

30E16-am03

Dissolution/permeationシステムを用いた難溶解性薬物の経口投与製剤スクリーニング
○片岡 誠¹, Kiyohiko SUGANO², Claudia da Costa MATHEWS², Jing-Wen WONG²,
Kelly Lane JONES², 政岡 祥江¹, 佐久間 信至¹, 山下 伸二¹(¹摂南大薬, ²Pfizer Inc.)

【目的】本研究の目的は、薬物の溶解・膜透過過程を組み込んだ *in vitro* 経口吸収評価システム(Dissolution/Permeation System: D/P システム)の難溶解性薬物の経口投与製剤処方検討への応用性を検証することである。【方法】モデル薬物として danazol と pranlukast を用いた。各薬物の懸濁液と可溶化製剤(co-solvent)および自己乳化型製剤(SEDDS)を調製した。さらに両製剤に水溶性高分子(HPMC)を添加した過飽和製剤も調製し併せて検討に用いた。薬物量として臨床投与量の1/100をD/Pシステムの管腔側に添加し2時間後における管腔側での溶解率および漿膜側への膜透過率を測定した。得られた膜透過率から各製剤からのヒト経口吸収率を推定した。また、同じ製剤を用いてラット経口投与試験を行い、薬物動態学的パラメーターを算出した。【結果・考察】低溶解性・高膜透過性薬物の danazol を両製剤としてD/Pシステムに添加した後の溶解率および膜透過率は、懸濁液で添加した時よりも顕著に増加した。またこのとき、co-solvent製剤にHPMCを添加することによって溶解率・膜透過率はさらに上昇したのに対して、SEDDS製剤ではHPMC添加による顕著な変化は認められなかった。さらに、danazolを懸濁液または種々の製剤としてラットに経口投与した後のAUCとD/Pシステムでの膜透過率から推定したヒト経口吸収率との間には良好な関係が認められた。一方、低溶解性・低膜透過性薬物の pranlukast の場合、製剤化によって溶解率は有意に増加したものの、膜透過率に顕著な差は認められず、さらに *in vivo* においても製剤化による吸収改善は認められなかった。これらの結果は、製剤化による難溶解性薬物の吸収改善には膜透過性が大きく寄与していることを示唆するものであるとともに、D/Pシステムは経口投与製剤の処方検討に有用であると考えられた。