

徐放性PLGAマイクロスフェアの温度感受性ポリマーを用いた  
in vitro薬物放出試験法の開発高島 由季<sup>1</sup>, 北村 ひで子<sup>1</sup>, 岡田 弘晃<sup>1</sup>(<sup>1</sup>東京薬大薬)

【目的】 一般に徐放性製剤の検討においては、試験液を用いた *in vitro* 放出試験法および動物を用いた *in vivo* 放出試験法によって、製剤からの薬物放出特性が評価されている。しかし、一部の製剤、例えば3ヶ月型酢酸リユープロレリンの徐放性注射剤のように、*in vitro* 試験と *in vivo* 試験での挙動に乖離が生じることがある。また、従来の試験法での経時的評価は、多量の容器やスペースが必要となる。そこで本報では、低温(約 20 )ではゾルであるが 37 でゲルに変化する温度感受性ゲルを用い、皮下や筋肉内に投与した時と類似した環境をつくり、少量のスペースでかつ数多くの試料を一度に評価できる *in vivo* 試験に代わる新規な *in vitro* 放出試験法の設定を目的として検討を行った。

【方法】 温度感受性ポリマーとしてイソプロピルアクリルアミドのブチルメタアクリレートおよびポリエチレングリコールとの共重合体(メピオールジェル<sup>®</sup>、メピオール社)を用いた。モデル薬物には酢酸リユープロレリンを用い、ポリ乳酸・グリコール酸(PLGA)を基剤として w/o/w 液中乾燥法で調製したマイクロスフェア(薬物含量 10%、平均粒子径約 20  $\mu$ m)を用いた。メピオールジェル<sup>®</sup> 5-15 g に pH7.0 のリン酸緩衝液 10 mL を加え、4 で 2 日間放置し 5-15%濃度のゾル液を調製した。ゾル液 2 mL にマイクロスフェアを 10、20、50 mg 分散させた後、96 穴プレートに 200  $\mu$ L ずつ分注し、37 で 6 週間保存した。一定時間ごとにプレートからゲルを回収し、冷却した pH6.0 リン酸緩衝液を加えて溶解、遠心分離し、ゲル及びマイクロスフェア中の薬物量を HPLC で測定し放出性を評価した。

【結果】 いずれのマイクロスフェア量においても、保存中に沈降することなく粒子は分散しており、また持続的な放出特性を示した。さらに、この放出挙動はラットを用いた *in vivo* 放出試験の結果に近似しており、この *in vitro* ゲルシステムが *in vivo* の放出特性を評価するのに有用であることが示唆された。