



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (ナノメディシン科学)
報告番号	甲第1579号
学位記番号	第321号
氏名	吉村 元靖
授与年月日	平成 29年 3月 23日
学位論文の題名	経口吸収改善を目的とした Cilostazol Cocrystal の調製及びその溶解特性の評価と制御
論文審査担当者	主査： 湯浅 博昭 副査： 尾関 哲也, 松永 民秀, 出羽 毅久 (名古屋工業大学)

氏名	よしむら もとやす 吉村 元靖
学位の種類	博士（ナノメディシン科学）
学位の番号	薬博第 321 号
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 23 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	経口吸収改善を目的とした Cilostazol Cocrystal の調製及びその溶解特性の制御
論文審査委員	(主査) 教授 湯浅 博昭 (副査) 教授 尾関 哲也 ・ 教授 松永 民秀 ・ 教授 出羽 毅久 (名古屋工業大 学)

#### 論文内容の要旨

本研究では、近年増加している難溶性化合物である Cilostazol (以下 CLZ) の Cocrystal 化による経口吸収性の改善を目的とし、1. スクリーニング検討より精製が確認されたヒドロキシ安息香酸誘導体との Cocrystal の調製と、Coformer の異なる各 Cocrystal の物理化学的性質及び溶解特性の評価、2. in vitro 溶出特性と in vivo 経口吸収性との関係性の検証および過飽和持続に適した Cocrystal 特性の把握とその制御を行った。その結果、いずれの Cocrystal も化学量論比で 1:1 の Cocrystal であり、CLZ 結晶に比べて高い溶解度を示すことが確認された。Kinetic dissolution を実施したところ、Cocrystal 化に伴う過飽和持続は溶解度と逆に相関する傾向があり、Cocrystal の中では溶解度上昇が比較的マイルドであった CLZ-4HBA cocrystal にて過飽和が最も持続することが確認された。更には、過飽和持続性は溶解速度とも逆の相関性があり、著しく速い溶解速度は再結晶化を促進することが確認された。一方で、結晶表面媒介転移を起こすことが示唆される Cocrystal では、微粉砕化による初期暴露の確保が溶出の上昇に効果的である可能性が示された。in vivo 吸収試験をイヌで実施したところ、Kinetic dissolution の過飽和持続性とほぼ相関する傾向が確認され、Cocrystal 化が CLZ の経口吸収性を大きく改善する一方で、過剰に高い溶解度を示す Cocrystal は逆に吸収改善効果を鈍らせる可能性があることが示された。

#### 論文審査の結果の要旨

難溶性化合物である Cilostazol (以下 CLZ) の Cocrystal 化による経口吸収性の改善を達成し、過飽和の維持が吸収性に重要であることを示した。本研究の知見は、医薬品開発における原薬形態の選定に多様性をもたらすと共に、製剤化検討においても極めて重要であり、また、上記論文題目の博士学位論文の精査、論文発表会における口頭発表ならびに論文内容・関連事項についての質疑応答の結果、最終試験に合格した。よって博士（ナノメディシン科学）の学位を授与するに相応しいと判断した。