

( 続紙 1 )

京都大学	博士 (薬学)	氏名	都 保 啓
論文題目	Theoretical approach for solubility enhancement of poorly soluble drugs with organic cosolvent (難水溶性薬物の有機共溶媒を用いた溶解度改善のための理論的アプローチ)		
(論文内容の要旨)			
<p>近年、医薬品の開発において難溶性の化合物を扱う機会が増えており、溶解度の改善は製剤学上ますます重要な課題となっている。また、これまでに多くの溶解度改善技術が開発されており、これら技術を利用した医薬品が幾つも上市されている。しかし溶解度改善検討は、経験や試行錯誤に大きく依存しており、系統のかつ効率的な手法が十分には確立できていないのが現状である。そのような背景から、溶解度を始めとする薬物の物性に基づいて、溶解度改善を効率的に実施して、製剤開発初期のスクリーニングを迅速化できないか検討をおこなった。その最初のステップとして、本研究では水と有機共溶媒の2成分混合系を用いた溶解度改善効果について詳細な検討を行った。</p> <p><b>(第1章)類似構造を有した化合物群に関する溶解性スクリーニング：共溶媒による疎水性溶質の活量係数の変化</b></p> <p>溶解度改善検討の効率化を図るため、類似構造を有するが物性の異なる化合物群 (安息香酸とその誘導體) を選択して理論的な検討を行った。これは、難水溶性の開発化合物として、リード化合物とその周辺化合物 (リード化合物の構造に化学的修飾を施した物) を用いた初期スクリーニングを想定している。初めに、選択した化合物群 (溶質) それぞれの水への溶解度を測定した。次に結晶性 (理想溶解度) および溶解の非理想性 (活量係数) という2つの独立した因子に着目し、溶質結晶の熱分析結果および溶解度の実測値から、これら2つの因子を定量的に求めた。この化合物群に対して有機共溶媒添加による可溶化検討を行ったところ、溶解度の改善は活量係数の変化に置き換えて示すことができた。有機共溶媒の種類による比較の結果、溶解度改善効果をより高めるためには、溶質と溶媒の極性の相性が重要であり、両者の有する極性の差が小さいときに十分な溶解度促進効果が得られることが分かった。本知見によって可溶化検討の系統的な取り組みが促進されることが期待できる。</p> <p><b>(第2章)水-共溶媒混合系における疎水性化合物の溶解度：水-共溶媒間の相互作用と溶解度の関係</b></p> <p>本章では水-有機共溶媒混合系において有機共溶媒の混合比率を変えた場合、それに対して難水溶性化合物の溶解度がどのように変化するか、その変化を予測する方法について検討した。有機共溶媒の混合比率と疎水性化合物 (溶質) の溶解度の関係を簡便に見積もる方法としては、Log-linearモデルが従来からよく知られているが、溶解度の実測値はLog-linearモデルによる理論値から乖離する例が多く、その乖離の程度は化合物によって、あるいは有機共溶媒によってばらつきがあり、十分な確度を持った予測手法とは言えない。混合系においては有機共溶媒分子と水</p>			

分子間には相互作用が存在することから、この相互作用に基づいた両分子の非理想混合がLog-linearモデルからの乖離の主な原因ではないかと推定し、水と有機共溶媒の間の相互作用の影響をLog-linearモデルに組み込んだ新たなモデル式を構築した。このモデル式によってLog-linearモデル式よりも実測値に近い予測値を得ることができた。

### **(第3章) 共溶媒による疎水性化合物の溶解度促進：溶質の疎水性が溶解度促進効果に果たす役割**

本章では、第1章とは異なり化合物間に化学構造の類似性が全くない7つの難水溶性の化合物をモデル薬物として選択し、有機共溶媒による溶解度の促進効果を調べた。検討の結果、薬物の構造に類似性が全くないにも関わらず、有機共溶媒添加による溶解度改善効果と薬物の水への溶解の非理想性（活量係数、 $\log\gamma_w$ ）には相関があることが分かった。一般に $\log\gamma_w$ の大きい薬物ほど、混合溶媒に溶解した際にも非理想性 $\log\gamma_m$ が大きく、十分な溶解度改善効果が得られにくかった。また、添加する有機共溶媒が極性の高いアルコール群（メタノール、エタノール、n-プロパノール）の場合と、極性の低いその他の有機溶媒群（n-メチルピロリドン、テトラグリコール、ラブラゾール）の場合では、薬物の溶解度改善効果における規則性に違いがあることが分かった。溶解度実測値のlog-linearモデルによる予測値からの差をとると、前者では、この差は薬物の混合溶媒への溶解の非理想性 $\log\gamma_m$ が減少するに連れて直線的に増大し、

$\log\gamma_m$ が0に近い場合は予測を大きく上回る溶解度促進効果が得られる傾向が見出された。一方極性の低いその他の有機溶媒を添加した系では全体的にばらつきが大きく、アルコール群でのような傾向はみられなかったが、溶質毎に比較すると、添加する有機共溶媒の種類の違いで $\log\gamma_m$ が減少するに従って溶解度実測値の予測値からの差が直線的に増加することが分かった。

以上、難溶性モデル薬物の種類、添加する有機共溶媒の種類や添加量（水に対する比率）を変えて、薬物の溶解度改善効果を調べたところ、溶媒と溶質の極性の相性、溶質自身の疎水性、混合溶媒中の水と有機共溶媒の相互作用などが溶解度改善効果を決定するのに重要な因子であることが分かった。得られた知見は、溶解度改善の有用な予測手法の開発につながることで期待できる。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

難溶性医薬品の溶解度改善は重要な課題であるが、経験や試行錯誤に大きく依存しているのが現状である。本研究では、製剤開発初期のスクリーニングを迅速化するため、溶解度等薬物の物性に基づいて、水と有機共溶媒の2成分混合系を用いた溶解度改善効果について詳細な検討を行っている。

第1章では、類似構造を有する安息香酸とその誘導体をモデル薬物として用い、理論的な検討を行っている。すなわち、溶解度を結晶性(理想溶解度)および溶解の非理想性(活量係数)という2つの独立した因子に分離し、有機共溶媒添加による可溶化検討を行って、溶解度の改善を活量係数の変化に置き換えて示した。有機共溶媒の種類による比較の結果、溶解度改善効果をより高めるためには、溶質と溶媒の極性の差が小さいときに十分な溶解度促進効果が得られることを明らかにした。

第2章では、水-有機共溶媒混合系において有機共溶媒の混合比率を変えた場合の難水溶性化合物の溶解度変化を予測する方法について検討している。従来汎用されているLog-linearモデルからの乖離を説明するため、有機共溶媒分子と水分子間の非理想混合を組み込んだ新たなモデル式を構築し、より実測値に近い予測値を得ることに成功している。

第3章では、構造類似性が全くない7つの難水溶性化合物をモデル薬物とし、有機共溶媒による溶解度の促進効果を調べた結果、類似性が全くないにも関わらず、有機共溶媒添加による溶解度改善効果と薬物の水への溶解の活量係数には相関があることを見いだした。すなわち、一般に活量係数の大きい薬物ほど、混合溶媒に溶解した際にも非理想性が大きく、十分な溶解度改善効果が得られにくく、また、有機共溶媒が極性の高いアルコール群の場合と、極性の低いその他の有機溶媒群の場合では、薬物の溶解度改善効果における規則性に違いがあることを明らかにした。

以上、本研究で得られた知見は、溶解度改善の有用な予測手法の開発につながる事が期待できる。

よって本論文は博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成12年10月20日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日：平成 年 月 日以降