

論文審査の結果の要旨

難水溶性薬物の物性最適化を志向した結晶形探索ならびにナノ共結晶化技術の確立

Establishment of Rational Polymorph Screening System and Nano-Cocrystal Technology for Optimizing Physicochemical Properties of Poorly Water-Soluble Drugs

論文提出者 辛島 正俊 (Karashima, Masatoshi)

本論文は、医薬品の開発において高頻度で問題となる難水溶性薬物について、最も安定な結晶形の探索方法と、溶解性を改善するためのナノ共結晶化技術の開発に関する研究成果である。近年、新薬を探索するアプローチが *in vivo* での薬効試験から、*in vitro* での分子生物学的な手法へとパラダイムシフトした結果、候補となる化合物は受容体との結合性あるいは親和性を指標として評価されるようになり、必然的に高脂溶性すなわち難水溶性を示す傾向が認められる。製薬企業で創製される候補化合物のうち、実に約 70% が難水溶性薬物であると言われており、優れた薬理作用を有しながら、難水溶性であることに起因して、医薬品としての開発に膨大なコストや期間を必要とすることが切実な問題となっている。

申請者はまず、医薬品として開発する上で必須となる最安定形結晶の探索手法について取り組んだ。難水溶性薬物は有機溶媒に対しても難溶解性を

示すことが多く、溶媒からの晶析条件を十分に網羅できない場合に熱力学的な安定形結晶を見落とすリスクが高まる。そこで申請者は slow cooling 結晶化法を考案し、結晶多形の効率的な探索方法について検討した。本法の原理は、古典的な核発生理論にしたがい、安定形の核形成に有利な過飽和度を維持させることに基づいている。すなわち結晶化させる過程において、薬物の飽和溶液を常法より極端に遅い速度で冷却し、溶解度の低い安定形に対して過飽和度が高くなる領域で長時間維持することにより、安定形の結晶核形成を促すものである。モデル薬物として超難溶性薬物であるメベンダゾール (MBZ) を採用し、特性の異なる 13 種類の良溶媒および 3 種類の貧溶媒で網羅的な晶析実験を実施した結果、本法によって MBZ の安定形である form A の晶析に加え、form B および form C も網羅的に晶析することに成功した。また、得られた結晶形と晶析温度の相関を解析した結果、高温で form A が得られやすく、反対に低温では準安定形である form B あるいは C が晶出する傾向を見出し、オストワルドの段階則に従うことを明らかとした。すなわち低過飽和度での結晶化を実現させることが安定形結晶を得るのに有利であることを示し、slow cooling 結晶化法が安定形の晶析に適していることを実証した。

次に申請者は、難水溶性薬物の溶解性を改善する新たな技術の開発に取り組んだ。薬物の水に対する溶解性の向上は、これまでも様々な方法が開発されてきたが、近年では適用する薬物の物性によっては十分な可溶化製剤が設計できず、経口投与時の吸収性において満足なパフォーマンスを示さないことが問題視されている。そこで本研究では、薬物分子とカウンター分子の相互作用を利用した共結晶の設計ならびにナノ結晶化を組み合わせ、それぞれによる薬物の溶解度ならびに溶解速度の向上を企図したナノ共結晶を考案した。一例として、フロセミドとカフェインの系では、共

結晶の粉末をヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびラウリル硫酸ナトリウム水溶液中に分散して湿式粉碎することにより，その結晶構造を維持したままで，ナノオーダー（平均粒子径 300 nm 未満）の懸濁液を調製することに成功した．また，ナノ共結晶は薬物単体のナノ結晶と比較して，溶出速度および溶解度が顕著に改善し，既存の可溶化技術（共結晶あるいはナノ結晶化）では到達し得ないレベルの改善効果を実現した．さらに，ナノ共結晶懸濁液は 5°C および 25°C の保存条件下において 3 ヶ月間，粒子径，ゼータ電位，化学的純度および結晶形に変化を認めず，医薬品の開発に利用可能な安定性を有していた．

これら一連の研究成果は，難水溶性薬物の物性を最適化する上で有用かつ実用的な選択肢の 1 つとなるだけでなく，いまだ解明の途上である難水溶性薬物の分子レベルにおける溶解あるいは析出の挙動について光明を与える研究といえる．以上，申請者の研究は，博士（薬学）の学位を授与するのに相応と判断する．

平成 29 年 2 月 28 日

主査 明治薬科大学 教授

深水啓朗 印

副査 明治薬科大学 教授

高波利克 印

副査 明治薬科大学 教授

斎藤 望 印