マトリックス型ドラッグ・デリバリー・システムの 数学シミュレーション*

Mathematical Simulation of Controlled Release from Matrix-type Drug Delivery Systems

東 條 角 治**
Kakuji TOJO

1. はじめに

医薬品の制御放出 (Controlled Drug Release) は、現在医薬品工業界で最も大きな関心事の一つである。治療効果が大きく、かつ、安全で副作用の恐れのない医薬品を開発しなければならないという社会的使命からばかりでなく、全く新しい物質を合成あるいは分離しても、種々の厳しいテストを経て、商品化することが最近ますます困難になってきたという戦略上の理由も無視できない。

しかし、制御放出技術を利用した新しい薬物伝達システム (Drug Delivery System) を用いれば、薬物の血中濃度や組織内濃度を、長期にわたり、有効安全濃度域に保つことができるので、多くの副作用は解消できる。同時に少ない薬物量で治療効果が著しく改善される。したがってふつうの経口剤では、副作用が無視できないとの理由から、巨額の投資もむなしく商品化されなかった多くの古い薬物が、革新的な投薬システムによって安全な「新薬」として生き返るかも知れない。ドラッグ・デリバリー・システムが医薬品のルネッサンスをもたらそうとしているのである。将来、薬理学の一分野としての薬力学 (pharmacol dynamics) が発展し、組織内や血漿内の最適薬物濃度特性 (薬物濃度の最適時間変化) を明らかにできれば、最大の治療効果を達成するために、種々の剤形からの薬物の放出速度を、緻密にコントロールすることがますます必要になってくるものと考えられる。

放出制御医薬品としては、現在、円柱、ディスク、球、粒状などの経口薬、体内埋込み薬、腔内あるいは皮下挿入薬、眼薬、虫歯治療薬、皮膚への張り薬など

が、高度な粉粒体技術を利用して、開発されている¹⁾。

筆者は、このような種々の形状のドラッグ・デリバリー・システムからの薬物の放出速度を容易に推算し、最適放出特性を満たす剤型を見出すためのソフトウェアを開発しており、その一部はすでに報告した²⁻⁶⁾。

ふつう、ドラッグ・デリバリー・システムは、マトリックス型、リザーバ型、浸透圧型など種々のタイプに分類される。これらの中で、製造コストが低く、製剤破壊にともなう破裂的放出の恐れがないなどの理由で、最もよく利用されているのがマトリックス型ドラッグ・デリバリー・システムである。

マトリックス型制御放出剤の利点を生かし、治療効果を上げるようシステムを最適設計するためには、製剤の内部構造や形状など諸因子の放出速度におよぼす影響を十分検討しておかねばならない。

本報では、種々の形状のマトリックス製剤中に薬物が飽和濃度で含まれている場合の、放出速度におよぼす製剤形状、サイズ、内部構造 (空隙率)、環境条件などの影響を、一般化数学モデルにより検討した。

本研究の主要な目的は、マトリックス型制御放出製剤からの薬物放出を、希望する期間にわたり希望するレベルにコントロールする最適製剤デザインを見出すための数学モデルを確立することにある。

2. マトリックスシステムからの薬物放出

数学モデル

一般に、平板、円柱、中空円柱、球、半球などのマトリックスシステム中に分散している薬物の濃度分布は、Fick の拡散法則に従い、次式で表現できる。

$$\frac{\partial(\varepsilon C_A)}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(D_r r^2 \frac{\partial C_A}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial x} \left(D_x \frac{\partial C_A}{\partial x} \right) - R_A \quad \dots\dots(1)$$

ただし、 ε は空隙率、 $D_r=0$ で平板、 $\lambda=1$ で円柱 (中空円柱を含む)、 $\lambda=2$ かつ $D_x=0$ で球 (半球を含む)

昭和59年1月23日受付

*米国薬学会第35年会にて一部発表(1983年11月マイアミビーチ)

**Controlled Drug Delivery Research Center, Rutgers University College of Pharmacy (Busch Campus, P.O. Box 789, Piscataway, New Jersey 08854, U.S.A.)

Fig. 1 Various shapes of matrix-type drug delivery systems: (a) slab (H : thickness), (b) cylinder (H : length, R : radius), (c) sphere (R : radius), (d) cylinder with a circular release hole (a : radius of release hole, R : radius of the device), (e) hollow cylinder (a : inner radius, R : outer radius), (f) hemisphere (a : radius of the release area, R : radius of the sphere), (g) multilaminated slab.

である。また R_A は、製剤中での薬物の劣化速度であり、次の一般化ミカエリス・メンテン式で与えられる⁵⁾。

$$R_A = \frac{k_1(T)C_A^n}{1 + k_2(T)C_A^m} \quad \dots\dots(2)$$

式(1)中、 D_r および D_x は、 r 方向および x 方向の有効拡散係数であり、マトリックス剤の内部構造に依存する。等方性内部構造なら $D_r = D_x$ である。等方性でない場合や多層構造のマトリックス剤では、 D_r および D_x は、それぞれ位置の関数になる。また、振動や磁力など外部からの強制力や微生物分解反応あるいはポリマーの膨潤などで、製剤の内部構造が変化する場合には、 D_r および D_x は位置と時間の関数になる。基礎式(1)の境界条件は、**Fig. 1** に示す種々の形状につき、次式で与えられる。

1) 平板表面からの放出 (**Fig. 1 a** および **g**):

$$x=0(\text{中心}): \partial C_A / \partial x = 0 \quad \dots\dots(3)$$

$$x=H(\text{表面}): -D_x \partial C_A / \partial x = k_m(C_A/K - C_{A0})$$

2) 円柱表面からの放出 (**Fig. 1 b**):

$$r=0(\text{中心}): \partial C_A / \partial r = 0 \quad \dots\dots(5)$$

$$r=R(\text{表面}): -D_r \partial C_A / \partial r = k_m(C_A/K - C_{A0}) \quad \dots\dots(6)$$

$$x=0(\text{中心}): \partial C_A / \partial x = 0 \quad \dots\dots(7)$$

$$x=H(\text{表面}): -D_x \partial C_A / \partial x = k_m(C_A/K - C_{A0}) \quad \dots\dots(8)$$

3) 球表面からの放出 (**Fig. 1 c**):

$$r=0(\text{中心}): \partial C_A / \partial r = 0 \quad \dots\dots(9)$$

$$r=R(\text{表面}): -D_r \partial C_A / \partial r = k_m(C_A/K - C_{A0}) \quad \dots\dots(10)$$

4) 放出小孔のある円柱からの放出 (**Fig. 1 d**):

$$r=0, r=R: \partial C_A / \partial r = 0 \quad \dots\dots(11)$$

$$x=0: \partial C_A / \partial x = 0 \quad \dots\dots(12)$$

$$x=H: \partial C_A / \partial x = 0 \quad (a < r < R) \quad \dots\dots(13)$$

$$-D_x \partial C_A / \partial x = k_m(C_A/K - C_{A0}) \quad (0 \leq r \leq a) \quad \dots\dots(14)$$

5) 中空円柱内表面あるいは、中空半球内表面からの放出 (**Fig. 1 e, f**):

$$r=a: -D_r \partial C_A / \partial r = k_m(C_A/K - C_{A0}) \quad \dots\dots(15)$$

$$r=R: \partial C_A / \partial r = 0 \quad \dots\dots(16)$$

ただし、境界条件式(3)~(16)中、 k_m は物質移動係数で、レセプター中の薬物の拡散係数と拡散境界層厚みの比 (D_f/δ) で定義される。 K は分配係数でマトリックス剤中の薬物の溶解度と溶媒中の溶解度の比で与えられる。また C_{A0} はレセプター液の薬物濃度である。ふつう、生体内では、薬物は血液循環で、急速に標的組織まで送達されるので、 $C_{A0}=0$ が満たされている (シンク条件)。ドラッグ・デリバリーの *In Vitro* 実験では、生体系 (*In Vivo*) と似た条件に保つためふつう、シンク条件は十分満たされなければならない⁷⁾。

初期条件は、

$$t=0: C_A = C_{AS} \quad \dots\dots(17)$$

ただし、 C_{AS} はマトリックス剤中の薬物の飽和濃度である。基礎式(1)を、それぞれの境界条件および初期条件のもとに解き、製剤中での薬物濃度分布が求められる。この濃度分布の積分により、マトリックス剤中に含まれる (残存している) 薬物量が決まるので、その時間までの全放出量 Q は、次の関係で与えられる。

$$\left(\begin{array}{c} \text{時間 } t \text{ までの} \\ \text{製剤からの放} \\ \text{出量 } Q \end{array} \right) = \left(\begin{array}{c} \text{初期薬物保存} \\ \text{量 } Q_0 \end{array} \right) - \left(\begin{array}{c} \text{時間 } t \text{ での} \\ \text{製剤中の薬} \\ \text{物量} \end{array} \right) \quad \dots\dots(18)$$

製剤中で薬物の劣化反応がなく ($R_A=0$)、拡散係数や物質移動係数が一定の球、円柱 ($H/R \gg 1$)、平板 (H

Fig. 2 Comparison of the numerical solution with the analytical solution, —Analytical solution, ●Numerical solution, Numbers on curves are values of $Sh = Hk_m/D_A$ ($H \gg R$)

$/R \ll 1$) では、次の解析解が与えられている⁸⁾。

1) 平板：

$$\frac{Q}{Q_\infty} = 1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2L^2 \exp(-\beta_n^2 D_A t / H^2)}{\beta_n^2 (\beta_n^2 + L^2 + L)} \quad \dots\dots(19)$$

ただし、 β_n は、 $\beta_n \tan \beta_n = L = Hk_m/D_A$ の根である。

2) 球：

$$\frac{Q}{Q_\infty} = 1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{6L^2 \exp(-\beta_n^2 D_A t / R^2)}{\beta_n^2 (\beta_n^2 + L^2 - L)} \quad \dots\dots(20)$$

ただし、 β_n は、 $\beta_n \cot \beta_n - 1 = -L = -Rk_m/D_A$ の根である。

3) 円柱：

$$\frac{Q}{Q_\infty} = 1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{4L^2 \exp(-\beta_n^2 D_A t / R^2)}{\beta_n^2 (\beta_n^2 + L^2)} \quad \dots\dots(21)$$

ただし、 β_n は $\beta_n J_1(\beta) - L J_0(\beta) = 0 : L = Rk_m/D_A$ である。

3. 解 法

偏微分方程式、式(1)を初期条件および境界条件のもとに解くために、ここで用いた解法は、いわゆるメソッド・オブ・ライン (Method of Lines) と呼ばれるもので、独立変数 (時間項) 1つを残し、他を差分型に近似したのち、偏微分方程式を連立常微分方程式に変形して解く方法である⁹⁾。解の健全性は、基礎式の特例として得られる解析解、式(19)~(21)と比較して確かめた。**Fig. 2** にその結果の一例を示した。図からわかるように数値解は解析解と良好に一致した。なお、解法の詳細は、別の文献に記述した^{5,10)}。

4. 結果と考察

4.1 放出特性と形状

各種形状のマトリックスシステムからの薬物放出パ

(a) cylinder with a release hole (**Fig. 1-d**)
 a : radius of the release hole, θ : dimensionless time ($=D_A t/H^2$). $H/R=1.0$

(b) hollow cylinder (**Fig. 1-e**), a : radius of the inner release area,cylinder (release from the outer surface, **Fig. 1-b**, $H \gg R$).

(c) hemisphere (**Fig. 1-f**). Numbers on curves are values of Sh .

Fig. 3 Release rate profiles.

ーンを、無次元放出速度 ($dQ/d\theta$) 対無次元時間 (θ) との関係で **Fig. 3** に示した。図からわかるように薬物の放出パターンはシステムの形状に大きく依存した。一般にマトリックシステムからの薬物放出は、0次放出 (一定速度放出) にならないが、**Fig. 1 d, f** のように特別な放出孔をもった剤型は、マトリックシステムでも著しい徐放性のあることがよくわかる。とくに、円柱の場合 (**Fig. 1 d**)、放出孔径、長さ、直径など、サイズの最適選択により、放出速度を容易に希望する期間

Fig. 4 Cumulative amount of drug released from the cylindrical device (Fig. 1-b). (a) $Sh=\infty$, (b) $Sh=1.0$, (c) $Sh=0.1$. Numbers on curves are values of H/R . ----- Approximate solution (2).

にわたり有効速度域にコントロールすることが可能である。ふつう、制御放出製剤は、使用される場所により、それぞれ最適な形状が要求される。内服薬には円柱（タブレット）や球が多く、体内埋込み剤は細長い円柱が多い。また、その大きさにもそれぞれ制限（条件）がある。したがって、本稿で扱うような、数学モデルによる解析は、制御放出薬剤の最適デザインを見出すために有効であろう。

4.2 放出プロファイルにおよぼす境界条件の影響

マトリックス剤からの薬物の放出プロファイルにおよ

ぼす境界条件とくに、物質移動係数 k_m の影響を考察した。一例として、円柱剤型 (Fig. 1b) で3種類の境界条件（シャード数 $k_m d/D$ ）についての計算結果を、円柱の高さ／半径比をパラメータにして Fig. 4 に示した。

製剤表面に形成される境界層での物質移動抵抗が無視できる場合（すなわち $k_m d/D=\infty$ ），初期放出率 Q/Q_∞ は、時間の平方根に比例し、その後時間の経過とともに上昇率も低下する。とくに、平板状マトリックス剤 ($H \ll R$) では、放出率 Q/Q_∞ が約60%まで $Q/Q_\infty \propto \sqrt{t}$ の関係が成立する。この場合の放出速度 dQ/dt は、境界層の影響を含まないマトリックス剤からの正味の放出速度であり、とくに Intrinsic な放出速度と呼ばれる¹¹⁾。しかし、境界層の影響が増大するにつれ、総括的な放出速度はしだいに低下する。とくに、境界層での薬物の拡散が完全に律速段階になるような場合には、放出速度は時間に依存せず、0次放出になる。

放出速度におよぼす境界層の影響が無視できない一般的な場合、円柱製剤 ($H \gg R$) からの初期の放出率は次式で与えられる。

$$\frac{Q}{Q_\infty} \doteq \frac{2D_A t}{R^2} \left(\frac{k_m R}{KD_A} \right) = 2\theta \cdot (Sh_R/K) \quad \cdots \cdots (22)$$

したがって、マトリックス剤で境界層抵抗のある場合には、放出の初期段階 ($Q/Q_\infty < 0.30$) で、0次放出が近似的に達成されることがある。筆者らは、腔内挿入スポンジ（マトリックス剤）からの *In Vitro* 薬物（フルオロジェステンアセテート）放出実験で、 $Q \propto \sqrt{t}$ の関係を得た¹²⁾が、羊を利用した *In Vivo* の実験では、 $Q \propto t$ の関係が放出初期（少くともはじめの2週間）に観察された¹³⁾。これは、*In Vivo* と *In Vitro* システムでの製剤表面に形成される境界層の相違に起因している。

ドラッグ・デリバリー・システムの *In Vitro* 実験では生体系をシミュレートするために、長期にわたり完全なシンク条件を満たさなければならない。そのため、レセプター液に、ポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのコソルベントを加えて溶解度を上昇させる手法がよく用いられる⁷⁾。その結果、場合によっては、レセプター液の粘度が著しく上昇し、境界層の放出速度におよぼす影響が無視できなくなる。したがって、ドラッグ・デリバリー・システムの *In Vitro* 実験ではあらかじめ、装置の流体力学的挙動を十分把握しておく必要がある。

製剤表面に形成される境界層の影響は、コントロール・リリース技術を利用した経口薬の場合にも重要である。胃と腸では製剤周辺の環境条件は大きく変化する

Fig. 5 Two-layer matrix system for controlled drug delivery: Layer 1: drug reservoir, Layer 2: rate controlling matrix layer.

Fig. 6 Cumulative amount of drug released from the two-layer matrix system (Fig. 5): — Numerical solution, $\blacktriangle$ $\blacksquare$ Experimental ($R=0.75$ cm, $H_1=0.5$ cm, Layer 1: 1% Agar gel, C_{A0} : saturated concentration of benzoic acid, $D_A=8.1 \times 10^{-6}$ cm²/sec, Layer 2: 25% Agar gel, $C_{A0}=0$, $D_A=4.6 \times 10^{-6}$ cm²/sec.

ため、物質移動係数は、各器官での製剤の滞留時間 (Transit Time) に依存する。胃腸管内の製剤滞留時間は、食物の量、その種類、姿勢、運動の有無など種々の条件で異なり一義的に決定できない。しかし、本稿で示した数学モデルによるシミュレーションは *In Vivo* 放出速度を正しく理解するための有効な手段となるだろう。

4.3 多層構造のマトリックスシステムからの薬物放出

多層構造のマトリックス剤は、経皮投薬システムや農薬の制御放出剤として利用されている。このタイプのドラッグ・デリバリー・システムは、原理的には、レザーバ型製剤の一種とも考えられる。しかし、レザーバ型にくらべ、製造方法が簡単で、製剤破壊にともなう破裂的放出の危険も少ない。

多層コントロール・リリース製剤からの薬物放出特性は、基礎式(1)を、それぞれの剤型に対する境界条件のもの

とに解いて求められる。ただし、薬物の拡散係数は、各層間で大きく異なるのが通常である。また、一般的には、次式で示される層間での分配平衡を考慮しなければならない。

$$i \text{ 層} \sim (i+1) \text{ 層境界: } C_A(\text{第 } i+1 \text{ 層}) = K' C_A(\text{第 } i \text{ 層}) \quad \dots\dots(23)$$

ただし、 K' は層間での薬物の分配係数、 $K'=1$ で濃度は層間で連続的に変化する。

一例として、二層構造の平板状製剤 (Fig. 5) について、基礎式(1)を解いて求めた薬物放出量の時間的変化を Fig. 6 に示す。ただし、初期条件として、薬物は第一層 (Fig. 5) にのみ飽和濃度で含まれており、層間の分配係数は 1 と仮定した。また、第一層と第二層の薬物の拡散係数として、それぞれ 8.1×10^{-6} cm²/sec および 4.6×10^{-6} cm²/sec を用いた。この数値は、1% および 25% 寒天ゲル中の安息香酸の拡散速度に対応する¹⁴⁾。

計算値の妥当性を確かめるため、1% および 25% の寒天ゲルを層状に重ね合わせ、第一層 (1% 寒天ゲル) のみに安息香酸を飽和濃度で分散させた二層構造の平板状製剤からの放出特性を実験的に検討した。半径 0.75 cm の深さの異なる PMMA 製円筒状容器 (深さ 0.75 cm, 1.0 cm および 1.50 cm) に、厚み 0.5 cm の第一層 (1% 寒天ゲル中に安息香酸が飽和濃度で含まれている) を挿入しさらに、その上部に厚み 0.25 cm, 0.5 cm および 1.0 cm の第二層 (25% 寒天ゲル) を重ね合せ、蒸留水中への薬物の放出量を、電気伝導度計を用いて、連続的に測定した。レセプター液 (蒸留水) はシンク条件を満たすため 10 時間ごとにフレッシュなものと交換した。なお、容器 (PMMA) 壁面からの安息香酸の放出は、その拡散係数が 10^{-14} cm²/sec のオーダーであるため無視できる¹⁵⁾。

Fig. 6 からわかるように、実測値は計算値とはほぼ一致しており、本数学モデルの妥当性が確認された。さらに、図から、放出速度制御層 (第二層) の内部構造 (空隙率) や厚みが、放出特性に著しい影響を与えることが理解できる。したがって、多層構造のコントロール・リリース製剤表層部の厚みと内部構造は、放出速度を希望するレベルに保つために重要な設計パラメータとなる。

5. おわりに

種々の形状のマトリックス型ドラッグ・デリバリー・システムの薬物放出特性を、一般化数学モデルにもとづいて検討した。薬物の放出プロファイルにおよぼすデリバリーシステムの形状、サイズ、拡散境界層、内部構造などの影響を定量的に理解するためのモデルと解を示し

た。計算結果と実測値との一致は良好であった。

近い将来、新薬の治療効果は、製剤中に含まれている有効成分の量でなく、剤型からの薬物の放出速度で評価されるようになると思われる。したがって、本稿で扱った、放出速度に影響をおよぼす種々の因子を考慮に入れた数学モデルによる制御放出のシミュレーションは、よ

り合理的なマトリックス型ドラッグ・デリバリー・システムの設計に、有効になると思われる。

謝辞

本報の計算は、すべて、大阪府立大学計算センターのTSSサービスを利用して行なった。付記して謝意を表する。

引用文献

- 1) 東條角治, 宮南 啓: 最近の化学工学, 膜利用技術, p. 77, 化学工学協会編, 学会出版センター (1982)
- 2) Tojo, K. and Y. W. Chien: Drug Develop. and Ind. Pharmacy, **10**, 753 (1984)
- 3) Tojo, K., K. Miyunami and L. T. Fan: *Powder Technology*, **35**, 89 (1983)
- 4) Tojo, K. and L. T. Fan: *Systems and Control*, **23**, 221 (1979)
- 5) Tojo, K. and L. T. Fan: *Mathematical Biosciences*, **57**, 279 (1981)
- 6) Tojo, K. and K. Miyunami: *Bull. Univ. of Osaka Prefecture*, **31**, 149 (1983)
- 7) Chien, Y. W.: *Novel Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, New York (1982)
- 8) Crank, J.: *Mathematics of Diffusion*, Clarendon Press, Oxford (1975)
- 9) Carver, M. B.: *Foundations of Computer-Aided Chemical Process Design vol. 1*, p.369, edited by R. S. H. Mah and Warren D. Seider, Engineering Foundation, New York (1981)
- 10) 東條角治, 宮南 啓: 化学工学, **45**, 441 (1981)
- 11) Tojo, K., M. Ghannam, Y. Sun and Y. W. Chien: *AIChE Journal in Press*
- 12) Tojo, K., M. Kabadi and Y. W. Chien: Presented at 35th National Meeting, Academy of Pharmaceutical Sciences, Miami Beach, Fl., November (1983)
- 13) Kabadi, M., K. Tojo and Y. W. Chien: Presented at SNERPA Meeting, Baltimore, M. D. January (1984)
- 14) 東條角治, 古宮和弘, 宮南 啓: 未発表; 古宮和弘, 大阪府立大学卒業論文 (1982)
- 15) Vasin, W. R. and A. T. Florence, *J. Pharm. Pharmacol.*, **29**, 44 (1977)

Authors' Abstract

A Mathematical Simulation of Controlled Release from Matrix-type Drug Delivery Systems

by

Kakuji TOJO

(Controlled Drug Delivery Research Center, Rutgers University College of Pharmacy)

A general mathematical model for predicting the drug release from various shapes of matrix-type drug delivery systems was solved using a method-of-lines procedure. The effects of the device shape, the diffusion boundary layer and the internal structure (porosity) on the rate of drug release were analyzed numerically. The present study is of practical significance for establishing an optimum design method for matrix-type drug delivery systems.