氏 名 竹田 昂司

授与した学位 博士

専攻分野の名称 エ 学

学位授与番号 博甲第 6934 号

学位授与の日付 2023年 9月 25日

学位授与の要件 自然科学研究科 応用化学専攻

(学位規則第4条第1項該当)

学位論文の題目

Application of amorphous sugar matrix dried from alcohol to solid dispersion of hydrophobic drug and its physicochemical characteristics

(アルコールから乾燥調製した糖類アモルファスマトリクスの難水溶性薬剤の固体分散 キャリアとしての応用とその物理化学的特性)

論文審査委員 教授 今村 維克 教授 小野 努 准教授 中曽 浩一

学位論文内容の要旨

糖分子がランダムな配向状態で凝集固化した構造 (糖類アモルファスマトリクス) は、医薬品や食品分野において機能性成分の希釈や賦形および不安定成分の包括安定化にも利用されている。しかし、この糖類アモルファスマトリクスは通常、糖の水溶液を乾燥するか、結晶を融解・急冷することで調製されるため、糖類アモルファスマトリクスが包括できる物質は親水性の物質 (タンパク質など) に限定されていた。 これに対し、糖を予めアモルファス化するとメタノールやエタノールに一次的に溶解する現象を利用し、糖類アモルファスマトリクスをアルコール溶液から調製することができる。この新たな糖類アモルファスマトリクスの調製手法を用いれば、糖類アモルファスマトリクスに難水溶性物質を (分子レベルで) 均一に分散包括(固体分散) することができる。そこで、本研究では、(I) 難水溶性薬剤の糖類アモルファスマトリクスによる固体分散 (Sole-Amorphous-Sugar-based Solid Dispersion, SAS-SD) と薬剤の対水溶解性の改善、および (II) アルコールから乾燥・調製した糖類アモルファスマトリクスの物理化学的特性について検討を行った。

- (I) の検討では、まず、骨格構造が異なる 4 種類のモデル薬剤と α -maltose などの二糖、乾燥溶媒としてはメタノールを用いて SAS-SD 試料を調製した。調製した SAS-SD 試料においてモデル薬剤が良好に分散していること、そして、SAS-SD 試料を水中に懸濁・溶解した際にモデル薬剤が飽和溶解度を大幅に超えて溶解することを見出した。これより、SAS-SD が難水溶性薬剤の溶解性改善に有効な手法となり得ることを明らかにした。一方、SAS-SD 試料のガラス転移温度 (T_g) を測定した結果、従来の水溶液から調製した場合に比べて 50° C 程度低く、SAS-SD 試料の物理化学的安定性は著しく低いことが分かった。そこで、SAS-SD の物理化学的安定性を改善する方法を模索するため、SAS-SD 試料に種々の条件で熱処理を加え、 T_g およびモデル薬剤の対水溶解性を測定比較した。その結果、熱処理が SAS-SD 試料の T_g およびモデル薬剤の対水溶解性を改善することが分かった。
- (II) の検討では、糖類アモルファスマトリクスの形成過程 (乾燥条件) と物理化学的特性との関係について基礎的な知見を得るため、二糖 (α -maltose, palatinose, trehalose) を異なる溶媒 (メタノール、エタノールおよび水) から異なる乾燥方法 (真空 foam 乾燥、噴霧乾燥、凍結乾燥) で非晶質化したときの T_g および水分収着特性 (吸湿性) を測定・比較した。その結果、メタノール、エタノールから調製した糖類アモルファス試料は水溶液から調製した場合に比べて、 T_g だけでなく水分収着量も著しく低いが、噴霧乾燥を用いた場合は真空 foam 乾燥を用いた場合に比較して、 T_g 、水分収着特性とも高くなる傾向が見られた。これら乾燥条件 (乾燥方法および溶媒) による物理化学的特性の変化について、糖分子の乾燥状態におけるコンフォメーションに基づいて考察を加えた。

論文審査結果の要旨

糖類はアルコールなどの有機溶媒に溶解しないことが知られているが,近年,糖を予めアモルファス化すると,メタノールやエタノールに一時的にではあるが完全に溶解することが見出された。竹田昂司氏はこの「非晶質化による糖の貧溶媒に対する過溶解現象」を利用して,新規な難水溶性薬剤のアモルファス固体分散技術を開発した。すなわち,予め難水溶性物質を溶解させたアルコール溶媒に非晶質化した糖を溶解し,これを速やかに乾燥することで,糖類アモルファスマトリクスに難水溶性物質を(分子レベルで)均一に分散包括(アモルファス固体分散)することができると言うものである。この新規なアモルファス固体分散技術について,次の2つの検討を実施した。

- (I) 難水溶性物質の低分子医薬品の糖類アモルファスマトリクスによる固体分散(Sole-Amorphous-Sugarbased Solid Dispersion, SAS-SD)と医薬品の対水溶解性の改善
 - (II)アルコールから乾燥・調製した糖類アモルファスマトリクスの物理化学的特性の解析
- (I)の検討の結果、SAS-SDが難水溶性薬剤の対水溶解性を格段に向上できたが、さらにSAS-SD試料を熱処理することによって薬剤の溶解性がさらに改善する場合があること、そして、SAS-SD試料の物理的安定性(ガラス転移温度)も上昇することが明らかとなった。また、(II)の検討の結果、糖からなるアモルファスマトリクスのガラス転移温度は溶媒の種類や乾燥方法によって顕著に異なり、その差異は糖分子間の水素結合の形成度と相関があることが明らかとなった。

以上、食品・医薬品の汎用素材である糖を水以外の溶媒から乾燥・非晶化する技術の基礎を確立したと言える。また、非晶質固体の形成過程や物理化学的特性と言った基礎現象に少なからぬ知見をもたらしたことから、学位審査最終試験の結果を合と判断した。