

氏名	う えだ ひろし 上 田 廣
学位の種類	博士(薬科学)
学位記番号	論博薬科第70号
学位授与の日付	平成27年11月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	非晶質薬物の固体物性に関する物理化学的因子の解明 に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 土井 光暢 (副査) 教授 戸塚 裕一 (副査) 教授 永井 純也

## 論文内容の要旨

近年、増加傾向にある難溶性の結晶薬物の非晶質化は、溶解性向上の有効な手段である。しかし、非晶質は不安定な状態であり経時的に結晶化するリスクがあるため、高分子基剤の配合により結晶化を抑制する固体分散体が活用されてきた。本研究では、固体分散体設計において重要となる、非晶質薬物の結晶化傾向、ならびに固体分散体の固体物性に関する物理化学的因子について包括的な研究を行った。

### 第1章「二次元 Raman イメージの経時的な変化に基づく非晶質 Indomethacin の結晶化傾向の速度論的評価」

非晶質薬物の結晶化傾向の評価法として、試料全体の結晶化度を評価する X 線粉末回折法や赤外分光測定法等が汎用されている。本章では、Raman マッピング法を応用することで、非晶質 Indomethacin (IMC)の結晶化傾向について試料全体に加えて試料内で生じる変化についても評価した。得られた Raman イメージから、非晶質 IMC は試料内で不均一に結晶転移する様子が観察された。Raman イメージ中の全エリアならびに結晶への転移が遅かった約 150  $\mu\text{m}$  の粒子について結晶化速度を求めた結果、約 150  $\mu\text{m}$  の粒子では結晶化速度が約半分に低下しており、結晶成長を表すパラメータも変化していることが明らかとなった。以上より、Raman マッピング法は非晶質薬物の結晶化傾向を詳細に評価する上で有用な技術であると結論付けた。

(論文目録：Raman mapping for kinetic analysis of crystallization of amorphous drug based on distributional images)

## 第2章「小型熱熔融法 - 超音波打錠法 - の工程モニタリングによる試料の状態変化の評価」

固体分散体調製法の一つとして、薬物と高分子を熔融混合させる熔融法が挙げられる。熔融法は有機溶媒を必要としないが、mg スケール調製への適用が困難であった。そこで、本章では mg スケールの粉体試料へ超音波を照射し、摩擦熱により熔融を引き起こす超音波打錠法に着目し、工程モニタリングによる試料の状態変化の評価を行った。複数の高分子基剤を用いて超音波打錠した時の工程パラメータの変化を評価したところ、得られたモニタリングプロファイルは、超音波エネルギー依存的に生じる高分子の相転移を反映していた。さらに、IMC と Poly(vinylpyrrolidone)の固体分散体調製においても、試料の状態変化に基づいたモニタリングプロファイルが観察された。本結果より、工程モニタリングは、試料の状態変化に基づいた最適な超音波打錠条件の設定に有効であることが示された。

(論文目録：Process monitoring of ultrasound compaction as a small-scale heating process)

## 第3章「PVA copolymer を用いて調製した固体分散体の物理化学的特性ならびに結晶化傾向の評価」

固体分散体を調製する際に、薬物の物性に応じて最適な高分子を配合する必要がある。高分子基剤の選択性を広げることは重要である。本章では、固体分散体への適用例がほとんどない PVA copolymer に着目し、固体分散体基剤としての有用性を評価した。PVA copolymer の固体物性について熱分析や X 線粉末回折法で評価したところ、規則的に配列した構造を有することが示された。さらに、赤外分光測定で観察された PVA copolymer と IMC の相互作用形成に加えて、PVA copolymer の低吸湿性が、固体分散体中において IMC の結晶化を強く抑制することが示された。以上より、PVA copolymer は固体分散体基剤として有用であると結論付けられた。

(論文目録：Anti-plasticizing effect of amorphous indomethacin induced by specific intermolecular interactions with PVA copolymer)

## 第4章「固体 NMR 法を用いた Naproxen-Eudragit® E 固体分散体の組成依存的な構造変化ならびに結晶化傾向への影響の評価」

酸性薬物と Eudragit® E (EGE) の固体分散体を示す、組成依存的に生じる特異的な物性変化について解明を試みた。モデル薬物には IMC よりも結晶化傾向が高い Naproxen (NAP)を用いた。一般的に、固体分散体中において高分子は薬物に対して反可塑効果によるガラス転移点上昇を引き起こす。しかし、EGE はその配合量が増加する

ると、NAP に対する反可塑作用が、可塑作用へ変化するという特異的な熱物性を示した。特に、NAP と EGE の比が 60 : 40 の時に極大値を示したガラス転移点が、EGE 比 30%以下の時に急激に低下することが特徴づけられた。特異的な熱物性の変化は、固体分散体の結晶化傾向と関係していた。EGE を 40%含有する固体分散体では NAP は 1 ヶ月以上非晶質を維持したが、EGE 含有量が 30%の時、速やかな結晶化が見られた。Raman マッピングの結果から、結晶化は NAP と EGE が相分離することで引き起こされることが示された。さらに、固体 NMR 法により詳細に分析した結果、EGE 骨格中の NAP との相互作用部位が、EGE 配合量の低下に伴ってアミンからエステルへと移行していた。以上の知見から、NAP-EGE 固体分散体では、NAP/EGE 比率に依存して非晶質構造が変化することで、ガラス転移点や結晶化傾向の特異的な変化が引き起こされることが明らかとなった。

(論文目録: Anomalous role change of tertiary amino and ester groups as hydrogen acceptors in Eudragit E based solid dispersion depending on the concentration of Naproxen)

第 1~4 章で得られた、非晶質薬物ならびに固体分散体に関する知見は、物理化学的機構に基づいた効率の良い固体分散体設計に大きく寄与するものである。

## 論文審査の結果の要旨

近年、難溶性薬物が増加していることが問題となっている。難溶性薬物の溶解性を改善する手段の一つとして、結晶薬物の非晶質化が挙げられる。しかしながら、非晶質は結晶に比べて自由エネルギーが高い状態であり、経時的に再結晶化することがリスクとなる。これまで非晶質薬物の結晶化を抑制する方法として、薬物と高分子基剤を分子レベルで均一に分散させる固体分散体が活用されてきた。本研究では、固体分散体設計において重要となる、非晶質薬物の結晶化傾向の把握、固体分散体調製条件の設定、ならびに高分子による薬物の結晶化抑制メカニズム解明について、包括的な研究を行った。

第1章では、Ramanマッピング法による二次元Ramanイメージの変化から、非晶質薬物の結晶化傾向を評価した。モデル薬物としてIndomethacin (IMC)を用いた。Ramanイメージの変化から、保存時間の経過に伴う非晶質IMCの結晶化傾向が明確に描写された。とりわけ、比較的粒子径が大きかった約150  $\mu\text{m}$ の粒子では、明らかに結晶化が遅い様子が観察された。Ramanイメージ中の非晶質/結晶のエリアの変化について、速度論的に解析したところ、試料全体に比べて約150  $\mu\text{m}$ の粒子の結晶化速度は約半分に低下していることが定量的に示された。以上より、Ramanマッピング法は、非晶質薬物の結晶化を詳細に描写でき、さらに任意のエリアの結晶化速度を算出できる有用な方法であることが示された。

第2章では、小スケールの熱熔融法である超音波打錠法について検討を行った。薬物と高分子を熔融混合させる熔融法は固体分散体調製に有効な手段であるが、mgスケールへの適用は困難であった。そこで、mgスケールの粉体試料へ超音波を照射し、摩擦熱により熔融を引き起こすことが可能な超音波打錠法に着目し、工程中の試料の状態変化についてモニタリング評価を試みた。複数の高分子基剤を用いて超音波打錠処理したところ、モニタリングプロファイルで観察されたパラメータの変化は、相転移による試料の状態変化を反映していることが分かった。続いて、超音波打錠によりIMCとPoly(vinylpyrrolidone)の固体分散体を調製したところ、試料の熔融過程がモニタリングプロファイルによって評価可能なことが明らかとなった。

第3章では、高分子基剤 PVA copolymer を用いて固体分散体研究を行った。固体分散体設計において、物理化学的特性に基づいて適切な高分子を選択することが重要である。そこで、これまで固体分散体基剤としての適用例がほとんどない PVA copolymer

について、その物理化学的特性を明らかにし、固体分散体基剤としての有用性を評価した。モデル薬物に IMC を用いて、熔融法で調製した IMC-PVA copolymer 固体分散体の物性評価を行った。高温高湿度条件下で固体分散体を保存したところ、30 日以上 IMC の結晶化が抑制された。PVA copolymer による非晶質 IMC の安定化について、赤外分光スペクトルの変化から考察を行ったところ、固体分散体中において IMC と PVA copolymer は強い相互作用を形成していることが示された。さらに、吸湿性の評価結果から、PVA copolymer の低吸湿性が IMC の結晶化抑制に寄与していることが明らかとなった。

第 4 章では、塩基性高分子である Eudragit® E (EGE) を含む固体分散体が示す、組成に依存した特異的な物性変化について解明を行った。第 1～3 章では IMC をモデル薬物に用いたが、本章では、IMC より高い結晶化傾向を示す Naproxen (NAP) を採用した。一般的に、高分子基剤は反可塑剤として薬物のガラス転移点上昇に寄与することが多い。しかしながら、NAP-EGE 固体分散体においては、その組成に応じて NAP に対する EGE の反可塑作用が可塑作用へ転ずることが確認された。とりわけ、NAP と EGE の比が 60 : 40 の時に極大値を示したガラス転移点が、EGE 配合量を 30% に低下した際に急激に低下することが特徴づけられた。高温高湿度条件下で結晶化傾向を評価したところ、EGE を 40% 配合した固体分散体では NAP の結晶化は 1 ケ月以上抑制されたのに対し、EGE 配合量が 30% の時速やかな結晶化が見られた。固体分散体中における NAP と EGE の分子状態を評価するため、異なる組成の試料について赤外分光測定法と固体 NMR 法で評価を行った。赤外分光スペクトルの変化ならびに固体 NMR 法で観察されたスピン - 格子緩和時間の変化から、EGE 骨格における NAP との相互作用部位が、EGE 配合量の低下に伴ってアミンからエステルへと移行していることが示唆された。以上、本章で得られた結果から NAP/EGE 比に依存した特異的なガラス転移点ならびに結晶化傾向の変化は、組成依存的に生じる非晶質構造の変化に基づくことを明らかにすることができた。

第 1 章から第 4 章で得られた、非晶質薬物ならびに固体分散体に関する検討結果は、物理化学的機構に基づいた固体分散体設計に大きく寄与する知見であると考えられる。

上記の論文は、博士(薬科学)論文として適当と判断する。