

Microenvironmental pH-modifier を用いた Dipyridamole 製剤の溶出と吸収改善
○谷口 智香^{1,2}, 井上 僚¹, 山下 和宏², 川端 洋平², 和田 耕一², 尾上 誠良¹,
山田 静雄¹(¹静岡県大薬,²日本ベーリンガーインゲルハイム)

【目的】 Dipyridamole (DP) は冠血管拡張作用, 抗血小板作用を有し, うっ血性心不全, 狭心症治療薬として広く臨床使用されている. しかしながら, 高齢者でよくみられる胃酸分泌の低下や胃酸分泌抑制を促す薬物投与による低胃酸症患者では DP 経口投与での吸収性が低下する問題がある. そこで本検討では, microenvironmental pH-modifier を用いた製剤開発により, DP 経口投与時の吸収性改善を試みた. すなわち, DP に適切な pH-modifier の探索, そして pH-modifier を用いた新規製剤のラットにおける体内動態を精査した.

【方法】 10 種類の酸を用い, DP, マンニトールとともに湿式造粒法にて DP 造粒末 (DPG/acid) を調製した. 各種 DPG/acid を安定性試験および pH6.8 液による溶出試験にて評価し, 最適な pH-modifier を選択した. DPG および DPG/acid (10 mg/kg body weight) を, ラットおよびオメプラゾールを投与した低胃酸症モデルラットに経口投与し, 血漿中薬物濃度推移を UPLC/ESI-MS で精査した.

【結果・考察】 pH6.8 液での溶出試験の結果, *p*-トルエンスルホン酸 (TS), 酒石酸, クエン酸, リンゴ酸含有製剤について顕著な溶出改善を認めた. これらのうち TS 含有製剤 (DPG/TS) は高い安定性を示し, TS を最適な pH-modifier として選択した. DPG および DPG/TS をラットに経口投与した際, 正常ラットではほぼ同程度の血中曝露量を認めたが, 低胃酸症モデルラットにおける DPG 経口吸収性は正常ラットと比較して約 40% 低下した. 一方, DPG/TS の経口吸収性は低胃酸症モデルラットと正常ラット間で有意な差を認めなかった. すなわち, pH-modifier を用いた DP 製剤では中性域での溶出性を改善することによって低胃酸症患者における DP 吸収性ならびにそれに伴った薬効の改善が期待できる.