

|          |                          |
|----------|--------------------------|
| 氏名       | しも の のり ひと<br>下 野 法 人    |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (薬 学)                |
| 学位記番号    | 論 薬 博 第 682 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   | 機能性粉末を利用したリザーバー型薬物送達システム |

論文調査委員 (主 査)  
教授 中川 照 眞      教授 高倉 喜 信      教授 半田 哲 郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

薬物送達システム (DDS) は、「目的の場所に、必要な量の薬物を、必要な時間」作用させるために、あらかじめ設定されたパターンに従って生体内の必要な部位に薬物を放出する製剤を設計することにより、副作用の回避及びコンプライアンスの向上、薬物の有効な利用を可能とする。本研究では種々の機能性粉末をリザーバー型薬物送達システムに用いることにより、薬物の放出速度、放出パターン、体内での薬物の放出部位をコントロールする方法を見出した。

#### 第一章 機能性粉末の粉末コーティングによる薬物送達

リザーバー型薬物放出制御の場合、薬物の放出速度はその溶解度によって大きく影響を受ける。水への溶解度が極めて高い薬物であるバルプロ酸ナトリウムの場合、徐放性皮膜による薬物放出速度の遅延を試みるには、精密に制御された皮膜が必須である。機能性粉末として硬化油 (WAX) 及びステアリン酸マグネシウム (Mg-St) を用い、更に熱処理する (WAX の融解により皮膜が緻密化する) ことによって、徐放性バルプロ酸ナトリウム製剤を試製することができた。WAX と Mg-St による徐放性皮膜 (1 層～3 層構造) は、同一膜処方にも関わらず膜構造の違いによって徐放効果が大きく変化し、その効果は熱処理により増大した。更に WAX 及び Mg-St による徐放性皮膜を更に多層型 (5 層構造) にして熱処理を施すことにより、放出までの遅延時間をなくした 1 製剤による 0 次型放出制御製剤を得ることができた。また機能性粉末としてエチルセルロース粉末を用いて中空の核粒子を試製し、中空の核粒子の周りに薬物層、WAX 及び Mg-St による徐放性皮膜層を順次形成させることにより、浮遊性薬物放出制御製剤を得ることができた。徐放性皮膜層を熱処理した浮遊性製剤は十分な強度を有しており、薬物が放出される間浮遊性は減衰しなかった。このことから、胃内での薬物放出製剤として利用可能であることが分かった。

#### 第二章 キトサン粉末分散水不溶性皮膜を利用した徐放化

機能性粉末であるキトサン粉末と薬物の放出を時間的に制御できる水不溶性ポリマーからなる混合皮膜 (キトサン粉末分散水不溶性皮膜) を薬物含有固形物の周りにコーティングすることによって、部位特異的及び時間依存的な薬物放出システムを構築し、このシステムを Chitosan Dispersed System (CDS) と名付けた。キトサンは近年 DDS 素材として注目を集め、その特異的な性質の中でも大腸内で分解される性質についてはよく知られている。一般に徐放性製剤の場合、放出までのラグタイムによる胃での放出の低下及び通常水分の少ないといわれる大腸付近での吸収の低下が問題となる。CDS を用いた本製剤は胃内で放出制御皮膜中のキトサン粉末が胃の酸性により溶解することによって薬物が放出し始め、大腸に達した後放出制御皮膜中のキトサン粉末が分解されることによって更に皮膜の透過性が上昇し薬物の放出が加速されるためこれらの問題を克服できる。In vitro での溶出試験の結果、この製剤は局方第 1 液 (人工胃液) 及びその後置換した局方第 2 液 (人工腸液) 中で薬物放出が一定であった。即ち in vivo において、製剤が大腸に到達する以前の消化管内において一定速度で薬物を放出し、大腸で放出速度が増大する製剤であることが分かった。このことはキトサンが酸性溶液で溶け易く、塩基性溶液で溶けない性質を反映した結果である。製剤からの薬物の放出速度は皮膜の厚みによりコントロール可能で、この製剤をラットに投与した結果、12 時間以上の徐放効果が確認できた。個々のラットの血漿中濃度の時間推移から、薬物の

急激な放出が、製剤が胃を通過したと思われる製剤投与後2時間付近及び製剤が既に大腸に存在すると思われる製剤投与後5時間以降に認められた。

### 第三章 キトサン粉末分散水不溶性皮膜を利用した大腸送達

近年大腸疾患の治療及びペプチド性薬物の送達目的として、大腸送達が注目されている。大腸送達のためには胃、小腸での薬物の放出を抑える必要がある。第二章で述べたCDSを用いた製剤の皮膜は耐酸性に乏しいため、小腸に到達するまでの胃で薬物が放出される可能性がある。そこで胃での薬物の放出を防ぐ為にキトサン分散水不溶性皮膜の周りに耐酸性の腸溶性皮膜をコーティングした。生体内での製剤の小腸通過時間はほぼ一定であることから、キトサン分散水不溶性皮膜の厚みをコントロールすることによって局方第2液性に対する耐性を調節し、小腸での製剤からの薬物放出を抑えることができた。これによって、キトサン分散水不溶性皮膜と腸溶性皮膜の組み合わせることによって、大腸送達が可能となった。試製した大腸送達カプセル剤をイヌに投与し、一定時間毎に回収してカプセルの崩壊状態を観察したところ、大腸において製剤が崩壊していることが確かめられた。また、試製した大腸送達ペレットをラットに投与したところ、対照として投与した腸溶性製剤よりも有意にT<sub>max</sub>が延長し、薬物が消化管下部で放出・吸収されたことを示す結果が得られた。更に腸溶性皮膜のコーティング量を変化させることにより、消化管内での薬物放出部位をコントロールすることができた。

以上、本研究により、機能性粉末としてWAX及びMg-Stを用いることにより、徐放性皮膜の構造の違いによる薬物の放出速度のコントロールが可能となった。WAX及びMg-Stの多層構造に熱処理を加えることにより、ラグタイムのない0次放出が可能となった。また、機能性粉末として、エトセル粉末を用いることにより、胃内浮遊性徐放性ペレットの試製に成功した。機能性粉末であるキトサン粉末を水不溶性皮膜に分散させた皮膜は大腸で分解されることが分かった。これによりCDSが徐放性製剤としてのみならず、大腸送達製剤としても利用可能であることが分かった。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、種々の機能性粉末をリザーバー型薬物送達システムに利用することにより、製剤からの薬物放出速度、放出パターン、体内での薬物の放出部位をコントロールする方法を見出したものである。

機能性粉末として硬化油(WAX)及びステアリン酸マグネシウム(Mg-St)を用い、更に熱処理する(WAXの融解により皮膜が緻密化する)ことによって、モデル薬物であるバルプロ酸ナトリウムの徐放性製剤を調製することができた。WAXとMg-Stによる徐放性皮膜(1層~3層構造)は、同一膜処方にも関わらず膜構造の違いによって徐放効果が大きく変化し、その効果は熱処理により増大した。更にWAX及びMg-Stによる徐放性皮膜を更に多層型(5層構造)にして熱処理を施すことにより、放出までの遅延時間をなくした1製剤による0次型放出制御製剤を得ることができた。また機能性粉末としてエチルセルロース粉末を用いて中空の核粒子を試製し、中空の核粒子の周りに薬物層、WAX及びMg-Stによる徐放性皮膜層を順次形成させることにより、浮遊性薬物放出制御製剤を得ることができた。

機能性粉末であるキトサン粉末と薬物の放出を時間的に制御できる水不溶性ポリマーからなる混合皮膜(キトサン粉末分散水不溶性皮膜)を薬物含有固形物の周りにコーティングすることによって、部位特異的及び時間依存的な薬物放出システムを構築し、このシステムをChitosan Dispersed System(CDS)と名付けた。CDSを用いた本製剤は*in vitro*での溶出試験の結果、局方第1液(人工胃液)及びその後置換した局方第2液(人工腸液)中で薬物放出が一定であった。すなわち*in vivo*において、製剤が大腸に到達する以前の消化管内において一定速度で薬物を放出し、大腸で放出速度が増大する製剤であることが分かった。このことはキトサンが酸性溶液で溶解易く、塩基性溶液で溶けない性質を反映した結果である。製剤からの薬物の放出速度は皮膜の厚みによりコントロール可能で、実際この製剤をラットに投与した結果、12時間以上の徐放効果が確認できた。

CDSを用いた製剤の皮膜は耐酸性に乏しいため、小腸に到達するまでの胃で薬物が放出される可能性がある。そこで胃での薬物の放出を防ぐ為にキトサン分散水不溶性皮膜の周りに耐酸性の腸溶性皮膜をコーティングした。生体内での製剤の小腸通過時間はほぼ一定であることから、キトサン分散水不溶性皮膜の厚みをコントロールすることによって局方第2液性に対する耐性を調節し、小腸での製剤からの薬物放出を抑えることができた。キトサン分散水不溶性皮膜と腸溶性皮膜の組み合わせによって、大腸送達が可能となった。試製した大腸送達カプセル剤をイヌに投与し、一定時間毎に回収してカプセ

ルの崩壊状態を観察したところ、大腸において製剤が崩壊していることが確かめられた。また、試製した大腸送達ペレットをラットに投与したところ、対照として投与した腸溶性製剤よりも有意に  $T_{max}$  が延長し、薬物が消化管下部で放出・吸収されたことを示す結果が得られた。更に腸溶性皮膜のコーティング量を変化させることにより、消化管内での薬物放出部位をコントロールすることができた。

以上、本研究は機能性粉末を用いた新しいタイプの DDS の方法を開発したものであり、薬物の性質や病変部位によりこれらの方法を使い分けることにより今後の応用が大いに期待できるものである。

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12月2日論文内容とそれに関連した事項につき諮問を行った結果優秀と認定した。