

氏名	神野 淳一		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	薬学		
学位授与番号	博甲第3271号		
学位授与の日付	平成18年 9月30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	難溶性薬物の経口吸収に及ぼす食事の影響を回避するための製剤処方に関する研究		
論文審査委員	教授 木村聰城郎	教授 黒崎勇二	助教授 檜垣和孝

学位論文内容の要旨

難溶性薬物の経口投与製剤において、食事により吸収が増大する現象が知られている。これは摂食により分泌される胆汁酸塩類の界面活性作用による溶出速度の増加に起因するといわれている。したがって製剤技術により薬物溶出速度を十分高めることができれば、食事の影響が回避あるいは軽減されると考えられる。本研究では難溶性の抗血小板剤 cilostazol をモデルとして食事の影響を受けにくい製剤処方を検討した。Cilostazol の溶出速度を高める手法としては、原末の微粉碎が適していると考えられた。市販製剤に用いられているハンマーミル粉碎原末のメジアン径は約 10 μm 、これに対しジェットミル粉碎品及び湿式粉碎品 (NanoCrystal) のメジアン径は 2 μm 及び 0.2 μm であった。Cilostazol の *in vitro* 溶出速度は原末粒子径の減少に伴い顕著に増大した。これは Noyes-Whitney 式に基づく Particle Dissolution モデルにより良好に再現された。空腹下及び食後の小腸を再現した *biorelevant media* による溶出試験の結果、原末粒度の減少に伴い、溶出速度に及ぼす食事の影響が軽減されることが示された。これらの粉碎品を懸濁液としてビーグル犬に経口投与した結果、cilostazol のバイオアベイラビリティ (BA) は原末粒子径の減少に伴い、量的にも速度的にも増大することが判明した。そしてハンマーミル懸濁液及びジェットミル懸濁液では食後投与において BA が増加するが、NanoCrystal 懸濁液では摂餌の影響がほとんどないことが確認された。次に、NanoCrystal を用いて錠剤を調製し、ビーグル犬における経口吸収性を評価した。その結果、NanoCrystal 錠は cilostazol の BA を大きく改善し、摂食の影響を大幅に軽減する製剤であることが明らかになった。この *in vivo* 試験の結果は、空腹下投与及び食後投与に相関する試験液として水及び臨界ミセル濃度以下の界面活性剤 (0.2% SLS) を用いた USP Apparatus 4 (flow-through cell) による *in vitro* 溶出試験の結果と良好に相関した。

以上、本研究により著者は、難溶性薬物である cilostazol の経口吸収に及ぼす食事の影響が、湿式粉碎法による原末のサブミクロン粉碎により回避可能であることを、*in vitro* 溶出試験及びビーグル犬における経口吸収試験により明らかにした。

論文審査結果の要旨

難溶性薬物の経口投与製剤において、食事により吸収が増大する現象が知られている。これは摂食により分泌される胆汁酸塩類の界面活性作用による溶出速度の増加に起因するといわれている。したがって製剤技術により薬物溶出速度を十分高めることができれば、食事の影響が回避あるいは軽減されると考えられる。本論文は、難溶性の抗血小板剤 cilostazol をモデルとして食事の影響を受けにくい製剤処方を検討した研究結果をまとめたものである。Cilostazol の溶出速度を高める手法としては、原末の微粉碎が適していると考えた。市販製剤に用いられているハンマーミル粉碎原末のメジアン径は約 10 μm 、これに対しジェットミル粉碎品及び湿式粉碎品(NanoCrystal)のメジアン径は 2 μm 及び 0.2 μm であった。Cilostazol の *in vitro* 溶出速度は原末粒子径の減少に伴い顕著に増大した。

空腹下及び食後の小腸を再現した *biorelevant media* による溶出試験の結果、原末粒度の減少に伴い、溶出速度に及ぼす食事の影響が軽減されることを示した。これらの粉碎品を懸濁液としてビーグル犬に経口投与した結果、cilostazol のバイオアベイラビリティ (BA) は原末粒子径の減少に伴い、量的にも速度的にも増大することが判明した。そしてハンマーミル懸濁液及びジェットミル懸濁液では食後投与において BA が増加するが、NanoCrystal 懸濁液では摂食の影響がほとんどないことを確認した。次に、NanoCrystal を用いて錠剤を調製し、ビーグル犬における経口吸収性を評価した。その結果、NanoCrystal 錠は cilostazol の BA を大きく改善し、摂食の影響を大幅に軽減する製剤であることを明らかにした。この *in vivo* 試験の結果は、空腹下投与及び食後投与に相関する試験液として水及び臨界ミセル濃度以下の界面活性剤 (0.2% SLS) を用いた USP Apparatus 4 (flow-through cell) による *in vitro* 溶出試験の結果と良好に相関した。

以上、本論文は、難溶性薬物である cilostazol の経口吸収に及ぼす食事の影響が、湿式粉碎法による原末のサブミクロン粉碎により回避可能であることを、*in vitro* 溶出試験及びビーグル犬における経口吸収試験により明らかにした研究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。