

学位論文審査結果の要旨

申請者は、自転公転ミキサーを用いた新規ナノ粒子化技術を開発し、本技術が難水溶性化合物の溶解性および経口吸収性改善に極めて有用であることを明らかとした。さらに、実際の医薬品開発への応用を目指してナノ粒子化技術のスケールアップに成功した。以下に本学位論文の審査結果を示す。

近年、新たな医薬品の候補として合成・選択される化合物の多くが水に対する溶解性が低いため、最終的な製剤化が極めて困難となるケースが多く報告されている。特に経口剤開発においては、この様な難溶解性化合物は投与後の吸収が低く、また大きな個体間差を示すなどの問題が指摘されている。その解決法の一つとして、ナノ粒子化技術が注目されているものの、従来の技術では最終到達粒子径は約 400 nm 程度であり、より微細な粒子を簡便かつ短時間で調整できる手法の開発が求められている。

申請者は、難水溶性化合物のナノ粒子を効率よく調整できる手法として、自転公転ミキサーを用いた新たなナノ粒子化技術を開発した。本技術の開発にあたり、申請者は物理化学的な理論に基づいて最適な条件設定を行うなど、単なる技術開発のみでなく科学的にも質の高い研究であると判断される。最終的には、化合物のナノ粒子化に重要となる粉碎パラメータ (粉碎媒体の直径や添加量、公転回転数、粉碎時間、分散剤での濃度や添加量) を最適化することによって、phenytoin について粒子径 (D90 値) が 272 nm を示す結晶性を維持したナノ粒子の調製に成功した。本手法は数百 mg の化合物を数分で微細なナノ粒子にできるという利点で従来法に比べて優れた手法である。また、粉碎条件を制御することにより、低融点化合物も結晶性を維持したナノ粒子にできることから、極めて応用性の高い手法と考えられる。

次に、ナノ粒子の凝集を防ぐための最適な分散剤の検討を行った結果、PVA-acrylic acid-methyl methacrylate copolymer (Povacoat®) を分散剤として用いた場合、griseofulvin (GF) について D90 値 220 nm を示す分散性に優れたナノ粒子が得られることを明らかとした。Povacoat® の GF ナノ粒子に対する分散機構として、Povacoat® 分子中の PVA 部分が GF ナノ粒子表面に吸着し、acrylic acid 部分が多くの水分子を引き付けることで、厚い水和層を形成し、GF ナノ粒子の凝集を立体障害していることを示唆した。さらに、分散性の異なる GF ナノ粒子懸濁液

および GF ナノ粒子粉末を用いて、GF の経口吸収性を評価した結果、ナノ粒子の凝集が経口吸収性を著しく低下させたことから、Povacoat®はナノ粒子化経口剤の開発に有用であることを示した。

さらに申請者は、ナノ粒子化による経口吸収性改善効果の要因について *in vitro* および *in vivo* での詳細な解析を行い、ナノ粒子化によって難溶解性化合物の溶解速度のみでなく、溶解度自体も改善されることを明らかとした。*In vitro* での検討としては GF の半透膜に対する膜透過速度を利用し、ナノ粒子化した GF の溶解度を正確に測定することに成功した。さらに *in vivo* での検討として微粉末とナノ粒子粉末のラット経口投与後の吸収率を比較した結果、GF の吸収の律速過程が溶解度となる投与量においても、ナノ粒子は微粉末より 1.6 倍高い吸収性を示したことから、ナノ粒子化技術は、難溶解性化合物の溶解速度および溶解度いずれも向上させることが可能であることを示した。

最後に、前臨床や臨床および製造段階でナノ粒子化した化合物を安定供給するために、粉碎処理量のスケールアップを試みた。湿式粉碎の衝突エネルギー式より、百 mg から数 kg までの phenytoin をほぼ同じ粒度まで効率よく粉碎できる最適な条件を導くことによって、自転公転ミキサーを用いたナノ粒子化技術のスケールアップに成功した。本技術は、探索研究段階から製造段階まで幅広く適用できることから、難水溶性化合物の製剤開発に有用であると考えられる。

以上のように、申請者は難水溶性薬物の新規ナノ粒子化技術を開発し、その要因解析やスケールアップ等の研究を通じて、探索研究段階から製造段階まで幅広く適用可能な技術の構築に成功した。これらの研究成果は、新規の難水溶性医薬品候補化合物の開発推進とともに、既存の医薬品の品質の向上にも寄与できるものと期待される。このような観点から、申請者は博士（薬学）にふさわしいと認定した。