

半固形油性マトリックス化によるカプトプリル  
持効性製剤に関する研究

瀬田 康生

# 目 次

総論の部 .....	1
序論 .....	1
本論 .....	3
第 I 編 captopril 持効性製剤の評価 .....	3
第 1 章 物理化学的性質 .....	4
第 2 章 生物薬剤学的性質 .....	5
2-1 ヒトとイヌにおける薬物速度論的パラメータ .....	6
2-2 吸収部位 .....	7
2-3 生物学的利用能に及ぼす食事の影響 .....	7
第 3 章 絶食時における各種持効性製剤の生物学的利用能 .....	9
3-1 被覆徐放性顆粒 .....	9
3-2 徐放性錠剤 .....	10
3-3 腸溶性顆粒 .....	14
第 4 章 給餌後投与における OSSM の生物学的利用能 .....	15

第II編 captopril の消化管内での安定性と生物学的利用能への影響 ..... 19

第1章 captopril の消化管内での安定性の向上 ..... 19

1-1 消化管内での安定性と安定化剤 ..... 19

1-2 アスコルビン酸による安定化 ..... 21

第2章 アスコルビン酸を含む OSSM の生物学的利用能 ..... 22

2-1 アスコルビン酸配合 OSSM の評価 ..... 22

2-2 アスコルビン酸配合量と生物学的利用能 ..... 24

第3章 アスコルビン酸を含む OSSM の薬理的評価 ..... 25

3-1 アスコルビン酸が体内動態に及ぼす影響 ..... 25

3-2 ACE 活性阻害及び昇圧反応抑制の持続性 ..... 28

第4章 考察 ..... 30

第III編 OSSM 化持効性製剤の有効性の要因 ..... 33

第1章 各種油性基剤を用いた OSSM ..... 33

1-1 in vitro 放出挙動 ..... 34

1-2 各種油性基剤を用いた OSSM の生物学的利用能 ..... 36

1-3 レオロジー的性質 ..... 38

第2章 OSSM からの薬物放出の機構 ..... 41

2-1 侵食を受けない場合の放出機構 ..... 41

2-2 OSSM の受ける侵食の評価法 ..... 46

2-3 侵食を伴う場合の放出機構 ..... 48

第3章 考察 ..... 53

第IV編 captopril OSSM のヒトへの適用 .....	55
第1章 イヌとヒトとの生理的条件の差異.....	55
1-1 放出速度の検討.....	55
1-2 アスコルビン酸の有効量.....	59
第2章 ヒトにおける captopril OSSM の生物学的利用能 .....	60
2-1 単独投与における生物学的利用能.....	61
2-2 連続投与のシミュレーション.....	62
第3章 考察.....	64
結論 .....	67
謝辞 .....	69
実験の部 .....	71
第I編 実験の部.....	71
第II編 実験の部.....	75
第III編 実験の部.....	78
第IV編 実験の部.....	81
引用文献.....	85

# 総論の部

## 序論

captopril (1- [(2S)-3-mercapto-2-methylpropionyl] -L-proline) は 1970 年代に米国 Squibb 社の研究陣によって開発された初めての経口投与可能なアンジオテンシン変換酵素阻害剤である<sup>1)2)</sup>。日本においても 1983 年に導入以来、主に本態性高血圧症の降圧剤療法治療薬として広く用いられ、その高い臨床効果と安全性はすでに証明されている<sup>3)</sup>。

しかし一方で captopril は 1 回経口投与後の生物学的半減期が約 30 分と短いために、現在は通常 captopril として 37.5~75 mg を 1 日 3 回分割投与する用法が採用されている。

近年、薬剤の有効性の一部としてその薬剤の服薬 compliance を含めて考える概念が生まれてきた。薬物が優れたものであり、その製剤も良好な生物学的利用能を示したとしても、製剤が患者に交付された後に服用が正しく履行されない (non-compliance) 場合には、結局その薬剤は十分な治療効果を示すことができず、薬剤としての有効性も低いものとなる。

種々の実態調査から外来患者の服薬 compliance の程度が明らかにされ<sup>4)5)</sup>、更に薬剤の 1 日あたりの服用回数及び服用時刻が服薬 compliance に大きく影響することが指摘された。つまり 1 日の服用回数は少ないほど服薬 compliance は良好となること<sup>6)</sup>、また服用時刻では昼の服用が不履行となる割合が他の時刻に比較して特に大きいこと<sup>7)8)</sup>等が明らかとなっている。captopril がその主な治療対象としている軽・中等症の本態性高血圧症患者においては自覚症状がほとんどなく日常生活を送りながら通院により降圧剤療法を受けることが多い。こうした場合、昼間の服薬 compliance が悪くなり、そのために captopril の治療効果が損なわれているであろうことは容易に想像される。

また多くの他の薬物と同様 captopril においてもその投与量と副作用の発生率は相関関係にあることが知られている<sup>9)</sup>。薬物の血中濃度の変動を最小限にすることにより、不要な血中濃度の上昇を抑えて副作用の危険性を軽減することも製剤学的に重要な課題である。

そこで著者は本研究において captopril の製剤的手法による持効性製剤化の検討を試

みた。降圧剤の場合には服用がきわめて長期にわたる場合が多いことを考えると、服用にともなう患者の心理的負担の軽減、compliance 向上による治療効果の増大<sup>10)</sup>、そして副作用の低減などの持効化によるメリットが患者にもたらす利益ははかりしれない。

著者は、captopril 持効性製剤の開発にあたり、

- (1) 1日2回投与で現行の普通錠1日3回投与と同等以上の降圧効果を示すこと。この時1日の投与量は1日3回投与の場合と可能なかぎり同一とする、
  - (2) 朝、晩の食後投与とすること、
- を目標とした。

1日2回投与時の服薬 compliance は1日1回投与時に比較して劣るという報告もあるが<sup>11)</sup>、captopril の生物学的半減期が極端に短いため1日2回投与が技術的に実現可能な目標であると考えた。また実際の臨床において、captopril と thiazide 系利尿薬の併用療法は、有効率の向上、両者の投与量を低減できる等の利点があるために広く用いられている<sup>12),13)</sup>。この際、多くの thiazide 系利尿薬が1日2回投与であることも本研究において captopril 持効性製剤の用法設定の目標として1日2回を選択した根拠の1つである。更に1日1回投与では non-compliance となってしまう場合にその影響が1日中続く恐れもあり、この観点から1日2回投与のほうが安全であるとする意見もある。

服用時点については、現在多くの薬剤で食事を中心とした用法が行なわれていること及び昼の服薬 compliance が最も悪いことを考慮し、compliance の向上という captopril 持効性製剤開発の目的に基づいて、朝・晩食後服用するものと設定した。

検討の結果、半固形の油性基剤を用いた captopril 徐放性製剤を開発することができた。半固形油性マトリックス (Oily semisolid matrix : 以下 OSSM) は食用油などに粘稠度賦与剤 (Thickening agent) としてモノステアリン酸グリセリンなど脂質を加えた半固形油性基剤中に微細な captopril 結晶を懸濁し硬ゼラチンカプセルに充填することにより得られる新規な剤形である。

本研究において得られた captopril OSSM 製剤は食後投与において現行の速溶性製剤とほぼ同等の吸収性を示し、かつ普通錠1日3回投与と同等以上の降圧作用持続時間を示すものと予想された。

以下、検討結果を4編にわたり論述する。

## 第 I 編 captopril 持効性製剤の評価

経口持効性製剤の設計手法として物理化学的あるいは化学的な種々の方法が開発されている。物理化学的手法は製剤的加工によって持効化する方法であり、その基本的機構として時間依存形の放出（徐放化）製剤、部位依存形放出（例えば腸溶性<sup>14)</sup>）製剤及びそれらの複合系（例えば胃内浮遊徐放化<sup>15)</sup>）製剤等が挙げられる。標的となる薬物の特性に応じてこれらの手法の中から最適な方法を選択する必要がある。

そこでまず、持効性製剤の設計に必要な captopril の物理化学的、生物薬剤学的並びに臨床薬理学的特性に関する知見を得ることとした。持効性製剤の設計に必要な薬物の主な特性として以下に示すような項目をあげることができる。

- 1) pKa 2) 溶解度及びその pH 依存性 3) 分配係数
- 4) 溶液中での安定性及びその pH 依存性 5) 生物学的半減期 ( $T_{1/2}$ )
- 6) 溶液投与時の最高血中濃度 ( $C_{max}$ )、最高血中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) 及び血中濃度曲線下面積 (Area Under the Curve : AUC)、尿中排泄速度、及び排泄量
- 7) 吸収及び体内動態の線形性 8) 吸収部位 9) 通常製剤の用法・用量
- 10) 治療有効血中濃度範囲 (Therapeutic Range : TR)

更に製剤からの薬物吸収は最終的にはヒトに投与した場合の現象が問題とされるが、開発初期段階からその最終標的であるヒトを用いて検討を行うことは種々の制約から不可能である。そこでマウスからサルまでの大小の動物が実験動物として使われている。これらの動物間あるいはヒトと実験動物の種差には常に注意を払う必要があり、captopril 持効性製剤の開発にあたっては、まず適当な動物実験モデルを確立せねばならなかった。

固形製剤の生物学的利用能の検討を行う場合は、サイズの制約から中動物以上の大きさをもつ実験動物を使用する必要がある。本研究では、最も扱いやすいイヌ<sup>16),17)</sup>をモデル動物として用いたので、ヒトとイヌにおける薬物速度論的パラメータの差異について検討を加えた。

更に、現在持効性製剤化手法として一般に用いられている技術による 3 種の持効性製剤を絶食条件下でビーグル犬に投与し *in vivo* での持効性製剤の吸収性を検討した。

## 第1章 物理化学的性質

Chart 1 に captopril の構造式を、Table I に captopril の物理化学的性質を示す。本品は水に対する溶解度が高く、分配係数は pH 7 近傍で小さな値であった。小腸のように pH 7 に近い条件下では特に脂溶性が低くなるので、captopril の細胞膜脂質層の透過性は限定される可能性が示唆された。しかし captopril をヒトに絶食条件下投与した時の吸収は、後述するように速やかであり、イヌ投与時の尿中排泄率は静注時のその 77% を示すことから吸収率も良好であると報告されている<sup>18),19)</sup>。これらの実験から吸収過程において脂質層への低分配性が律速過程にはならないものと考えられた。また Table I 中に captopril の水溶液中での安定性の pH 依存性をあわせて示した。水溶液中での captopril の残存量低下は主に酸化反応 (SH 基→SS 基) により dimer (disulfide) を形成することにより生じるものである。この時、反応は一次反応速度式に従うことが報告されている<sup>20),21)</sup>。Table I 中の captopril 安定性も一次反応速度定数で表したが、いずれの pH においても一次反応速度式による直線性は良好であった。水溶液中の captopril は pH 6 以下では比較的安定であるが、pH 7 以上では徐々に不安定となった。このことは、徐放性製剤化にあたり小腸、特に小腸下部領域での中性からアルカリ性の環境中では captopril の安定性に注意を払う必要があることを示唆している。

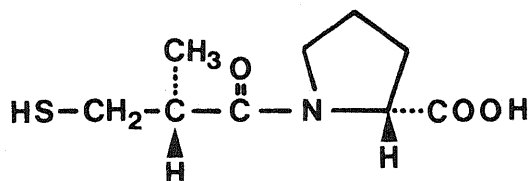


Chart 1. Structure of Captopril

Table I Physicochemical Characteristics of Captopril

	pKa <sup>a)</sup>	3.64 ( -COOH )	
Solubility		118 mg/ml (JP 1st fluid)	
		125 mg/ml (Water, pH 1.9)	
		pH	K <sup>b)</sup>
Partition coefficient (K) at 37°C n-Octanol/Water		2.0	0.19
		3.0	0.17
		4.0	0.03
		7.4	0.01
		pH	k (h <sup>-1</sup> ) <sup>c)</sup>
Stability at 37°C Initial conc. 0.1 mg/ml		1.2	---
		2.0	7.0 × 10 <sup>-5</sup>
		3.0	9.3 × 10 <sup>-5</sup>
		4.0	4.1 × 10 <sup>-4</sup>
		5.0	4.5 × 10 <sup>-4</sup>
		6.0	1.5 × 10 <sup>-3</sup>
		6.8	3.1 × 10 <sup>-3</sup>
		7.0	4.2 × 10 <sup>-3</sup>
	8.0	4.9 × 10 <sup>-3</sup>	

a): Potentiometric titration method

b):  $K = C_{n\text{-octanol}}/C_{\text{water}}$ 

c): Pseudo first-order rate constant for captopril degradation

## 第2章 生物薬剤学的性質

吸収された captopril は代謝を受け disulfide 体あるいは種々の SH 基を有する内因性の化合物との mixed disulfide などの代謝物を生じる<sup>22),23)</sup>。正常腎機能を有する本態性高血圧症患者において血漿中 free captopril 濃度と血圧降下度との間にある程度の相関が認められること<sup>24)</sup>、またイヌにおいても外因性の Angiotensin I (A I) による昇圧反応の抑制は血漿中の free captopril 濃度と相関すること<sup>25)</sup>から本研究では主に血漿中 free captopril 濃度を生物学的利用能の指標として用いることにした。以後特に記載のないかぎり血漿中 free captopril 濃度を単に血中濃度と表示する。

## 2-1 ヒトとイヌにおける薬物速度論的パラメータ

ビーグル犬及びヒトにおける captopril の薬物速度論的パラメータを整理して Table II に示した。これらのパラメータは普通錠(25 mg×4 /body) 投与後の captopril 血中濃度を用いて one-compartment open model より計算されたものである。ヒト、イヌ両者ともに captopril の  $T_{1/2}$  と  $T_{max}$  はそれぞれ 30, 40分と短く、このことは captopril が経口投与後速やかに血中へ移行しかつ中央コンパートメントからの消失も速やかであることを示している。また、 $C_{max}$ , AUC を除いて、吸収速度定数 ( $K_a$ ) など他のパラメータではヒトとイヌの差異は小さかった。 $C_{max}$ , AUC の差異は主に体重あたりの captopril 投与量がイヌにおいてはヒトの約 6倍であったために生じたものである。更にイヌ及びサルにおいて captopril の胆汁排泄が無視できるほど小さいことも報告されている<sup>26)</sup>。一方、Fig.1 に示すようにビーグル犬における captopril 経口投与後の dose と AUC の関係については広い用量範囲にわたって線形性が認められた。したがって、イヌにおける血中濃度推移を captopril 持効性製剤開発時の指標として用いることは妥当であると考えられた。また、dose と AUC 間の線形性から、captopril の吸収機構は受動輸送であり、初回通過効果等もないものと推察された。

Table II Pharmacokinetic Parameters of Captopril

Dose 100 mg/Body : Fasting conditions

		$K_a$ ( $h^{-1}$ )	$K_e$ ( $h^{-1}$ )	$T_{1/2}$ (h)	$C_{max}$ ( $\mu g/ml$ )	$T_{max}$ (h)	Absorption Lag (h)	AUC ( $\mu g \cdot h/ml$ )
Human	Mean	5.3	1.4	0.53	0.933	0.70	0.34	1.08
	± S.E.	0.7	0.1	0.04	0.156	0.12	0.10	0.09
Dog	Mean	3.7	1.5	0.47	6.94	0.72	0.24	8.40
	± S.E.	0.4	0.1	0.04	0.085	0.08	0.02	0.70

$K_a$ : Absorption rate constant;  $K_e$ : Elimination rate constant;

$T_{1/2}$ : Biological half life;  $C_{max}$ : Maximum plasma concentration;

$T_{max}$ : Time to reach maximum concentration

AUC : Area under the curve (0-6 h).

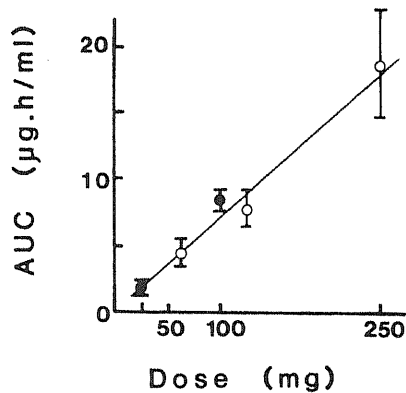


Fig. 1. Influence of Dose on AUC after Oral Administration of Captopril Fine Crystal (○, n = 3 Cross Over) and Conventional Tablets (●, n = 6); mean ± S.E., beagles, fasting conditions

## 2-2 吸収部位

captopril の吸収部位を検索するために、イヌの胃、小腸上部（十二指腸より下部 15 cm）ならびに同下部（盲腸部より上部 15 cm）からの吸収性を captopril 血中濃度を指標として loop 法<sup>27)</sup>により求めた結果を Fig.2 に示した。Fig.2 から他の多くの薬物と同様に小腸上部が captopril の至適吸収部位であることが確認された。小腸下部からの吸収も認められたがその AUC (0-4 hr)は小腸上部からの AUC の 63% を示し、吸収性はやや低下した。血中への移行に時間的遅れが観察されるものの胃からの吸収も認められた。以上の結果からリボフラビン<sup>28)</sup>、セファレキシム<sup>29)</sup>等に認められるようないわゆる“window effect”は captopril については存在しないものと予想された。

## 2-3 生物学的利用能に及ぼす食事の影響

ヒトにおいて captopril の生物学的利用能は食後投与によって顕著に低下することが知られている<sup>30),31)</sup>。そこでビーグル犬における、captopril の吸収性に及ぼす食餌の影響について検討した。その結果、Table IIIに示されるように、25 mg/body, 100 mg/body のいずれの場合も給餌後投与時の AUC は絶食時投与時のそれに比して約 40%に低下した。この値はヒトにおいて報告されている 35-40%に低下するとした値とよく一致する。給餌後投与時の顕著な生物学的利用能の低下は captopril 持効性製剤の開発に当って十分留意すべき点である。

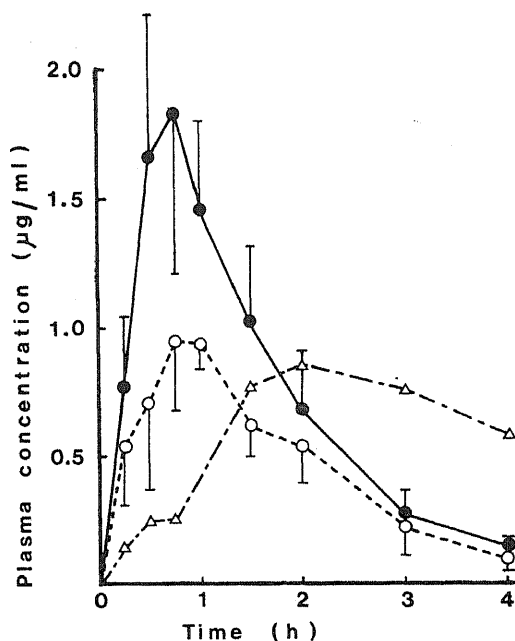


Fig. 2. Absorption of Captopril from Three Parts of Gastrointestinal Tract in Dog by Loop Method; mean  $\pm$  S. E.

Key: (—●—) upper small intestine, n=3  
 (---○---) lower small intestine, n=3  
 (---△---) whole stomach, n=2

Table III Influence of Food Intake on Bioavailability of Captopril

Dose (mg/body)	Condition	[AUC] ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) (mean $\pm$ S. E.)	Ratio [AUC] <sub>n.f.</sub> / [AUC] <sub>f.</sub>
100 <sup>a)</sup>	Non-fasting	3.57 $\pm$ 0.27	0.42
	Fasting	8.43 $\pm$ 0.59	
25 <sup>b)</sup>	Non-fasting	0.71 $\pm$ 0.05	0.39
	Fasting	1.81 $\pm$ 0.16	

a): n=6 Cross over ; b): n=8 Cross over ; Beagles  
 [AUC]<sub>n.f.</sub> ; AUC of non-fasting condition (0-6 h).  
 [AUC]<sub>f.</sub> ; AUC of fasting condition (0-6 h).

### 第3章 絶食時における各種持効性製剤の生物学的利用能

前述の captopril の物理化学的並びに生物薬剤学的特性を基礎にして 3種の徐放化手法を試験用製剤作製に選択した。即ち、被覆徐放性顆粒 (Coated Slow-Release granules ; CSR 顆粒)、著者等により新たに工夫された徐放錠及び腸溶性顆粒である。これら製剤の経口投与後の血中 captopril 濃度時間推移を測定して徐放性製剤としての評価を行なった。本研究では特にことわらないかぎり投与量は 50 mg /body であり、AUC 値は平均値±S. E. で表示した。

#### 3-1 被覆徐放性顆粒

CSR 顆粒はいわゆるスパンセル<sup>®</sup>製剤として良く知られた徐放性製剤化手法である。主薬を含む小粒を放出遅延物質で被覆した製剤であり、種々の被膜厚さを有する小粒を多数個投与することにより徐放化される。

得られた captopril CSR 顆粒の *in vitro* 放出曲線を Fig.3 に示す。本製剤の放出速度は溶出液の pH によりほとんど変化せず、放出開始後 7時間にわたりほぼ 0 次的に放出する製剤であり、放出試験の 7時間目までには 90%以上の captopril が放出した。

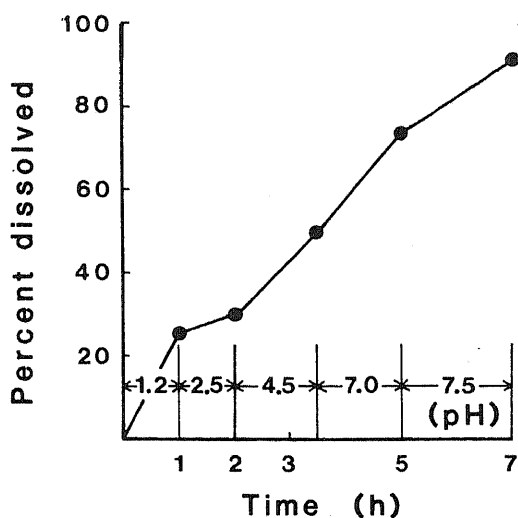


Fig. 3. *In Vitro* Dissolution of Captopril from Coated Slow-Release Granules by the Rotating Bottle method.

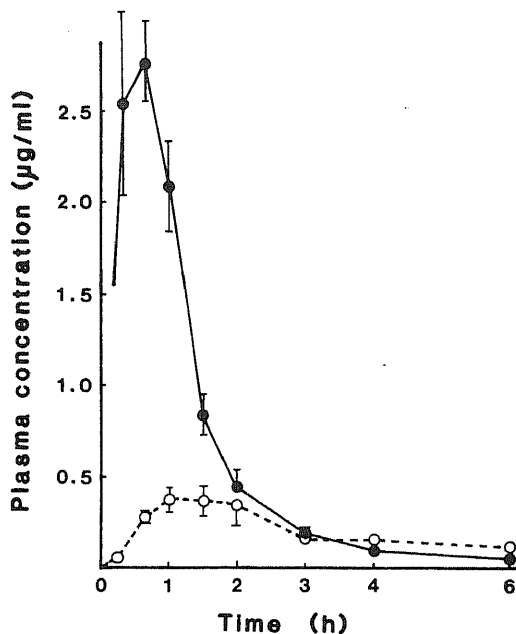


Fig. 4. Captopril Plasma Concentration after Oral Administration of Coated Slow-Release Granules (---○---) and Conventional Tablets (—●—) under Fasting Conditions; mean  $\pm$  S.E., beagles n=6, dose 50 mg.

CSR 顆粒をビーグル犬に経口投与後の captopril 血中濃度時間曲線を対照とした普通錠の結果と合わせて Fig.4 に示した。ここで CSR 顆粒と普通錠の投与は交叉法により実施されていないが、イヌ群並びに投与条件（絶食）は同一であった。AUC (0-6 hr) は CSR 顆粒において  $1.23 \pm 0.22$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ ) 普通錠では  $3.76 \pm 0.50$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ ) を与え CSR 顆粒の AUC は普通錠の約 1/3 に低下した。更に captopril 血中濃度パターンを比較すると両製剤の  $T_{\text{max}}$  は共に投与後 1時間であり CSR 顆粒においてはその後 2 時間までほぼ同じ濃度を維持しているが、投与後 4時間以降は実質的に普通錠と同程度の低濃度であった。つまり CSR 顆粒投与によって得られる血中濃度曲線は普通錠の示す血中濃度の高いピークの部分が消失したような血中濃度推移を示したことになる。

### 3-2 徐放性錠剤

*in vivo* における captopril 徐放性製剤の吸収性と *in vitro* 放出挙動との関係を更に詳細に把握するために、放出速度、パターンの異なる徐放錠を調製しビーグル犬に投与して評価した。用いた徐放錠は水溶性高分子である hydroxy propyl cellulose を用いて放

出を制御した芯錠を製し、更に芯錠の側面及び底面を水不溶性物質で被覆することにより薬物放出面の面積が経時的に常に一定となるように調製された一面開放形の錠剤である<sup>32)</sup>。この製剤手法により種々の放出挙動をもつ錠剤を容易に調製することができる。

先ず、放出速度と生物学的利用能の関係を明らかにすべく2種類の0次放出速度を持つ徐放錠を調製した。投与した錠剤A, Bの放出挙動を Fig.5 に示した、各錠剤の0次放出速度は錠剤Aで 16 %/hr, 錠剤Bで 30 %/hr であった。

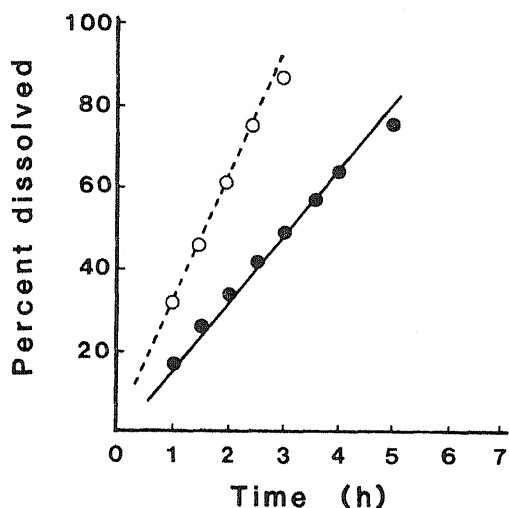


Fig. 5. *In Vitro* Dissolution of Captopril from Modified Release Tablets A (—●—) and B (---○---) by the Paddle method.

2つの錠剤(A, B)を 25 mg×2 /body の用量で2群のビーグル犬に絶食下で投与した時の captopril 血中濃度時間曲線を Fig.6 に示した。いずれの錠剤を投与しても、 $T_{max}$  は投与後 1.5時間であり、血中濃度は以降急速に低下し、持続化傾向はほとんど認められなかった。そこで投与後 3時間以降の血中濃度を上昇させることを目的として放出開始 3時間後からの放出速度を増大させた2相性放出錠剤2種(C, D)を作製し、イヌ投与後の血中濃度との対応について検討した。Fig.7 にパドル法による錠剤C, Dの放出挙動を、Fig.8 に投与後の血中濃度時間曲線を示す。Fig.7 に示すように錠剤Cは 0-3時間帯で 6 %/hr, 3-7 時間帯で 16 %/hr の放出速度を示した。3時間以降の captopril 放出速度の増大にもかかわらず錠剤Cから得られた血中濃度は投与後 1-10時間にわたっ

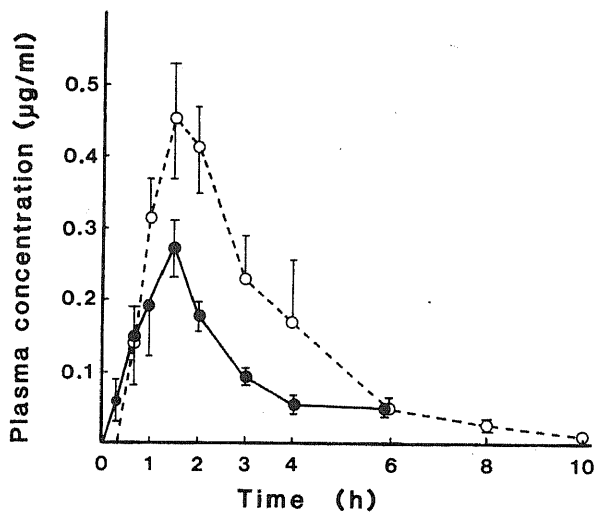


Fig. 6. Captoril Plasma Concentration after Oral Administration of Modified Release Tablets A (—●—) and B (---○---) under Fasting Conditions; mean  $\pm$  S.E., beagles n=6, dose 50 mg.

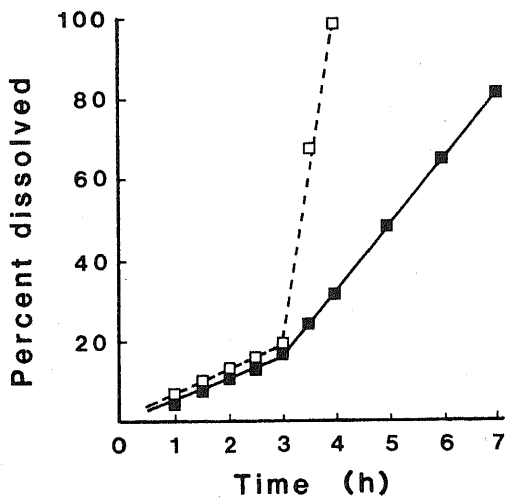


Fig. 7. *In Vitro* Dissolution of Captoril from Modified Release Tablets C (—■—) and D (---□---) by the Paddle Method.

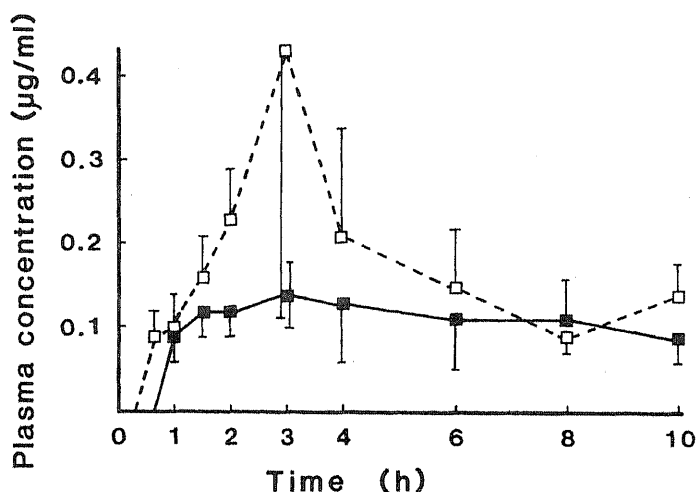


Fig. 8. Captopril Plasma Concentration after Oral Administration of Modified Release Tablets C (—■—, n=6) and D (---□---, n=5) under Fasting Conditions; mean  $\pm$  S.E., beagles, dose 50 mg.

て一定であった。この結果は投与された錠剤が3時間後に滞留している消化管部位<sup>33)</sup>以降では吸収性が低いことを示していた。

一方錠剤Dは放出開始後3時間後に処方量の80%に相当する captopril を急速に放出するように設計された錠剤である。錠剤D投与により、*in vitro* における急速な放出に対応して投与後3時間に鋭いピークを示す血中濃度曲線が得られ、以後4-10時間の間は平均値 (n=6) で表わしたためにほぼ一定血中濃度となった。このピークの出現は放出試験結果と *in vivo* における錠剤からの放出性とが良く対応していることを示唆している。ただし、いずれの錠剤においても得られた AUC は普通錠の AUC に比較して著しく低下している。即ち、錠剤AからDまでの AUC はそれぞれ  $0.64 \pm 0.09$ ,  $1.35 \pm 0.19$ ,  $1.05 \pm 0.50$  及び  $1.69 \pm 0.59$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ ) であった。一方、普通錠投与では  $3.36 \sim 4.04$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ ) の値が得られている。

徐放化することにより薬物の吸収性が低下する原因としては、

- (1) 初回通過効果<sup>34)</sup>
- (2) 小腸下部領域での吸収性低下
- (3) 小腸下部領域での薬物の安定性低下

更に製剤側の要因として放出速度の設計が不適当で吸収部位通過後にも放出が持続する場合、等の可能性が挙げられる。captopril ではこれまでの検討結果から投与後2-3時間以

降の領域での吸収性低下に加えて captopril の安定性が低下していることが原因であると推定された。

### 3-3 腸溶性顆粒

腸溶性製剤は製剤の溶出が pH 依存性であるために、一般的な薬物の至適吸収部位である小腸上部において薬物を放出させることができる。したがって、この持効化法は薬物の吸収が小腸上部に限定される場合特に有用性が高いとされている。captopril においても小腸上部から最も良く吸収され、この部位通過後の吸収性がやや低下することを考慮すると、腸溶性顆粒が captopril の持効化方式として適していることが予想された。そこで captopril 腸溶性顆粒を給餌後並びに絶食下の両条件でビーグル犬に投与した。腸溶化製剤による持効化では何らかの手段によって胃から小腸への移行速度を制御する必要があり、一般的には食後投与することによって製剤の胃から小腸への移行時間を遅延させる手段が用いられる。Fig.9 に用いた captopril 腸溶性顆粒の溶出試験成績を示す。Fig.10 に絶食下での未コート顆粒、同じく絶食下での腸溶性顆粒並びに給餌後の腸溶性顆粒を経口投与した時の血中濃度時間曲線を示す。これらの実験は1週間間隔で、投与量を 25 mg / body とした 3 者交叉法 (n=5) により実施された。腸溶性顆粒を絶食下投与した時の AUC は  $0.99 \pm 0.18$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ ) を示し、絶食下での未コート顆粒の AUC ( $1.72 \pm 0.34$

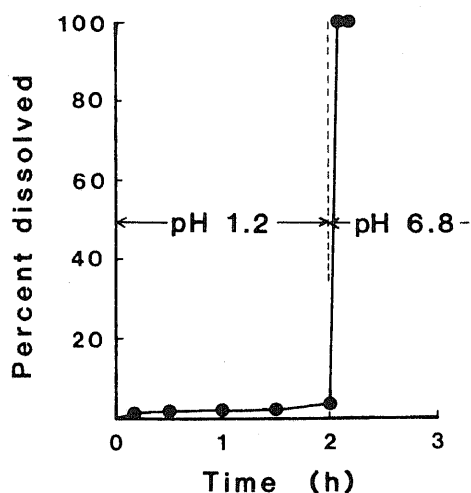


Fig. 9. *In Vitro* Dissolution of Captopril from Enteric Coated Granules by the Paddle Method.

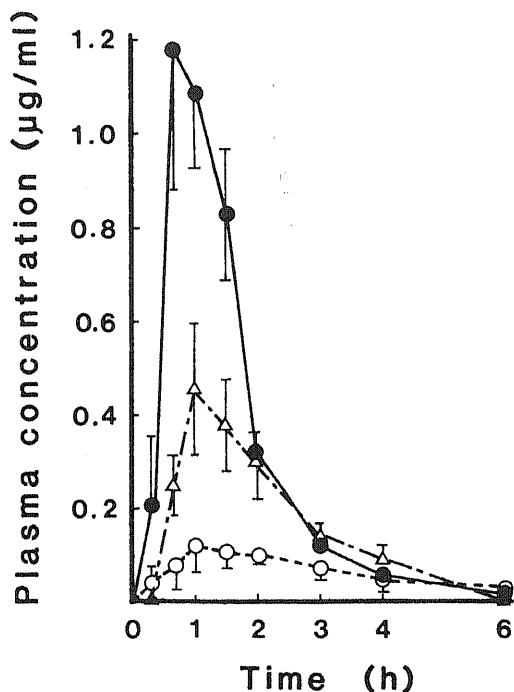


Fig. 10. Captopril Plasma Concentration after Oral Administration of Enteric Coated and Non-Coated Granules; mean  $\pm$  S.E., beagles  $n=5$ , dose 25 mg.

Key: (—●—) non-coated granules, fasting conditions  
 (---△---) enteric coated granules, fasting conditions  
 (---○---) enteric coated granules, non-fasting conditions

$\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) に比較して小さな値であった。更に給餌後投与された腸溶性顆粒の AUC は絶食時に比べて著しく低い値であった。また絶食下では胃から小腸への顆粒の移行が速やかなこと<sup>35)</sup>に起因して、AUC 値は大きいが無コート顆粒投与と比較しても血中濃度の持続化傾向はほとんど認められなかった。一方腸溶性顆粒の給餌後投与では  $T_{\text{max}}$  より 4 時間まで一定した血中濃度を維持していた。しかし AUC ( $0.37 \pm 0.17 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) が小さいため維持濃度は低く、無コート顆粒又は腸溶性顆粒絶食時投与に比して著しく低い吸収率を示し、持効化製剤として満足され得るものではなかった。

#### 第 4 章 給餌後投与における OSSM の生物学的利用能

近年高粘度の液体を硬ゼラチンカプセルに充填する技術が開発されたことに伴って、疎水性油脂を基剤とした経口持効性製剤が報告されている<sup>36)</sup>。この技術を captopril に応用

することを試み、大豆油とモノステアリン酸グリセリンを基剤として captopril を懸濁した状態で硬ゼラチンカプセルに充填した半固形油性マトリックス製剤 (OSSM : Fig. 52) を調製した。ここでは実際の用法 (食後投与) を想定して給餌後にビーグル犬に投与し、血中濃度を測定して captopril 持効化製剤としての評価を行なった。Fig. 11 は投与した OSSM の回転びん法による放出試験結果を示し、Fig. 12 には OSSM と、対照として

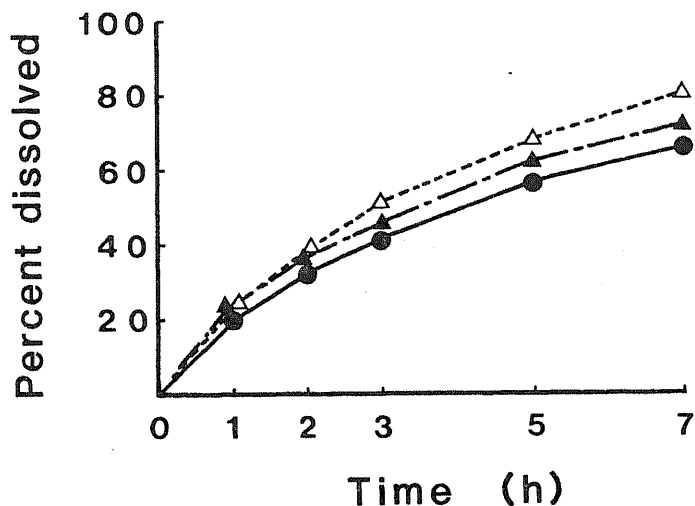


Fig. 11. *In Vitro* Dissolution of Captopril from OSSM by the Rotating Bottle Method.

Key: (---▲---) JP (X) 1st fluid  
 (---△---) JP (X) 2nd fluid  
 (—●—) purified water

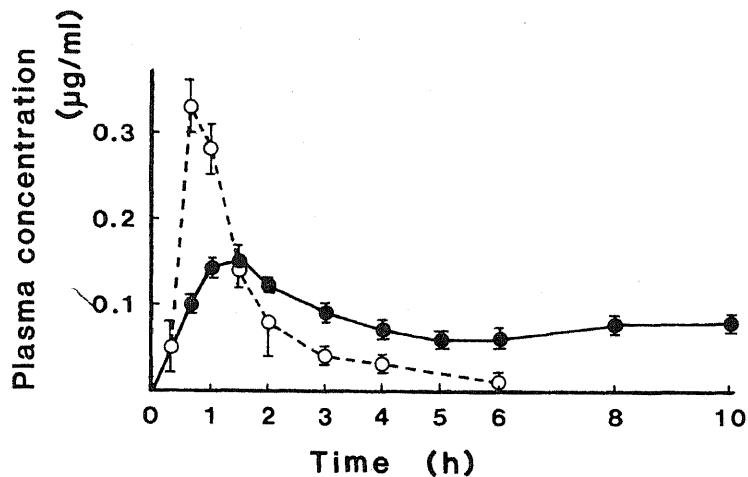


Fig. 12. Captopril Plasma Concentration after Oral Administration of OSSM (—●—) and Coated Slow-Release Granules (---○---) under Non-Fasting Conditions; mean  $\pm$  S.E., beagles, n = 6, dose 50 mg, .

CSR 顆粒 を給餌後投与して得られた血中濃度曲線を示した。CSR 顆粒を絶食下投与した時の AUC ( $1.23 \pm 0.02 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ ) は普通錠に比較しかなり低い値であったが、給餌後投与によって更に AUC は低下した ( $0.46 \pm 0.04 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ )。また血中濃度は  $T_{\text{max}}$  (1 hr) 以後急激に低下し血中濃度の持続化傾向は全く認められなかった。

しかし、OSSM 投与の場合血中濃度は投与後 2時間に比較的平坦なピークを示した後にきわめてゆっくりと低下したために投与後 10時間までほぼ一定の血中濃度を与えた。給餌後投与にもかかわらずその AUC (0-10 hr) 値も  $0.83 \pm 0.08 (\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml})$  と CSR 顆粒に比較するとかなり大きい値を得た。

このことから OSSM カプセルは製剤学的手法による持効性製剤の一典型であるとされる CSR 顆粒に比較して、血中濃度持続性並びに AUC の両面で優れたものであると結論づけられた。

しかし OSSM においてもその AUC は給餌下投与で普通錠の約 1/2 程度に過ぎず、給餌下での captopril 吸収性改良について更に検討する必要がある。



## 第 II 編 captopril の消化管内での安定性と生物学的利用能への影響

第 I 編において、半固形油性マトリックス化による captopril 持効性製剤は従来からの製剤技術による持効性製剤と比較して、その血中濃度持続効果と吸収率の両面においてすぐれたものであることを述べた。しかしながら給餌後のビーグル犬に投与された OSSM によって得られる AUC は同じ条件で投与された普通錠の示す AUC の半分程度に低下した。この吸収性低下のために持続化された血中濃度は低い値であった。給餌後投与によるこの生物学的利用能低下は消化管内での captopril の安定性に起因している可能性が考えられた。一方、薬物が消化管内で溶出してから吸収に致る過程で薬物が分解又は失活することにより生物学的利用能が低下する場合、安定化剤の同時投与によって生物学的利用能が向上することが報告されている<sup>37),38)</sup>。そこで captopril OSSM の食後投与における生物学的利用能の改善を目的として captopril の消化管内安定化を検討した。

### 第 1 章 captopril の消化管内での安定性の向上

一般に sulfhydryl (-SH) 基をもつ化合物は酸化を受け易いことが報告されている<sup>39),40)</sup>。このためこれらの化合物は消化管内容物、例えば胆汁酸塩、消化酵素、食物成分中のタンパク質等との相互作用も大きいと考えられる<sup>41)</sup>。そこで、食後投与された captopril が消化管内で出会うであろう生体成分のいくつか及び食物成分等が溶液中で captopril と共存した場合の安定性について検討した。

#### 1-1 消化管内での安定性と安定化剤

Fig.13 はホモジナイズした dog food、パンクレアチン又は胆汁末を含む 3種の溶液中での captopril の残存率の時間推移を示している。この結果 captopril はリン酸緩衝液 (pH 6.6) 中では比較的安定である (Table I) にもかかわらず、検討した 3種の消化

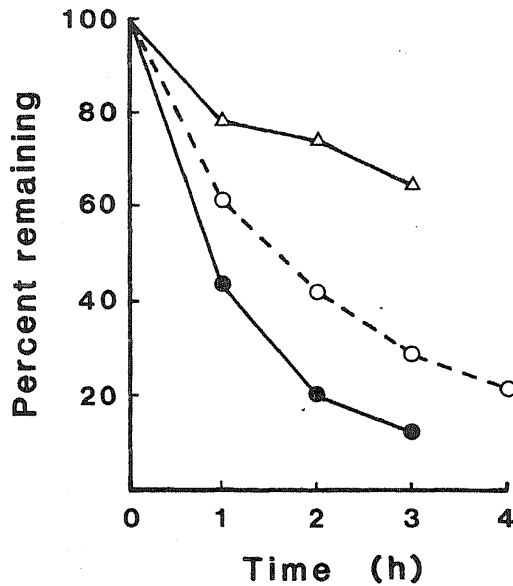


Fig. 13. Degradation of Captopril in JP-2 Fluid in the Presence of Dog Food (10g/100ml, —●—), Pancreatin (2.8g/100ml, ----○----) or Gall Powder (2.8g/100ml, —△—) at 37 °C.

管内成分系中では不安定であることが明らかとなった。更に本研究で検討した濃度範囲内では dog food を添加した場合に最も残存率の低下が大きかった。したがって給餌後投与条件での captopril の生物学的利用能低下の主な原因として消化管内で食物成分と captopril が共存し captopril が吸収される以前に不活性化を受けることが考えられる。食物成分による不活性化の機構としては製剤から放出された captopril が酵素的に分解(酸化)される、あるいは食物成分との複合体を形成する等の可能性が考えられた。

dog food 成分との共存による captopril の消化管内での不活性化、そしてその結果生じる吸収率の低下を防ぐために製剤処方中に captopril を安定化する成分を添加することを検討した。dog food 上清溶液中に captopril 及び各種安定化剤を添加した試験液を 37°C で 1 時間振とうした後に試験液中に残存した captopril を初濃度に対する残存率で表示して Fig. 14 に示した。検討した 10 種類の添加物の中では、アスコルビン酸、エリソルビン酸及びそれらのナトリウム塩、亜硫酸水素ナトリウム等の抗酸化剤が有効であった。

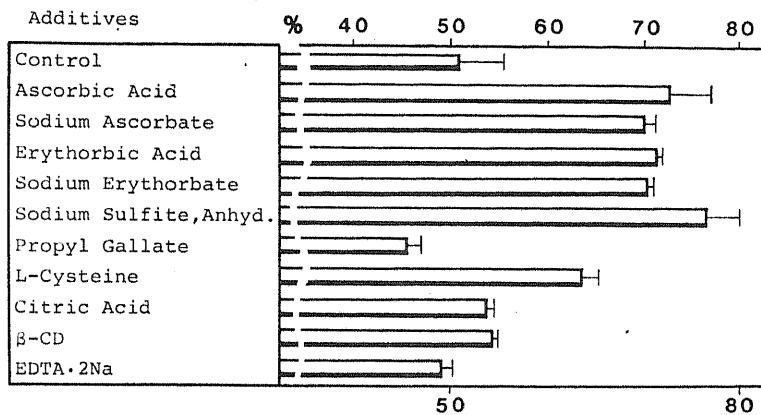


Fig. 14. Percent recovery of Captopril in Dog Food Supernatant Solution in the Presence of Various Additives after One Hour Incubation at 37 °C; mean  $\pm$  S. D., n=3.

### 1-2 アスコルビン酸による安定化

ここでその薬理作用が緩和であることから、製剤中かなり大量の処方も認められることを考慮してアスコルビン酸を選択し、更に詳細に検討した。アスコルビン酸は水溶性のビタミンでその欠乏症の予防並びに治療又はビタミンC需要増大時の補給のために用いられ、通常用量は1日当たり 50~2,000 mg とされている<sup>42)</sup>。用量幅の大きさから示されるようにアスコルビン酸は非常に低毒性であり、またその薬理作用も緩和であることから量を多く配合する必要がある場合の安定化用添加剤として好ましい選択であると考えられた。

captopril、アスコルビン酸、dog food 上清液等の条件を前述の実験と同一にしてアスコルビン酸の captopril 安定化効果について更に検討した。Fig. 15には captopril の dog food 上清液中での残存率を経時的に測定した結果及び dog food 上清液を含まない条件で 3時間振とう後の残存率を示した。captopril の溶液中での分解反応は一次反応速度式に従うことが報告されている<sup>20),21)</sup>ので dog food 共存下の場合にも一次反応速度式に従うものと仮定して得られたデータより captopril の半減期を計算した。回帰直線から得られた半減期はアスコルビン酸を含まない時  $1.3 \pm 0.1$  hr、アスコルビン酸共存下では  $2.3 \pm 0.3$  hr (平均 $\pm$ S.D.)であり、明らかな安定化効果を示した。

したがって、*in vitro* においてはアスコルビン酸の添加が dog food 成分を含む溶液中での captopril の安定化に有効であると結論した。

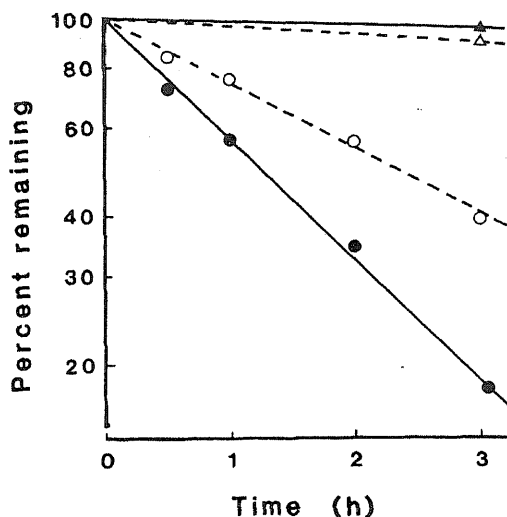


Fig. 15. Degradation of Captopril in Dog Food Supernatant in the Presence of Ascorbic Acid at 37 °C, n=5.

Key: (—●—) no additive in dog food supernatant solution  
 (---○---) with ascorbic acid in dog food supernatant solution  
 (—▲—) no additive in buffer solution (pH 6.6)  
 (---△---) with ascorbic acid in buffer solution (pH 6.6)

## 第2章 アスコルビン酸を含む OSSM の生物学的利用能

### 2-1 アスコルビン酸配合 OSSM の評価

アスコルビン酸含有 OSSM をビーグル犬に投与して、アスコルビン酸の *in vivo* における安定化効果を確認した。この時、アスコルビン酸含有 OSSM の放出速度は第 I 編におけるアスコルビン酸を含有しない OSSM の場合と同じとした。すなわち回転びん法による放出試験において 3 時間後の放出量は約 40% であった。Fig. 16 に 3 種製剤、即ち普通錠、アスコルビン酸含有 (250 mg) OSSM、及びアスコルビン酸含有 (1000 mg) 腸溶性顆粒の血中濃度の時間推移曲線を示す。上記実験は全て食後 30 分に captopril として 50 mg を投与し、また普通錠とアスコルビン酸含有 OSSM は同一イヌ群に投与されている。

3 種製剤の中では普通錠の AUC が最も大きく ( $1.73 \pm 0.16 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ ) 続いて OSSM であり ( $1.43 \pm 0.14 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ ) 腸溶性顆粒は最も小さい AUC ( $1.02 \pm 0.16 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ ) を与

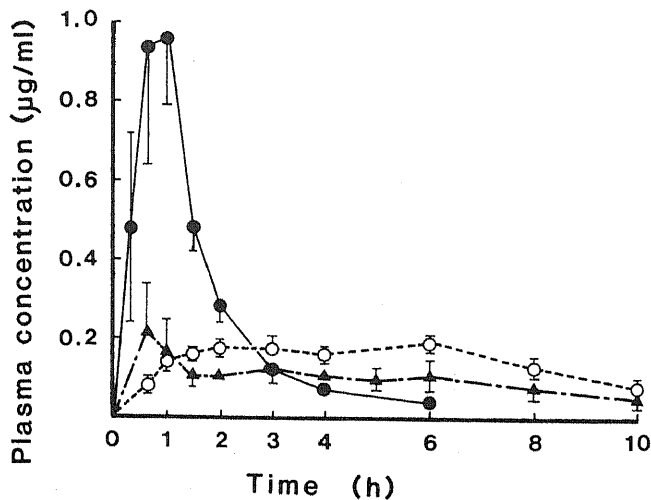


Fig. 16. Captopril Plasma Concentration after Oral Administration of OSSM (---○---), Enteric Granules (---▲---) and Conventional Tablets (—●—) under Non-Fasting Conditions; mean  $\pm$  S.E., beagles n=6, dose 50 mg.

えた。OSSM は投与後 1-6時間にわたってほぼ一定の血中濃度を維持し、特に 3-10時間の間は OSSM が 3者間で最も高い血中濃度を示した。このため普通錠においては投与後 2時間目以降の血中濃度が AUC に寄与する割合は小さいが OSSM では投与後 2時間目以降の血中濃度による寄与は AUC の 80%以上にも達しており、本製剤のすぐれた持効性が示唆された。またアスコルビン酸を重量比において captopril の 5倍量含む OSSM から得られる AUC 値はすでに検討したアスコルビン酸を含まない OSSM (Fig.12) の AUC に比較して 1.7倍に上昇した。一方、腸溶性顆粒の血中濃度時間推移曲線は OSSM のそれに類似した挙動を示したが、AUC 値が小さいことから維持された血中濃度は OSSM より低い値であった。

このようにアスコルビン酸の添加により徐放性製剤の生物学的利用能が改善されることが確認された。また腸溶性顆粒に比較して OSSM ではアスコルビン酸添加量が少なくても効果は大きく、アスコルビン酸がより有効に働いていることも明らかになった。これらの結果は、食餌共存下における captopril の分解が、給餌後投与時の captopril の吸収性低下の主要因であるとした著者の仮説を裏づけるものであった。

## 2-2 アスコルビン酸配合量と生物学的利用能

OSSM 製剤のアスコルビン酸配合量と captopril の生物学的利用能改善効果の関係について検討した結果を Fig. 17 に示す。Fig. 17 は AUC (0-10 hr) 並びに累積尿中排泄率 (0-24 hr) とアスコルビン酸処方量との関係を示している。各製剤はいずれも 50 mg の captopril を含有し、放出挙動もほぼ同一のものであり、同一イヌ群に給餌後投与した。アスコルビン酸を含有しない OSSM (Table X : OSSM A) の投与結果は Fig. 12 に示し、アスコルビン酸 250 mg を含有する OSSM B は Fig. 16 に示したものである。更にアスコルビン酸 500 mg 含有 OSSM を投与し、他の 2 種の OSSM のデータと比較して Fig. 17 に示した。アスコルビン酸 250 mg (captopril に対し 5倍) 配合によって AUC、尿中排泄率ともに顕著に増大しているが更にアスコルビン酸の配合量を 500 mg に増やしても、AUC、尿中排泄率はわずかな増大を示すだけであった。この事実はアスコルビン酸の吸収性向上つまり食物成分中での captopril 安定化効果には飽和現象が存在していることを示唆するものである。

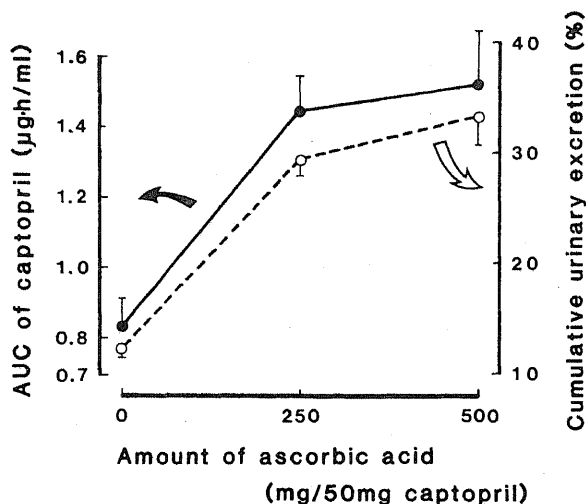


Fig. 17. Relationship between Bioavailability of Captopril OSSM and Amount of Ascorbic Acid Formulated in the Dosage Form; mean  $\pm$  S.E., beagles  $n=6$ , dose 50 mg.

Key: (—●—) AUC (0-10 h)

(---○---) cumulative urinary excretion (0-24 h)

### 第3章 アスコルビン酸を含む OSSM の薬理的評価

第2章において、イヌ投与時の血中 free captopril 濃度を持効性製剤評価の指標として用いた時、アスコルビン酸を配合した captopril OSSM は血中濃度持続時間が長くかつ高い AUC を示し、captopril 持効性製剤として有用であるとの結果を得た。しかし captopril の血中濃度とその薬理作用である血圧降下との関係については完全には明確にされていない<sup>43),44)</sup>。

そこで第3章では持効性製剤として captopril OSSM の薬理効果持続性を評価するべく各種の薬理的検討を実施した。つまり、Angiotensin I (A I) を負荷し人工的に高血圧状態を作り出したビーグル犬にアスコルビン酸含有 OSSM を経口投与し、血圧及び血漿中の ACE 活性阻害率の時間的変化の測定を行なった。

#### 3-1 アスコルビン酸が体内動態に及ぼす影響

OSSM 中に配合されたアスコルビン酸は captopril と同じく水に高い溶解度を示し、captopril と同時に OSSM から放出され、放出されたアスコルビン酸は captopril と同様に消化管から吸収されるものと考えられる。このことはアスコルビン酸を含む OSSM が投与された時、血中には captopril とアスコルビン酸が共存することを意味している。そこで先ずアスコルビン酸自身の Angiotensin Converting Enzyme (ACE) 活性阻害能及びかなり高濃度のアスコルビン酸が存在する条件下での ACE 活性測定に対する障害の有無について確認した。

Fig. 18 に各種濃度の captopril 及びアスコルビン酸をヒト血漿に添加し、ACE 活性の測定を行った結果を示した。この時ヒト血漿溶液中の captopril 濃度は 1.67-83.3 ng/ml であり、アスコルビン酸の濃度は 0-833  $\mu\text{g/ml}$  であった。ACE 活性は captopril 濃度に対して依存性を示し、またアスコルビン酸は検討濃度範囲において ACE 活性に対して影響しなかった。即ち同一 captopril 濃度下で異なる濃度のアスコルビン酸添加により得られた ACE 活性は実験誤差内で一致した。したがってアスコルビン酸自身は ACE 阻害活性を持たないこと、また本研究で用いた ACE 活性測定法に対して何らの障害ともなっていないことが明らかとなった。

更に captopril の吸収並びに体内動態に及ぼすアスコルビン酸の作用を明らかにする

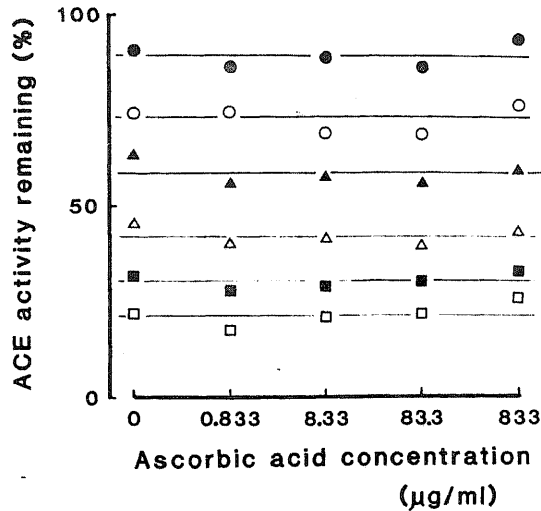


Fig. 18. *In Vitro* Inhibition of ACE Activity in Human Plasma by Addition of Captopril and Ascorbic Acid; mean of 3 determinations.

Key: captopril concentration;

(●) 1.67 ng/ml, (○) 4.17 ng/ml,

(▲) 8.33 ng/ml, (△) 16.7 ng/ml,

(■) 41.7 ng/ml, (□) 83.3 ng/ml.

ための検討を行なった。雄ビーグル犬 (n=6, 9.7~13.2 kg) に絶食条件下、1週間間隔の交叉法により captopril 水溶液を経口投与した。一方の群には captopril 水溶液が他方には captopril 水溶液とアスコルビン酸の水溶液が与えられた。captopril の投与量は 18.75 mg/body であり、アスコルビン酸は captopril の投与時及びその 2, 4時間後に 125 mg づつ合計 3回投与した (375 mg/body)。Fig. 19 に投与後の captopril 血中濃度時間曲線を示したが、アスコルビン酸の投与有無によって大きな差は認められなかった。また Fig. 19 示した血中濃度曲線から AUC、 $C_{max}$  及び  $T_{1/2}$  を計算し比較した結果、両者の間に有意差は認められなかった。

同時に *in vivo* におけるアスコルビン酸の影響を調べるために ACE 活性も測定した。ACE 活性阻害率は captopril 投与直前の ACE 活性に対する割合で表示した。Fig. 20 に ACE 活性阻害率の時間的推移を示したが、検討した時間にわたって両者間に有意差は認められなかった。Fig. 19 及び 20 に示した結果はアスコルビン酸が captopril の一連の薬動学的過程、つまり captopril の吸収・分布・代謝・排泄挙動に影響を与えないことを示すものである。

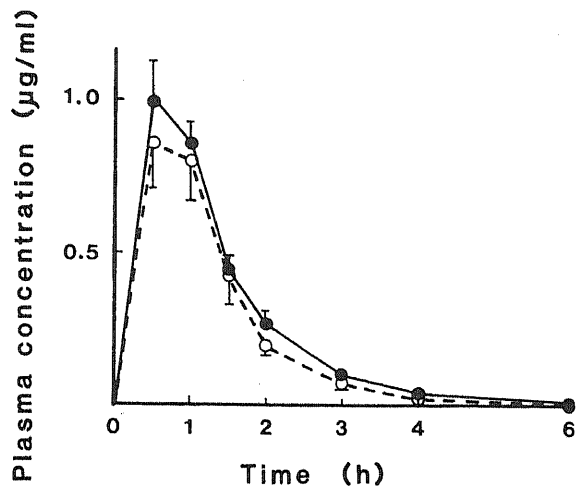


Fig. 19. Captopril Plasma Concentration after Oral Administration of Captopril Solution (18.75 mg/body) without (—●—) and with (---○---) Ascorbic Acid (125 mg ×3 /body) under Fasting Conditions; mean ± S.E., beagles n =6.

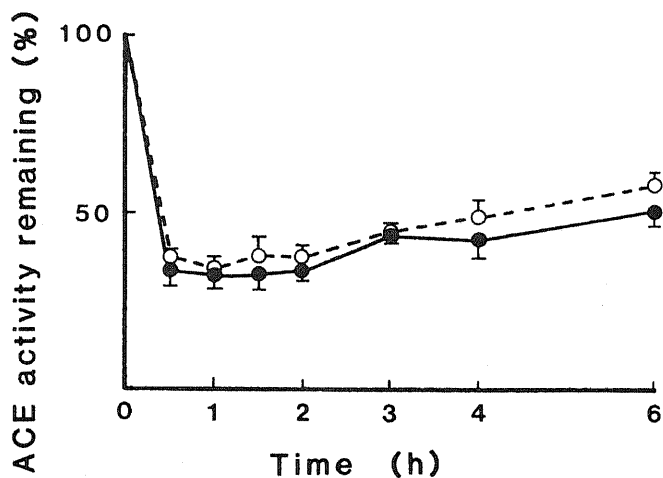


Fig. 20. Inhibitory Percent of ACE Activity in Plasma after Oral Administration of Captopril Solution (18.75 mg/body) without (—●—) and with (---○---) Ascorbic Acid (125 mg ×3 /body) under Fasting Conditions; mean ± S.E., beagles n =6.

### 3-2 ACE 活性阻害及び昇圧反応抑制の持続性

OSSM (OSSM B ; Table X) 及び普通錠を、予め AI 投与を受けたビーグル犬に給餌後投与し、投与後の captopril 血中濃度 (Fig.21)、血漿中 ACE 活性阻害率 (Fig.22) 並びに AI による昇圧反応の抑制率 (Fig.23) の時間推移を測定した<sup>25)</sup>。血漿中 ACE 活性阻害率は両製剤投与直前の値に対する採血時の活性を割合で示し、昇圧反応の抑制率は両製剤投与直前の人工的高血圧状態を抑制率 0%、AI 投与前の正常血圧を抑制率 100%として表わした。

Fig.21 に示した血中 captopril 濃度の時間推移は Fig.16 の結果と同様であり、対照とした普通錠は投与後 1時間に  $C_{max}$  を示し、以後循環血中より急速に消失した。一方、OSSM の場合は 1から10時間にわたってほぼ一定濃度を維持した。

Fig.22 には両製剤投与により得られたイヌ血中 ACE 活性阻害率の時間推移を示した。普通錠投与後 0.5 及び 1時間においては血中 ACE 活性は captopril によってほぼ完全に阻害されたが、阻害率は 3時間後 80%、6時間後では 50%に低下した。一方 OSSM 投与による阻害率は 1.5時間後に約 90%に達し実験終了 (投与後 10時間) に至るまで約 80%以上の阻害率が維持された。

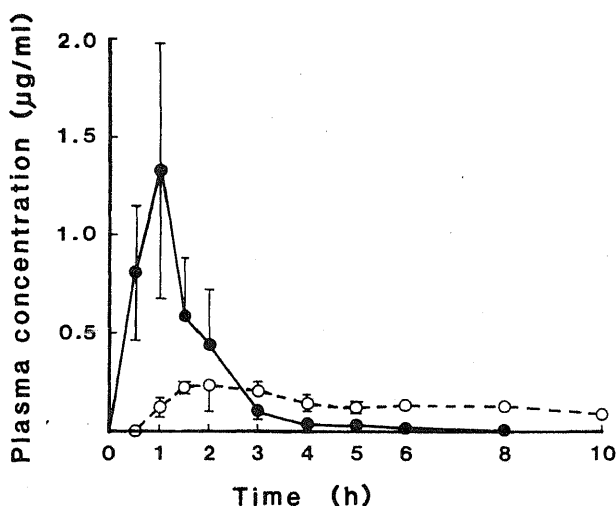


Fig. 21. Plasma Concentration of Captopril after Oral Administration of Conventional Tablets (—●—) and OSSM (---○---) under Non-Fasting Conditions; mean  $\pm$  S.E., beagles  $n=3$ , dose 50 mg.

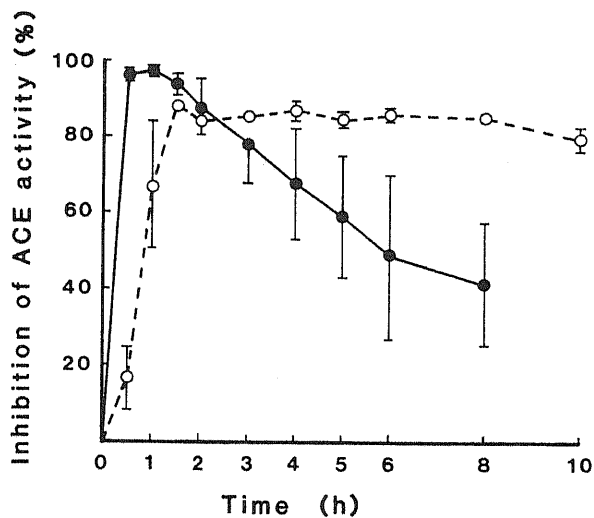


Fig. 22. Inhibitory Percent of Plasma ACE Activity after Oral Administration of Conventional Tablets (—●—) and OSSM (---○---) under Non-Fasting Conditions; mean  $\pm$  S.E., beagles n=3, dose 50 mg.

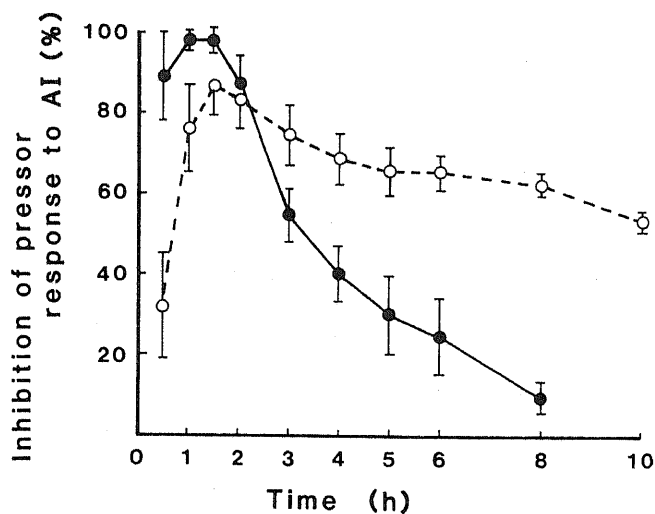


Fig. 23. Inhibitory Percent of Pressor Response to *i.v.* Administered AI after Oral Administration of Conventional Tablets (—●—) and OSSM (---○---) under Non-Fasting Conditions; mean  $\pm$  S.E., beagles n=3, dose 50 mg.

同様の傾向が Fig. 23 の昇圧反応の抑制率においても観察された。普通錠投与の場合昇圧抑制効果は投与後 1-1.5時間に最大を示し、投与後 8時間には抑制率 10%以下にまで低下した。つまり製剤投与後も定期的に負荷された AI の作用により血圧は再び上昇し、captopril 投与前の人工的高血圧状態へと戻って行った。しかし OSSM 投与の場合、抑制率の低下は非常に緩慢で投与後1-8時間にわたり 60%以上の抑制率を示した。60%以上の抑制率を示す時間は普通錠の約 2.5時間に対し OSSM では約 7.5時間であった。

## 第 4 章 考察

本研究では、おもに服薬 compliance の観点から食後投与することを条件として captopril 持効性製剤について検討を行ってきた。多くの研究者が食事摂取が薬物の生物学的利用能へ影響する例を報告している<sup>45),46)</sup>。一般的に食物摂取により薬物の経口吸収性が阻害される要因としては

- 1) 食物が胃内滞留時間を延長する<sup>47)</sup>
- 2) 各種の分泌液の消化管への分泌量は食事摂取に関連しており、そうした分泌液中の成分、例えば塩酸、胆汁酸塩、消化酵素等が薬物と相互作用する
- 3) 薬物と食餌成分との結合
- 4) 食事による消化管 pH の変化による消化管内薬物の安定性低下<sup>48)</sup>
- 5) 食事成分による消化管膜の薬物透過の妨害<sup>49)</sup>

等が考えられる。

captopril の場合は食後あるいは制酸剤と同時に投与することによりその生物学的利用能が低下することが報告され、その低下の原因は食餌成分又は分泌液と captopril の複合体の形成あるいは消化管内が食物又は制酸剤により高 pH 化されることによる captopril の分解と考えられている<sup>31)</sup>。

本研究でも *in vitro* において captopril の安定性が dog food 成分の添加によって低下していることが明かとなった。更に *in vitro* で dog food 成分共存下の captopril 安定化に有効であったアスコルビン酸を OSSM に配合することによって captopril の吸収率が向上することが確認された。アスコルビン酸自身は captopril の吸収・体内動態に影響を与えず、吸収率の向上も給餌後投与した場合にのみ見られることから、*in vivo* においても dog food 成分共存下での captopril の安定性が向上し、そのために captopril

の吸収量が増大したものと推定される。更にこの実験事実は、食事による生物学的利用能の低下の原因が食物成分による captopril の分解又は食餌成分との複合体形成であるとした著者の推定を支持するものであると考えられる。

アスコルビン酸による captopril 安定化の機構については明確ではないが、captopril と食餌成分との相互作用が SH 基→SS 基酸化反応による captopril の食餌成分中のタンパク質への結合であると推定され、しかも他の抗酸化剤が同様に有効であったことを考えるとアスコルビン酸がタンパク分子の SH 基と captopril 分子中の SH 基との反応を阻害しているものと推定された。

更に薬効薬理的側面からも明らかに OSSM 化による captopril 持効性製剤が有用であることを確認することができた。また少なくともイヌにおいては free captopril 血中濃度を薬効持続化の指標とすることの妥当性も証明できた。



## 第III編 OSSM 化持効性製剤の有効性の要因

第II, III編においては、大豆油と粘稠度賦与剤 (Thickening agent;TA) であるモノステアリン酸グリセリンからなる油性基剤を用いた captopril OSSM の持効性製剤としての有効性を検討してきた。一方、François<sup>36)</sup> らはラッカセイ油に TA としてミツロウと Aerosil<sup>®</sup> を用いた OSSM が phenylprpanolamine hydrochloride の持効化に有用であると報告しており、OSSM の油性基剤を構成する油と TA の組み合わせとして幅広い選択が可能であると考えられる。油性基剤を構成する物質のどのような性質が OSSM の示す高い生物学的利用能の要因となっているかを明確にすることは製剤設計を行う上で重要である、そこで本編では OSSM を構成する油脂が生物学的利用能に与える影響について検討した。

更に OSSM 製剤の大きな特徴である半固形性はその薬物放出挙動にも大きな影響を与えている。回転びん法のように機械的な衝撃を受けやすい装置を用いて OSSM の放出試験を行なうと、製剤の見かけ体積の経時的な減少が観察される。油性基剤からの薬物放出後に OSSM 表面に形成される ghost matrix がきわめて柔らかな構造であるために、放出試験中に ghost matrix が侵食を受けて体積の減少をもたらしたと推定される。薬物放出に伴い侵食を受けることで薬物の OSSM からの放出速度も変化するので、この現象は OSSM の消化管内での薬物放出挙動にも影響を与えることが予想される。したがって OSSM からの薬物の放出機構を明らかにすることは、OSSM 製剤の特性を把握する上で非常に重要である。

### 第1章 各種油性基剤を用いた OSSM

従来より難溶性薬物を油類に溶解し、経口投与することでその生物学的利用能を向上させる試みがなされてきた<sup>50)</sup>。こうした場合には用いる油の種類により薬物の生物学的利用能が大きく異なることが報告されている<sup>51)</sup>。このように共存する油脂類により薬物の生物

学的利用能が変化する要因として、油性成分による胃内滞留性<sup>52),53)</sup>、薬物吸収性<sup>49),54)</sup>あるいは体内動態<sup>55)</sup>への影響が挙げられる。そこで消化性又は非消化性の油と、いくつかの製剤学的に使用可能な TA を組み合わせて各種の captopril OSSM を調製し、イヌを用いてその生物学的利用能を評価し、これにより特定の油脂成分による生理的な作用が OSSM の生物学的利用能に影響する可能性について検討した。また、レオロジー的測定により OSSM の特徴的な物性である流動性を評価し、OSSM の生物学的利用能に対する物理的特性の寄与について考察した。

### 1-1 *in vitro* 放出挙動

Fig. 24 に回転びん法による 4 種 OSSM (Table X, XI) からの captopril の JP-1 液中での放出曲線及び、消化管内での captopril の安定化剤として OSSM 中に処方されたアスコルビン酸の放出曲線を示した。ただし、ここでアスコルビン酸の放出液中での

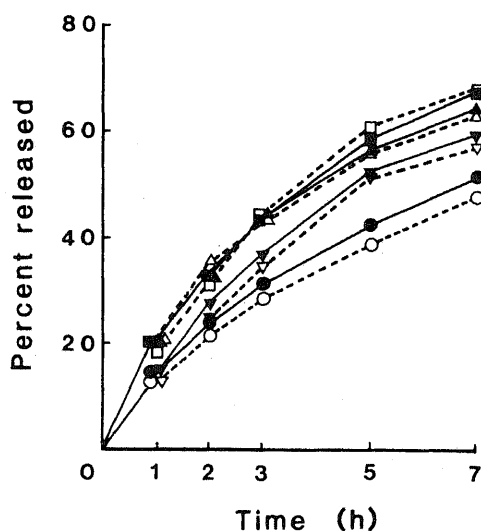


Fig. 24. *In Vitro* Release of Captopril and Ascorbic Acid from OSSM Composed of Various Oily Base by the Rotating Bottle Method; 60 ml of JP 1st fluid with 0.005% of EDTA 2Na, 20 rpm  
 Key : (▼, ▽) OSSM B, (●, ○) OSSM D,  
 (■, □) OSSM E, (▲, △) OSSM F  
 Solid symbols represent captopril and open symbols represent ascorbic acid.

安定性を考慮して 0.005% (w/v) の EDTA 2Na<sup>56)</sup>を含む JP-1 液を放出試験に用いた。各 OSSM の放出開始後 7時間の captopril 放出率は 50–70% の範囲にあり、4種の OSSM の放出速度はほぼ等しいものと考えられた。更に captopril とアスコルビン酸の放出率の差は 4 種の OSSM ですべての繰り返し、測定時点において 5%以下であり、captopril とアスコルビン酸は同一の放出挙動をとっていることが明かとなった。また、放出速度に対する溶出液 pH の依存性はいずれの OSSM についてもほとんど認められなかった。代表例として OSSM D について放出試験結果を Fig. 25 に示した。

続いて日局パドル法によって OSSM からの放出試験を行ない、回転びん法との比較を Fig. 26 に示した。いずれの OSSM においても回転びん法による放出速度はパドル法による放出速度より速やかであった。回転びん法ではびんの回転により内部の溶出液が上下に移動しその機械的な衝撃によって OSSM の柔らかいマトリックスが削り取られる。一方パドル法ではそのような衝撃的な力が加わることはないので OSSM はほとんど侵食を受けない、この侵食の有無が両者の放出速度の差異の原因であると考えられた。硬いマト

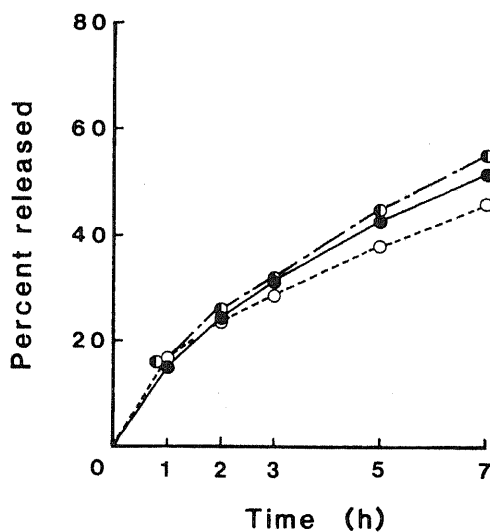


Fig. 25. *In Vitro* Release of Captopril from OSSM D by the Rotating Bottle Method; 60 ml, 20 rpm  
 Key : (—●—) JP-1 fluid (pH 1.2)  
 (---●---) JP-1 + JP-2 (pH 4.5)  
 (---○---) JP-2 fluid (pH 6.8)

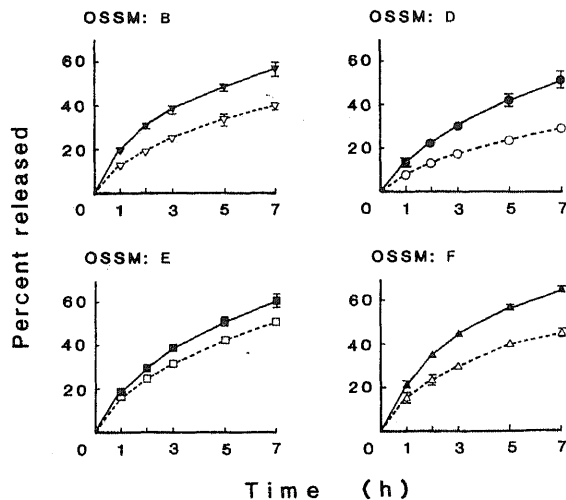


Fig. 26. *In Vitro* Release of Captopril from OSSMs by the Rotating Bottle Method (▼, ●, ■, ▲) and the Paddle Method (▽, ○, □, △)

リックスを持つ従来からの徐放性製剤においても、薬物放出により ghost matrix がきわめて弱くなる場合にはこうした現象が生じることが報告されている<sup>57)</sup>。

### 1-2 各種油性基剤を用いた OSSM の生物学的利用能

OSSM D, E, F を給餌後イヌに経口投与したのちの血中 captopril 濃度推移を Fig. 27 に示す。OSSM D では投与後 2 時間目になだらかなピークを示した後にゆっくりと血中濃度は低下した。一方、OSSM E, F では、個体数が少ないために凹凸はあるものの、1 時間から 10 時間目にわたってほぼ一定な血中濃度が得られた。Fig. 28 に OSSM D, E, F と対照とした OSSM B 及び普通錠の生物学的利用能を示す。

Fig. 28 中の横棒全体の面積は投与後 10 時間目までの AUC [AUC(0-10 hr)] を表わし、斜線がひかれた部分は投与後 2 時間目から 10 時間までの AUC [AUC(2-10 hr)] を表わす。AUC (2-10 hr) が AUC (0-10 hr) 中にしめる割合は captopril 血中濃度持続化の程度を表わすものと考えられる。対照とした普通錠 (25 mg×2 /body) では投与後 1.5 時間目に  $C_{max}$  を示し、以後急速に血中濃度が低下するために AUC (0-10 hr) に対する AUC (2-10 hr) の割合はわずかに 30% 程度にすぎない。一方、OSSM ではこの割合は 75-85% と高い値を示した。しかも普通錠では投与後 10 時間目には血中にほとんど

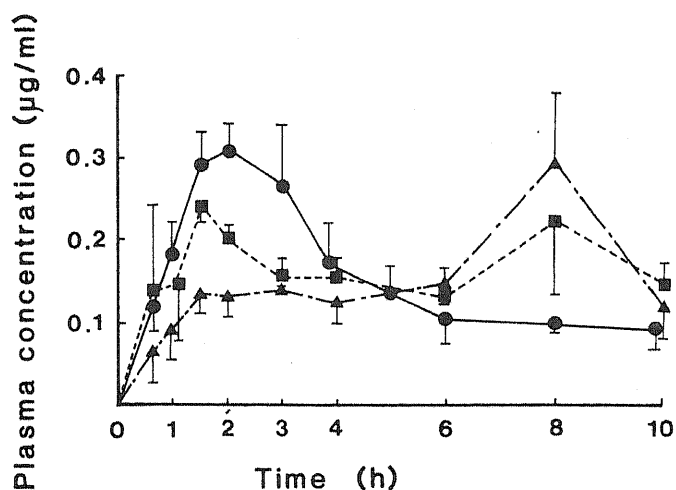


Fig. 27. Captopril Plasma Concentration after Oral Administration of OSSMs; under Non-fasting Conditions, dose 50 mg, mean  $\pm$  S.E.

Key : (—●—) OSSM D, (---■---) OSSM E, (---▲---) OSSM F

	Ascorbic acid (mg/dose)	Composition of oily base		AUC $\pm$ S.E. ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	
		Oil	Thickening agent	1	2
Conventional tablet	—	—	—		
OSSM B	250	Soybean oil	Glyceryl monostearate		
OSSM D	250	Corn oil	Aerosil, Hydrogenated castor oil		
OSSM E	250	Soybean oil	Stearyl alcohol		
OSSM F	250	Liquid paraffin	Glyceryl monostearate		

Fig. 28. Bioavailability of Captopril Conventional Tablets and OSSMs under Non-fasting Conditions, Dose 50 mg

Key : AUC (0-2 h) : AUC (2-10 h)

captopril を認めない ( $<0.01\mu\text{g/ml}$ ) のに対して OSSM ではいずれも  $0.1\mu\text{g/ml}$  程度の値を示していた。つまり血中濃度は 10 時間目以降もかなりの時間持続しているものと推定される。

また AUC についても、各 OSSM の AUC (0-10 hr) は普通錠よりやや低い傾向にあるが血中濃度の 10 時間目以降の寄与を考慮すると各 OSSM の AUC (0- $\infty$ ) 値は更に高い値となり、普通錠と同等以上と考えられる。油性基剤の組成が異なるにもかかわらず、すべての OSSM で captopril の吸収量が普通錠とほぼ同一でかつ平坦な血中濃度推移を得ることができた。

### 1-3 レオロジー的性質

回転円錐-平板粘度計は非ニュートン流体の粘度測定に適したものであり、製剤学の分野においても軟膏、クリームなどの半固形製剤について円錐-平板粘度計を用いた多くの研究がなされている<sup>58),59)</sup>。そこで、円錐-平板粘度計によって OSSM のレオロジー的性質の評価を試みた。Fig. 29 に OSSM B, D, F のレオグラムを示す。

OSSM E についても同様の測定を試みたが、測定時のせん断応力の読み取り値が一定

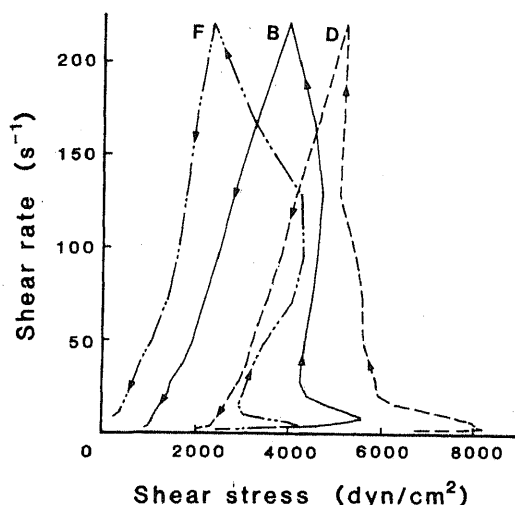


Fig. 29. Rheogram of OSSM at 37 °C.

Key : B: OSSM B    D: OSSM D    F: OSSM F

しないために再現性のある結果が得られなかった。せん断速度をあげることによりこの傾向はいつそう著しくなることから、OSSM とコーン表面間に生じたスリップ<sup>60)</sup>によってせん断応力の読み取値が大きく変動したものと思われる。一方、OSSM B, D, Fについてはいずれも大きなチキソトロピー性を示すこと及び、せん断開始直後にせん断応力のピーク値を示すことを特徴とするレオグラムが得られた。更に OSSM Eについても低せん断速度の測定では OSSM B, D, Fと同じ傾向を示した。

いずれの試料においても captopril 及びアスコルビン酸を含有しない油性基剤部分だけでは、チキソトロピー性つまりレオグラムの上昇曲線と下降曲線によってつくられる面積<sup>59)</sup>は小さく、またせん断開始直後のピークも見られなかった。したがって、これら OSSM に共通したレオグラムの特徴はきわめて高濃度に懸濁された結晶成分 (captopril 及びアスコルビン酸) によるものと考えられた。

円錐-平板粘度計においては、OSSM Eが測定できなかったこと、レオグラムが得られた他の試料についても測定中にスリップが生じてしまっている可能性が否定できない等の理由から、円錐-平板粘度計による OSSM のレオロジー特性の評価は適当ではないと判断された。

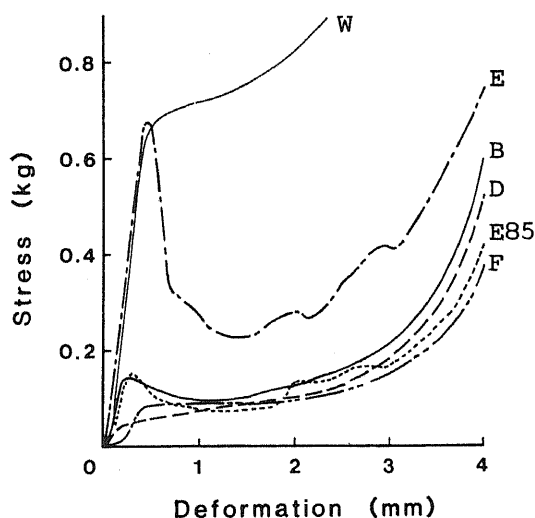


Fig. 30. Typical Force-Distance Diagram in the Compression Test at 37 °C  
 Key : B: OSSM B    D: OSSM D    E: OSSM E    F: OSSM F  
       E85: Witepsol E-85    W: White beeswax

そこで可塑性油脂等の物性を評価する指標であるコンシステンシーの測定を試みた。コンシステンシーの測定方法としてはいくつかの方法が報告されているが<sup>61)</sup>、コンシステンシー測定の標準化方法として提唱されている圧縮試験法<sup>62)</sup>を用いた。この時 OSSM が圧縮時に必ずしも応力のピークを示さないことを考慮して、圧縮に必要な仕事量の測定を行った。

Fig. 30 は 4種の OSSM 及び代表的な製剤原料であるサラシミツロウ、Witepsol<sup>®</sup> E-85の圧縮時応力曲線である。OSSM D, F, サラシミツロウ等は OSSM B, E、Witepsol<sup>®</sup> E-85 が示す応力のピークを示さなかった。コンシステンシー測定の結果として圧縮仕事量の測定値を圧縮応力のピーク値とともに Table IV に示した。圧縮仕事量は OSSM E でやや大きいが他の 3種の OSSM はほぼ Witepsol<sup>®</sup> E-85 と同等であった。また OSSM Eの圧縮仕事量はサラシミツロウに比較すると半分以下の値であった。

更に Fig. 26 に示した放出試験法の違いによる放出速度の差と OSSM 試料の硬さとの関係を考察すると、OSSM 中最も圧縮仕事量の大きかった OSSM Eにおいて回転びん法とパドル法とにおける放出速度の差が最も小さかった。つまり、機械的強度が大きい OSSM ほど両試験法による放出速度の差が小さい傾向を示した。これは回転びん法において OSSM が受けるマトリックスの侵食の程度が OSSM の機械的強度により異なるた

Table IV Consistency of Captopril OSSM Determined by Compression Method

	Peak height (kg)	Work for compression <sup>a)</sup> (mJ) <sup>b)</sup>
OSSM B	0.15 ± 0.02	8.1 ± 0.7
OSSM D	-----	6.3 ± 0.4
OSSM E	0.67 ± 0.12	16.7 ± 1.0
OSSM F	-----	5.3 ± 0.8
Witepsol E-85	0.14 ± 0.03	6.2 ± 1.3
White beeswax	-----	41.3 ± 1.1

a): Energy expended in compression process of cylindrical sample from 5 mm to 1 mm height

b): Mean ± S.D., n=6

めと考えられる。したがって、OSSM のコンシステンシーは放出試験方法による放出速度差の程度を知る上での尺度となる。

## 第 2 章 OSSM からの薬物放出の機構

OSSM からの薬物放出挙動に与える侵食の影響を調べるためには侵食の速度を定量化する必要がある。従来より侵食を伴う薬物放出について研究例があまり見られなかった原因は侵食を定量的に評価する適当な測定方法が存在しなかったためである。そこで本研究では放出試験中の侵食による製剤容積の減少を測定する方法として新たにガラスビーズ比重びん法 (GB 法) を開発し、OSSM に応用した。また実験系を単純化するために、captopril-大豆油-ステアリルアルコールよりなるモデル処方 の OSSM を用いた。TA としてステアリルアルコールを選択した理由は、ステアリルアルコールを用いた OSSM は比較的機械的強度が大きく外形容積を測定する時の試料の取り扱いが容易であるためである。

### 2-1 侵食を受けない場合の放出機構

不溶性のマトリックス中に均一に分散した薬物の放出量と時間との関係式は Higuchi<sup>(63),(64)</sup> により (1) 式が報告されている。

$$Q = \sqrt{\frac{D\varepsilon}{\tau} (2A - \varepsilon C_s) C_s t} = k \cdot \sqrt{t} \quad (1)$$

Q : 時間 t における薬物の放出量 (g/cm<sup>2</sup>)

D : 溶出液中での薬物の拡散定数 (cm<sup>2</sup>/hr)

$\varepsilon$  : マトリックスの空隙率

$\tau$  : マトリックス内のキャピラリーの tortuosity

A : マトリックス中の薬物濃度 (g/cm<sup>3</sup>)

C<sub>s</sub> : 溶出液中の薬物の溶解度 (g/cm<sup>3</sup>)

k : 放出の速度定数 (g/cm<sup>2</sup>/hr<sup>1/2</sup>)

(1) 式より OSSM からの captopril の放出速度は溶出液 pH、懸濁薬物の濃度などにより変化することが予想される。これらの因子と併せて溶出液の攪拌条件、懸濁薬物の粒子径などについて、OSSM からの放出速度に与える影響をパドル法により検討した。この時放出試験中の放出面積の変化及び侵食の影響を無視できるようにするために、ガラスカップに充填した試料を使用した。この実験条件においては captopril 放出量と時間の平方根とのプロットはいずれの場合も高い直線性を示した ( $r > 0.999$ )。

ガラスカップ充填 OSSM (captopril 40% 含有) からの Higuchi 式による放出速度定数とパドルの回転数及び溶出液 pH の関係を Fig. 31, 32 に示す。OSSM からの放出速度は攪拌速度、溶出液 pH の影響をほとんど受けることなく、各条件下で得られた放出速度定数に有意差はなかった (t 検定、危険率 5%)。回転数 200 rpm で 7 時間放出後も OSSM には外観上の変化は認められずこの実験系では侵食はほとんど生じていないと考えられた。また pH の差異によるマトリックスからの放出速度に差が認められなかった原因は captopril の溶解度が各 pH 範囲で十分に大きいためであると推定された<sup>65)</sup>。これらの結果は OSSM からの captopril 放出の律速となる過程は ghost matrix 内の captopril の拡散であることを示している。

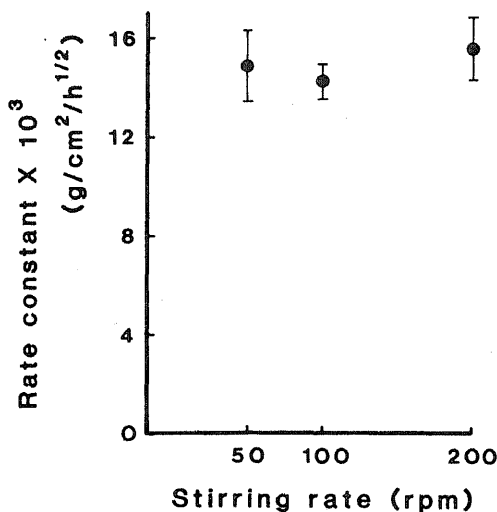


Fig. 31. Square Root Release Rate Constant against Stirring Rate for OSSM Containing 40% (w/w) Captopril with Constant Single Release Surface; paddle method, JP-1 fluid, mean  $\pm$  S.D.,  $n=4$ .

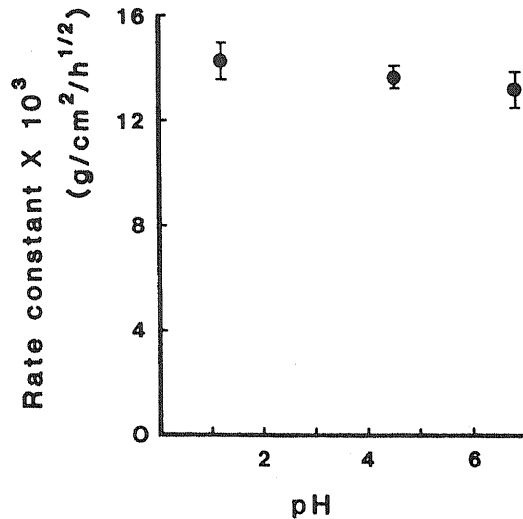


Fig. 32. Square Root Release Rate Constant against pH of Dissolution Fluid for OSSM Containing 40% (w/w) Captopril with Constant Single Release Surface; paddle method, 100 rpm, mean  $\pm$  S.D.,  $n=4$ .

一般に不溶性のマトリックス中に可溶性薬物の粒子が分散している徐放性製剤からの放出は“connecting capillary model”に従うことが知られている<sup>63)</sup>。このモデルではマトリックス中の薬物粒子が放出した後に残った空孔が連結することにより細孔構造が生成され放出が進行するものとされている。OSSM からの放出がこのモデルに従うならば放出速度は形成される ghost matrix の形状、つまり tortuosity に影響する要因によって決定されると考えられる。そうした要因としてマトリックス内の懸濁粒子の粒子径や懸濁濃度が考えられる。Fig. 33 にマトリックス内に懸濁した captopril 粒子の平均粒度と放出速度との関係を示す。懸濁粒子径の小さな OSSM ほど放出速度定数は大きくなり、また粒子径の小さい側での変化の程度は大きかった。薬物の溶解度が低く、マトリックス内の薬物粒子の溶出速度がマトリックス全体の拡散速度に寄与する場合には粒子径の増大による表面積の減少によってマトリックス全体の放出速度が低下することが知られている<sup>66),67)</sup>。しかし captopril OSSM においては captopril の溶解度が十分に大きいために Fig. 33 に見られる現象はマトリックス内に生じた細孔構造の tortuosity の変化による効果と考えられる<sup>68)</sup>。

次いでマトリックス中に懸濁された captopril の濃度と放出速度の関係について検討

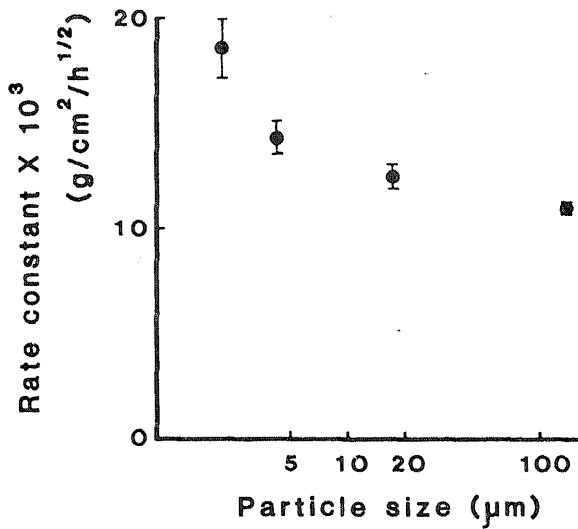


Fig. 33. Effect of Particle Size of Captopril on Square Root Release Rate Constant of OSSM (40%, w/w) with Constant Single Release Surface; paddle method, JP-1 fluid, 100 rpm, mean  $\pm$  S.D., n=4.

した。求められた放出速度定数  $k$ 、captopril の溶解度及び各試料の空隙率(GB 法)を(1)式に適用し、各試料マトリックスの  $D/\tau$  を求めた結果を Table V に示す。ここで  $\tau$  は細孔流路の曲路の程度をあらわす係数であるから  $D/\tau$  はマトリックス層の見かけの拡散し易さを示す指標と考えることができる。Table V より OSSM 中の captopril 濃度が高いほどマトリックスのみかけの拡散はし易くなっていることが明かとなった。

更に、Fig. 34 には captopril 粒子がすべて球形でマトリックス内の体心格子の格子点に均一に分散していると仮定して求めた粒子の中心間距離と Table V で求めた  $D/\tau$  の関係を示す。懸濁濃度が低くなり粒子間の距離が大きくなるほどマトリックスのみかけの通過しやすさ ( $D/\tau$ ) は小さくなり、拡散に対して大きい抵抗を持つマトリックスが生じていることがわかる<sup>69)</sup>。Fig. 34 の結果は OSSM からの薬物放出が connecting capillary model の考え方と一致していることを示すものと考えられた。

Table V

## Dissolution of Captopril from Oily Semisolid Matrix

Content (w/w %)	Concentration (g/cm <sup>3</sup> )	Porosity	Dissolution rate	
			constant $\times 10^3$ (g/cm <sup>2</sup> /h <sup>1/2</sup> )	$(D/\tau) \times 10^3$
20	0.200	0.421	3.94	0.897
26.7	0.272	0.463	7.51	2.11
33.3	0.347	0.488	11.0	3.28
40	0.426	0.543	14.3	4.07
50	0.552	0.629	18.8	4.62
60	0.687	0.661	31.5	9.86

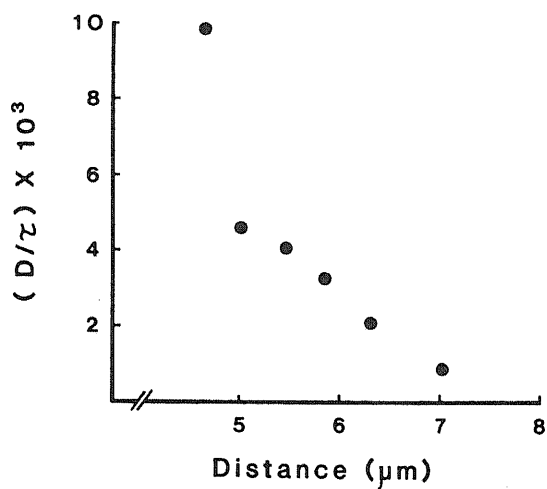


Fig. 34. Effect of Average Particle Center Distance on  $D/\tau$  of OSSMs with Various Captopril Content.

## 2-2 OSSM の受ける侵食の評価法

GB 法 によって測定しようとする OSSM の外形容積とは未放出の薬物をマトリックス内に含む核の部分とそれを取り巻く ghost matrix の部分とからなる体積である。ghost matrix 部分は OSSM から薬物粒子が放出により抜け出したあとの油性成分だけからなる細孔に富んだ部分である。成形物あるいは造粒物の空隙率を求めるためにそれらの外形容積を測定する方法はすでにいくつか報告されている<sup>70),71)</sup>。しかし、そのいずれも OSSM のようなきわめて機械的強度が小さく、しかも侵食により形状が不規則に変化するマトリックスの外形容積の測定には適用できない。そこで ghost matrix の細孔内に侵入せず、かつ柔らかいマトリックス構造を破壊することのない媒体としてガラスビーズに着目し、比重びん法による外形容積の測定を試みた。

GB 法による測定において問題となる点は液体とは異なりガラスビーズ充填層の見かけ密度がガラスビーズ充填条件により変動することである。そこで、ガラスビーズ層を機械的に振動することにより再現性の有る充填状態を得ることを検討した。まず充填条件が及ぼす充填密度への影響を調べた。Fig. 35 は振動時間と比重びん内へのガラスビーズの充填重量の関係を示している。充填初期 (~10秒) では振動時間が長くなるに従い充填量は増加しその偏差も大きい傾向にあったが、15 秒以上の振動では振動時間による変動も偏

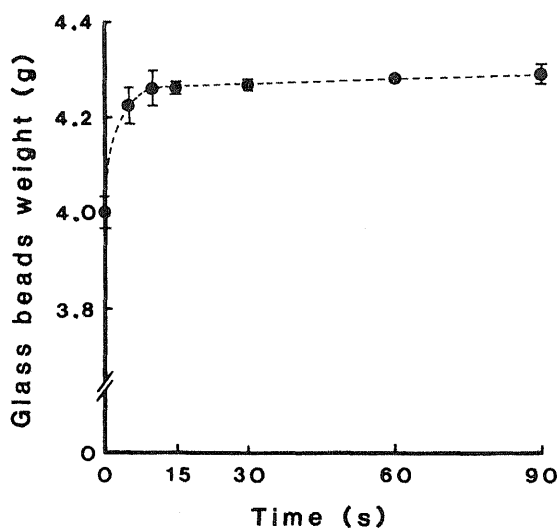


Fig. 35. Packing Curve of Glass Beads in Pycnometer; mean  $\pm$  S.D.,  $n=4-6$ .

差も小さくなった。長時間の振動は OSSM のマトリックスを破壊する可能性があるため振動時間は 15秒に固定して以下の測定を行なった。

Fig. 36 には容積既知の各種試料を用いてガラスビーズ充填層の見かけの比容積を測定した結果を示す。容積既知試料としてはテフロンコートされたマグネット攪拌子を用いた。それらは事前に通常のピクノメーター法 (25 °C, 水)、により体積を決定しておいた。ガラスビーズのみかけ比容積は攪拌子体積 0.098 cm<sup>3</sup> の場合以外はほぼ一定値を示した。そこで 0.098 cm<sup>3</sup> 以外の 6 点の平均値からガラスビーズ充填層のみかけ比容積として 0.749 (cm<sup>3</sup>/g) の値を得た。

更に本測定法における体積測定の確度を検討した。直径約 1.1 cm の鋼球の体積を GB 法により測定し得られた体積値を幾何学的に計算された値とともに Table VI に示す。鋼球の真の体積として求めた 0.715 cm<sup>3</sup> に対して GB 法による測定値は系統誤差を与えなかった。したがって、本法は液体を用いた比重びん法に比べて測定の再現性は劣っているが、脆弱な構造体の体積測定に有用な一方法と考えられた。

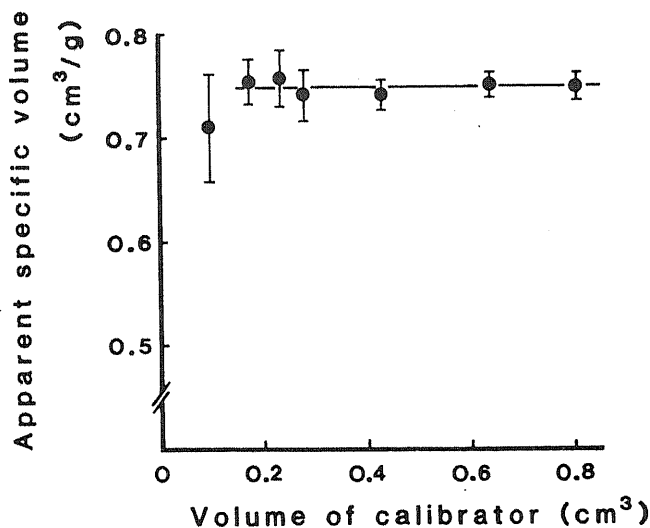


Fig. 36. Determination of Apparent Specific Volume of Glass Beads Bed; mean  $\pm$  S.D., n=6-8.

Table VI Determination of Steel Sphere Volume by Glass Beads  
Pycnometer Method

Volume of steel sphere calculated from sphere dimension <sup>a)</sup>	cm <sup>3</sup> 0.715
Volume determined for steel sphere by GB method	0.719 0.699 0.733 0.706 0.726 0.738
average ± S.D.	0.720 ± 0.015

a): Determined with micrometer.

### 2-3 侵食を伴う場合の放出機構

侵食が生じる条件での OSSM からの captopril の放出速度について検討した。はじめに回転びん法による放出試験でのマトリックス中の拡散速度がパドル法と変わらないことを確認した。Fig. 37 はガラスカップ充填試料を用いて回転びん法による放出試験を行なった結果である。放出初期においては、パドル法における放出速度とほぼ同じ放出速度を得たことから回転びん法においても侵食が生じなければ薬物がマトリックス通過する速度は等しいことが明らかとなった。

Fig. 38 には円柱状に成形し全表面が溶出液にさらされる OSSM (40%, w/w captopril 含有)を用いて回転びん法による放出試験を行なった結果を示す。びんの回転数が大であるほど OSSM からの放出は速かった。しかも放出の進行につれ試料のサイズは明らかに減少していった。Fig. 38 中にはパドル法による放出速度定数から計算された、侵食を受けないことを仮定して計算した円柱上の OSSM からの放出挙動が点線で示してある<sup>72)</sup>。OSSM は、20、30 rpm の条件では計算値よりもかなり大きな放出率を示し、経時的な外形容積の減少が観察されたことから、侵食が放出を加速していることは明らかであった。

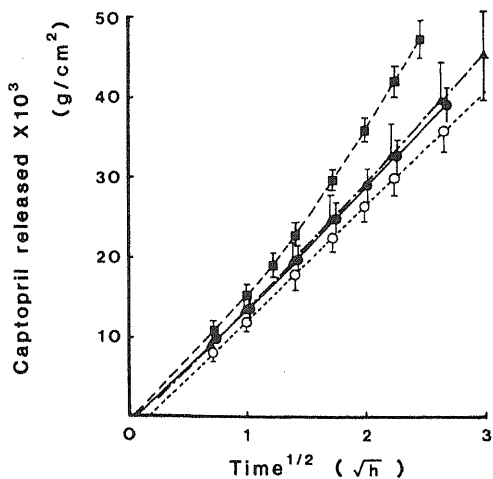


Fig. 37. Square Root Plot of Captopril Release from OSSM (40%, w/w) with Constant Single Release Surface.

Key: rotating bottle method (---▲---) 10 rpm,  
 (—●—) 20 rpm, (····■····) 30 rpm  
 (····○····) paddle method 100 rpm

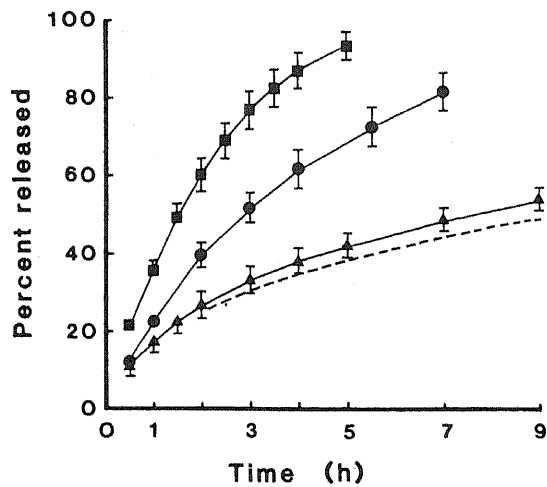


Fig. 38. Release of Captopril from OSSM (40%, w/w) with Total Release Surface; JP-I fluid.

Key: rotating bottle method (▲) 10 rpm,  
 (●) 20 rpm, (■) 30 rpm  
 ······calculated

OSSM からの放出における侵食の影響について定量的な検討を加えるために、放出の進行に伴う OSSM 外形容積の変化を GB 法により測定した。20 rpm の場合についての測定例を Fig. 39 に示す。Fig. 39 中黒丸は測定したサンプルの測定時点までの放出率を、白丸はその時の OSSM 外形容積の放出開始時に対する減少率を、それぞれ示す。放出の進行に伴い円柱状の OSSM は侵食を受けて球形へと形状を変えていく。そこで、

- 1) 溶出中の OSSM が放出開始時より常に完全な球である、
- 2) ghost matrix 層の厚さが均一である、
- 3) 薬物粒子を含む中心核部の体積はそこに含まれる薬物量に比例する、
- 4) ghost matrix 内にある拡散中の薬物量は無視できる、等の仮定をすること

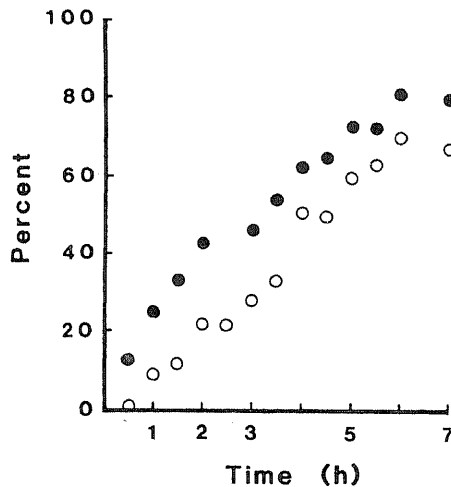


Fig. 39. Release of Captopril and Size Reduction of OSSM (40%, w/w); rotating bottle method, 20 rpm.

Key: (●) released captopril %  
(○) reduced % in size of OSSM

により薬物の放出率から中心核部の容積を推定することができる。更に GB 法による OSSM 外形容積の測定値との差から ghost matrix 層の厚さを計算することができる。Fig. 40 には OSSM からの放出に伴う ghost matrix 層厚の経時的変化を示した。Fig. 40 によると OSSM の中心核部を取り巻く拡散層は放出開始後しばらくすると一定の厚みとなる傾向を示した。この傾向は 20, 30 rpm おいて顕著であった。中心核部の大きさ及び拡散層の厚みの関係のモデルを Fig. 41 に示す。Higuchi ら<sup>73)</sup>によれば放出の進行に伴い核部分の体積が減少し、しかも核部分を厚さ一定の拡散層が覆っている場合の放出速

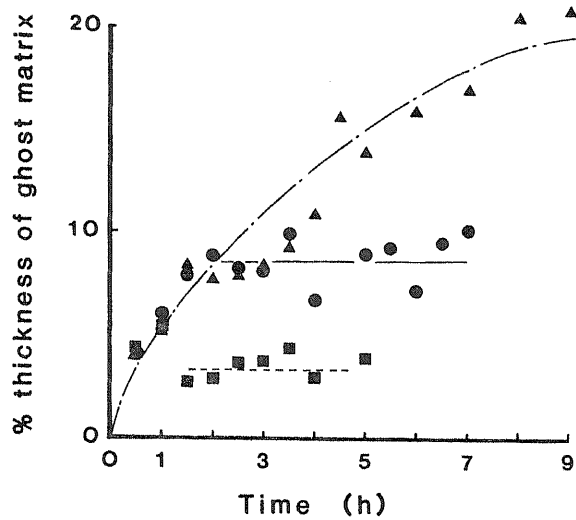


Fig. 40. Profile of Percent Thickness of Diffusion Layer of OSSM; rotating bottle method.  
Key: (▲) 10 rpm, (●) 20 rpm, (■) 30 rpm

Lines are to guide reader's eye

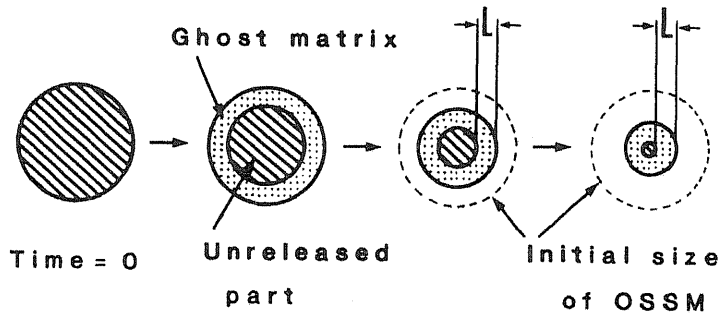


Fig. 41. Schematic Diagram of Captopril Release from OSSM and Erosion of Ghost Matrix.  
L is the thickness of the ghost matrix.

度は Hixson-Crowell の立方根則と同一の形で表わされる。OSSM においては (2) 式のようなになる。

$$M_0^{1/3} - M_t^{1/3} = h \cdot t \quad (2)$$

$M_0$ : 放出開始時にマトックス内に含まれる薬物の重量 (g)

$M_t$ : t 時間後に核部分に含まれる薬物の重量 (g)

ここで定数  $h$  は拡散層の透過係数、薬物の拡散層両端の濃度差などに比例する定数である。

Fig. 42 は (2) 式にしたがって OSSM からの captopril の放出をプロットしたものである。

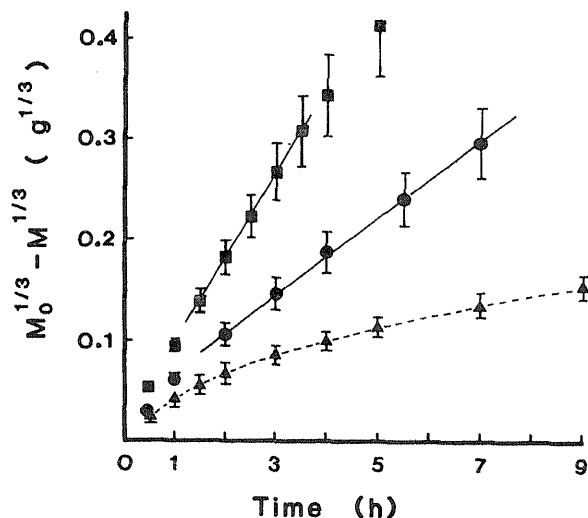


Fig. 42. Hixson-Crowell Cube Root Plot of Captopril Release from OSSM with Total Release Surface; rotating bottle method.

Key: (▲) 10 rpm, (●) 20 rpm, (■) 30 rpm

である。20, 30 rpm においては拡散層の厚さがほぼ一定となった 2時間、1.5時間目以降のデータはすべて直線性を示した。そこでこの直線部分の傾きより (2) 式の  $h$  を求めると 20, 30 rpm でそれぞれ  $0.038 \pm 0.005$ ,  $0.085 \pm 0.012$  (g<sup>1/3</sup>/hr; mean  $\pm$  S.D.) であった。一方、定数  $h$  は拡散層の厚さに反比例することを考慮して Fig. 42 より 20, 30 rpm における拡散層厚さの逆数の比を求めると 1 : 2.6 であった。更に、放出速度定数  $h$  の比は 1 : 2.2 であった。両者の値は比較的良好一致し、侵食を伴う場合の OSSM からの captopril の放出速度は OSSM を取り巻いて形成される ghost matrix 層の厚みによって決定されることが明らかとなった。

### 第3章 考察

トウモロコシ油、流動パラフィン、ステアリルアルコール、硬化ヒマシ油、軽質無水ケイ酸等を組み合わせて調整した captopril OSSM は、先に報告した大豆油とステアリン酸モノグリセリンを用いた captopril OSSM と同等に高い生物学的利用能を示した。これら OSSM は基剤組成は異なるが、コンシステンシーが一定の範囲内にあり、放出速度がほぼ同一という条件を満たしていた。したがって、OSSM の持効性製剤としての有用性は OSSM 基剤中の特定の成分の生理学的作用によるものではなく OSSM の物理化学的性質に依存するものと考えられた。本研究における実験事実からはコンシステンシーの差異と OSSM の生物学的利用能との関連について明確な判断を下すことはできない。しかしもっとも硬い OSSM Eにおいても、半固形と呼べる十分な流動性を有しており、この程度の硬さの違いが生物学的利用能に大きな影響を与えるとは考えられない。

OSSM の生物学的利用能に最も大きく影響をする要因はむしろ放出速度であると考えられる。コンシステンシーは侵食を受ける程度を表わす指標であり、*in vivo* において OSSM が消化管内でぜん動運動による侵食を受けているものと予想されることを考慮すると、コンシステンシーは消化管内での放出速度に対して影響を与える重要な物性の一つであると考えられる。このように OSSM における侵食は *in vivo* での放出速度に影響する重要な現象である。

OSSM からの captopril 放出速度は、侵食をまったく受けない場合にはマトリックス内に分散した可溶性成分が放出により抜け出した後に形成される ghost matrix 中の拡散速度に依存していた。したがって放出速度は形成される ghost matrix の形状、つまり tortuosity に影響する要因によって決定された。それらはマトリックス内の懸濁粒子の粒子径や濃度であり、特に薬物濃度はマトリックス内の粒子間の平均距離を変化させて connecting capillary が形成される確率に影響するために放出速度に大きな影響を与えた。

また、OSSM はその形成する ghost matrix が非常に柔らかいために回転びん法による放出試験では侵食を受ける。このように ghost matrix が外部から削りとられるために、拡散層の厚さはびんの回転数に依存する一定の値より厚くはならなかった。通常の硬いマトリックスを持つ徐放性製剤では放出が進行するに従い拡散距離が長くなり、放出速

度の低下を招く。しかし OSSM では拡散距離がある時点で一定の厚さとなるため放出速度の低下は小さいものとなっていた。

## 第IV編           captopril OSSM のヒトへの適用

アスコルビン酸を配合した OSSM はイヌ投与による生物薬剤学ならびに薬理学的検討によって持効性製剤として有用であることが明らかとなった。しかし動物実験の結果を直接的にヒトに外挿することは種々の生理的条件の相違から困難である<sup>74),75)</sup>。特に時間依存形の放出を示す徐放性製剤においては、イヌとヒトにおいて消化管の長さが異なること<sup>76),77)</sup>などを考慮すると、放出速度のような製剤特性はヒトにおいて再評価する必要がある。

そこで、第IV編では captopril OSSM のヒトへの適用を試み、最終的なヒト適用を目指して OSSM の処方を見直しを再検討した。

### 第1章 イヌとヒトにおける生理的条件の差異

OSSM のイヌ投与時とヒト投与時において生物学的利用能に顕著な相違を生ずる生理的要因としては、用量 (対体重比)、食事成分、消化管運動性、胃内容物排泄時間 (GET)<sup>78)</sup>、分泌液、消化管内 pH<sup>79)</sup>等いくつかの要因をあげることができる。消化管運動性、消化管の長さ、GET は、消化管内での OSSM の移行速度及び薬物放出速度を決定する因子である。更に分泌液、消化管内 pH は、captopril の消化管内での安定性に影響を与える因子である。これらの因子の影響を受ける OSSM 製剤側の特性として captopril の放出速度とアスコルビン酸の配合量が挙げられる。これら2種類の要因は OSSM の生物学的利用能に対する影響が最も大きなものと考えられる。そこで OSSM のヒト適用を目指した製剤設計を行うために、この2つの特性とヒトにおける生物学的利用能との関係について明らかにするべく検討を行った。

#### 1-1 放出速度の検討

まず *in vitro* 放出速度と生物学的利用能の関係について少数の (n=3) のボランティア

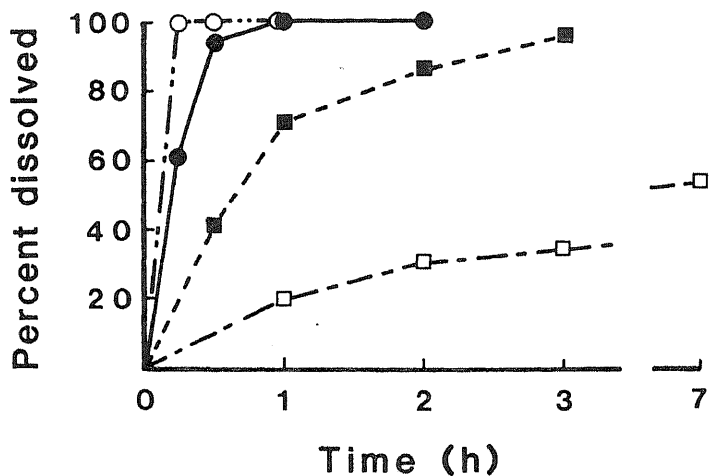


Fig. 43. *In Vitro* Dissolution of Captopril from OSSMs by the Rotating Bottle Method; 60 ml of purified water, 20 rpm.

Key: (---○---) G, (—●—) H, (---■---) I, (---□---) J

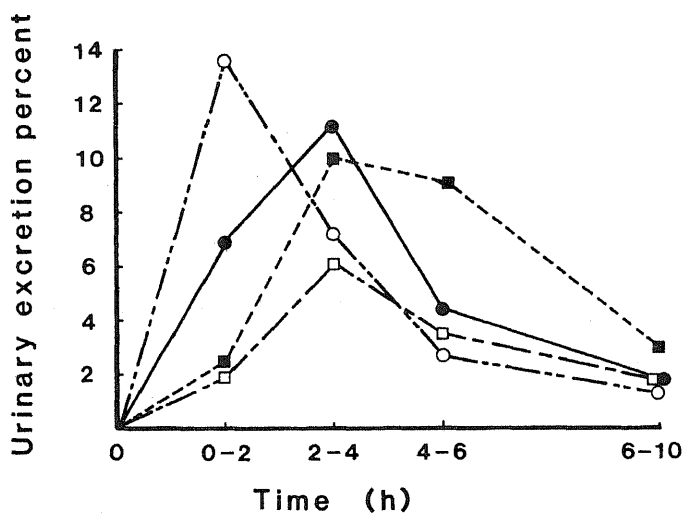


Fig. 44. Captopril Urinary Excretion Recovery per 2 h or 4 h after Oral Administration of OSSMs to Human Subjects under Non-Fasting Conditions; mean of 3 male healthy volunteers, dose 25 mg.

Key: (---○---) G, (—●—) H, (---■---) I, (---□---) J

において尿中排泄率及びその速度を指標として検討を行なった。ここで尿中排泄率は投与後 10 時間目までの累積尿中排泄率を用い、排泄速度については各時間間隔(2 時間又は 4 時間)の間に尿中に排泄された free captopril の割合が最も大きな値を示した時間間隔 ( $T_{\max-U}$ ; 最高尿中排泄率到達時間) を指標として用いた。

実験に用いた放出速度の異なる 4 種の OSSM の放出率曲線を Fig. 43 に示す。本検討に当たってはアスコルビン酸配合量を captopril に対して 20 倍(重量比)に固定してその生物学的利用能を比較した。なお、OSSM J はイヌ投与実験に用いた OSSM (以下イヌ用 OSSM) とほぼ同一の放出パターンである。これらの OSSM を健常成人男子 3 名に食後 30 分に投与し、尿中 captopril 量を測定した結果を Fig. 44 に示す。最も放出の速い OSSM G の  $T_{\max-U}$  は (0-2 hr) であり、OSSM H, I, J では放出速度が順次遅

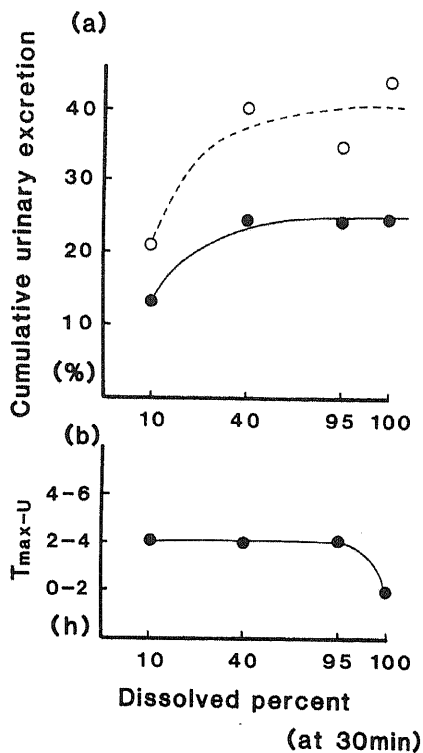


Fig. 45. (a) Relationship between Mean Urinary Excretion Recovery (0-10 h) of Free (—●—) and Total (---○---) Captopril and Dissolution rate ( $D_{30}$ ) of the OSSMs.  
 (b) Relationship between Time Required to Reach the Maximum Urinary Excretion Rate ( $T_{\max-U}$ ) and Dissolution Rate of the OSSMs.

くなるにもかかわらず  $T_{\max-U}$  はすべて (2-4 hr) であった。また、10時間までの累積尿中排泄率は、free captopril について OSSM G, H, I, J の順に 25, 24, 25, 13% であり、total captopril については同様に 44, 35, 40, 21% であった。これらの結果を放出速度との関係について整理し、Fig. 45 に放出速度  $D_{0.5}$  (放出開始後 30分の放出量、%) を累積尿中排泄率との関係並びに  $D_{0.5}$  と  $T_{\max-U}$  との関係を示した。

累積尿中排泄率は、吸収率の指標であり、 $T_{\max-U}$  は血中濃度持続化の指標と考えることができる。そして吸収率が速溶性製剤 (普通錠) と同等であり、かつ  $T_{\max-U}$  の長い製剤が理想的持効性製剤と考えられる。しかし現実には時間依存形の放出を示す徐放性製剤を用いる限りにおいては、吸収部位の長さが限られるためにこの両者はしばしば互いに相反する性質として現われる。Fig. 45 から両者のバランスが取れた放出速度を読み取ると、最も好ましい OSSM は  $D_{0.5}$  が 40% である OSSM I である。一方 OSSM H も累積尿中排泄率、 $T_{\max-U}$  の 2点では OSSM J と同等であったが、Fig. 44 における 4-6 hr の尿中排泄率を比較すると OSSM I のほうがより高い値を示していた。したがって  $T_{\max-U}$  は同等であるが全体的な持効化の程度は OSSM I の方が優れていると判断し

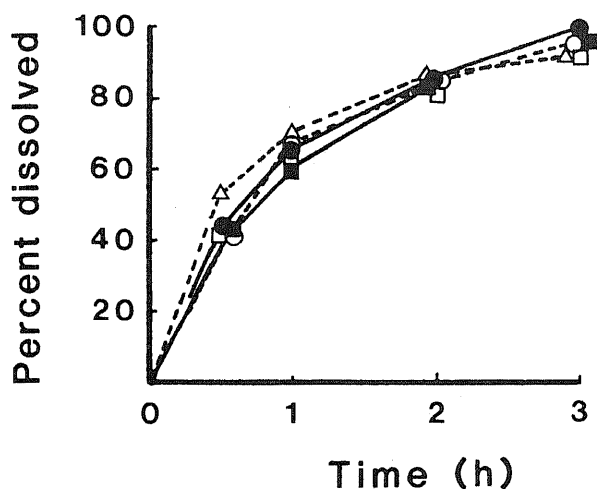


Fig. 46. *In Vitro* Dissolution of Captopril from OSSMs Containing Various Amounts of Ascorbic Acid; rotating bottle method, 60 ml of purified water, 20 rpm.

Key: (---□---) without ascorbic acid  
 (—■—) 62.5 mg (---○---) 125 mg  
 (—●—) 250 mg (---△---) 500 mg  
 (ascorbic acid content to 25 mg of Captopril)

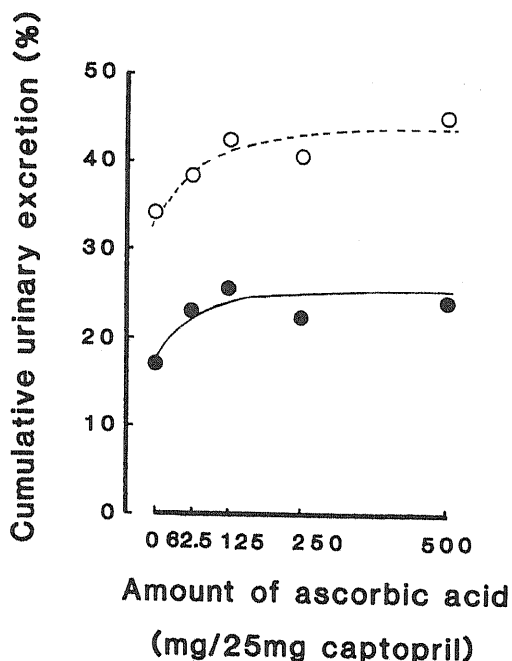


Fig. 47. Relationship between Cumulative Urinary Excretion Recovery and Amount of Ascorbic Acid Formulated in OSSMs under Non-Fasting Conditions; mean of 3 male healthy volunteers.

Key: (—●—) free captopril, (---○---) total captopril

た。

一方、最も放出の速やかな OSSM G の場合、尿中排泄率は OSSM H, I と同等であるが、 $T_{max-U}$  が短く持続性が劣った。更に最も放出の遅い OSSM J は吸収性が劣る結果であり、G, J 両 OSSM はヒトに適用される captopril の持効性製剤としては明らかに好ましくない放出パターンであることが確認された。

### 1-2 アスコルビン酸の有効量

captopril OSSM においてアスコルビン酸の添加が、生物学的利用能の改善に効果的であることがイヌにおいて確認されている。この効果をヒトにおいても確認するために、放出速度は前項で示した OSSM I とほぼ同じ挙動を示すが、アスコルビン酸の添加量は異なる 5 種の OSSM をヒトに投与し、尿中排泄率 (n=3、食後 30 分) を測定した。

Fig. 46 に用いた 5 種類の OSSM のアスコルビン酸配合量並びに放出率曲線を、Fig.

47 にアスコルビン酸配合量と累積尿中排泄率 (free, total captopril) との関係を示した。Fig. 47 に示した曲線から captopril の尿中排泄率はアスコルビン酸添加量の増加と共に大きくなる傾向を示したが、添加量が 125 mg /capsule (captopril として 25 mg) 以上ではほぼ一定の尿中排泄率であった。

アスコルビン酸の配合による captopril の吸収性改善効果はイヌの場合と同様に、ヒトにおいても認められた。したがってアスコルビン酸は captopril OSSM のヒトにおける吸収性改善に対して有用な添加剤と結論された。またイヌの場合と同様にヒトでもその吸収性改善効果には飽和現象が認められた。両者の吸収性改善効果が頭打ちとなる配合量は、イヌでもヒトにおいても captopril に対して 5 倍 (重量比) であった。

## 第 2 章 ヒトにおける captopril OSSM の生物学的利用能

放出速度ならびにアスコルビン酸配合量の異なる種々の OSSM についての二系列の実験結果から、ヒトに適用し得る OSSM として Table. X III 中に示す処方 II を選択した。処方 I はイヌに投与した OSSM と同じ処方のヒト投与用 OSSM である。ヒト投与用

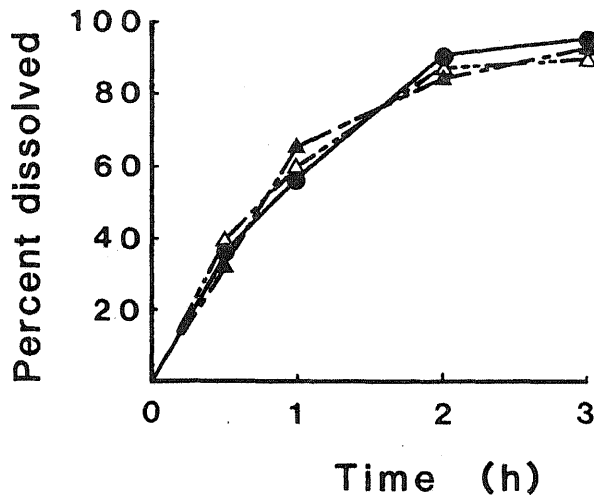


Fig. 48. *In Vitro* Dissolution of Captopril from OSSM (Formulation II) by the Rotating Bottle Method, fluid volume 60 ml, 20 rpm.

Key: (---▲---) JP (X) 1st fluid  
 (---△---) JP (X) 2nd fluid  
 (—●—) Purified water

OSSM では captopril の投与量が 50 mg から 25 mg に半減している。第 1 章における検討結果から、処方 II はイヌ投与時に好適であった処方 I より放出速度はより速く、アスコルビン酸の配合比率 (対 captopril) はイヌ用と同一とした。処方 II の *in vitro* 放出挙動 (回転びん法) を Fig. 48 に示す。

## 2-1 単独投与における生物学的利用能

Fig. 49 にヒト適用形 OSSM と普通錠 (各 25 mg/body) を交叉法により健康成人男子 8 名に食後 (30 分) 投与した後の free captopril 血中濃度推移を示す。Fig 中には実測値と one-compartment open model を用いて求めた回帰曲線を示した。この結果 OSSM 投与の場合、初期の血中濃度は対照普通錠に比較して低いが投与後 4 時間以降の濃度は有意に高かった。更に投与後 6, 8 時間でも血中に free captopril の存在を確認することができた。Table VII に両製剤投与時の薬物速度論的パラメータを示す。

OSSM と普通錠との AUC はほぼ同等であり、 $T_{1/2}$ 、平均体内滞留時間 (MRT) 並びに滞留時間の拡り (VRT) は OSSM において明らかに大きな値を得た。これら 3 種のパラメータ値は薬物の血中濃度持続性の指標である<sup>80)</sup>。

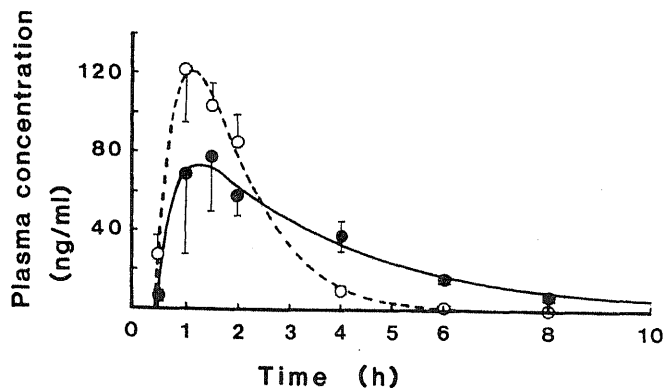


Fig. 49. Captopril Plasma Concentration after Oral Administration of OSSM (—●—) and Conventional Tablets (---○---) under Non-Fasting Conditions; mean  $\pm$  S.E., 8 male healthy volunteers, dose 25 mg.

The solid and dotted lines represent the fitted curve calculated from the experimental data.

Table VII Summary of Pharmacokinetic Parameters of Captopril  
for Conventional Tablets and Oily Semisolid Matrix  
(Based on Plasma Free Captopril Concentration)

Parameters	Formulation		
	Conventional Tablets	Oily Semisolid Matrix	
$C_{\max}$	(ng/ml)	121.0	73.7
$T_{\max}$	( h )	1.13	1.25
$T_{1/2}$	( h )	0.62	2.13
[AUC]	(ng·h/ml)	250.5	283.5
$[Xu]_r$	(% of Dose)	25.1	25.7
$[Xu]_t$	(% of Dose)	41.3	42.5
MRT	( h )	1.75	3.59
VRT	( h <sup>2</sup> )	0.805	7.79

MRT : Mean residence time

VRT : Variance of residence time

$[Xu]_r$  : Urinary excretion of free captopril

$[Xu]_t$  : Urinary excretion of total captopril

## 2-2 連続投与のシミュレーション

Table VII 中に示された薬物速度論的パラメータを用い、更に線形性を仮定して両製剤多回投与時 (OSSM ; 1日2回、普通錠 ; 1日3回) の血中濃度をシミュレートした結果の例を Fig. 50 に示した。Fig. 50 中の水平直線は Cushman<sup>81)</sup>らにより報告された ACE 活性 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) である。血中 free captopril がこの IC<sub>50</sub> 以上の濃度を示した時間を1日あたりの累積時間で表わし、その数値を Total Duration Time (TDT) とした。各種の投与時間間隔、用量条件下で計算された TDT 及び AUC を Table VIII に示した。ここで、TDT は薬理作用の持続時間を示す一つの指標と考えられるパラメータである。Table VIII 中のいずれの用法・用量例においても、OSSM 投与時の TDT が普通錠投与時を上まわることが認められ、1日あたりの降圧作用の持続時間は OSSM が普通錠より長いことが予想された。

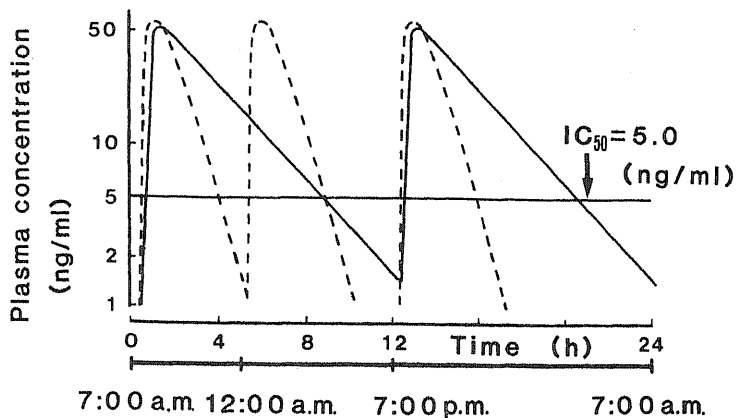


Fig. 50. Simulated Time Courses of Captopril Plasma Concentration of Conventional Tablets (-----, 12.5 mg  $\times$  3 /day) and OSSM (—, 18.75 mg  $\times$  2 /day).

Table VIII Comparison of Total Duration Time between Conventional Tablets and Oily Semisolid Matrix

Dosage Form	Dosage Regimens			Total Duration Time <sup>a)</sup> (h)	[AUC] (0-24 h) (ng $\cdot$ hr/ml)
	Dose (mg)	Times /day	Time Interval (h)		
Conventional Tablets	12.5	3	5-5-14	10.95	351.5
	12.5	3	5-7-12	10.95	351.5
Oily Semisolid Matrix	25.0	2	10 - 14	18.85	577.8
	18.75	2	10 - 14	17.05	433.3
	12.5	2	10 - 14	14.55	288.9
	25.0	2	12 - 12	18.80	577.8
	18.75	2	12 - 12	17.00	433.3
	12.5	2	12 - 12	14.45	288.9

a) : Total time during which plasma free captopril concentration is maintained above the 50% inhibitory level of ACE activity ( $IC_{50}$ : 5.0 ng/ml).

### 第3章 考察

本編ではイヌとヒトとの生理的要因の差を考慮して、イヌに好適であった OSSM からヒト投与時に最良の生物学的利用能を示すものへと OSSM 製剤の再設計を行なっている。再設計時の要点として放出速度、アスコルビン酸配合量の2点を選択しおのおの検討を加えた。放出速度についてはイヌ用 OSSM では放出開始後7時間後に約40%の captopril を放出していたが、ヒト用 OSSM としては30分後に約40%を放出する OSSM が最適なものとして選択された。イヌ用 OSSM (処方 I) と普通錠を交叉法により健常成人男子 (n=6) に投与したところ  $T_{max}$  は4時間であり、また最高尿中排泄速度 ( $T_{max-U}$ ) も 2-4 hr と持効化の傾向を示した。しかし普通錠に対する OSSM の相対的生物学的利用能は free captopril の AUC を指標とした時 35%, total captopril の AUC に対しては 50%, 10時間後の total captopril 累積尿中排泄率を指標とした時 48%であり、ヒトに適用するに当たっては生物学的利用能が十分でないことを確認している。

一方、アスコルビン酸配合量に関してはイヌにおいてもヒトにおいても配合量と吸収率の間にはよく似た関係が見出された。つまりアスコルビン酸の配合による吸収率向上には飽和現象が見られ、イヌでもヒトでも captopril に対して重量比で、5倍以上のアスコルビン酸を OSSM 中に配合しても captopril 吸収率の向上はわずかなものであった。したがって、放出速度に関してはイヌ投与用 OSSM とヒト投与用 OSSM で大きな差が生じたがアスコルビン酸配合量に関してはイヌ用とヒト用において同一の配合割合で有効であるという結論がえられた。

ヒト用 OSSM のほうがイヌ用に比較して速い *in vitro* 放出速度を持つものとなったことは、消化管の長さがヒトの方が長く、captopril の吸収可能領域もより長いと予想されることを考慮すると、非常に興味のある事実である。ヒトにおいてはより遅い放出速度の OSSM からでも長時間の吸収が期待できるはずであった。しかし現実にはイヌに投与した OSSM と同一の *in vitro* 放出速度を持つ OSSM では吸収率が低下していた。青柳らは、グリセオフルビン錠<sup>82)</sup>及びナリジクス酸錠<sup>83)</sup>についてイヌとヒトとの血中濃度比較から、イヌの方が消化管内において錠剤に対する崩壊力が強いことを示している。つまり消化管運動性が、イヌにおいてより大きいと考えられている。第III編において示したように、OSSM においては放出試験時の機械的攪拌強度がその薬物放出速度に影響を与える。し

たがって、イヌにおける大きな消化管運動性が *in vivo* での OSSM の放出速度を加速し、*in vitro* における放出試験の結果と一致しなくなったためにこのような一見逆転したように見える現象を生じたものと推定された。

本研究ではシミュレーションにより一日の降圧作用の持続時間の予想を行なった。ここで問題となるのは降圧作用の指標とした captopril による ACE の  $IC_{50}$  値である。著者は Cushman らにより報告された家兎の肺より得た ACE を用いた *in vitro* での測定値 (5 ng/ml) を用いたが、普通錠と OSSM との TDT の優劣はこの  $IC_{50}$  値の大小により逆転する可能性もある。第II編においてヒト血漿中の ACE を用いて同様に *in vitro* 条件で約 10 ng/ml という値が得られているにもかかわらず Cushman らの値を降圧作用の指標とした理由は以下に述べるごとくこの値が臨床により得られた血中濃度と降圧作用の関係をよく表わし得ていると考えたからである。

Ferguson<sup>84)</sup>らは健常人に AI を静注後 captopril (20 mg/body) を経口投与して captopril 投与後 4時間後に AI による昇圧が 40% 抑制されることを報告している。更に、Campbell<sup>85)</sup>らは軽・中等症の本態性高血圧症患者に 25 mg/body の captopril を経口投与し、投与後 4時間後の降圧は最大降圧値の 60%であったと報告している。一方 Fig. 50 における普通錠投与後 4時間の血中濃度の値はほぼ 5 ng/ml であり Cushman らによる  $IC_{50}$  値に一致した。したがって著者は Cushman らの値は captopril の薬理作用の指標として十分信頼できる値であると考え、この値を用いて TDT の計算を行なった。

## 結 論

captopril 徐放性製剤をビーグル犬に投与し、その血中濃度推移から評価を行った。絶食時に徐放性顆粒及び徐放性錠剤を投与した場合には投与後 3 時間目以降からの吸収性が著しく劣った。そのためにこれら徐放性製剤による血中濃度曲線下面積値 (AUC) は  $0.64-1.69$  ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) にまで低下した。これらは同じく絶食条件下の普通錠投与により得られる AUC の値の約 20-40% であった。徐放性製剤は給餌投与により更に AUC が低下した。一方、腸溶性顆粒と半固形油性マトリックス (OSSM) は比較的高い生物学的利用能を与えた。特に OSSM は血中濃度を長く持続することができた。しかしながらその OSSM においても普通錠を食後に投与した場合の AUC ( $1.73 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) の半分の AUC ( $0.83 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) でしかなかった。

腸管内での captopril 安定性を *in vitro* において調べ、captopril が食後に投与された場合の生物学的利用能が低下する理由を明らかにしようと試みた。そして dog food が共存すると captopril の安定性が著しく低下すること、またアスコルビン酸を系に加えることにより captopril の安定性が向上することを見いだした。そこでアスコルビン酸を含有する OSSM と腸溶性顆粒を調製しビーグル犬に投与し、腸管内での安定化効果を確認した。両製剤はともにアスコルビン酸添加により生物学的利用能が向上したが、特に OSSM においてその AUC は普通錠のそれとほとんど同じ大きさを示し、アスコルビン酸の添加が有効であった。

更に、OSSM (アスコルビン酸含有) 及び普通錠を Angiotensin I (AI) 静注処置によって人工的に高血圧状態としたビーグル犬に給餌条件で投与し captopril 血漿中濃度、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 活性の阻害並びに、AI による昇圧反応の抑制の時間推移を比較した。captopril の血中濃度及び薬理作用の持続時間は OSSM 投与の場合の方が普通錠の場合より長かった。ACE 活性の阻害においては OSSM では 80% 以上の阻害率を 8.5 時間にわたって維持したが普通錠では同じ阻害率を 2.5 時間保つたにすぎなかった。

こうした OSSM 製剤の有効性の要因としては基剤を構成する特定の油性物質による生

理的な作用あるいは半固形という物性的な特性が考えられる。そこで他の油性成分（流動パラフィン、ステアリルアルコール、硬化ヒマシ油）などを任意に組み合わせて調整した OSSM をビーグル犬に投与して、前述の OSSM と同様有効であることを確認した。したがって、OSSM の示す有効性は油性基剤の特定の成分に依存するものではないという結論がえられた。

更に OSSM の構成する柔らかいマトリックスからの薬物の放出機構について検討を加えた。通常、硬いマトリックスを持つ徐放性製剤では放出が進行するにしたがい、薬物が拡散してゆく距離は長くなり放出速度は低下する。OSSM では薬物が放出されるにしたがって柔らかいマトリックスが外部から削り取られる“侵食”が生じている、この侵食のために薬物の拡散する距離は一定の長さ以上に増大しない。したがって、硬いマトリックスのように拡散だけによって放出の起こる場合に比較して OSSM では薬物放出速度の時間的变化も少なく、製剤中に含有される薬物が完全に放出されるものと考えられた。

captopril OSSM 持効性製剤をヒトに適用するための検討を行なった。4種の異なる放出速度を持つ OSSM をヒトに投与した結果、イヌに用いたものよりも速い放出速度を持つ OSSM がヒト適用持効性製剤として最もすぐれていた。更に、アスコルビン酸配合量を変化させた OSSM の一連の投与実験から captopril に対してアスコルビン酸が重量比 5倍以上配合されていれば持効性製剤として十分な生物学的利用能が得られることが明らかとなった。こうして得られたヒト投与用 OSSM と普通錠を ヒト (n=8) に投与して両製剤による free captopril 血中濃度を薬物速度論的に解析した。求められた AUC (0-∞ hr) は普通錠で 250.5、OSSM では283.5 (ng•h/ml)であった。更に、captopril の血漿中濃度が ACE 50%阻害濃度以上を維持する時間をシミュレーションにより求めた。1日3回 (12.5 mg×3) の普通錠投与時の1日の総維持時間 (Total Duration Time, TDT) は 10.95 時間、OSSM では 18.75 mg を12時間間隔の1日2回投与の場合、その TDT は17時間であった。したがって OSSM の1日2回の投与によって普通錠3回投与と同等以上の効果が期待できた。

## 謝 辞

本研究にあたり終始懇切なる御指導を賜った千葉大学薬学部・仲井由宣教授に衷心より感謝致します。

また本研究の機会を与えられた三共株式会社・第一生産技術研究所・岡田隆三所長、及び前所長・赤木三郎博士、更に終始御助言と御鞭撻を賜った同所製剤研究第一室室長・西村憲治博士に深謝致します。

更に、実験の一部に御協力いただいた三共株式会社・第一生産技術研究所製剤研究第一室・樋口房男副主任研究員、大塚都志江氏、同研究所試験研究第二室川原幸則主任研究員、常磐 弘氏、長沼英夫氏、同社生物研究所第二室長小池博之博士に深く感謝致します。

# 実 験 の 部

## 第 I 編 実験の部

### 1. 物理化学的性質

captopril の溶解度、分配係数及び安定性は各々 37 °Cにおいて測定した。分配係数は captopril 3 mg/ml 濃度の水溶液を等量の *n*-octanol に加え 2 時間振とう後、水層の captopril 濃度を求めることによって得た。安定性は日局崩壊試験法 (JP X) 第 1 液 (以下 JP-1液) 第 2 液 (以下 JP-2液), 1/15 M 酢酸緩衝液, 及び 1/15 M リン酸緩衝液中で測定し、初期濃度は 0.1 mg/ml であった。

captopril 濃度は octadecylsilane 逆相カラム (A-312:山村化学研究所) そして、移動層としてはメタノール-水-リン酸 (500:500:0.5, v/v/v) を用いた HPLC 法により定量した。captopril 検出のための波長は 220 nm とし、内部標準物質として methylparaben を用いた。

### 2. 投与検体の調製

captopril 原末は ER Squibb & Sons, Inc. より入手し、粉碎し 150 メッシュ篩を通過したものを使用した。その他の原料はすべて日局(JP)もしくは National Formulary (NF) 規格に適合するものであった。また、速溶性の普通錠はカプトリル® 錠 (三共株) を使用した。

#### 被覆徐放性顆粒 (Coated Slow-Release Granule; CSR 顆粒)

captopril (200 g), 結晶セルロース (500 g), 乳糖 (260 g) を混合し、hydroxypropyl cellulose 5%水溶液を結合剤として湿式造粒法により球形顆粒とした。12/24 メッシュの間の大きさの顆粒を篩い分け、コーティングすることにより captopril 徐放性顆粒を得た。コーティング液は水添ヒマシ油 (5%, w/w), ステアリルアルコール (4.5%, w/w) 及びソルビタンモノステアレート (0.5%, w/w) をクロロホルムとメタノールの混合液 (8:2, w/w) に溶解して得た。

#### 徐放錠 (Modified Release Tablets)

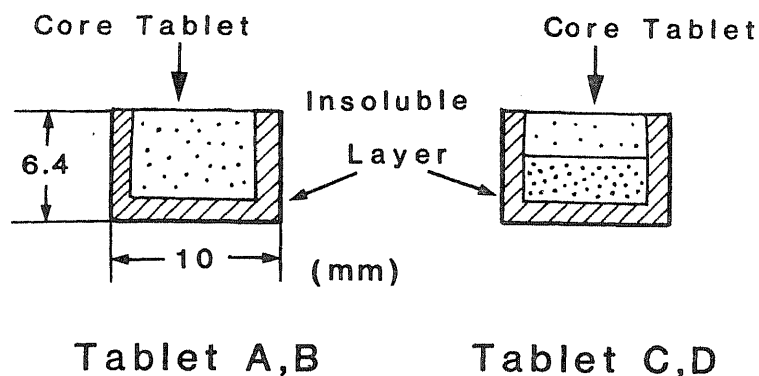


Fig. 51. Cross-Sections of Modified Release Captopril Tablets

本研究で用いた徐放錠は、あらかじめ成形しておいた芯錠を外層用の粉末と共に打錠することによって得られるプレスコート錠の一種である<sup>32)</sup>。Fig. 51 にこの錠剤の断面図を、Table IX には 4 種の徐放錠の処方を示す。A, B 錠は単一の均質な芯錠を持つが、C, D 錠では放出途中で薬物の放出速度を変化させるために芯錠は 2 層錠とした。

#### 腸溶性顆粒 (Enteric Coated Granules; EC 顆粒)

hydroxypropylcellulose 水溶液 (7%, w/w) を結合剤として、captopril (200 g), 乳糖 (455 g), 結晶セルロース (100 g), carboxymethylcellulose calcium (200 g) を用いて湿式造粒法により顆粒を製した。更に顆粒を篩分け 12/24 メッシュの間の顆粒を得て、腸溶性コーティングを行なった。コーティング液は hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HP-55 信越化学工業, 10%, w/w) をアセトン-エタノール混合液 (1:1, w/w) に溶解して得た。

#### 半固形油性マトリックス (Oily Semisolid Matrix; OSSM)

大豆油 (45 g) と、モノステアリン酸グリセリン (25 g, Sunsoft<sup>®</sup> 1030: 太陽化学) の混合物を 70 °C まで加熱し、モノステアリン酸グリセリンを大豆油中に溶解させた。この溶液を一度室温まで冷却し captopril 5 g を加えた。その混合物を練合することにより油性基剤中に captopril 結晶を均一に懸濁させた。captopril 懸濁油脂を再び 70°C に加熱し 3 号の硬ゼラチンカプセルに各 250 mg を充填し 3 カプセルあたり 50 mg の captopril を含有する captopril OSSM カプセルを得た。Fig. 52 に captopril OSSM の模式図を示す。

Table IX

## Composition of Captopril Modified Release Tablets

		( mg/tablet )					
		A	B	C		D	
				1st layer	2nd layer	1st layer	2nd layer
Core tablet	Captopril	25	25	5	20	7	18
	Lactose	71	106	43	28	60.2	40.8
	Hydroxypropyl cellulose	100	65	50	50	70	—
	Magnesium stearate	4	4	2	2	2.8	1.2
sum of core tablet		200	200	200		200	
Insoluble layer	Ethyl cellulose	270	270	270		270	
	Carnauba wax	30	30	30		30	
Total		500	500	500		500	

## 3. 放出試験

各種 captopril 製剤からの放出は JP 溶出試験法第 2 法(パドル法, JP X)又は回転びん法 (NF XIV<sup>86)</sup>) により 37±0.5 °Cにおいて測定した。

(1) パドル法: 徐放錠の場合試験液として 500 ml の JP-2液を用い、パドルの回転数は 100 rpm とした。腸溶性顆粒の場合には初めの 2 時間は JP-1 液中で放出試験を行ない、ついで JP-2液 (JPX, pH 6.8) に溶媒を変えているが他の条件は徐放錠の場合と同一であった。

(2) 回転びん法: NF (XIV) に準じて行なった。びんは 37°C 水浴中で 20 rpm で回転させた。OSSM では 60 ml の精製水を溶出液とした。CSR 顆粒では溶出液 (60 ml)

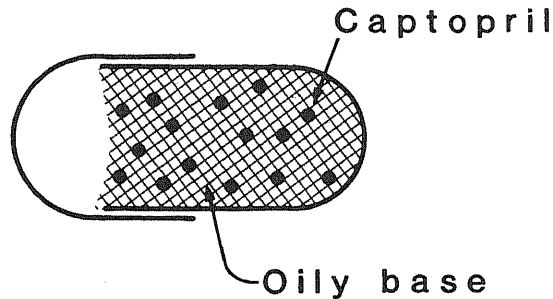


Fig. 52. Oily Semisolid Matrix Capsule

は JP-1液 (JP IX, pH 1.2), JP-2液 (JP IX, pH 7.5) そして、両者を混合し pH が 2.5, 4.5, 7.0 となるように調製したものを使用した。

#### 定量法

溶出液中での captopril の濃度の定量は 2,2'-dithiodipyridine (2-PDS, Sigma Chem. Co.) を用いて行なった。2-PDS は captopril 分子中のチオール基と完全に反応しその結果 2-thiopyridone (2-TP) を定量的に生成する<sup>87)</sup>。

サンプル液はエキクロディスク®13 (0.45  $\mu\text{m}$ :ゲルマンサイエンスジャパン(株)) フィルターを通し、口過液はリン酸緩衝液 (pH 8.0) 中で 2-PDS と反応させ生じた 2-TP の濃度を、340 nm における吸光度を測ることによって求めた。溶出液中の captopril 濃度は 2-TP の濃度から知ることができる。

#### 4. 製剤の投与

それぞれの製剤は一群 (5匹もしくは 6匹) の雄ビーグル犬 (9.3-12.4 kg) に絶食又は給餌条件で投与した。絶食群では投与前 18時間絶食させた。給餌群では投与前 30分に 100 g の dog food (オリエンタルイースト(株)) を与えた。いずれの条件においても製剤は 20 ml の水とともに経口投与され、実験期間中は食物は与えなかったが水は自由に摂取させた。イヌ前腕の静脈より採取した血液は採取後直ちに 4°C下で遠心分離し血漿部分を得た。

#### 5. 血中 captopril の定量

血中未変化 captopril (free 体) 濃度は p-bromophenacyl bromide (p-BPB) 又は 6,7-methylenedioxy-4-methylcoumarinyl-3-maleimide (MDCM) を用いて HPLC によ

り定量した。p-BPB 法の詳細操作は川原らにより報告されている<sup>88)</sup>。

MDCM は captopril の SH 基に対する蛍光標識剤であり、川原らにより報告されている方法に従って合成した<sup>89)</sup>。内部標準物質としては 6,7-methylenedioxy-4-methylcoumarin を福井, 中山<sup>90)</sup>の方法により合成し用いた。

定量分析には日立 650-10S 型蛍光検出計を取り付けた日立 655 型液体クロマトグラフを使用した。octadecylsilane 逆相カラム (A-312) を用い、移動層はアセトニトリル-水-酢酸 (400:600:15, v/v/v) であり、励起波長 355 nm, 吸収波長 435 nm として蛍光強度を記録した。

## 6. 吸収部位

captopril の吸収部位は Loop 法<sup>27)</sup>により検討した。

体重 8.0 kg から 13.0 kg の 8 匹の雑犬を実験前 18 時間絶食し、pentobarbital sodium (25 mg/kg, *i.v.*) によって麻酔し、正中切開後、消化管の各部位の両端を結紮しループを作った。直ちに 2.5 ml の captopril 水溶液 (10 mg/ml captopril として 25 mg) を各ループの中に注入し切開部を縫い合わせた。そしてループより吸収された血中の free captopril 濃度を求めた。

## 第 II 編 実験の部

### 1. captopril の *in vitro* における安定性

dog food, パンクレアチン (JP X), そして胆汁末はそれぞれオリエンタルイースト (株), 天野製薬(株), 三国化学(株)より購入し、そのまま使用した。スクリーニングに用いた添加物は  $\beta$ -CD を除いて、すべて和光純薬(株)より試薬特級品を購入しそのまま使用した。 $\beta$ -CD は三楽オーシャン(株)の製品であった。10 g の dog food, 2.8 g のパンクレアチン, 又は 2.8 g の胆汁末をそれぞれ 100 ml の JP-2液 (JP X) に加えてヒスコトロン NS-600 型 (10000 rpm $\times$ 30 sec; 日音医理器械製作所) を用いて均一に懸濁させた。各試験液中の captopril 初濃度は 0.1 mg/ml であり、振とうは 37°Cで行った。

dog food 上清液は以下のように調製した。20 g の dog food を 100 ml の JP-2液 (JP X) に加えてヒスコトロン (10000 rpm×1 min) によりホモジナイズした。ついで遠心分離 (3000 rpm×5 min) を行い上清を取って dog food 上清液とした。安定化剤のスクリーニングにおいては dog food 上清液 1 部、captopril と安定化剤との JP-2液 (JP X) 溶液 1 部とを混合したものを試験液とした。試験液中での captopril の濃度は 2  $\mu$ g/ml として captopril と安定化剤のモル比は 1対10であり、37 °Cで 1 時間振とうした後 captopril の残存率を求めた。

captopril の定量は p-BPB 法により行った。HPLC 機器は LC-5A システム(島津製作所)に SPD-2A (紫外検出器, 254 nm) と octadecylsilane 逆相カラム (A-312) を取りつけて用いた。内部標準物質は ethyl p-hydroxy benzoate であった。

## 2. 製剤の調製

原料及び OSSM の調製法は第 I 編と同じであった。調製した OSSM の処方 Table X に示した。アスコルビン酸含有腸溶性顆粒は以下のように調製した。50 g の captopril, 1000 g のアスコルビン酸, 250 g の結晶セルロース, そして 450 g の carboxymethylcellulose carcium の混合物に結合剤として hydroxypropylcellulose 水溶液 (7%, w/w) を加えて顆粒とする。顆粒の粒度及びコーティング液は第 I 編と同じであった。

放出試験は第 I 編と同様に行った。

## 3. イヌへの投与

それぞれの製剤は一群の雄ビーグル犬 (5 匹又は 6 匹, 体重 9.3–11.5 kg) に給餌条件下で投与された。他の条件は第 I 編と同一であった。

血漿中 captopril 濃度の定量は蛍光 HPLC (MDCM 法)、尿中 captopril は p-BPB 法により行った。

## 4. アンジオテンシン変換酵素活性の測定

本研究では Lieberman の方法<sup>91)</sup>を一部変更して用いた。hippuric acid<sup>92)</sup>の量を HPLC によって定量する点が主な変更点である。*in vivo* での ACE 活性の測定は川原らにより報告された方法を用いた<sup>93)</sup>。この時試料中の captopril とアスコルビン酸の濃度

Table X

Composition of Captopril Oily Semisolid Matrix

	Amount per single Dose (mg)		
	A	B	C
Captopril	50	50	50
Ascorbic acid	--	250	500
Corn oil	--	--	--
Soybean oil	450	350	695
Glyceryl Monostearate	250	100	200
Total	750 (3)	750 (3)	1445 (5)

The figures in the parentheses are the number of capsules (size No.3) per single dose.

を調整するために 10  $\mu$ l の各種濃度の両水溶液をヒト血清 100  $\mu$ l に加えた。AI と Hip-His-Leu はペプチド研究所(株)より購入したものをそのまま使用した。

#### 5. AI による昇圧作用の抑制

3匹の雄ビーグル犬に対し血圧を直接測定できるように圧力変換器(日本工電:TMI-BLH)を外科手術によって取りつけた<sup>25)</sup>。手術より3日後に AI の静注(0.3  $\mu$ g/kg)を10分間おきに繰り返し、昇圧を一定の値とした。次いで給餌(100 g dog food ;オリエンタルイースト(株))30分後に captopril 製剤を経口投与し、以後の血圧、ACE 活性、captopril 血中濃度を測定した。AI の静注は製剤投与後も血液サンプルを採取するたびに続けた(0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8 hr)。投与は普通錠(25 mg  $\times$ 2)と OSSM(50 mg captopril)との間の一週間隔の交叉法で行われた。血中濃度の測定は MDCM 法によった。

## 第III編 実験の部

### 1. 材料

ステアリルアルコールは Kalcohol<sup>®</sup> 86 (花王) を、モノステアリン酸グリセリンは Sunsoft<sup>®</sup> 1030 (太陽化学) を、軽質無水ケイ酸は Aerosil<sup>®</sup> 200 (日本アエロジル) をそれぞれ用いた。また硬化ヒマシ油、Witepsol<sup>®</sup> E-85 はそれぞれ日光ケミカルズ及び Dynamit Nobel chem. 社の製品を使用した。

ただし第2章においては captopril をサンプル・ミル (K II-1型、不二パウダル (株)) により粉碎し 200 メッシュ篩を通過したものを使用した。顕微鏡法により求められた粒子径は4.2  $\mu\text{m}$  であった。またステアリルアルコールは試薬特級品 (純度 >99%) を用いた。

### 2. 試料の調整

油成分を 70-80°Cに加熱し、Thickening Agent (TA) を加え完全に溶融する。ただし、TA として用いた軽質無水ケイ酸は溶解しないので加熱下に十分攪拌することで油性基剤中に均一に懸濁させる。ついで、加熱下に captopril 及びアスコルビン酸を加え、均一に懸濁されるまで十分攪拌を行なった。得られた懸濁ペーストを加熱下に硬ゼラチンカプセル (サイズ 2 又は 3号) に充填することにより各 OSSM を得た。検討した OSSM の処方を Table XI に示す。ただし OSSM Bについては Table X にすでに示してある。

第2章においては大豆油とステアリルアルコールは重量比 2:1の基剤を用いた、更に試料はガラスカップ (直径 1 cm、長さ 1 cm) に captopril 懸濁液を流し込みゆっくりと冷却することにより得た。ガラス管充填試料は十分冷却した後に管両端部が平面となるように整形した後に、注意深く充填物をガラス管より押し出して円柱状の OSSM 試料を得た。

### 3. 放出試験

(1) 回転びん法: NF (XIV)<sup>86)</sup> に準じて行なった。溶出液は 60 ml、回転数は 20 rpm とした。

(2) パドル法: JP 溶出試験法第 2法 (JPX) に準じて行なった。pH 4.5 の溶出液は

Table XI Composition of Captopril Oily Semisolid Matrix

	Amount per single dose (mg)		
	D	E	F
Captopril	50	50	50
Ascorbic acid	250	250	250
Soybean oil	--	140	--
Corn oil	380	--	--
Liquid paraffin	--	--	240
Glyceryl monostearate	--	--	60
Hydrogenated castor oil	50	--	--
Light anhydrous silicic acid	20	--	--
Stearyl alcohol	--	120	--
Total	750 (3)	560 (2)	600 (2)

The figures in the parentheses are the number of capsules (size No. 3) per single dose.

JP-1液と JP-2液を混合して得た。溶出液は 500 ml、パドル回転数は 50—200 rpm とした。カプセルの放出試験においてはシンカーを使用した。

(3) 静止円板法： パドル法において試料を充填したガラスカップを溶出試験容器底面に固定して一定面積からの放出試験を行なった。

放出液中 captopril の濃度は 2-PDS を用いて定量した。パドル法による静止円板法 (一定放出面積) と回転びん法による OSSM 全表面からの放出試験の模式図を Fig. 53 に示す。なお第 1 章において、溶出液中に添加した、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム (EDTA · 2Na) は試薬特級を用いた。

#### 4. 粘性測定

(1) レオグラム： Rheomat 15 (Contraves AG, Zurich) に KP 10-B 形測定アダプターを装着した円錐—平板粘度計を用いた。測定はすべて  $37 \pm 0.2$  °C で行なった。せん断速度が 3.5—221 (sec<sup>-1</sup>) の間の各測定点につき、それぞれのせん断速度で 30 秒間保

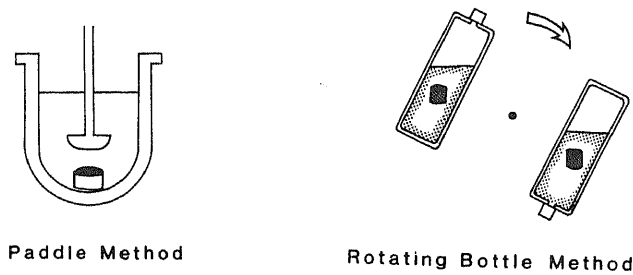


Fig. 53. Release Test Methods

持した後にせん断速度を変化させることを繰り返してレオグラムを得た。各測定点で 30 秒間保持後の応力値を測定値として読みとった。

(2) コンシステンシー： 不動工業製レオメーター (NRM-2010J-CW) を用い、 $37 \pm 0.2 \text{ } ^\circ\text{C}$  において圧縮試験を行なった。圧縮法によるコンシステンシー測定の様式図を Fig. 54 に示す。測定用アダプターは直径 25 mm のアクリル製円盤 (No. 10) を用い圧縮速度は 2 cm/min に設定した。各試料を  $70\text{-}80^\circ\text{C}$  に加熱し、ガラス管 (直径 5 mm, 高さ 5 mm) に充填後ゆっくりと室温まで冷却して円柱状の試料を得た。各試料は  $15^\circ\text{C}$  で 24 時間以上保存した後に測定を行なった。

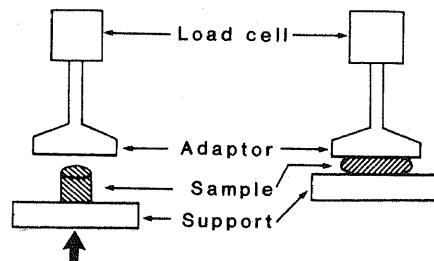


fig. 54. Consistency Measurement by the Compression Method

## 5. OSSM 投与と血漿中濃度の定量

ビーグル犬 (雄、9.3–12.0 kg) を用い、給餌条件、captopril 血中濃度の測定等は第 I 編と同一とした。

## 6. 空隙率及びマトリックス外形容積の測定

(1) ガラスビーズ法 (GB 法) : 測定媒体としたガラスビーズ (東芝パロティーニ (株)) は 150 メッシュ篩を通過し 200 メッシュ篩上に残ったフラクションを集め、更に流動化を目的として 0.5% (w/w) の軽質無水ケイ酸を加えて用いた。比重びんはガラスビーズ用に製作したもので内容量 3.2 ml とした。試料容積を求めるための手順、計算方法などは液体による比重測定の方法と同一である。

(2) 測定試料 : OSSM から captopril を静置状態で完全に放出させることにより得た試料を用いて空隙率を測定した。

(3) 密度の測定 : captopril 及び油性基剤の密度は空気比較式比重計 (Beckman model 930 ) により測定した。

## 第IV編 実験の部

### 1. OSSM の調製

原料及び OSSM の調製法などは第 I 編と同様であった。Table XII, XIII に処方を示す。

### 2. 投与実験

健常成人男子 5 名 (年齢 42—48 才, 平均 45.6 才, 体重 56—69 kg, 平均 62.8 kg) が OSSM I の生物学的利用能試験に参加した。健常成人男子 8 名 (年齢 43—51 才, 平均 47.3 才, 体重 56—69 kg, 平均 62.0 kg) が OSSM II の生物学的利用能試験に参加した。本試験に参加したボランティアは事前に血圧, 脈拍, 心電図, 血液生化学検査, 尿検査等を受けいづれも正常であった。被験者は 2 群に任意に分けられ普通錠 (カプトリル® 錠, 三共(株)) と OSSM (各 captopril 25 mg 含有) を 1 週間間隔の交叉法にて投与された。

被験者は投与前日の 11 時以降の摂食, 飲酒が禁じられ、各製剤投与前 30 分に標準食 (紅茶一杯とサンドイッチ) を摂取した。

TABLE XI      Composition of Captopril Oily Semisolid Matrix

	(mg/single dose)			
	G	H	I	J
Captopril	25	25	25	25
Ascorbic acid	500	500	500	500
Soybean oil	525	510	500	375
Glyceryl monostearate	--	15	25	150
Total	1050 (3)	1050 (3)	1050 (3)	1050 (3)

The figures in the parentheses are the number of capsules (size No.2) per single dose.

TABLE XIII      Composition of Captopril Oily Semisolid Matrix

	(mg/single dose)	
	I	II
Captopril	25	25
Ascorbic acid	125	125
Soybean oil	175	142.9
Glyceryl monostearate	50	7.1
Total/capsule size	375/No.2	300/No.3

### 3. 定量法

血漿中 free captopril (MDCM 法) 尿中 free captopril (p-BPB 法) の測定は第II編と同一であった。total captopril は血漿及び尿を tri-butylphosphine<sup>88), 94)</sup>で処理し酸化形 captopril を free 体として求めた。

### 4. 速度論的解析

両製剤経口投与後の血中 free captopril 濃度-時間曲線は片対数グラフ上で指数関数的減少を示した。この時、吸収相に遅延時間を置いた one-compartment open model が適用された。最少二乗回帰分析はコンピュータプログラム NONLIN 74<sup>95)</sup>を用いて実施した。

## 引用文献

- 1) M.A. Ondetti, B. Rubin and D.W. Cushman, *Science*, 196, 441 (1977).
- 2) D.W. Cushman, H.S. Cheung, E.F. Sabo and M.A. Ondetti, *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 21 176 (1978).
- 3) CS-522 研究会, *医学のあゆみ* 122, 62 (1982).
- 4) B. Malahy, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 23, 283 (1966).
- 5) J.R. Boyd, T.R. Covington, W.F. Stanaszek and R.T. Coussons, *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 31 362 (1974).
- 6) J.C. Clinite and H.F. Kabat, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 16, 74 (1976).
- 7) 関 顕, *医学と薬学*, 7, 925 (1982).
- 8) 中村仁, *medicina*, 19, 2004 (1982).
- 9) E.D. Frohlich, R.A. Cooper and E.J. Lewis, *Arch. Intern. Med.*, 144, 1441 (1984).
- 10) R. Stamler, F.C. Gosch, J. Stamler, S. Ticho, J. Civinelli, B. Restivo, D. Pritchard and D. Fine, *Lancet*, 2, 1227 (1975).
- 11) 北島麻利子, 堀岡正義, *薬局*, 32, 813 (1981).
- 12) 阿部圭志, 村上元孝, *臨床と研究*, 59, 1039 (1982).
- 13) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 36, 307 (1984).
- 14) 前川秀幸, 高岸靖, 土居義男, *薬剤学*, 30, 111 (1970).
- 15) P.R. Sheth and J. Tossounian, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 10, 313 (1984).
- 16) Z. Hussein, M. Bialer, M. Friedman and I. Raz, *Int. J. Pharmaceut.*, 37, 97 (1987).
- 17) M. Bialer, M. Friedman and J. Dobrovsky, *Int. J. Pharmaceut.*, 20, 53 (1984).
- 18) K.J. Kripalani, D.N. McKinstry, S.M. Singhvi, D.A. Willard, R.A. Vukovich and B.H. Migdalof, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 27, 636 (1980).
- 19) K.L. Duchin, S.M. Singhvi, D.A. Willard, B.H. Migdarof and D.N. McKinstry, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 31, 452 (1982).

- 20) T. Lee and R. E. Notari, *Pharm. Res.*, 4, 98 (1987).
- 21) P. Timmins, I. M. Jackson and Y. J. Wang, *Int. J. Pharmaceut.*, 11, 329 (1982).
- 22) K. K. Wong, S. Lan and B. H. Migdalof, *Biochem. Pharmacol.*, 30, 2643 (1981).
- 23) T. Komai, T. Ikeda, K. Kawai, E. Kameyama and H. Shindo, *J. Pharm. Dyn.*, 4, 677 (1981).
- 24) 宮崎直道, 塩之入洋, 畝田進, 安田元, 後藤英司, 藤島智, 金子好宏, 川原幸則, 山崎泰志, *日腎誌*, 24, 421 (1982).
- 25) H. Koike, T. Ikeda, T. Komai, K. Kawai, M. Miyamoto and H. Shindo, *Eur. J. Pharmacol.*, 69, 447 (1981).
- 26) S.M. Singhvi, A.E. Peterson, J.J. Ross, J.M. Shaw, G.R. Keim and B.H. Migdarof, *J. Pharm. Sci.*, 70, 1108 (1981).
- 27) R.M. Levine, M.R. Blair and B.B. Clark, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 114, 78 (1955).
- 28) G. Levy and W. J. Jusko, *J. Pharm. Sci.*, 55, 285 (1966).
- 29) 前川秀幸, 高岸靖, 岩本健三, 土居義男, 小倉敏弘, 伊藤昌男, 北村和緒, 藤元春海, *Jpn. J. Antibiot.*, 30, 631 (1977).
- 30) S.M. Singhvi, D.N. McKinstry, J.M. Shaw, D.A. Willard and B.H. Migdalof, *J. Clin. Pharmacol.*, 22, 135 (1982).
- 31) R. Mäntylä, P.T. Männistö, A. Vuorela, S. Sundberg and P. Ottoila, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 22, 626 (1984).
- 32) Sankyo Co., Ltd., Jpn. Kokai Tokkio Koho JP 61-36217, 20 Feb. 1986.
- 33) J. B. Dressman and G. L. Amidon, *J. Pharm. Sci.*, 73, 935 (1984).
- 34) J. McAinsh, N.S. Baber, R. Smith and J. Young, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 6, 115 (1978).
- 35) T. Itoh, T. Higuchi, C.R. Gardner and L. Caldwell, *J. Pharm. Pharmacol.* 38, 801 (1986).
- 36) D. Françoise, A. Demat, A. Waugh and T. Woodage, *Pharm. Ind.*, 44, 86 (1982).

- 37) H. Poiger and Ch. Schlatter, *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 14, 129 (1978).
- 38) 掛見喜一郎, 有田隆一, 大橋貞, 薬学雑誌, 82 1468 (1962).
- 39) R. F. Bergstrom, D. R. Kay, and J. G. Wagner, *Life Sci.*, 27, 189 (1980).
- 40) J. E. Friend, L. D. Stegink and D. E. Kann, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 29, 743 (1972).
- 41) M. A. Osman, R. B. Patel, A. Schuna, W. R. Sundstrom and P. G. Welling, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 33, 465 (1983).
- 42) 日本公定書協会編, “第十一改正 日本薬局方解説書”, 広川書店, 東京, 1986, pp. C-39.
- 43) C. Richer, B. Giroux, P. F. Plouin, B. Maarek and J. F. Giudicelli, *Br. J. Clin. Pharmac.*, 17, 243 (1984).
- 44) B. Waeber, H. R. Brunner, D. B. Brunner, A. L. Curtet, G. A. Turini and H. Gavras, *Hypertension*, 2, 236 (1980).
- 45) P. G. Welling, *Clin. Pharmacokinet.*, 9, 404 (1984).
- 46) P. F. D'Aracy and F. W. H. M. Merkus, *Pharm. Int.*, 1, 238 (1980).
- 47) S. S. Davis, J. G. Hardy, M. J. Taylor, D. R. Whalley and C. G. Wilson, *Int. J. Pharmaceut.*, 21, 167 (1984).
- 48) A. Melander, *Clin. Pharmacokinet.*, 3, 337 (1978).
- 49) K. Inui, H. Yamakita and R. Hori, *Chem. Pharm. Bull.*, 24, 3075 (1976).
- 50) T. Tokumura, Y. Tsushima, K. Tatsuishi, M. Kayano, Y. Machida and T. Nagai, *J. Pharm. Sci.*, 76, 286 (1987).
- 51) K. J. Palin and C. G. Wilson, *J. Pharm. Pharmacol.*, 22, 641 (1983).
- 52) C. A. Chang, R. D. McKenna and I. T. Beck, *Gut*, 9 420 (1968).
- 53) K. J. Palin, D. R. Whalley, C. G. Wilson, S. S. Davis and A. J. Phillips, *Int. J. Pharmaceut.*, 12, 315 (1982).
- 54) Q. F. Ahkong, D. Fisher, W. Tampion and J. A. Lucy, *Biochem. J.*, 136, 147 (1973).
- 55) R. Gugler, W. Shoeman and D. L. Azarnoff, *Pharmacology*, 12, 160 (1974).
- 56) 吉岡一成、土屋弘、岡田緋世子、山岡満子、山田厚、薬剂学、23, 289 (1963).
- 57) M. Lagas and J. H. G. Jonkman, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 12, 489 (1986).

- 58) J.C. Boylan, *J. Pharm. Sci.*, 56, 164 (1967).
- 59) R.C. Fu and D.M. Lidgate, *J. Pharm. Sci.*, 74, 290 (1985).
- 60) S.S. Davis, E. Shotton and B. Warburton, *J. Pharm. Pharmac.*, 20, 157S (1968).
- 61) J.M. Deman, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 60, 82 (1983).
- 62) 河田司、横溝和久、宍戸康司、兼松弘、阿部島紀子、鹿間達雄、武谷宏二、平田芳明、森弘之、坂田正史, *油化学*, 36, 268 (1987).
- 63) T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, 52, 1145 (1963).
- 64) T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, 50, 874 (1961).
- 65) S. S. Jambhekar and J. Cobby, *J. Pharm. Sci.*, 74, 991 (1985).
- 66) S.K. Chandrasekaran and D. R. Paul, *J. Pharm. Sci.*, 71, 1399 (1982).
- 67) J. Haleblian, R. Runkel, N. Mueller, J. Christopherson and K. Ng, *J. Pharm. Sci.*, 60, 541 (1971).
- 68) S.J. Desai, A.P. Simonelli and W.I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, 54, 1459 (1965).
- 69) B. Farhadieh, S. Borodkin and J.D. Buddenhagen, *J. Pharm. Sci.*, 60, 209 (1971).
- 70) W.A. Strickland Jr., L.W. Busse and T. Higuchi, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 45, 482 (1956).
- 71) S. J. Desai, P. Singh, A.P. Simonelli and W.I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, 55, 1224 (1966).
- 72) J. Cobby, M. Mayersohn and G. C. Walker, *J. Pharm. Sci.*, 63, 725 (1974).
- 73) W.I. Higuchi, F. Sjuib, D. Mufson, A.P. Simonelli and A.F. Hofmann, *J. Pharm. Sci.*, 62, 942 (1973).
- 74) W. A. Cressman and D. Sumner, *J. Pharm. Sci.*, 60, 132 (1971).
- 75) M. Morimoto, K. Yamashita, H. Koyama, H. Fujimoto, H. Toguchi and N. Kitamori, *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 1257 (1986).
- 76) 林香苗 (編), "日本人並びに日本産医学実験動物の解剖学及び生理学計数", 解剖生理計数刊行会, 東京, 1956, pp. 25.
- 77) 坂本啓介, "医学・生物学のための実験外科ハンドブック", 木本誠二編, 医学書院, 東京, 1967, pp. 258-259.

- 78) Z. Itoh, I. Aizawa, S. Takeuchi and R. Takayanagi, *Am. J. Digestive Diseases*, 22, 117 (1977).
- 79) C.Y. Lui, G.L. Amidon, R.R. Berardi, D. Fleisher, C. Youngberg and J.B. Dressman, *J. Pharm. Sci.*, 75, 271 (1986).
- 80) K. Yamaoka, T. Nakagawa and T. Uno, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, 6, 547 (1978).
- 81) D.W. Cushman, H.S. Cheung, E.F. Sabo and M.A. Ondetti, *Biochemistry*, 16, 5484 (1977).
- 82) N. Aoyagi, H. Ogata, N. Kaniwa and A. Ejima, *J. Pharm. Dyn.*, 7 S (1984), Proceedings of the 15th Symposium on Drug Metabolism and Action, Hiroshima.
- 83) H. Ogata, N. Aoyagi, N. Kaniwa, T. Shibazaki, A. Ejima, N. Takasugi, E. Mafune, T. Hayashi and K. Suwa, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 22, 240 (1984).
- 84) R.K. Ferguson, G.A. Turini, H.R. Brunner, H. Gavras and D.A. McKinstry, *Lancet*, 1, 775 (1977).
- 85) B.C. Campbell, A.N. Shepherd and J.L. Reid, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 13, 213 (1982).
- 86) The National Formulary XIV (1975).
- 87) D.R. Grassetti and J.F. Murrariy Jr., *Arch. Biochem. Biophys.*, 119, 41 (1967).
- 88) Y. Kawahara, M. Hisaoka, Y. Yamazaki, A. Inage and T. Morioka, *Chem. Pharm. Bull.*, 29, 150 (1981).
- 89) Y. Kawahara, Y. Yamasaki and H. Naganuma, 43rd International Congress of Pharmacertical Science, (1983), Montreux, Switzerland.
- 90) K. Fukui and M. Nakayama, *J. Sci. Hiroshima Univ. A-II*, 26, 1313, (1963).
- 91) J. Lieberman, *Am. J. Med.*, 59, 365 (1975).
- 92) D.W. Cushman and H.S. Cheung, *Biochem. Pharmacol.*, 20, 1637 (1971).
- 93) Y. Kawahara, H. Tokiwa and M. Shimojo, *Annu. Rep. Sankyo Res. Lab.*, 37, 107 (1985).
- 94) E. Ivashkiv, *J. Pharm. Sci.*, 73, 1427 (1984).
- 95) C.M. Metzler, G.L. Elfling and A.J. McEwen,, Users manual for NONLIN

and associated programs. Technical report NONLIN., Kalamazoo, Michigan :  
Upjon Company, (1974).