

氏 名	田中 伸行
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第3399号
学位授与の日付	平成19年 3月23日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	難水溶性薬物 Ca^{++} 拮抗剤ニルバジピンの固体分散体を適用した新規持続性製剤の設計と評価
論文審査委員	教授 木村聰城郎 教授 斎藤 寛 教授 黒崎 勇二

学位論文内容の要旨

近年創出される化合物は、難水溶性薬物の比率が増加する傾向であり、これら薬物が適用可能となる経口徐放性製剤の開発が望まれている。本研究では、薬物の溶出性改善と、薬物の放出制御という2つの機能を兼ね備えた新しいコンセプトの製剤として、崩壊制御型マトリックス錠（Disintegration-Controlled Matrix Tablet, DCMT）を設計した。本新規システムは、溶解度改善の目的として固体分散体技術を組み入れ、また非晶質化した薬物の消化管内での滞留中における再結晶化の抑制を目的として固体分散体をワックスで被覆することにより水との接触を防ぎ、経時的に固体分散体粒を離脱するものである。

モデル薬物として用いたニルバジピンの溶解度は約1mg/mL(37°C)であり、極めて難水溶性である。ニルバジピンと担体であるヒドロキシプロピルメチルセルロースを溶解した溶液に、崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセスロース(L-HPC)、賦形剤として乳糖を分散し、それを減圧乾燥することにより固体分散体粒を調製した。これをワックスである硬化ヒマシ油(HSO)と共に溶融造粒することにより HSO 処理粒を得、滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムと混合の上、錠剤に成型して崩壊制御型マトリックス錠とした。

まず、各添加剤の配合量を変化させた時の薬物放出性に及ぼす影響について評価を行い、固体分散体中に配合した L-HPC の減量、及び固体分散体を被覆した HSO の增量により薬物放出が遅延したことから、これら成分が本システムからの薬物放出の制御因子であることが判明した。次に、崩壊制御型マトリックス錠の薬物放出機構の解明を目的とし、崩壊制御型マトリックス錠からの薬物放出性と錠剤の崩壊特性の比較、錠剤の各構成成分からの薬物放出特性の評価並びに、薬物放出性をもとにした速度論的解析を行った。その結果、崩壊制御型マトリックス錠は、外部からの水の浸入を制御しつつ錠剤表面からの固体分散体の離脱をコントロールすることにより薬物放出を制御していることを立証することができた。さらに、ビーグル犬を用いて崩壊制御型マトリックス錠を経口投与した時のニルバジピンの経口吸収性評価を行ったところ、同じく固体分散体を適用した速溶錠に比べ顕著に血漿中濃度が持続した。また、絶食条件下と非絶食条件下の間には、速度的 (T_{max} 及び MAT)、量的 (C_{max} 及び AUC) の両面においてニルバジピンの吸収に有意差を認めず、食餌の影響を受けない優れた持続性製剤であることも判明した。

論文審査結果の要旨

近年創出される化合物は、難水溶性薬物の比率が増加する傾向であり、これら薬物が適用可能となる経口徐放性製剤の開発が望まれている。本論文は、薬物の溶出性改善と、薬物の放出制御という2つの機能を兼ね備えた新しいコンセプトの製剤として、崩壊制御型マトリックス錠を設計、調製し、評価した結果を論述している。本新規システムは、溶解度改善の目的として固体分散体技術を組み入れ、また非晶質化した薬物の消化管内での滞留中における再結晶化の抑制を目的として固体分散体をワックスで被覆することにより水との接触を防ぎ、経時的に固体分散体粒を離脱するものである。

まず、各添加剤の配合量を変化させた時の薬物放出性に及ぼす影響について評価を行い、固体分散体中に配合した崩壊剤の減量、および固体分散体を被覆したワックスの增量により薬物放出が遅延したことから、これら成分が本システムからの薬物放出の制御因子であることが判明した。次に、崩壊制御型マトリックス錠の薬物放出機構の解明を目的とし、崩壊制御型マトリックス錠からの薬物放出性と錠剤の崩壊特性の比較、錠剤の各構成成分からの薬物放出特性の評価並びに、薬物放出性をもとにした速度論的解析を行った結果、崩壊制御型マトリックス錠は、外部からの水の浸入を制御しつつ錠剤表面からの固体分散体の離脱をコントロールすることにより薬物放出を制御していることを立証することができた。さらに、ビーグル犬を用いて崩壊制御型マトリックス錠を経口投与した時のニルバジピンの経口吸収性評価を行ったところ、同じく固体分散体を適用した速溶錠に比べ顕著に血漿中濃度が持続した。また、絶食条件下と非絶食条件下の間には、ニルバジピンのバイオアベイラビリティに有意差を認めず、食餌の影響を受けない優れた持続性製剤であることも明らかにした。

本論文は、難溶性薬物に対して、溶出性改善と放出制御という2つの機能を兼ね備えた新規性のある製剤を設計、調製、評価した結果をまとめたもので、博士（薬学）の論文に値すると判定する。