

論文審査の要旨

愛知学院大学

報告番号	甲 第 号	論文提出者名	永根 健太郎
論文審査担当者	主査 古野 忠秀 副査 脇屋 義文 山本 浩充		
論文題名	球状微粒子シリカを利用した新規固体分散体製剤調製技術の開発		

インターネットの利用による公表用

本研究は、近年、製薬業界において問題となっている難水溶性の開発候補化合物の製剤設計を、多孔質担体に薬物を担持させることにより非晶質化し、溶解性の改善を試みたものである。本研究では、薬物を担持させる多孔質担体として、球状の微粒子シリカ（microbeads silicate: MBS）を用いている。

まず、MBS への薬物の担持方法に関して検討が行われた。製剤の調製には、現在製薬企業などで医薬品製造に汎用されている製剤機械である流動層装置が選択されている。100 mg の MBS あたり、20 mg のイブプロフェンが担持された粒子から薬物の溶出を評価したところ、結晶イブプロフェン原末と比較して、極めて速い溶出を示すことが明らかになった。この要因を検証するため、示差走査熱量計（DSC）および粉末 X 線回折装置（XRD）にて薬物の物理化学的特性を評価したところ、MBS に担持させたイブプロフェンからは、結晶由来の融解熱および X 線回折ピークは観察されず、イブプロフェンが MBS に非晶質状態で担持されていることが明らかになった。イブプロフェンを担持する MBS の能力は、MBS の比表面積に依存し、比表面積に比して薬物量が多くなると、シリカと相互作用できなくなるイブプロフェン分子が生じ、結晶として粒子表面に付着するようになった。また、非晶質製剤では保存時にエネルギー的に安定な結晶に転移し、溶出性が低下することが懸念される。しかし、本研究で得られた製剤は、60°C 加温 75% 相対湿度の加速実験環境下でも、3 週間にわたって非晶質状態と溶出性が維持されていた。

流動層装置での薬物の担持は、MBS に薬物溶液をスプレーすることによって調製される。そこで、スプレー方法が非晶質での薬物の担持に及ぼす影響を検討するため、MBS を流動させている層の下方からス

プレーする方法（ワースター型流動層コーティング装置）の他、上方からスプレーする方法、および、下部円盤を回転させながら側方からスプレーする方式が試みられた。いずれのスプレー方法でも、イブプロフェンは MBS に非晶質状態で担持可能であり、本研究で確立した手法の汎用性の高さが確認された。

さらに本手法の有用性を確認するため、イブプロフェン以外の難水溶性薬物として、インドメタシン、フェニトイン、ニフェジピンを MBS に担持させた粒子が調製された。これらの粒子においても、結晶原末や物理混合物と比較して、顕著な溶出性の改善が見られ、幅広い薬物への応用の可能性が示唆された。

非晶質化による溶解性改善では、一時的な過飽和状態は期待できるものの、析出防止剤として機能する成分を含んでいないため、過飽和維持を維持させることが難しい。そこで、本研究では、溶出試験において過飽和状態の維持ができなかったニフェジピン製剤について、析出防止剤としてニフェジピン噴霧液中に水溶性高分子を共存させ、析出防止剤として機能させることで、ニフェジピンの過飽和状態が長時間にわたって維持されるような固体分散体制剤の調製が試みられた。析出防止剤をスクリーニングする目的で、薬物のエタノール溶液を飽和濃度以上となるように高分子水溶液中に添加し、過飽和状態の維持能を調べたところ、ビニルピロリドン共重合体ならびに酢酸ビニル・ビニルピロリドン共重合体（PVP/VA）が強く過飽和状態を維持することが明らかになった。FT-IR による測定の結果、ニフェジピン分子中の N-H 伸縮振動に帰属される吸収の消失と C=O 伸縮振動に帰属される吸収のブロード化が観察され、薬物と高分子が相互作用していることが示唆された。一方、過飽和維持能が認められなかった高分子において

は、IR スペクトルの変化は観察されなかった。実際にニフェジピンと PVP/VA を MBS に担持させたところ、ニフェジピンは非晶質として担持されると共に、ニフェジピン原末結晶よりも高いみかけの溶解度を示した。また、ニフェジピンの過飽和状態が 120 分の溶出試験期間中維持されていた。本製剤は、球形度も高く、既存の粉末製剤に比べて流動性が高く、ハンドリング性にも優れるという特徴も有していた。

以上の結果より、MBS を薬物担体として用いることにより、溶出性、保存安定性、ハンドリング性に優れた固体分散体制剤が調製可能であることが明らかとなった。MBS を担持核粒子として用いた固体分散体制剤化技術は、従来の製法では見られないシンプルかつ頑健性の高い製法であり、今後の難水溶性薬物の開発の可能性及び開発効率向上の一助となり、アンメットメディカルニーズの充足に貢献できると期待され、十分意義があると思われる。

本研究は製剤学及び関連諸学科に寄与するところが大きい。よって本論文は博士（薬学）の学位授与に値するものと判定した。