

|         |                         |
|---------|-------------------------|
| 氏名      | 山平良也<br>やま ひら よし や      |
| 学位の種類   | 薬学博士                    |
| 学位記番号   | 論薬博第244号                |
| 学位授与の日付 | 昭和56年1月23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  | 経口油性製剤からの薬物吸収に関する製剤学的研究 |

論文調査委員 (主査) 教授 瀬崎 仁 教授 岡田壽太郎 教授 堀 了平

### 論文内容の要旨

難水溶性薬物を含有する経口製剤は投与後薬物吸収の遅延、不完全、変動など bioavailability の面から問題が起り易いが、近年油溶液、油性懸濁液あるいはエマルジョンなどの油性製剤としてこれらの問題の改善を試みた報告が多く見られる。また最近の生物薬剤学の進歩により注射剤、経口剤を問わず油脂の特性を生かして薬物を生体内の目的部位に送り込むいわゆる controlled delivery が可能な剤形として油性製剤が改めて認識されてきた。

しかしながら油性製剤を経口投与した場合の薬物吸収機構に関する従来の研究は吸収部位における問題に限られており、投与後吸収部位に薬物が到達するまでの機構を剤形レベルで総合的に検討した報告はほとんど見当たらないのが現状である。

著者はラットに微量の油脂を経口投与する方法を開発し、これを用いて薬物吸収に影響を及ぼす薬物側、油脂側の諸要因を明らかにするとともにこれらの成果が実際の油性製剤の製剤化に応用し得ることを明らかにした。

経口油性製剤からの薬物吸収機構に関する従来の研究は多量の油脂を投与する動物実験が主であり、製剤の最終投与対象であるヒトへの拡大を考える場合には種々の問題を残していた。著者はラット用胃ゾンデに改良を加え、ラットに 2 ml までの微量の油脂を定量的に経口投与する方法を確立し、これにより投与後の消化管内挙動と薬物吸収に関し初めてヒトで意味のある動物実験を可能にした。

この方法により SL-512 (1-cyclopropylmethyl-4-phenyl-6-chloro-2(1H)-quinazolinone) を主薬とするモデル製剤を経口投与した後胃腸内薬物量の経時的測定及び血中薬物濃度の測定を行った結果、SL-512 は最初のコンパートメントである胃から見かけ上 1 次式に従って第 2 のコンパートメントである小腸に排出され、次いで速やかに吸収されて第 3 のコンパートメントである血液中に定量的に吸収されることが明らかとなった。この事実からラットに微量の油脂を経口投与し、一定時間後の胃および小腸内の残存薬物量を測定する方法が、経口油性製剤の消化管内の動きと吸収性を同時に評価し得るという点でも有用であるとの結論を得た。

そこでさらにこの方法を用いて薬物吸収に影響を及ぼす諸要因について検討を加えた。まず薬物側の要因として難水溶性の SL-512 と弱塩基性の diazepam を比較検討することにより、薬物の油相から水相への放出性が消化管内挙動における油脂基剤の影響を決めるうえで重要な因子であることを明らかにした。

一方油脂側の要因としては、基剤の油脂あるいは製剤の粘度が胃排出速度と逆相関を示し、薬物吸収に影響を及ぼすことを認めた。この影響は投与量を減じると小さくなり、油脂製剤の投与量（油脂投与量）の重要性が再認識された。

次に小腸還流実験により油相から薬物が直接吸収される経路が否定され、また小腸内直接投与で易消化性の MCT (medium chain triglyceride) が難消化性の MBLA (N- $\alpha$ -methylbenzylinooleamide) より高い血中薬物濃度を与えたことから、油脂の小腸における消化性が薬物の腸管吸収に直接関与する要因であることが判明した。油脂の消化過程のなかでは乳化分散よりも加水分解の方が薬物の放出・吸収とより密接な関係を持つことを認めた。

また微量の MCT を基剤とした場合胃内で一部代謝され、生成する脂質混合物の水分散性が大きいため主薬の胃排出速度の変動を抑えることが *in vitro* のモデル胃およびラットによる経口投与実験で認められた。この事実は従来油性製剤からの吸収研究ではほとんど無視されていた油脂の胃内消化性の意義を初めて明らかにしたものである。

次いで以上の検討により得られた知見を油性製剤の製剤化に応用することを試みた。

すなわち薬物の吸収が促進される例として、難水溶性の SL-512 を油溶液として投与することにより腸管吸収段階における溶解律速の問題が改善されることを認めた。

また SL-512 について、難消化性油脂である MBLA を基剤として用いることにより徐放性製剤への応用の可能性を明らかにすることができた。

さらに吸収の均一化を意図して diazepam の MCT 軟カプセル剤をヒトに経口投与した結果錠剤に比べ吸収の変動が抑えられることを認めた。これらの事実は油性製剤の新規な応用分野を示すとともに、著者の確立したラットによる評価方法がヒトでの結果を予測するモデル実験としても有用であることを示すものである。

以上、著者が開発した評価方法ならびにそれにより得た油性製剤からの薬物吸収に関する研究結果は、この種の製剤の設計に際し有用な基礎的知見を与えたものと考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は経口油脂製剤からの薬物の吸収とくに、その前段階としての製剤の消化管内の移動及び分散性とその調節に関するものである。

著者はまずヒトのレベルにおける油脂製剤からの薬物吸収を予測し得る動物実験モデルについて検討し、ヒトでの油脂製剤投与量に対応する微量の油脂を用い、消化管内の動きと吸収性を同時に評価し得る方法を確立した。

次いでこの方法を用いて、油脂からの薬物の放出、油脂の物性と胃排出、胃内及び小腸における油脂の消化性など、薬物の吸収を支配する各種要因の影響について検討を加えた。その結果、中鎖トリグリセリ

ドを基剤とする製剤が胃内で多少とも加水分解を受け中鎖モノグリセリドを生じた場合には、油脂製剤の分散ならびに胃排出が円滑となり吸収に関するバラツキが少なくなること、及び、油脂の種類や投与量を選択することにより油脂の小腸内での消化性の調節が可能となることを明らかにした。

これらは、難水溶性薬物を少量の易消化性油脂に溶解して経口投与すれば薬物の吸収を促進すること、難消化性油脂を用いることにより消化に伴う主薬の放出、吸収の調節による作用の持続化が可能であることを意味するものである。著者は、ジアゼパム、SL-512 をモデル薬物として製剤を調製し、ラット及びヒトについて前述の知見が実用化し得る物であることを実証した。

これらの成果は、油脂製剤の設計に対して有用な基礎的知見を与えるものである。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。