

審査報告書

令和 2 年 2 月 10 日

薬学研究科長
岡本 正志 殿

論文審査委員会

主査 教授 杉岡 信幸



副査 教授 福島 昭二



教授 市川 秀喜



本学学位規則第 8 条の規定により論文審査の結果の要旨および学位の授与に関
し下記のとおり報告致します。

記

論文題目	低加速度振動場を利用した乾式微粒子コーティングプロセスにおける材料設計と被覆モデル構築に関する研究
氏名	安永 峻也

論文審査の結果の要旨

近年、口腔内崩壊錠やドライシロップなどの服用性に優れた医薬品製剤の製造プロセスとして、100 μm レベルの微粒子へのコーティングの技術ニーズが高まっている。この工程は液体媒体を利用する湿式スプレー法が主流であるが、液体の乾燥を要するため、工程の時間・消費エネルギーが大きくなり、生産性に課題がある。そのため、時短化や省コスト化を可能とすべく、プロセスの乾式化が望まれている。先行研究では薬物を含む母粒子の表面に微細なコーティング剤（子粒子）を混合付着させ、強い機械力を作用させて子粒子を膜化する手法が広く検討されている。しかし、強い機械力ゆえに母粒子の粉碎や子粒子の多層被覆の困難さがあり、乾式法に適した材料の物性についても未明な点が多い。本論文は、低加速度振動場を利用する新たな乾式プロセスの考案、独自に設計したコーティング剤の材料特性の適切な制御、数理モデルの構築による被覆機構の解析について検討したものであり、実用化が待たれる乾式微粒子コーティング技術に対して一定の指針を与える研究であるといえる。

第 1 章では、乳化重合法により調製したアクリル系高分子ナノ粒子の水分散液をコーティング剤に用い、そのガラス転移温度 (T_g) と粉末化のための乾燥方法（噴霧乾燥 (SD) 法および凍結乾燥 (FD) 法) が被覆効率に及ぼす影響を調べた。振動ふるい機を流用した低加速度振動装置を新たに作製し、薬物を封入したイオン交換樹脂粒子を母粒子としたモデル系で、子粒子を振動によって混合した後にジルコニアビーズを加えて同様に振動させることでビーズとの衝突により子粒子を母粒子表面へコーティングした。その結果、SD 法と比較して FD 法で調製した子粒子がサブミクロンサイズへ解砕されること、それには適切な T_g が存在し、本プロセスでは 50 ないし 60 $^{\circ}\text{C}$ の T_g が高効率の被覆をもたらす物性因子であることを明らかにした。

第 2 章では、さらに被覆の高効率化を達成すべく、前章の知見を踏まえて低 T_g と高 T_g の高分子を Core-shell 型に複合化した子粒子の調製について検討した。この子粒子は高 T_g の shell 高分子が調製時のナノ粒子の凝集を防止し、ビーズとの衝突の際にのみ、shell が破壊され、内部の低 T_g の高分子が母粒子に対する付着性を発揮することを想定して設計されている。Core と shell に用いる高分子の組み合わせを種々検討した結果、core が低 T_g の shell が高 T_g (特に $T_g=30^{\circ}\text{C}$ の Core に $T_g=80^{\circ}\text{C}$ の shell を複合化) の子粒子において、前章で検討した単一組成の被覆効率を上回る被覆効率 (74.5%) が得られた。また、被覆粒子からの薬物放出は 12 時間で 50% 以下と顕著な抑制効果を示した。さらに、子粒子が付着・固定化する全表面積 (装置壁面、ビーズ表面、母粒子表面) のうち母粒子の表面積が占める割合 (理論被覆効率 : 79.8%) が、乾式コーティングにおける被覆効率向上のための指標となるパラメータであることを示した。

第 3 章では、被覆プロセスの時短化を目的として、装置操作条件によって理論被覆効率に達する時間の短縮を狙うべく、被覆効率と時間の関係の数理モデル化を試みた。その結果、構築したモデル式は、離散要素法で推定される衝突回数と混合後の電子顕微鏡写真から取得できる値で表され、それらの値から被覆効率の経時的推移を予測できることを実証した。また、本プロセスにおける被覆の進行は、母粒子表面に付着している子粒子の数と単位時間あたりに装置が与える粒子の衝突回数の比で表せるメカニズムによって説明できることを明らかにした。

以上のように本論文は、乾式微粒子コーティングにおけるコーティング剤の材料設計において考慮すべき特性を明らかにし、低加速度振動場における被覆機構を数理モデルの構築によって解明した。これらは先行研究に類を見ないユニークなアプローチとして評価でき、乾式微粒子コーティングの実用化にむけた基礎的知見として今後の展開が大いに期待できるものである。よって審査委員会は申請者を博士(薬学)の学位を授与するに相応しいものと認める。