

博士学位論文審査要旨

2020年7月17日

論文題目: Molecular aspect of interfacial phenomena affecting particle characteristics of drug substances

(医薬品原薬の粒子物性に影響する界面の微視的挙動に関する研究)

学位申請者: 北山 明

審査委員:

主査: 理工学研究科 教授 白川 善幸

副査: 理工学研究科 教授 松本 道明

副査: 愛知学院大学大学院 薬学研究科 教授 山本 浩充

要 旨:

低分子医薬品の製造プロセスに存在する気、液、固の組み合わせによる界面現象は、プロセスの稼働性のみならず、最終品である低分子医薬品の品質に著しい影響を与える。しかし一般的に液体および固体で構成される液-液、液-固、固-固界面現象のマイクロな観測は困難である。そこで本研究は、界面現象を分子レベルで理解するために、実験・計算科学に加え、データ科学も含めたアプローチにより、原薬晶析工程での結晶核生成機構、固-固界面の事例としての共アモルファス化および固-液界面を有する多孔質粒子からの原薬徐放メカニズムを検討した。

はじめに、わずかに交じり合う 2 液の接触に伴う溶質イオンと溶媒分子の拡散挙動に着目し、モデル物質として NaCl 溶液/および KCl 溶液/1-ブタノール界面での各溶質結晶の核生成挙動について非平衡 MD シミュレーションにより検討した。その結果、NaCl と KCl 溶液間の異なる脱水挙動が確認され、結晶核前駆体形成において溶質分子と溶媒分子の相互作用が重要であることが分かった。また、モデル溶媒の種類を変更してシミュレーションを行った結果、界面領域での各有機溶媒分子の配向運動が、溶液側のクラスター形成を促進することが分かった。さらに医薬品の有効成分を想定し、溶質分子にグリシン、溶媒に水およびエタノールを選択し、シミュレーションしたところ、相互拡散による過飽和度上昇によりクラスターが凝集し始め、構造化クラスターと非構造化クラスターそれぞれが異なる結晶形へと変化することが示唆された。多孔質中空粒子にビタミン C および E 誘導体を導入し、固-液界面での放出速度を評価したところ、有効成分の拡散メカニズムは、細孔サイズと有効成分の分子サイズに依存することを見出した。また、固-固界面現象の事例としてシスチンによるインドメタシンの共アモルファス化について実験・解析したところ、粉碎によるアモルファス化が 2 段階を経て進行することが分かった。

以上のように、分子レベルでの界面現象を明らかにした本研究は、低分子医薬品原薬の製法設計、品質の管理手法の構築につながり、今後の医薬品開発プロセスの頑健化に寄与すると考えられる。よって、本論文は、博士(工学)(同志社大学)の学位論文として十分な価値を有するものと認められる。

総合試験結果の要旨

2020年7月17日

論文題目：Molecular aspect of interfacial phenomena affecting particle characteristics of drug substances

(医薬品原薬の粒子物性に影響する界面の微視的挙動に関する研究)

学位申請者：北山 明

審査委員：

主査：理工学研究科 教授 白川 善幸

副査：理工学研究科 教授 松本 道明

副査：愛知学院大学大学院 薬学研究科 教授 山本 浩充

要 旨：

本論文提出者は、2009年3月に本学工学研究科博士課程（前期課程）を修了し、2016年より理工学研究科博士課程（後期課程）に在籍している。本論文の主たる内容は、*Journal of Chemical Engineering of Japan*, vol.42, No.5. pp.346-350, 2009, *The Journal of Chemical Physics*, vol. 131, No.17, 174707, pp.1-7, 2009, *Journal of Molecular Liquids*, vol.197, pp.243-250, 2014, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, vol. 62, pp.436-445, 2018, *Advanced Powder Technology*, vol.30, No.12, pp.2989-2996, 2019 に掲載され、また *CrystEngComm*, doi.org/10.1039/D0CE00542H, 2020 にも掲載決定しており、十分な評価を受けている。2020年7月17日午後1時10分より約1時間50分にわたり、提出論文に関する学術講演会（博士論文公聴会）が開かれ、種々の質疑討論が行われたが、提出者の説明により十分な理解が得られた。さらに講演会終了後、審査委員により学位論文に関連した諸問題につき口頭試問を実施した結果、十分な学力を確認できた。提出者は、英語による論文発表ならびに国際会議での発表、語学試験にも合格しており、十分な語学能力を有すると認められる。よって、総合試験の結果は合格であると認める。

博士學位論文要旨

論文題目：Molecular aspect of interfacial phenomena affecting particle characteristics of drug substances

(医薬品原薬の粒子物性に影響する界面の微視的挙動に関する研究)

氏名：北山 明

要旨：

医薬品は人類が健康かつ文化的な生活をする上で不可欠な医療の一旦を担う工業製品である。高品質な医薬品を定常的に供給するため、製薬企業では最適で安定的な製造プロセスを構築することが求められている。医薬品規制調和国際会議ガイドライン Q8, 9, 10 が合意されて 10 年以上が経過した。科学及びリスクに基づいた知識やデータを活用し、設計目標に対して体系的に原料特性、製造工程、工程パラメータが品質に与える変動を理解し、製法の頑健性を明示する手法は製品開発時の世界標準となっている。

低分子医薬品の製造プロセスは原薬と製剤の 2 つに大別される。原薬と呼ばれる有効成分を得る工程では、単位操作として一般的に混合、反応、分離（晶析）、粉碎などを経て原薬粉体（多くは性状として結晶）が得られ、その後の製剤化工程を経て最終製剤として製品化される。それぞれのプロセスに存在する気、液、固の組み合わせによる界面現象は、プロセスの稼働性のみならず、得られる粒子物性、最終品である低分子医薬品の品質に著しい影響を与える。そのため特に原薬の粒子物性に影響を与える晶析および粉碎工程において、目的の特性を付与し、製剤製造適性及び品質を設計するためには界面現象の理解が非常に重要である。しかし一般的に観察が容易で多くの研究や知見がある気-固および気-液界面（表面）での現象に対し、液体および固体で構成される液-液、液-固、固-固界面現象の理解は困難である。

原薬の晶析および粉碎工程における課題として、貧溶媒を用いた晶析工程での粒子径分布の不均一化や粉碎工程における意図しないアモルファス化などが存在し、前者は液-液界面での分子相互拡散に伴う脱水と速度の不均一性や生じた微細結晶による粒子表面状態の変化に起因し、また後者は結晶と設備の金属面との摩擦による温度上昇や衝突エネルギーの局所的な集中により固-固界面での高エネルギー状態が発生するためであると考えられている。特に異種、異相界面では、接触面における分子間相互作用のバランスが内部と異なり、その違いや短時間の変化が現象を支配するため十分な理解が必要であるが、界面で起こる時々刻々と変化する分子レベルの現象について時間・空間分解能の問題から実験的な観察が難しく、まだ多くの不明な点が残されている。そのため新規化学物質として原薬が合成され、世に現れる度に製造時のトラブルが生じ、早期解決や製法改善などが進みにくい現状にある。

この現状を解決するには界面現象を分子レベルで理解する必要があり、実験・理論・数値シミュレーション（計算科学）に加え、第 4 の科学と呼ばれるデータ科学（統計解析）も含めたアプローチが有効となる。そこで、本論文では原薬晶析工程での液-液相互拡散を伴う系での結晶核生成機構について数値シミュレーションによる現象の解明を行った。また固-固界面の事例として粉碎工程での共粉碎物との共アモルファス化および固-液界面の事例として界面反応場を利用した酸化チタン粒子への親水性および親油性原薬の封入・放出についてそれぞれの現象のメカニズムを検討した。

本論文の構成として、第 1 章の序論に始まり、第 2, 第 3 および第 4 章では分子動力学 (MD) シミュレーションにより、2 液の接触に伴う分子拡散を駆動力に結晶核が生成する系について、液-液界面での分子挙動並びに液中での結晶核生成機構の解明を行った。続いて、第 5 章では微小液-液界面を反応場として調製したチタニア中空粒子に親水性および親油性ビタミンを浸漬法により同時封入

して作製した複合粒子について、ビタミンの封入・放出の律速となる細孔内拡散現象について検討を行った。更に、第6章では離散要素法 (DEM) および統計解析を用いて、ボールミルによる原薬結晶の物理的変化と共粉砕物との共アモルファス化を検討した。最後に、第7章にて本論文を総括する。

溶液中での均一核生成は、気相の場合と異なり溶媒との複雑な相互作用が支配的なため、近年、古典核生成理論では説明できない核生成現象に対して非古典核生成理論が積極的に議論されている。原薬は冷却や貧溶媒添加など複数の手法の組み合わせた晶析工程より得られるが、特に貧溶媒を利用する場合、実際に得られる結晶特性は、液-液界面での溶質イオンと溶媒分子の濃度勾配と相互作用を駆動力とするそれらの拡散現象で生じる核生成、結晶成長から影響を受け、最終結晶形態は大きく変化する。そこで第2章では、まずわずかに交じり合う2液の接触に伴う溶質イオンと溶媒分子の拡散挙動に着目し、モデル物質としてNaCl溶液/およびKCl溶液/1-ブタノールによる界面でのNaClおよびKCl結晶核生成挙動について非平衡分子動力学シミュレーションにより検討した。結果として、いずれの系においても実験と整合する水相から有機相への溶媒分子拡散と水相内の水分子減少に伴う水和した溶質イオンの脱水が確認された。脱水によりクラスターと呼ばれる溶質イオン集合体が溶液/1-ブタノール界面付近に形成された。クラスター数を比較すると、KCl溶液/1-ブタノール界面で生成されるクラスターのサイズと数は、NaCl溶液のものよりも増加していた。NaClとKCl溶液間の異なる脱水挙動は各溶質イオンの水和構造の違いに起因することが示唆され、非古典核生成理論において重要な結晶核前駆体において溶質分子と溶媒分子の相互作用が重要であることが分かった。

第3章では、第2章との対比としてモデル溶媒の種類を変更して非平衡MDシミュレーションにより同様に液-液界面での分子拡散挙動および結晶化メカニズムを検討した。溶媒間の違いをより詳細に評価するためKCl水溶液と有機溶媒 (1-ブタノール, 2-ブタノール, 2-メチル-1-プロパノール, 2-ブタノン) をモデル物質として選択した。第2章の結果と同様、水分子が溶液から有機相に拡散することにより脱水され、溶液/有機溶媒界面付近により多くの溶質イオンのクラスターが形成された。また時間発展とともに界面領域で有機溶媒分子の水相側への配向運動を示した。特に2-ブタノン分子が水相側に明確に配向し、この局所的な配向により界面での溶質イオンの相互拡散に影響を与え、静電相互作用による影響を受けやすい溶質イオンの拡散が抑制されたことで溶液側のクラスター形成を促進することが分かった。

第4章では単純な系から医薬品有効成分を想定し、溶質分子にグリシン、溶媒に水およびエタノールを選択し、貧溶媒晶析における結晶核生成挙動について第2, 3章と同様に非平衡MDシミュレーションを用いて検討した。水とエタノールは互いに任意の割合で混ざり合うため2液は接触後すぐに相互拡散した。相互拡散により系内の溶解度が低下 (過飽和度が上昇) したことでクラスターとして凝集し始め、クラスター数とサイズは、時間の経過に伴いながら形成と崩壊に伴って徐々に増加した。クラスター構造は、エタノール分率が変数となる局所的な過飽和度に依存し、高過飽和度領域ではより構造化したクラスターを形成した。構造化の程度はクラスターの大きさには寄らず、構造化を伴わないクラスター (液液相分離) と前述の構造化したクラスターのそれぞれが異なる結晶形へと変化する可能性が示唆された。これらの発見は核形成の前駆体の振る舞いと非古典核生成理論と液-液相分離におけるメカニズムを支持していることが分かった。

第5章では応用的研究として微小液-液界面にてゾルーゲル反応を進行させ調製した中空酸化チタン粒子にビタミンC (VC) およびE (VE) 誘導体を固-液界面での拡散を利用して封入し、その放出速度プロファイルを評価し、拡散速度について理論的および実験的に検討した。この方法で調製したTiO₂粒子は球状の多孔質構造を示し、またTiO₂中空粒子にVCおよびVE誘導体を同時に封入することに成功し、TiO₂中空粒子からのこれら2つの成分が数時間以上にわたって徐放されることを確認した。さらに同時封入と各単一封入においてそれぞれの有効拡散係数を比較すると、その値は常に同時封入の方が大きいことが分かった。また両単一封入の有効拡散係数を比較するとVC誘導体の方が大きく、これは各ビタミンの親水性と疎水性の違いによるものと思われる。VCおよびVE誘導体のクヌーセン拡散係数は分子拡散係数よりも大きかったことから有効成分の拡散メカニズムは、

TiO₂の細孔サイズと有効成分の分子サイズに依存することが示唆された。

第6章では固-固界面現象の応用的事例としてシスチン (Cys2) による医薬品有効成分であるインドメタシン (IMC) の共アモルファス化について離散要素法 (DEM) シミュレーションと統計解析手法の一つである主成分分析 (PCA) によって検討した。X線粉末回折 (XRPD) 分析により Cys2 との共粉砕により結晶 IMC のアモルファス状態への変化が加速されることが示唆された。また ESR の結果から Cys2 からのラジカルが IMC のアモルファス化進行に関連していることが明らかになった。さらに XRPD スペクトルを PCA で分析した結果、ボールミル粉砕によるアモルファス化が2段階のステップを経て進行すること、またその変化は DEM シミュレーションで得られた総摩擦エネルギーに依存することが分かった。

以上のように、本論文では通常の直接観察が困難であり原理的な理解が及びにくい界面現象に対してモデル物質及び系を選択し、理論、実験、数値シミュレーションと統計解析を組み合わせたアプローチによりメカニズムの解明を行った。本研究を通して得られた分子レベルでの界面現象の基礎的な理解は低分子医薬品原薬の製法設計、品質の管理手法の構築につながる科学的知見であり、今後の医薬品製品開発プロセスの頑健化に寄与すると考えられる。