

氏名(本籍)	櫻井 正太郎(東京都)
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	乙 第57号
学位授与年月日	平成5年3月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当者
学位論文の題名	固体分散法および粉体/粉体混合法によるメフェナム酸の 溶出性改善に関する研究
論文審査委員	主査 教授 永井 恒司 副査 教授 三澤 美和 副査 教授 大宮 茂

## 論文内容の要旨

非ステロイド性抗炎症薬のメフェナム酸(MFA)は、作用機序としてプロスタグランジン(PG)の生合成を阻害することが知られている。PGは胃粘膜で血流増加、消化液分泌抑制、粘液産生増加、粘膜保護作用などを有する。このため、非ステロイド性抗炎症薬の副作用として胃障害の存在は宿命的と言われている。しかし、薬剤学的な手法を駆使することによって、水に難溶性の薬物であるMFAの溶出性を飛躍的に向上させることができれば、生物学的利用能の大幅な改善を期待することができ、その結果、投与量の低減化によって副作用の防止ないし軽減を図ることができると考えられる。難溶性薬物の溶出性を向上させる手段として種々の方法が検討されており、実用性に優れる方法の1つとして固体分散法が知られている。この方法は薬物を担体中に分散あるいは溶解したもので分子レベルで担体中に分散した薬物は、高いエネルギー状態にあるため、水中に投入すると薬物は担体とともに溶解し、過飽和状態を示す。溶解した薬物は時間の経過とともに析出して溶解度に近づくが、担体の種類によっては過飽和濃度を長時間保持するものもある。このため、固体分散法は難溶性薬物の溶出性改善には極めて有用な手段である。一方、乾式の粉体/粉体混合法による粒子の表面改質法が薬物の溶出性改善の手法として検討され

はじめている。これは小粒子の難溶性薬物を大粒子表面に付着させることにより小粒子間の凝集を防ぎ、有効表面積を増加させる方法であり、溶媒を用いなくて溶出性が改善できる簡便な方法である。以上の見地から、本研究はMFAの溶出性改善を目的として、湿式法の代表的手法である溶媒法を主に用いた固体分散による手法および乾式法として粉体／粉体混合法による手法を用い、製剤手法の違いによる薬物の物理化学的性質の変化について検討を行い、以下の知見を得た。

(1) MFAとポリビニルピロリドン(PVP)の固体分散体によるMFAの溶出性向上について検討した結果、MFAとPVPK-30の固体分散体では、配合比を1:6とすることによりMFAを非晶質化することができた。PVPの分子量の違いによるMFAの溶出への影響について検討し、MFAとPVPK-15およびPVPK-30はPVPK-90と比べ速い溶出速度を示した。MFA:PVPK-30の配合比1:6の固体分散体とMFA結晶原末の経口投与後の家兎における消化管からの吸収性について検討した結果、MFAとPVPK-30の固体分散体は投与後、MFAが速やかに血中に吸収され、MFA結晶原末単独投与よりも $C_{max}$ で約9倍、AUCで約10倍の値を示し、有意な差が認められた。MFAの溶出速度および過飽和溶解度が生物学的利用能に大きく影響していることが示唆された。

(2) 3種の胆汁酸塩を担体としたメフェナム酸の固体分散体を調製し、その物理化学的性質、溶出速度および過飽和濃度維持のために第3成分としての水溶性高分子の添加効果について検討を行った結果、3種の胆汁酸塩のうち、デオキシコール酸ナトリウム(DCA-Na)が最も溶出性に優れていた。その要因として胆汁酸塩の分子構造、とくに水酸基の位置、有無などが考えられる。MFAを非晶質化するためにはMFA:DCA-Naの配合比を1:5以上にすることが必要であり、その最大溶出量は1.27 g/lを示し、MFA結晶原末の約30倍の濃度に達した。これは、MFAがDCA-Na中に非晶質化した状態で

存在しているためおよびDCA-Naのミセル形成による可溶化効果のためなどが考えられた。過飽和濃度を維持させるために第3成分として水溶性高分子を添加した結果、メチルセルロース(MC)およびヒドロキシプロピルセルロースの配合が優れていた。コンピュータを用いた最適化法の導入によるMFA:DCA-Na:MCの最適配合比は1:6:0.36であった。

(3) MFAとカゼインの固体分散体を凍結乾燥法および溶媒法によって調製し、溶出挙動を検討した結果、凍結乾燥法により調製した固体分散体はMFAがカゼイン担体中に非晶質状態で分散していた。一方、溶媒法では結晶性は低下したものの非晶質状態には至らなかった。カゼインのMFAに対する溶出性改善の効果はPVPと同程度であった。カゼインによる過飽和状態からのMFA結晶の析出抑制効果、カゼイン添加による試験液の物性およびMFA溶解度が変化しないこと、MFAとカゼインの複合体形成がみられないことおよび結晶析出速度式の解析により、MFAの過飽和濃度の維持はカゼインによる結晶核形成阻害効果よりも結晶成長阻害効果によることが示唆された。

(4) V型混合機を用いた乾式の粉体/粉体混合法によりMFAとデンプングリコール酸ナトリウム(Explotab<sup>®</sup>)の複合粒子を調製し、表面状態および溶出挙動を検討した結果、顕微鏡下の観察および溶出溶媒への界面活性剤添加効果の観察から、MFAが大部分一次粒子として分散し、ordered mixtureの形成が示唆された。Explotab<sup>®</sup>表面に単層状に付着したMFA粒子数の計算値は、Explotab<sup>®</sup>1粒子当たり約335個であり、over saturationを防ぐにはMFAの配合比を4%以下にすべきであった。MFAの溶出性は、Explotab<sup>®</sup>との混合により湿潤性と分散性が改善され、溶出初期はPeppasらの指数関数型溶出モデルに、また、全溶出過程については対数正規モデルに当てはまり、Explotab<sup>®</sup>からの溶出性がとくに速やかであることが示された。

(5) MFAとExplotab<sup>®</sup>の複合粒子を高速気流中衝撃法と自動乳鉢により調製し、表面状態、物理化学的性質および溶出挙動を検討した結果、高速気流中衝

撃法による改質粉体は、M F AがExplotab<sup>®</sup> 表面に膜状に付着し、非晶質化していた。溶出性は自動乳鉢による改質粉体と著しい違いはなかったが、経時の変化を検討するため、密閉容器中に1カ月間室温保存した時の両者を比較すると高速気流中衝撃法による改質粉体のほうが優れていた。また、高速気流中衝撃法と自動乳鉢による改質粉体の両者は、時間の経過とともにExplotab<sup>®</sup> 表面に付着していたM F Aの大粒子化や脱落などが観察され、固定化の必要があると考えられた。

(6) M F AとExplotab<sup>®</sup> 摩砕混合物のポリエチレングリコール(P E G)による表面被覆粉体を自動乳鉢を用いた粉体/粉体混合法により調製し、表面改質状態、物理化学的性質、溶出挙動および経時の変化について検討した結果、M F AとExplotab<sup>®</sup> 摩砕混合物のP E Gによる表面被覆粉体では、P E Gが展延して表面に膜状に付着したため、M F Aの結晶性がさらに低下することが認められた。P E Gによる表面被覆粉体は、M F AとExplotab<sup>®</sup> 摩砕混合物に比べ、水に濡れやすく、著しく速い溶出性を示した。P E Gによる表面被覆粉体では、粉体表面でのP E Gの剝離がなく、M F AのExplotab<sup>®</sup> 表面からの脱落がないため、密閉容器中に1カ月間室温保存した時でも溶出性に変化はみられなかった。M F AとExplotab<sup>®</sup> 摩砕混合物表面をP E Gによって被覆することにより、溶出性に優れ、安定な表面改質粉体の調製が可能となった。

(7) M F AとExplotab<sup>®</sup> 摩砕混合物の付着安定性とM F Aの結晶性の低下を検討する目的で摩砕混合物を減圧下で保存し、その温度と時間の影響について検討した結果、摩砕混合物を減圧下、60°C、5時間保存すると、Explotab<sup>®</sup> 表面の凹凸が際だった変化を示した。また、M F Aの結晶性が著しく低下し、溶出性も改善された。M F Aは蒸気圧が $1.8 \times 10^{-4}$  mmHgと小さいため、結晶性の低下は観察されたものの完全に非晶質化することはなかった。M F AとバレイショデンプンおよびP C S<sup>®</sup> 摩砕混合物では減圧下加温保存の影響はみられなかった。M F AとExplotab<sup>®</sup> 摩砕混合物を減圧下、保存温度を60°Cよりも上げる

かあるいは保存時間をさらに長くすると、MFA粒子が大粒子化し、Explotab<sup>®</sup>表面から脱落しやすくなり、MFAの結晶性を高める結果となった。MFAとExplotab<sup>®</sup>摩砕混合物を適当な減圧加温処理を施すことによって、溶出性を改善できることが示唆された。

以上、メフェナム酸の溶出性改善を目的として、薬物の物理化学的变化におよぼす固体分散による手法および粉体／粉体混合法による製剤手法の相違について検討したが、固体分散法では、本研究で用いた種々の担体の中で、胆汁酸塩が最も優れたMFAの溶出性の改善を示した。また、第3成分としての水溶性高分子添加により薬物の過飽和状態の維持が可能であった。一方、粉体／粉体混合法は、溶媒を使用しない簡便な方法で、適当な担体を選ぶことによって容易に改質粉体を調製し、薬物の溶出性改善を示した。特に、Explotab<sup>®</sup>はMFAとordered mixtureを形成し、粉体／粉体混合法の賦形剤として、本研究で用いた他の賦形剤より優れていることがわかった。また、PEGなどによる粒子表面の被覆は核粒子表面への微粒子の固定とMFAの結晶変化の抑制に役立つものと考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

本論文はメフェナム酸（以下MFA）の溶出性改善を目的として固体分散法および粉体／粉体混合法により製剤手法の違いによる薬物の物理化学的性質の変化を検討したものであって、次のような知見を得ている。

1. MFAとポリビニルピロリドンの固体分散体では溶出速度および過飽和溶解度が生物学的利用能に大きく影響していることが示唆された。
2. MFAとデオキシコール酸ナトリウムの固体分散体は、著しい溶出性の改善が見られ、配合比1：4以上でMFAが非晶質化していた。第3成分としての水溶性高分子添加によりMFAの過飽和濃度維持が可能であった。
3. 凍結乾燥法によるMFAとカゼインの固体分散体は、溶出性に優れ、MFAの過飽和濃度維持は、カゼインによる結晶成長阻害効果によると考えられた。
4. V型混合機を用いた粉体／粉末混合法によるMFAとExplotab®の複合粒子は、一次粒子に分散した ordered mixture が形成され、溶出性が改善された。
5. 高速気流中衝撃法による改質粉体（HYB）は、MFAが非晶質化していた。自動乳鉢による摩砕混合物と溶出性に著しい違いは見られなかったが、密閉容器中に一ヶ月間室温保存後では、HYBが優れていた。
6. MFAとExplotab®摩砕混合物をポリエチレングリコールによって被覆することにより、核粒子表面へのMFA粒子の固定と結晶変化の抑制が可能となり、溶出性も著しく改善された。
7. MFAとExplotab®摩砕混合物を保存温度60℃、5時間の減圧加温処理を施すことにより、MFAの結晶性が低下する傾向を示し、溶出性が改善できた。

以上の知見はMFAのみならず、生物学的利用能に着目したとき問題のある薬物をより有用に活用する手法を発展させる道を開いたものであり、実用面からも基礎研究の面からも博士論文に値し、価値あるものである。よって合格と判定した。