

## 速溶性イブプロフェン製剤のヒトでの吸収動態. Absorption profile of fast dissoluble ibuprofen tablet.

川瀬 一朗、時澤 実、洞口 靖、松本 しげみ、伏見 升成、西村 忠洋  
エスエス製薬株式会社 ライフサイエンス インスティテュート

### Objective

#### 【目的】

イブプロフェンはBCS分類Class (低溶解性、高膜透過性)の薬物である。また、酸性薬物であることから、胃内のような低pH環境下では特に溶解性が低いと考えられる。そこで、溶解性を改善することが、体内への吸収速度を高めると考えた。

我々は、イブプロフェンに制酸剤である酸化マグネシウムを配合し、酸性環境下での溶解性を高めた速溶性イブプロフェン製剤 (IP-05) を作成し、制酸剤非配合イブプロフェン製剤 (IP-01) を比較製剤としてヒトにおける体内動態を検討した。

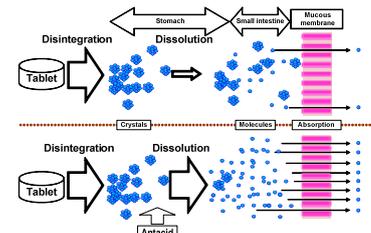
また、In vitro 溶出とin vivo 吸収動態の関係についても検討、考察を行った。

### Biopharmaceutics Classification System

High ↓ Low	<b>Class I</b> High Permeability High Solubility	<b>Class II</b> High Permeability Low Solubility <i>Ibuprofen</i>
	<b>Class III</b> Low Permeability High Solubility	<b>Class IV</b> Low Permeability Low Solubility
	High ← Solubility → Low	

BCSIによるIbuprofenの分類

### Acceleration of Ibuprofen absorption by adding antacid



イブプロフェン速消化による吸収促進の想定メカニズム

### Human pharmacokinetic study

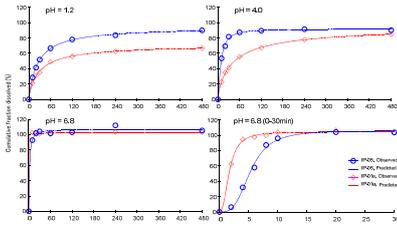
#### Test drugs

IP-05 (2 tablets/dose)		IP-01a (2 tablets/dose)	
Active ingredient	(dose)	Active ingredient	(dose)
Ibuprofen:	150 mg	Ibuprofen:	144 mg
Anhydrous caffeine:	80 mg	Ethbenzamide:	84 mg
Allylisopropylacetylurea:	60 mg	Anhydrous caffeine:	50 mg
Magnesium oxide:	100 mg	bromvalerylurea:	200 mg

#### 被験者・試験デザイン

本試験は、社内倫理委員会及び実施医療機関である医療法人社団栗川会観音台クリニック治験審査委員会における審議・承認後に実施した。対象は、本人の自由意思による文書同意が得られた20歳以上35歳以下の健康成人男性志願者とし、スクリーニングにて選定された被験者20例を1群10例の2群に分け、2薬剤2期のクロスオーバー法にて実施した。被験者は、空腹時に、IP-05 2錠またはIP-01a 2錠のいずれかを150mLの水と共に服用した。

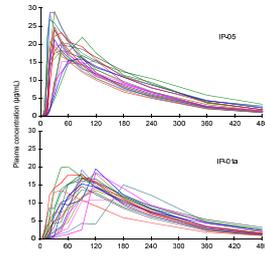
### Dissolution test



IP-05及びIP-01aの各種pH条件における溶出率及びHillモデルによる溶出曲線

IP-05: 速溶性イブプロフェン製剤, IP-01a: 制酸剤非配合の市販イブプロフェン製剤

### Plasma concentrations of ibuprofen

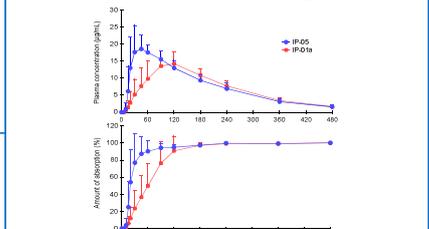


健康成人男性20名にIP-05及びIP-01aを2錠を絶食下単回経口投与したときの血漿中イブプロフェン濃度推移

### Pharmacokinetic parameters, NCA

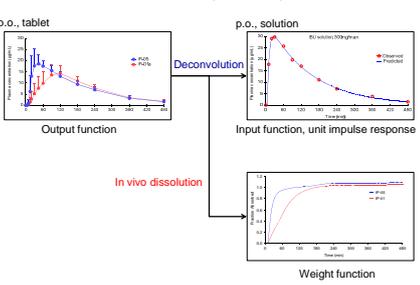
Drug	Statistics	Tmax (hr)	Cmax (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·hr/mL)	t <sub>1/2α</sub> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·hr/mL)	CLF (mL/hr)	Tlag (hr)
IP-05	Mean	0.779	21.33	62.01	1.85	66.32	2316.7	0.121
	SD	0.479	4.45	9.04	0.25	10.80	356.9	0.051
	CV%	61.5	20.8	14.6	13.5	16.3	15.4	42.0
	SE	0.107	0.99	2.02	0.06	2.42	79.8	0.011
	Min	0.333	15.11	48.32	1.56	51.32	1728.1	0.083
IP-01a	Mean	1.713	16.12	55.45	1.81	60.00	2468.8	0.158
	SD	0.569	2.43	8.40	0.34	10.50	421.3	0.076
	CV%	33.2	15.1	15.1	18.6	17.5	17.1	48.0
	SE	0.127	0.54	1.88	0.08	2.35	94.2	0.017
	Min	0.750	10.91	40.73	1.52	42.92	1807.3	0.000
Max	3.000	20.05	69.75	2.63	79.68	3354.7	0.333	

### Mean plasma concentration profiles and Wagner-Nelson plot

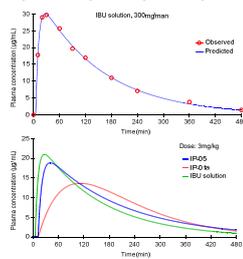


健康成人男性20名にIP-05及びIP-01aを2錠を絶食下単回経口投与したときの平均血漿中イブプロフェン濃度推移とWagner-Nelson plot (平均値及び標準偏差)

### Deconvolution, model independent point-area method

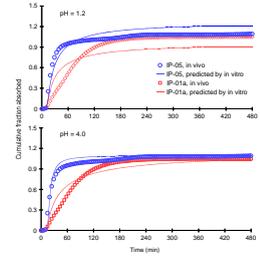


### Unit impulse response, p.o., ibuprofen solution



Gillespie, W. R. et al., J Pharm. Sci., 71, 1034-1038 (1982) の値を用いて、3mg/kg投与時の値として推定

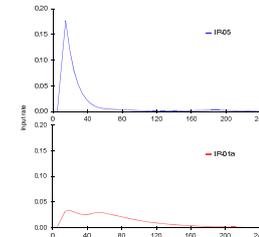
### IVVC, correlation model



In vivo absorptionをin vitro link model(1)を用いて推定

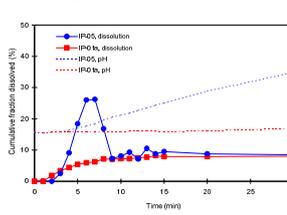
(1):  $F_{abs} = Abs_{in vitro} \times Diss_{in vitro} \times T_{in vitro} - T_{in vivo}$

### In vivo dissolution, input rate



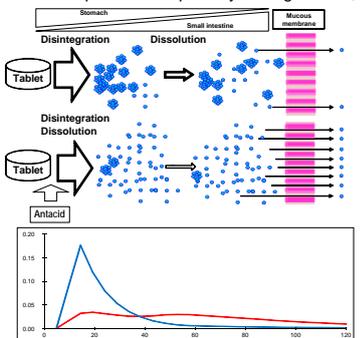
Deconvolution(モデル非依存point-area法)によって算出された重み関数(input rate)

### In vitro gastric model, dissolution and pH



試験液(0.022mol/L塩酸)200mLを、約100rpmで攪拌する(水温:37±2)。試験液(2錠)を加え、pH計で1分毎に30分までpHを測定する。薬剤添加後1~15分までの1分ごと、20分及び30分に攪拌槽内の試験液2mLを採取し、薬物量を測定する。また、このとき、新しい試験液2mLを追加する。

### Acceleration of Ibuprofen absorption by adding antacid, modified



### Conclusion

【結論】  
イブプロフェンに制酸剤である酸化マグネシウムを配合した速溶性イブプロフェン製剤の吸収は非配合製剤と比べ、速やかであった。  
低pH環境下での溶解性を改善することで、体内への吸収速度を高めることが示された。  
非配合製剤のin vivo溶出は緩やかであった。  
速溶性イブプロフェン製剤では、投与後、製剤中に水分が侵入することで、制酸剤がイブプロフェン近隣のpHを上昇させ、一過的で急速な溶出が起こると推察された。