

氏名	かんばまさ はる 神庭正晴
学位(専攻分野)	博士(薬学)
学位記番号	論薬博第681号
学位授与の日付	平成15年1月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	経口徐放性製剤の薬物放出性に影響を与える機械的破壊力に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 中川照眞 教授 橋田 充 教授 高倉喜信

### 論文内容の要旨

経口固形製剤からの薬物の溶出性は、*in vitro*では各種溶出試験で評価され、*in vivo*では動物やヒトの体内動態から評価されている。しかし*in vitro*試験における溶出性と*in vivo*消化管内での溶出性の相関関係を確立することは困難な場合が多い。溶出試験器内の環境と消化管内の環境が、液性(pH, 粘度, 酵素, 界面活性成分), 液量, 攪拌力などの点で異なることがその主な理由である。

溶出試験および崩壊試験における、溶出性に与える試験液の影響については多くの研究が行われてきたが、試験時に製剤に与えられる機械的な力を直接評価した研究は知られていない。また製剤の消化管内での破壊を対象とした研究した例は少ない。以上の点から*in vitro*試験、*in vivo*試験において、製剤に与えられる各種の力を測定し、攪拌力および機械的破壊力という観点から製剤の薬物放出挙動について検討することは有用性があると考えた。

*In vitro*試験では、まず固形製剤の評価で最も一般的な、溶出試験パドル法において製剤に与えられる攪拌力の評価を行った。パドル回転速度の溶出速度への影響を調べるために平面定速放出錠を開発し、これを使用したところ、溶出速度はパドル回転速度の増加に伴い増加し、また溶出試験容器中心部からの距離の増加に伴って増加した。また別の実験で、パドル回転による試験液が製剤に与える力を評価するためにバッフルセンサーを開発し、これを容器内に挿入し流体抵抗を測定したところ、流体抵抗値は、パドル回転数の増加とともに増加し、また容器中心部からの距離の増加とともに増加した。パドル攪拌により錠剤に与えられる流体抵抗は、通常の試験範囲内では $0.03\sim 1.5\times 10^{-3}$  N (ニュートン) / (64 mm<sup>2</sup>)であった。また溶出速度は流体抵抗の平方根に比例することが分かった。

*In vitro*試験では、次に崩壊試験で製剤に与えられる機械的衝撃力の評価を行った。崩壊試験では錠剤に対するディスクの衝突、あるいは錠剤自身のバスケットラック底部金網への衝突による機械的破壊力(機械的衝撃力)が崩壊を加速することが示された。この機械的衝撃力を評価するために、L型センサーを付けた荷重変換器を開発し、これを使用したところ、ディスクが錠剤に与える機械的衝撃力は約0.31 Nであり、一般的な腸溶錠が金網へ衝突する機械的破壊力は0.19 Nであった。また溶出試験パドル法と攪拌力を比較するために、バッフルセンサーを付けた荷重変換器を開発し、崩壊試験器内の流体抵抗を測定したところ、流体抵抗値は通常の試験方法では $1.7\times 10^{-3}$  N/(64 mm<sup>2</sup>)であった。ただし、この値はバスケットラック上下動の最速地点で瞬間的に観測されるもので、流体抵抗が連続的に与えられるパドル法とは単純に比較できない。

*In vivo*環境下で製剤に与えられる機械的破壊力を測定するために、機械的破壊力に依存して薬物を放出する製剤を開発し、ヒトの胃の力を測定した。錠剤の素材として、撥水性の極めて高いテフロン粉末が目的に適することを見出した。テフロン粉末は弱い圧縮圧でも成型性が良く、テフロン撥水性のために水が浸透せず、水中に長時間置かれても強度が変化しないという性質を持つ。このテフロン粉末を外層として、マーカー薬物として用いたリボフラビンを含む錠剤を核錠とした有核錠を作製した。そして圧縮圧を調整することによって破壊強度の異なる数種類の錠剤(DDRS)を作った。このDDRSをヒトに投与し、リボフラビンの尿中への出現より、錠剤の胃内での破壊の有無を判別する方法を考案した。このDDRSをヒトに投与した結果、胃の機械的破壊力は絶食時1.5 N, 食後1.9 Nであることが示された。

次にイヌの胃の機械的破壊力の測定を目的として、ヒトの胃を対象とした DDRS を応用して、錠剤の胃内での破壊の有無を判別できる錠剤を作製した。イヌでは任意の時間における採尿が不可能であるため、マーカー薬物をスルファメチゾール、スルフイソキサゾール、セファレキシム、セフラジンをに変更して血液を採取した。マーカー薬物を 4 種類使用する理由は、同時に 4 段階の強度の DDRS を投与し、評価するためである。ビーグル犬に投与した結果、胃の機械的破壊力は絶食時、食後ともに 3.2 N であることが示された。

さらにヒトおよびイヌ小腸の機械的破壊力の測定を目的として、DDRS を応用した製剤を作製した。マーカー薬物は、ヒト用にはアセトアミノフェン用い、イヌ用にはスルファメチゾール、スルフイソキサゾールを用いた。小腸を対象とした DDRS は、胃での破壊を避けるため強固なカプセルに入れ、カプセルを腸溶性コートした。これは小腸以降でカプセルが溶解し、DDRS が小腸の機械的破壊力を受けるための設計である。これらの製剤をヒトおよびイヌに投与したところ、小腸の破壊力はヒトもイヌも約 1.2 N であった。従ってヒトもイヌも胃に比べて小腸の機械的破壊力は弱いことが示された。

以上の結果から、*in vitro* 試験および *in vivo* 試験で製剤に加えられる機械的な力を、数値的に比較することができた。

これらの数値から一般的に用いられている *in vitro* 試験法であるパドル法や崩壊試験法では、*in vivo* で製剤に与えられる強い機械的破壊力を加えることができないため、放出制御製剤の消化管内での破壊を予測できないことが明らかとなった。徐放性製剤、腸溶性製剤、大腸送達製剤などの小腸以下を標的部位とする放出制御製剤はヒトの胃、小腸でそれぞれ 1.9、1.2 N の機械的破壊力を加えられる可能性があるため、標的部位に到達する前の破壊を避けるためには、湿潤状態での製剤強度がそれらの機械的破壊力よりも高い値を示す必要があることが分かった。

#### 論文審査の結果の要旨

経口徐放性製剤の開発において、各種 *in vitro* 試験法及びイヌでの経口投与体内動態試験が、ヒトでの体内動態を予測するために利用されている。しかし *in vitro* 試験とヒト消化管内薬物放出性、あるいはイヌとヒトの消化管内薬物放出性の相関関係を確立することは困難な場合が多い。*In vitro* 試験器内の環境とイヌやヒトの消化管内の環境が、液性 (pH, 粘度, 酵素, 界面活性成分), 液量, 攪拌力などの点で異なることがその主な理由である。溶出試験および崩壊試験における、溶出性に与える試験液の影響については多くの研究が行われてきたが、試験時に製剤に与えられる機械的な力を直接評価した研究は知られていない。また製剤の消化管内での破壊を対象とした研究は少ない。著者は *in vitro* 試験, *in vivo* 試験において、製剤に与えられる各種の力を測定する方法を開発し、攪拌力および機械的破壊力という観点から製剤の薬物放出挙動について検討を行なった。その結果得られた知見は、安定した薬物放出をする徐放性製剤を設計するために有用な情報となった。

著者は溶出試験パドル法において製剤に与えられる攪拌力の評価を行った。パドル回転による試験液が製剤に与える力を評価するために独自にバッフルセンサーを開発し、これを容器内に挿入し流体抵抗を測定したところ、流体抵抗値はパドル回転数の増加とともに増加し、また容器中心部からの距離の増加とともに増加することが分かった。パドル攪拌により錠剤に与えられる流体抵抗は、通常の試験範囲内では最大で 0.0015 N (ニュートン)/(64 mm<sup>2</sup>) と推定された。

次に著者は崩壊試験で製剤に与えられる機械的衝撃力の評価を行った。崩壊試験では錠剤に対するディスクの衝突、あるいは錠剤自身のバスケットラック底部金網への衝突による機械的破壊力 (機械的衝撃力) が崩壊を加速すると考えられている。この機械的衝撃力を評価するために、著者は L 型センサーを開発した。このセンサー使用したところ、ディスクが錠剤に衝突する機械的衝撃力は約 0.31 N であり、一般的な腸溶錠が金網へ衝突する機械的破壊力は 0.19 N であった。

ヒト及びイヌの消化管内で製剤に加えられる機械的破壊力を測定するために、著者は機械的破壊力に依存して薬物を放出する製剤を開発した。錠剤の素材として、撥水性の極めて高いテフロン粉末が目的に適することを見出した。テフロン粉末は弱い圧縮圧でも成型性が良く、テフロンは撥水性のために水が浸透せず、水中に長時間置かれても強度が変化しないという性質を持つ。このテフロン粉末を外層として、マーカー薬物として用いたリボフラビンを含む錠剤を核錠とした有核錠を作製した。そして圧縮圧を調整することによって破壊強度の異なる数種類の錠剤 (DDRS) を作った。この DDRS をヒトに投与し、リボフラビンの尿中への出現より、錠剤の胃内での破壊の有無を判別した。その結果、ヒトの胃の機械的破壊力は絶食時 1.5 N, 食後 1.9 N であることが示された。

次に著者はイヌの胃の機械的破壊力の測定を目的として、ヒトの胃を対象とした DDRS と同様の錠剤を作製した。ただしイヌでは任意の時間における採尿が不可能であるため、マーカー薬物を 4 種の抗菌剤に変更して血液を採取した。マーカー薬物を 4 種類使用する理由は、同時に 4 段階の強度の DDRS を投与し、評価するためである。ビーグル犬に投与した結果、胃の機械的破壊力は絶食時、食後ともに 3.2 N であることが示された。

著者はさらにヒトおよびイヌ小腸の機械的破壊力の測定を目的として、DDRS を応用した製剤を作製した。小腸を対象とした DDRS は、胃での破壊を避けるため強固なカプセルに入れ、カプセルを腸溶性コートした。この製剤は小腸以降でカプセルが溶解し、DDRS が小腸から機械的破壊力を受ける。これらの製剤をヒトおよびイヌに投与したところ、小腸の破壊力はヒトもイヌも約 1.2 N であった。従ってヒトもイヌも胃に比べて小腸の機械的破壊力は弱いことが示された。

以上、著者は、(1)溶出試験パドル法で製剤に与えられる攪拌力の評価法、(2)崩壊試験で製剤に与えられる衝撃力の評価法、(3)ヒトの胃の機械的破壊力を評価するためのモデル製剤、(4)モデル製剤によるイヌの胃の機械的破壊力の評価法、(5)モデル製剤によるヒト及びイヌの小腸の機械的破壊力の評価法、を開発し各実験条件において製剤に加えられる機械的力の比較を可能にした。

これらの結果から一般的に用いられている *in vitro* 試験法であるパドル法や崩壊試験法では、*in vivo* で製剤に与えられる強い機械的破壊力を加えることができないため、放出制御製剤の消化管内での破壊を予見できないことが明らかとなった。徐放性製剤、腸溶性製剤、大腸送達製剤などの小腸以下を標的部位とする放出制御製剤はヒトの胃、小腸でそれぞれ 1.9, 1.2 N の機械的破壊力を加えられる可能性があるため、標的部位に到達する前の破壊を避けるためには、湿潤状態での製剤強度がそれらの機械的破壊力よりも高い値を示す必要があることが分かった。

以上、本研究の成果は、安定した薬物放出制御を目指す徐放性製剤の処方設計、剤形選択に指標を与えることによって製剤技術の発展に貢献した。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値のあるものと認める。

さらに平成14年11月27日、論文内容とそれに関連した事項につき諮問を行なった結果優秀と認定した。