

## 森 由匡 論文審査の要旨

論文題目 加熱混練溶融法への適用を企図した低ケン化度ポリビニルアルコールの  
非晶質固体分散体用基材としての有用性評価

### 審査内容

現在、医薬品候補化合物の 70% 以上、上市製品の 40% 以上が難水溶性化合物であり、その溶解性を改善するため、非晶質固体分散体 (SD) 化技術が汎用されている。ポリビニルアルコール (PVA) は、医薬品添加剤として様々な用途で使用されているが、有機溶媒への溶解度が低いこと、ならびに準結晶性に基づく加工性の低さから、SD 用基材としては不向きであると考えられてきた。一方、近年、SD 化技術の一つである加熱溶融混練法 (HME) に PVA が用いられた研究報告を皮切りに、PVA の SD 用基材としての可能性に注目が集まっている。そこで学位申請者の森氏は、PVA の SD 用基材としての有用性を明らかにすることを目的として、第 1 章では、ケン化度 70% から 99% の計 5 つの PVA (重合度は同等) の基礎的な物理化学的特性を評価し、インドメタシン (IND) の過飽和状態に対するケン化度の影響を検討した。第 2 章では、異なるケン化度の PVA と IND の混和性を実験的に予測したのち、実際に HME を用いてそれらの予測精度を検証した。第 3 章では、低ケン化度 PVA (L-PVA) の加工性を改善させ、HME の連続生産性を達成させることを目的に、可塑剤であるソルビトールを混和し、処方ならびに HME のプロセス条件を最適化した。種々検討した結果、L-PVA は汎用グレードの PVA と比較して、疎水性相互作用に起因した高い過飽和維持能を有すること、また良好な混和性を示すことが明らかとなった。さらに、可塑剤としてソルビトールを組み合わせることで HME の連続生産性の課題である加工時トルクを効果的に制御可能であることを見出した。

本研究で得られた知見は、L-PVA を基材とした SD の製剤設計ならびに HME の製造条件を検討する上で、有用な基礎資料となるものと考えられる。以上、本論文は学位論文に相応しいものと判断した。

審査委員	生命分析化学	教授	森岡 弘志
審査委員	薬剤情報分析学	教授	入江 徹美
審査委員	臨床薬物動態学	准教授	城野 博史

