

論文審査の結果の要旨

数学的理論を用いた非晶質固体分散体制剤の溶出挙動の解析および製剤設計への応用

Analysis of Dissolution Behavior of Amorphous Solid Dispersion with Mathematical Theory and Application to Formulation Design

論文提出者 平井 大貴 (Hirai, Daiki)

非晶質固体分散体 (ASD) は薬物を非晶質状態で維持することから、溶解性や経口吸収性改善のための有用な手法となる。一方、その溶解過程は複雑で解析が困難であった。製剤の物性評価や体内動態を予測する上で溶解過程の詳細な解析は重要である。そこで、本研究では固液界面での拡散過程に着目し、ASD のような界面反応を伴う薬物の溶解過程に関する新規数理モデルを構築するとともにその妥当性を評価した。

準安定形結晶や ASD のような非晶質状態の薬物においては、固液界面で界面反応を伴い溶解することが知られている。そこで、固液界面での界面反応が生じないことを前提としている Noyes-Whitney の式を基に、固液界面反応を考慮した溶解過程における薬物濃度の変化に関する、表面積一定の溶解 (CS) モデルを構築した。さらに、ASD ではポリマーとの相互作用による凝集が発生するなど、界面の表面積を一定としてみなすことは難しいため、表面積が経時的に変化すると仮定した時間依存的表面積変化型 (TVS) モデルを構築した。

構築した 2 モデルについて、溶媒留去法にて調製したイブプロフェン (IB) / ポリビニルピロリドン (PVP) ASD 製剤の溶出挙動にフィッティングし、モデルの妥当性の評価を試みた。IB/PVP ASD は一度安定形結晶の溶解度よりも高い薬物濃度を示した後、安定形結晶の溶解度付近まで薬物濃度が低下しプラトーとなる過飽和の溶出挙動を示した。この挙動に対して各モデルをフィッティングした結果、TVS モデルにおいて溶出初期から安定形結晶の溶解度付近に薬物濃度が漸近するまで、理論値が実測値と良く一致した。さらに、IB/PVP ASD においては PVP の割合を大きくすることで溶解性が高くなるという知見を支持する解析結果より、本モデルが溶解性改善の評価に有用であることが示された。

次に、薬物として IB 及びインドメタシン (IMC) を、ポリマーとして PVP、コポビドン (VA64)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を用いて、薬物/ポリマー質量比が 1/5 となる ASD 製剤を調製し、その溶出挙動を TVS モデルで解析することで各製剤の溶解性の特徴を評価した。IB ASD においてはいずれのポリマーをキャリアとした場合でも、理論的な溶解度には差がなかった。一方で結晶析出速度定数に差があったことから、結晶析出の抑制が溶解性の増大に寄与していることが示されるなど、本モデルが ASD 製剤の溶解プロセスの中で、どのような因子が溶出挙動に影響し、また溶解性改善に寄与するかといった評価に有用であることが示された。

本研究では ASD 製剤に対して溶解性の評価を可能とする溶解数理モデルを構築した。また、モデルを用いた ASD 製剤の溶出挙動の解析結果より、各パラメータが溶出挙動のプロセスに与える影響を評価した。これらの研究成果は、ASD 製剤の溶解性改善のプロセス並びに薬物/ポリマーの組み合わせの評価、フィルムコーティング等の製剤設計に有用であり、新規製剤の分析及びその開発に寄与するものと期待される。

本研究において、多様な製剤に対する汎用性の高い評価法の基礎が築かれたことは重要であり、今後の製薬産業における品質評価の標準化に寄与するものと期待される。以上の研究内容は、新規性を有し学術的に高く評価できる、博士（薬学）の学位に相当するものであることを認める。

令和 5 年 11 月 2 日

主査 明治薬科大学 教授

植 沢 芳 広 印

副査 明治薬科大学 准教授

野 地 匡 裕 印

副査 明治薬科大学 講師

宮 嶋 篤 志 印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェックを行った結果、問題は認められませんでした。

令和 5 年 11 月 2 日

主査（自署）：