

## 論文審査の結果の要旨

氏名：花田 真隆

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名： 熱溶融法によるメソポーラスシリカ/ポリマーを担体とした高含量難水溶性薬物の三成分系非晶質固体分散体の設計に関する研究

審査委員：(主査) 教授 藤井 まき子

(副査) 教授 松本 宜明 教授 鈴木 豊史

教授 田口 博之

経口医薬品の開発において、消化管内での溶解性が低い薬物（難水溶性薬物）であると十分な吸収性を得ることができない。難水溶性薬物の溶解性を改善する手法として、非晶質固体分散体（Amorphous Solid Dispersion: ASD）があり、薬物の溶解度改善とともに消化管内での溶解速度の向上と過飽和状態の維持を生み出して劇的に経口吸収性を改善させる。一般的な ASD は薬物とポリマー（薬物の非晶質維持のための担体）により構成されるが、高 ASD 含有錠剤の設計においては製剤体積の増加による錠剤サイズの増大（利便性の低下）やゲル化に伴う崩壊遅延（薬物溶出速度の低下）が課題となる。そこで、ASD の製剤体積を減らす方法として多孔性担体であるメソポーラスシリカ（MPS）に注目した。これまで MPS を含む ASD の研究報告は主に有機溶媒を用いた調製法であり、Hot melt extrusion (HME) を代表とする熱溶融法やその錠剤化、さらには分子レベルでの調査についての報告は少ない。

本論文では、高 ASD 含有錠剤（ASD 顆粒含量：80%）に適した高薬物含有 ASD 顆粒（薬物含量：50%）を設計するために、熱溶融法を用いた薬物/ポリマー/MPS の三成分系処方による調製を試み、溶出性や分子間相互作用による解析からその ASD の特性について検討を行い、以下の成果を得ている。

三成分系 ASD 顆粒はインドメタシン（IND）、ヒプロメロース（AF15）、MPS を 5:2:3 の比率で熱溶融法（オープン）により調製した。二成分系 ASD 顆粒（IND/AF15 及び IND/MPS）よりも優れた溶出速度の増大と高い過飽和の維持することを見出した。この結果から MPS は溶出速度の増大に、ポリマーは過飽和の維持に関与することを明らかとした。

次に、商用生産へのスケールアップ可能な二軸エクストルーダーによる HME 法で三成分系 IND/AF15/MPS ASD 顆粒を製造した。40°C/75%RH 条件下での物理的安定性試験において、スクリュウの混練領域を増やすとともに、IND、AF15、MPS の混和性が向上し、IND と AF15 が MPS の細孔内に多く吸着して IND の再結晶化を抑制する傾向があることを示した。この IND 再結晶化抑制効果は、固体 NMR 測定の結果から IND の芳香族プロトン及び AF15 のメチル基と MPS のシラノール基の三成分間での相互作用が関与していることを明らかとした。

さらに、中性媒体での溶解度が 1 ng/mL のイトラコナゾール（ITZ）をモデル薬物とした三成分系 ASD 顆粒の pH 変化を伴う溶出試験では、AF15 を含む ASD 顆粒より溶液粘度（分子量）が大きい AF4M を含む ASD 顆粒の方が分子間の立体的な障害により ITZ の析出を抑制して高い過飽和維持能を示すことを見出した。ITZ/AF4M/MPS ASD 顆粒を用いて、高 ASD 含有錠剤（ITZ 含量：40%、ASD 顆粒含量：80%）を 8 mm 径のサイズで設計した結果、ASD 顆粒の時と同様な溶解速度の増大と高い過飽和維持能を持つ錠剤を調製できた。走査型電子顕微鏡による観察結果から、ITZ/AF4M 粒子は MPS 細孔内及び表面にナノサイズの粒子で吸着しており、溶出速度の改善に寄与していることを明らかとした。

以上、本論文では、薬物/ポリマー/MPS の三成分処方を適切な混練が可能である HME 条件とすることで、溶解速度の向上と過飽和維持効果のある溶出特性とともに薬物の再結晶化を抑制し、高 ASD 含有錠剤の小型化に適した ASD 顆粒が調製できた。また、三成分系 ASD とする利点は、薬物/ポリマーがナノサイズの

非晶質体として MPS に吸着する特性と各成分の分子間ネットワーク (相互作用) が薬物の溶出性及び再結晶化抑制に関与していることを明らかにした。本研究により得られた知見は MPS を用いた ASD の製剤開発の発展に寄与するものとする。

よって本論文は、博士 (薬学) の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和 3 年 9 月 16 日