

氏名	森 田 亮 一		
授与した学位	博 士		
専攻分野の名称	薬 学		
学位授与番号	博乙第3879号		
学位授与の日付	平成15年 9月30日		
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)		
学位論文の題目	ポリビニルアルコールを用いた新規放出制御製剤の設計と 評価に関する研究		
論文審査委員	教授 木村 聡城郎	教授 黒崎 勇二	教授 斎藤 寛

学位論文内容の要旨

経口薬物療法の最適化を実現するために、臨床で要求される様々の薬物放出パターンに対応できる新規な放出制御システムの構築を試みた。

製剤からの薬物放出を制御するための機能性添加剤として、水を吸収して膨潤するポリビニルアルコール (PVA) を選択し、膨潤特性を評価した。PVA の膨潤性は鹼化度 96.0~97.5 mol% の範囲で極大を示し、この範囲外で膨潤率は急激に低下した。また、膨潤は各種塩によって濃度依存的に抑制され、これら塩が膨潤抑制剤として使用できることが示唆された。

PVA の膨潤を制御することで薬物の放出を制御できる新規放出制御システム (SCRS) は薬物、PVA 及び PVA の膨潤を抑制する塩からなる素錠に、水不溶性高分子と水溶性高分子からなる放出制御膜をコーティングしたものである。SCRS により実現できた典型的な放出パターンは 0 次放出パターン、2 相性の 0 次放出速度を有し後半に放出速度が速まるパターン、薬物を放出しない一定のラグタイム後速やかに放出するパターンであった。

フマル酸エメダスチンに SCRS 技術を適用して長時間一定速度で薬物を放出する製剤を設計した。この製剤からの薬物放出挙動は攪拌力、機械的力および試験液の pH に影響されないほぼ一定の放出速度を示し、ヒトに投与後の血中濃度推移は、長時間の持続性を示した。

本製剤をセル内に充填した膨潤 PVA 粒子中に埋め込み、セル上部から試験液を滴下する新規な溶出試験法 (フルースルーセルドロップ法) を適用することで、*in vitro* 薬物放出挙動と *in vivo* 薬物吸収挙動に良好な相関性が得られた。

ニフェジピンに SCRS 技術を適用して時限放出型製剤を設計した。この製剤からの薬物放出挙動は、約 3.5 時間の薬物を放出しない期間の後、比較的速やかに放出した。ヒト投与試験の結果、一定のラグタイムの後血中濃度が上昇する時限放出性が生体内でも確認され、さらに持続性も良好であった。病態の日周リズムに対応した時間薬物治療への応用の可能性が示唆された。

以上、本研究で設計した新規な放出制御システムは、臨床現場で要求される様々な吸収パターンに対応可能であることを示すことができた。

論文審査結果の要旨

本論文は、経口薬物療法の最適化を実現するために、臨床で要求される様々の薬物放出パターンに対応できる新規な放出制御システムの構築を試みた結果を論述している。

製剤からの薬物放出を制御するための機能性添加剤として、水を吸収して膨潤するポリビニルアルコール (PVA) 選択し、膨潤特性を評価した結果、特定の鹼化度の範囲で極大を示し、この範囲外で膨潤率は急激に低下すること、また、膨潤は各種塩によって濃度依存的に抑制され、これら塩が膨潤抑制剤として使用できることを見出した。それに基づいて設計した新規放出制御システム (SCRS) は、薬物、PVA 及び PVA の膨潤を抑制する塩からなる素錠に、水不溶性高分子と水溶性高分子からなる放出制御膜をコーティングしたものである。SCRS により実現できた典型的な放出パターンは 0 次放出パターン、2 相性の 0 次放出速度を有し後半に放出速度が速まるパターン、薬物を放出しない一定のラグタイム後速やかに放出されるパターンであった。

フマル酸エメダスチンに SCRS 技術を適用して長時間一定速度で薬物を放出する製剤を設計し、評価したところ、この製剤からの薬物放出挙動は攪拌力、機械的力および試験液の pH に影響されないほぼ一定の放出速度を示し、ヒトに投与後の血中濃度推移は、長時間の持続性を示した。また、本製剤をセル内に充填した膨潤 PVA 粒子中に埋め込み、セル上部から試験液を滴下する新規な溶出試験法 (フルースルーセルドロップ法) を適用することで、*in vitro* 薬物放出挙動と *in vivo* 薬物吸収挙動に良好な相関性が得られた。

難水溶性のニフェジピンに SCRS 技術を適用した時限放出型製剤の薬物放出挙動は、約 3.5 時間のラグタイムの後、比較的速やかに放出した。ヒト投与試験の結果、一定のラグタイムの後血中濃度が上昇する時限放出性が生体内でも確認され、持続性も良好であったことから、病態の日周リズムに対応した時間薬物治療への応用の可能性を示唆するものであった。

以上、本論文は、臨床現場で要求される様々な吸収パターンに対応可能な新規放出制御システムの構築に成功した研究成果の詳細が論述されたものであり、博士 (薬学) の論文に値するものと判定する。