

博士論文要旨

多孔性担体への薬物の担持挙動解析と製剤設計への応用に関する研究

大場 拓馬

多孔性の添加剤は、その高い吸液性や成形性等のユニークな物性を利用した医薬品への応用が検討されている。薬物担体として用いた場合、細孔に担持した薬物は非晶質状態で担持される場合があり、固体分散体様の状態となると考えられる。固体分散体は、難溶性薬物の製剤化において非常に有効な手段であり、高い溶解性改善効果が期待される。多孔性薬物担体への薬物担持を利用した実際の製剤設計においては、多孔性薬物担体の細孔の特性を理解し、吸液挙動を正確に把握することが極めて重要となる。しかしながら、製造プロセスを考慮した細孔評価、吸液挙動評価については報告が少なく、製造に使用する溶媒の細孔への吸液に利用可能な粒子内細孔を評価できる手法の確立はなされていない。そこで、本研究では、実製剤設計において効率的に薬物を担持させた粒子を設計するための、多孔性物質の吸液挙動を簡便且つ詳細に評価できる手法を確立し、その有用性を実証することを目的とした。

第 1 章では、3 種の多孔性薬物担体と異なる物性を有する種々の溶媒の親和性を Washburn 毛管上昇法を原理とする張力測定装置を利用した吸液実験により評価した。多孔性薬物担体の粉体層に対する吸液プロファイルから各種溶媒の浸透速度を求め、親和性を評価したところ、浸透速度に影響する溶媒の粘度、表面張力及び極性の内、特に粘度による影響が顕著であることが明らかとなった。また、吸液に利用される細孔を粒子内と粒子間に分離して定量的に評価するために、吸液実験に工夫を加えて、得られた圧縮試料の見かけの体積と吸液量のプロットから、吸液に利用可能な粒子内細孔容積を推測できることを明らかにした。担体の種類を変えて比較したところ、花卉構造を有するフローライトは粒子内細孔への吸液量が 1g の粉体試料あたり約 4mL と最大となり、担体として最も優れた特性を有することが明らかとなった。

第2章では、前章で有用性が確認されたフローライトの各種薬物（油状薬物、水溶性薬物及び難溶性薬物）の細孔内への担持能力を定量的に評価すると共に、担持方法に関しても検討した。高粘度の油状薬物をフローライトへ添加した場合、細孔を十分に利用できず表面に溢れていたが、エタノールで適切に粘度を調整することにより細孔内に吸液できることが確認された。一方、水溶性薬物及び難水溶性薬物については、いずれも薬物溶液がフローライトの細孔内に吸液されることが確認でき、さらに、薬物担持量に依存した比表面積の低下によって、薬物が細孔内に担持していることが確認された。

第3章では、難水溶性薬物（イトラコナゾール）を担持させた多孔性薬物担体粒子の製剤的評価を実施した。細孔内に担持した薬物は、薬物担体と相互作用し、非晶質状態となっており、固体分散体様の薬物担持粒子が調製されたことが、X線回折測定、熱分析等の結果から明らかとなった。薬物の溶出性を評価した結果、細孔内に担持された薬物は結晶状態の薬物と比較して溶出性が顕著に向上した。また、細孔に担持した薬物の非晶質状態は40℃/75%RH、6箇月間の保存においても変化が認められなかった。加えて、製造装置を用いても同様の薬物担持粒子を調製することが可能であることを示した。

以上のように、多孔性物質の特性を正確に評価する手法の確立ができ、その応用により、細孔内に効率的に種々の物性を持つ薬物を担持させ得ることを実証した。本結果を活用することにより、油性薬物の粉末粒子化、難水溶性薬物の固体分散体粒子の調製など実用製剤化の効率的な製剤設計が可能となると考える。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	大場 拓馬 (静岡県)
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲 第 1 8 号
学位授与年月日	平成 3 1 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	多孔性担体への薬物の担持挙動解析と製剤設計への応用に関する研究
論文審査委員	(主査) 近藤 伸一
	(副査) 中村 光浩
	(副査) 江坂 幸宏

本研究では、実製剤設計において効率的に薬物を担持した粒子設計を目指し、多孔性物質の吸液挙動を簡便かつ詳細に評価できる手法を確立するとともに、その有用性の実証について詳細に検討を行った。多孔性担体の吸液プロファイルから各種溶媒の浸透速度を求めたところ、溶媒物性の内、特に粘度による影響が顕著であることを見出した。また、試料の種々の圧縮状態での吸液実験より、吸液に利用可能な粒子内細孔容積を推測できることを見出した。担体として最も優れた特性を有するフローライトを用いて、各種薬物の細孔内への担持能力について定量的に評価したところ、高粘度の油状薬物では、エタノールに溶解して粘度を調整することにより効率的に細孔内に担持することが可能であった。また、水溶性薬物および難水溶性薬物についても適切な溶媒選択により効率的な薬物担持が可能であった。さらに、難水溶性薬物であるイトラコナゾールを担持させた多孔性薬物担体粒子について、製剤的観点から特性を評価したところ、薬物を非晶質状態で担持していることが示唆され、薬物溶出性も著しく向上することを明らかにした。以上より、多孔性物質の特性を正確に評価する手法を確立し、その応用により細孔内に効率的に種々の物性を持つ薬物の担持が可能であることを実証しており、博士（薬科学）論文として価値あるものと認める。