調製とその評価

難溶性薬物を消化管内で解離しない薬物、酸性薬物および塩基性薬物の3つに分類して、それぞれ生物学的半減期が短いニフェジピン、ケトプロフェンおよびジピリダモールを選んだ。製法は、固体分散体調製法の溶媒法に準じて、薬物と高分子を一旦溶かしてから、デンプンを入れるときにはこの中に懸濁させ、溶媒を留去して行った。

ニフェジピンの溶解度は消化管内pH範囲において、殆ど変化は認められなかった。このような薬物の徐放化においては、従来の方法である疎水性高分子のみによる放出の抑制では、原末結晶の溶解速度よりも小さくなるため、このような製剤からの吸収は殆ど期待できなくなる。そこで水溶性高分子であるHPMCと疎水性高分子であるECを用いることによりpH非依存性徐放性顆粒の調製を可能とした。

ケトプロフェンは、酸性薬物であるため、低いpHでの溶解度は上昇と共に溶解度は著しく小さい。そこで酸性領域での溶解性の向上は、pH 5以下で溶解する高分子であるEudragit E100を添加することにより改善された。さらにHPMCとECの比率を適宜変えて添加することによりpH非依存性徐放性顆粒の調製が可能となった。

ジピリダモールは、塩基性薬物であるため、中性領域での溶解度が著しく小さい。そこで、この中性領域での溶解性の向上は、腸溶性高分子であるCMCを添加すること

により改善できた。さらにHPNCと疎水性高分子であるEudragit RS100の比率を適宜変えて添加することによりpH非依存性徐放性製剤の調製が可能となった。

これらpH非依存性徐放性製剤は、ウサギへの経口投与において、pH依存性徐放性製剤の場合に比べて、胃酸度や胃排出速度の変化においても、血中動態の変動の小さくなることが認められた。

またヒトへの経口投与においても、市販の普通製剤に比べて、血中濃度の持続化が認められ、かつ高いバイオアベイラビリティが示された。

II. 種々の機能性を具備したpH非依存性放出制御型錠剤の調製

pH非依存性を保ちながら、種々の放出パターンを示す製剤の開発について検討した。薬物としては、pH 7での溶解度が著しく小さい塩酸ババベリンを用いた。製剤は、薬物とPVP-K 90とクエン酸を微粉末として混合後、直接圧縮し、側面をECで被覆して調製した。この製剤からの放出機構は、マトリックスが浸食し、溶解すると共に薬物が放出されると考えられる。このときクエン酸は製剤の近傍のpHを下げ、PVPは塩酸塩の可溶化と過飽和状態を維持している。ここで放出された薬物量が各pHにおいて拡散層中での溶解度以下の量であれば、pH非依存性を示すことが示唆された。またこの放出量(M_t)は、

$M_t = k_1 t^{-1/2}$ で示されることが明らかになった。ここで k_1 は速度定数、 t は時間を表している。また種々のマトリックスを組み合わせることによって、pH非依存性を保ちながら様々な放出パターンを有する製剤の調製も可能となり、かつこの放出速度は予測可能であることも明かとなった。

他の薬物への適用性については、塩酸塩であれば、薬物の種類に関係なく、マトリックスの成分組成比と薬物含有量が等しければ、まったく同じ放出挙動を示す製剤の調製が可能となることが示唆された。

結論として、難溶性薬物におけるpH非依存性徐放性製剤の調製法を確立することができた。この製剤は血中濃度の持続化は勿論のこと消化管の生理的要因においても、その薬物放出性が影響を受けにくいと、血中動態の変動を小さくできることが認められた。また放出速度の予測が可能でかつ種々の放出挙動を示すpH非依存性放出制御型製剤の調製が可能となったことより、今後の薬物療法に幅広い使用が期待できる。

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

主 査 教 授 栗 原 堅 三

副 査 教 授 加 茂 直 樹

副 査 教 授 宮 崎 勝 巳

副 査 助 教 授 三 宅 教 尚

申請者は、pH非依存性徐放性製剤の調製法の開発とその有用性について評価することを目的として研究を行ってきた。薬物の消化管吸収における個体間及び同一個体内変動を小さくし、より安全で有効性の高い薬物療法を確立していくことは極めて重要である。特に難溶性薬物は、水に溶けにくいことは勿論のこと、酸性及び塩基性薬物では、消化管pH範囲において、その溶解度が大きく変化する。このため、吸収性が劣ったり、胃内pH値や胃排出速度の変化により消化管吸収が大きく変動することも知られている。このような薬物の溶解性を改善し、かつ薬物放出速度を制御した徐放性製剤は開発されていない。従って申請者は、これらの薬物の消化管吸収性の変動を小さくでき得る製剤として考えられるpH非依存性徐放性製剤の開発及びその有用性について、2編に亘って論述している。第I編：pH非依存性徐放性顆粒の調製法とその評価…本編では難溶性薬物をa)消化管pH範囲で解離しない薬物、b)酸性薬物、c)塩基性薬物の3つに分類し、それぞれについてニフェジピン、ケトプロフェン及びジビリゲモールをモデル化合物に選び、pH非依存性徐放性顆粒の開発について検討している。この顆粒は、薬物と高分子を有機溶媒に一旦溶かしてから、溶媒を留去して調製するため固体分散体制剤である。ニフェジピンの場合、水溶性高分子であるhydroxypropyl methylcellulose(HPMCと略す)と疎水性高分子であるethyl cellulose(ECと略す)を用いることにより、ケトプロフェンの場合は、pH 5以下で溶解するメタアクリル酸共重合体であるEudragit E100及びHPMCとECを用いることによって、さらにジビリゲモールの場合では、腸溶性高分子であるcarboxymethylcellulose及びHPMCと疎水性高分子であるメタアクリル酸共重合体であるEudragit RS100を用いることによってpH非依存性徐放性顆粒の調製が可能となることを見い出している。またこれらの結果は、難溶性薬物を今回の分類法に従って分け、それぞれの分類で用いた高分子を適用する

ことにより、pH非依存性徐放性顆粒が調製可能であることを示唆している。またこれらの顆粒からの薬物放出速度は、パドル回転数やTween 80の添加によって殆ど影響を受けなかったことより、消化管内での蠕動運動や胆汁酸による界面活性作用の影響を受けにくいことを示唆している。これらpH非依存性徐放性顆粒のウサギやヒトへの経口投与において、血中濃度の持続化は勿論のこと、血中動態の変動も小さくなり、かつバイオアベイラビリティの高い徐放性製剤であることより、本製剤の有用性が認められている。第II編：種々の機能性を具備したpH非依存性放出制御型錠剤の調製…本編では、薬物として塩酸ババベリンを用い、クエン酸とpolyvinylpyrrolidoneを混合後、直接圧縮し、側面をECで被膜化することにより錠剤を調製している。錠剤からの薬物放出は、錠剤の両端から順次マトリックスが溶解すると同時に起こると推察している。クエン酸の添加量の増大に伴い、pH間での放出速度の差が小さくなり、クエン酸/薬物の比が3.5以上になるとpH非依存的放出性を示すようになる。一方これに比べて、ババベリン塩基のこのタイプの錠剤では、pH 7で放出速度の低下が認められた。これは、pH 7での溶解挙動が塩酸塩でみられる溶解初期の過飽和が認められなかったためである。従ってpH非依存的放出性を示すためには、製剤の近傍が酸性側に傾くことと同時にpH 7での過飽和状態の維持が重要であることが示唆されている。この錠剤からの薬物放出性は、 $Mt=k_1 \cdot t^{1/2}$ で表すことが認められている。ここで、Mtは時間tまでの放出量を、 k_1 は放出速度定数を示している。この k_1 の逆数とマトリックスの成分組成率との間に直線関係が認められ、この関係から薬物放出曲線の予測も可能であることが明らかにされている。また異なった組成比のマトリックスを組み合わせることで、pH非依存性を保ちながら、放出途中で放出速度を変化させることができ、この放出曲線も予測可能であった。本調製法は他の薬物の塩酸塩に適用可能であり、薬物の種類に関係なく、マトリックスの組成比が同じであれば、全く等しい放出速度を示す錠剤が調製されることも明らかにしている。本製剤はマトリックスの組成比により放出速度の制御を可能し、かつpH非依存的放出性を維持しながら、放出曲線を予測できる全く新しいタイプの徐放性製剤である。

以上のことから、本学位論文は、消化管吸収性の変動が小さく、かつ安全性と有効性の高い徐放性製剤を開発していくうえで貴重な示唆を与える知見であり、博士（薬学）を受けるに充分値すると認めた。