

## 論文審査並びに最終試験の要旨及び担当者

課程博士 論文博士	学位申請者氏名 上垣 由布子	
論文題目 ポリビニルピロリドンとケイ酸類を用いた徐放性製剤の調製と評価		
(論文審査要旨) 近年、難水溶性薬物の新薬開発に占める割合が多くなり、その溶解性改善は重要な研究課題である。一方、難水溶性薬物の中でも消失半減期が短い薬物には、放出制御機能を付加することが望ましい場合がある。通常、薬物の放出制御には複数の高分子を必要とし、製剤処方が複雑化する。本研究では固体分散体担体と水溶性高分子を用いたシンプルな処方により、徐放性製剤の開発の検討を行った。その結果、①固体分散体担体として多孔性ケイ酸カルシウム(PCS)を用いた速放性製剤に水溶性高分子、ポリビニルピロリドン(PVP)を添加することにより持続性放出が観察された。その徐放化はPVPの分子量と添加量に依存し、non-Fickian 拡散による放出機構を示した。また、ニフェジピン(NIF)では持続性が認められたが、インドメタシン(IND)では認められなかった。これは、NIF、INDはPVPと製剤中で水素結合を有するが、PCSはNIFと水素結合、INDと塩形成をしており、この相違が原因と考えられた。そこで他のケイ酸類についても検討を行った。②ケイ酸類として含水二酸化ケイ素(HSD)を、薬物としてNIFを用い、速放性顆粒の調整ならびに、その処方の最適化を行った。次に、他の薬物にも応用可能か否か6種類の薬物(IND、プロゲステロン(PRO)、グリセオフルビン(GF)、フェニトイン(PHE)、カルバマゼピン(CBZ)、イブプロフェン(IBU))を用い検討したところ、全ての薬物で速放性が観察された。③HSDを用いた速放性固体分散体制剤においてもPVPにより徐放化が可能か検討したところ、薬物間で徐放化に差が認められ、徐放化が認められなかったタイプ1(CBZ、IBU)、徐放化がわずかに認められたタイプ2(IND、PHE、NIF)、徐放化が顕著に認められたタイプ3(GF、PRO)に分類された。また、7種類の薬物は製剤中で非晶質として存在することが確認された。次に、IRにより薬物-担体間の結合力の関連性を評価した。タイプ1はHSDと比べPVPとの結合力が強く、HSD、PVPとの結合力に偏りが認められた。一方、タイプ3は、HSD、PVPとの結合力に均衡が保たれていると考えられた。これらより、薬物-ケイ酸類間、薬物-PVP間の結合力のバランスが徐放化に重要であることが明らかとなった。 本研究の湿式造粒法によるPVPとケイ酸類のみを用いたシンプルな製剤構造と製剤処方は、製造コストの低下や迅速な製造技術に成り得る。その製剤化方法は薬物-担体間の相互作用の種類および結合力のバランスを明らかにすることで他の難水溶性薬物にも応用可能と考える。これらの知見は、固体分散体制剤の開発に対するケイ酸類の有用性を示し、固体分散体制剤の開発に貢献することが期待される。 さらに、最終試験を実施し、研究の背景となる分野における広い知識と深い理解を持っていることを確認した。以上より、論文審査および最終試験の結果、本申請者は本学博士号の学位を授与するに相応しいと判断した。		
31年 2月 20日		
主査 片岡 和二郎	副査 萩中 淳	副査 高橋 幸一
	副査 印	副査 印