The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	固形製剤の処方設計におけるBioavailabilityの評価に関する研究
Author(s)	溝邊, 雅一
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33734
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【5】

氏名・（本籍）	溝邊雅一（みぞべ まさかず）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 6170 号
学位授与の日付	昭和58年8月29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	**固形製剤の処方設計における Bioavailability の評価に関する研究**
論文審査委員	（主査）教授 鎌田 皎 （副査）教授 近藤 雅臣　教授 岩田平太郎　教授 青沼 繁

論文内容の要旨

（緒　言）

医薬品製剤の有効性と安全性に関するひとつの品質特性として，bioavailability の重要性が広く認識され，その測定と評価は製剤処方の設計段階においても不可欠のプロセスとなってきている。

一般に薬剤の bioavailability を左右する諸要因には，主薬の結晶形，粒子径，あるいは剤形などの物理化学的特性と吸収過程での代謝や吸収機作などの生物学的特性，ならびに投与条件に関する多くの生理的要因がある。しかし，従来の多数の研究では特定の要因を対象とした報告や市販製剤の比較を目的とするものが多く，製剤処方の設計のための研究報告は比較的少ない。

本研究は，処方化に関する基礎検討において，これらの諸要因の包括的な評価が必要であるとの観点から，難水溶性の塩基性薬物ビスベンチアミン（BTDS）をモデル薬物として20数種類の実験錠を作成し，in vitro パラメーターあるいは投与条件と関連付けて bioavailability を系統的に評価し，難水溶性薬物の処方設計に関するひとつの指針を確立しようとした。

第一章　BTDS実験錠の溶出特性とBioavailability

BTDS 100㎎を含有し，ⅰ）主賦形剤の系列を変え，崩壊時間を統一したA群，ⅱ）乳糖顆粒を主賦形剤として崩壊時間を変化させたB群，ⅲ）クエン酸 Ca を主賦形剤として崩壊時間を変化させたC群，合計12種類の実験錠を作成し，尿中チアミン排泄量（1群6名のヒト試験）より bioavailability を評価して崩壊および溶出特性との関連を検討した。

吸収量を示す24時間尿中総排泄量（E 24 hr）とビーカー法による溶出速度との間には各群いずれもほぼ良好な対応関係が成立したが，崩壊時間との間には特別の関係は認められなかった。さらに，3群の

全データをプールした結果，E 24 hr と溶出速度との対応性において，A，B群とC群が別個の回帰直線を与えることが見出された。in vivo の予測指標としての溶出特性は同一系統の処方内では価値があるが，異なる処方群への適用には充分な注意が必要と考えられた。

こうした in vitro − in vivo の相関性は，溶出測定条件が異なると著しく変化することを認めた。この際，各測定時間の累積溶出量と尿中排泄量の相関係数を全て計算し，これを溶出時間に対してプロットすることにより，in vivo の予測性の高い溶出条件を求めうることがわかった。また，このような相関分析に対し，多変量解析の一種である主成分分析が適用できることを示した。

第二章　主薬の物性と in vitro − in vivo データの相関

次にＢＴＤＳと溶解度特性の異なる難水溶性のアドレノクロムセミカルバゾン（ＡＣＳ）と水溶性の塩酸ピリドキシン（ＰＩＮ）を対照薬物に選び，各５種類の実験錠を作成し，ＢＴＤＳと比較検討した。

これらの錠剤群の in vitro − in vivo の対応性に関し，ＡＣＳ錠群は第１液中の溶出速度とE24 hr の間に高い相関性を与え，ＰＩＮ錠群は全く対応関係が成立しないことがわかった。さらに，消化管内での溶出速度を極端に抑えたモデルとして腸溶錠を作成した結果，その bioavailability は，PIN では殆ど低下しないのに対し，in vitro − in vivo の相関性を示したＢＴＤＳとＡＣＳはいずれも顕著に低下した。すなわち，腸溶剤形における吸収性は主薬の物性をよく反映しており，主薬の吸収が溶解律速型か否かを予測する手法として腸溶性実験錠を用いる予試験が有用であると考えられた。なお，ＢＴＤＳの吸収が腸溶剤形で著しく低下した原因は，この薬物が酸性域（胃部）でのみ溶解する，いわば溶解部位特異性に起因すると推定された。

中性 pH におけるＢＴＤＳの溶出を改善するため，ポリビニルピロリドンまたは天然高分子のゼラチンを担体とする固体分散系を溶媒法で調製した。その結果，ＢＴＤＳは無晶性となり，溶出が著しく増大することが明らかとなった。さらに，固体分散系を含む腸溶製剤において，溶出の改善に比例してＢＴＤＳの吸収が増大することを認めた。このような原理を製剤設計に応用するため，固体分散系を含む腸溶錠と速放性の外層からなる復効型二重錠を作成した結果，速放部と腸溶部の吸収が合成された２峰性の吸収パターンが認められ，ＢＴＤＳに関して吸収持続型の処方設計が可能なことが明らかになった。

第三章　ＢＴＤＳのBioavailabilityに及ぼす投与条件の影響

物性上，あるいは製剤処方上の要因とともに bioavailability の評価に重要な生理的要因の影響を検討した。

ＢＴＤＳの溶解度特性より被験者の胃酸度の関与を予想し，胃酸度と bioavailability の関係を検討した結果，胃酸度が低いほど吸収が低下することがわかった。次に食事の影響として，高タンパク食では吸収が低下し，高脂肪食では逆に増大することを認めた。高デンプン食では摂食による吸収の低下は胃酸度の中和と対応していた。さらに，食事組成を統一し，食事と服薬の間隔を変化させた際，食前投与ではピーク時間の延長を伴わずに吸収が低下し，食後ピーク時間が延長しはじめる時点でその低下が回復するという規則的な変化が明らかになった。また，空腹状態における bioavailability の個人差が明らかに異なり，製剤処方の如何により生理的要因の影響が軽減されることが認められた。

以上，ＢＴＤＳの処方設計における bioavailability の評価と改良に関し，いくつかの重要な問題点が解明された。すなわち，ＢＴＤＳの bioavailability はモデル製剤からの溶出速度と種々の生理的要因に支配され，それらは本薬物の溶解度特性からほぼ矛盾なく説明された。得られた知見は，類似の物性をもつその他の薬物の処方設計に対しても応用が可能と考えられる。

論文の審査結果の要旨

医薬品の有効性と安全性に関する品質特性として，bioavailability が重要である。本研究は，固形製剤，特に錠剤の処方化に関して基礎的検討を行い，製剤における諸要因を統計処理により評価し，合理的な処方設計に関する経験則を提案した。さらに生体側の因子として，経口投与において bioavailability を変動させる要因についても検討を行った。本研究は薬剤学及び製剤学領域で高く評価されるものである。