

## 26J-am06

腸溶性製剤の *in vitro* 溶出特性/*in vivo* 吸収特性の相関性に関する研究

○小倉 涼子<sup>1</sup>, 佐久間 信至<sup>1</sup>, 政岡 祥江<sup>1</sup>, 片岡 誠<sup>1</sup>, 丹野 史枝<sup>2</sup>,  
小久保 宏恭<sup>2</sup>, 山下 伸二<sup>1</sup>(<sup>1</sup>摂南大薬, <sup>2</sup>信越化学工業)

【目的】本研究の目的は、腸溶性製剤に関して、薬物溶出開始までの *in vitro* タイムラグと薬物吸収開始までの *in vivo* タイムラグ、及び *in vitro* 溶出速度と *in vivo* 吸収速度との間の相関(IVIVC)を明らかにすることである。

【方法】製剤の調製:各モデル薬物の素顆粒を調製し、溶解開始 pH の異なるヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(AS-LG:  $\geq 5.5$ 、AS-MG:  $\geq 6.0$ 、AS-HG:  $\geq 6.8$ )を用いてコーティングし、腸溶性顆粒を調製した。溶出試験:日局溶出試験法に準じた(パドル法、50 rpm、日局第2液(pH6.8))。動物試験:一昼夜絶食したラットをエーテル麻酔下開腹し、十二指腸内に1顆粒を投与した後、経時的に採血し、血中薬物濃度をHPLCあるいはLC/MSで測定した。

【結果・考察】AS-LG、AS-MG あるいは AS-HG でコーティングしたアセトアミノフェン含有製剤の平均の *in vitro* タイムラグは4.0、4.0、15分、平均の *in vivo* タイムラグは10、13、28分であり、正の相関が確認された。同製剤の平均の *in vitro* 溶出速度は5.2、4.4、2.7%/分(AS-LG、AS-MG、AS-HG)、平均の *in vivo* 吸収速度(モーメント解析による吸収速度定数)は0.30、0.19、0.06/分であった。AS-HG でコーティングした製剤のみが、溶出、吸収速度ともに顕著に遅延しており、既に報告したテオフィリン含有製剤と同様の結果であった。平均の *in vitro* 溶出速度が4.2%/分であったアンチピリン製剤(AS-HG でコーティング)では *in vivo* 吸収速度が遅延しなかったこと、及び用いた3剤は高溶解性及び高膜透過性の薬物であり、*in vivo* 吸収速度は *in vivo* 溶出速度に対応することを考え合わせると、*in vitro* 溶出速度の速い領域においては、*in vitro/in vivo* 溶出速度の間に相関が得られないことが示唆された。以上より、*in vivo* 溶出速度との相関を考慮した *in vitro* 溶出試験条件の精査が必要であると考えられた。