

(論文内容の要旨)

薬物の非晶質化は難水溶性薬物の溶出挙動や経口吸収性改善に有用なアプローチの一つであるが、非晶質は熱力学的に不安定であり、再結晶化することによりその効果は減衰される。そのため数多くの研究がなされ、polyvinylpyrrolidone (PVP)

や polyethylene glycol (PEG), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) といった水溶性高分子を担体とした固体分散体を形成することが非晶質の安定化に有用であることが報告されている。

ポリマーによる安定化メカニズムとしては、固体分散体が非晶質薬物よりも高いガラス転移点(Tg)を有していることやポリマーによる抗可塑化効果、即ち非晶質薬物よりも低い分子運動性を有することが寄与していると推測されている。また、薬物-ポリマー間の水素結合のような特異的な相互作用が寄与しているとも推測されている。

しかしながら、その詳細については不明な点が多いため、本研究は、非晶質薬物が再結晶化を抑制するに当たり、ポリマーのどのような物理化学的性質が寄与しているかについて検討し、固体分散体を形成する上において、適切なポリマーを選択する理論的根拠を確立することことを目的とする。

(第1章)

水分非共存下(乾燥下)における、ポリマーによる固体状態の非晶質固体分散体の再結晶抑制効果を3種のポリマー PVP, HPMC, あるいはHPMCAS (hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate)を用いて製した固体分散体にて検討した。偏光顕微鏡による結晶化速度の評価及びFT-IRによる薬物-ポリマー間の相互作用評価にはSpin-coating法により製した薄膜状固体分散体を供し、DSCによるガラス転移温度(Tg)評価には溶媒法により製した固体分散体を供した。その結果、わずかなポリマー添加により、フェロジピン単独の非晶質に比較して、劇的に結晶化速度が抑制されることを明らかにした。また、PVP添加固体分散体のガラス転移温度(Tg)が原薬単独に比較して上昇するのに対し、HPMCAS及びHPMC添加の場合には有意な上昇が認められず、さらにFT-IRの結果では、フェロジピンとPVPが他のポリマーに比較して薬物と強く相互作用することが示された。一方、結晶化阻害効果については、一定のポリマー含量ではポリマー種による差異は認められなかった。これらのことから、乾燥状態において、ポリマーは結晶化に対する非特異的な動的バリアーとして作用していると考えられる。

(第2章)

水分共存下(加湿下)において、ポリマーによる固体状態の非晶質固体分散体の再結晶抑制効果を検討した。その結果、ポリマー添加により結晶化速度が抑制される一方で、水分(湿度)の増加と共に、結晶化速度が上昇することを明らかにした。

ポリマー及び水分が存在する状態では、ポリマー添加により吸着する水分量は上昇するにも拘らず、非晶質フェロジピン単独に比較して結晶化速度は低下することも明らかにした。また、種々のポリマー間で観察される結晶化抑制効果の差異は、これまで報告されているガラス転移温度(T_g)の差異よりもむしろ、ポリマーの有する吸湿性の大小により説明しうることを明らかにした。

(第3章)

ポリマー選択に当たっては、固体状態における再結晶化阻害効果のみならず、非晶質薬物によって生み出される過飽和溶液状態からの再結晶化阻害も重要である。それぞれのポリマー(PVP, HPMCAS, HPMC)を担体とした固体分散体を製して、固体分散体からの薬物の溶出挙動について調査するとともに、過飽和溶液からの薬物の再結晶化阻害効果について検討した。その結果、何れのポリマーとも非晶質フェロジピン単独に比較して過飽和状態の高い溶解度を維持すること、並びにより疎水性の HPMCAS は薬物放出及び再結晶化に対して過飽和状態維持効果が強いのに対し、より親水性の PVP では結晶化阻害効果が他のポリマーに比較して弱いことを明らかにした。

以上、著者は非晶質フェロジピン個体分散体の結晶化の阻害とその過飽和水溶液からの再結晶抑制に対するポリマーの効果を製剤物理化学的に明らかにした。

(論文審査の結果の要旨)

難水溶性薬物の非晶質化は、その溶出挙動や経口吸収性改善に有用な方法の一つであるが、非晶質は熱力学的に不安定であり、再結晶化することによりその効果は減衰される。そのため多くの研究がなされ、polyvinylpyrrolidone (PVP) や polyethylene glycol (PEG), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) などの水溶性ポリマーを担体とする固体分散体の調製が非晶質の安定化に有用と報告されている。

ポリマーによる安定化メカニズムとしては、固体分散体が非晶質薬物よりも高いガラス転移点(Tg)を有していることや、ポリマーによる抗可塑化効果、即ち非晶質薬物よりも低い分子運動性が寄与すると推測されている。また、薬物-ポリマー間の水素結合などの相互作用が寄与しているとも考えられている。

しかし、その詳細については不明な点が多い。本論文は、非晶質薬物の再結晶化の抑制にポリマーのどのような物理化学的性質が寄与しているかを調査し、安定な固体分散体を形成するために適切なポリマーを選択する理論的根拠を研究したものである。

まず、水分非共存(乾燥)下、非晶質固体分散体中の薬物の再結晶抑制効果を、3種のポリマー PVP, HPMC と hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS)で検討した。偏光顕微鏡による結晶化速度の評価および FT-IR による薬物-ポリマー間の相互作用調査には Spin-coating 法により調製した薄膜状固体分散体を用い、DSC による Tg の評価には溶媒法により調製した固体分散体を利用した。その結果、ポリマーのわずかな添加により、フェロジピン単独の非晶質に比較して劇的に結晶化速度が抑制されることが明らかになった。また、PVP 添加固体分散体の Tg が薬物単独に比較して上昇するのに対し、HPMCAS 及び HPMC 添加の場合は有意な上昇が認められず、さらに FT-IR の結果では、フェロジピンと PVP が他のポリマーに比較して薬物と強く相互作用することが示された。一方、結晶化阻害効果については、一定のポリマー含量ではポリマー種による差異は認められなかった。これらのことから、乾燥状態においては、ポリマーは結晶化に対する非特異的な拡散バリアーとして作用していると考えられた。

次に、水分共存(加湿)下において、ポリマーによる非晶質固体分散体のフェロジピンの再結晶抑制効果を検討した。その結果、ポリマー添加により結晶化速度が抑制される一方で、水分(湿度)の増加とともに結晶化速度が上昇することが示された。加湿下では、ポリマー添加により吸着する水分量は上昇するにも拘らず、非晶質フェロジピン単独に比較して結晶化速度は低下することも明らかにされた。これらの結果より、加湿下で種々のポリマー間で観察される結晶化抑制効果の差異は、これまで報告されている Tg の差異よりもむしろ、ポリマーの有する吸湿性の大小により説明しうると結論した。

最後に、ポリマー選択に当たっては、固体分散状態での再結晶化阻害効果のみならず、非晶質薬物によって生み出される過飽和溶液からの再結晶化阻害効果も重要であり、これについて調査した。それぞれのポリマー(PVP, HPMCAS, HPMC)を担体とした固体分散体を調製して、固体分散体からの薬物の溶出挙動について評価するとともに、過飽和溶液からの薬物の再結晶化阻害効果について調査した。その結果、何れのポリマーとも非晶質フェロジピン単独に比較して高い過飽和溶解度をより長時間維持すること、より疎水性の HPMCAS は薬物放出および再結晶化に対して過飽和状態維持効果が強いが、より親水性の PVP では結晶化阻害効果が弱いことを明らかにした。

以上、著者は非晶質フェロジピン固体分散体の結晶化の阻害とその過飽和水溶液からの再結晶抑制に対するポリマーの効果を製剤物理化学的に明らかにした。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

さらに平成 21 年 1 月 21 日論文内容とそれに関連した事項につき諮問を行った結果優秀と認定した。