

氏名	杉本 勝良
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3338号
学位授与の日付	平成11年3月25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	高分子ゲル小球体による消化管内移行速度制御と薬物の吸収特性改善
論文審査委員	教授 木村 聰城郎 教授 中山 太二 教授 斎藤 寛

学位論文内容の要旨

経口投与した薬物の吸収性を改善するため、小腸での滞留時間を延長する製剤として poly(vinyl alcohol)-gel spheres (PVA-GS) を調製した。ラットへの経口投与実験により、PVA-GS が比較的回腸部で移行性を抑制する製剤であることがわかった。さらに、新たに *in vitro* 灌流法を考案し、PVA-GS の *in vitro* 消化管内移行特性が経口投与実験の結果と一致することを確認した。また、前処理により粘液層を除去した腸管を用いることで、PVA-GS の移行特性に小球体と粘液層との相互作用が一部関与していることを明らかにした。つぎに、PVA-GS にペプチド薬物と蛋白分解酵素阻害剤を同時に内包することで、ペプチド薬物の吸収性改善を試みた。その結果、吸収性は上昇したものの臨床レベルにはまだまだ十分なものではなかった。しかしながら、ペプチドの経口投与製剤に求められるコンセプトを明確にすることができた。PVA-GS の移行性をさらに改善する目的で、chitosan (CS) を配合した CS/PVA-GS を調製し、PVA-GS と比較検討を行った結果、PVA-GS の移行性をより制御する製剤に改良することができ、ampicillin のような難吸収性薬物の吸収改善に有効であることがわかった。

本研究の結果、製剤的に吸収部位での滞留時間を延長することは難吸収性薬物の吸収改善に有用であり、本研究で調製した PVA を用いたゲル小球体が新しい経口投与 DDS となる可能性を示すことができた。

論文審査結果の要旨

経口投与した薬物の吸収性は消化管粘膜の透過性のみならず、吸収部位における滞留時間により左右される。本論文では、小腸での滞留時間を延長する製剤としてポリビニルアルコール・ゲル小球体 (PVA-GS) を調製して評価した。ラットへの経口投与実験により、PVA-GS が比較的回腸部で移行性を抑制する製剤であることを明らかにした。つぎに、PVA-GS にペプチド薬物と蛋白分解酵素阻害剤を同時に内包することで、ペプチド薬物の吸収性改善を試みた結果、臨床レベルには十分なものとはいえないが吸収性を上昇させることに成功し、ペプチドの経口投与製剤に求められるコンセプトを明確にすることができた。PVA-GS の移行性をさらに改善する目的で、キトサン (CS) を配合した CS/PVA-GS を調製し、PVA-GS と比較検討を行った結果、PVA-GS の移行性をより制御する製剤に改良することができ、アンピシリンのような難吸収性薬物の吸収改善に有効であることを明らかにした。本研究の結果、製剤的に吸収部位での滞留時間を延長することは難吸収性薬物の吸収改善に有用であり、本研究で調製した PVA を用いたゲル小球体が新しい経口投与 DDS となる可能性を示すことができた。以上、本論文は興味深い優れた内容であり、博士 (薬学) の学位論文に値するものであると判定する。