

( 続紙 1 )

京都大学	博士 ( 薬 学 )	氏名	藤 田 恵 美
論文題目	Stabilization of a Formaldehyde-Sensitive Drug Substance by Meglumine and a Compression-Sensitive Drug Substance by a Wet-Granule Tableting Method (ホルムアルデヒドにより分解する薬物のメグルミンによる安定化及び加圧により分解する薬物の湿製錠法による安定化)		
(論文内容の要旨)			
<p>医薬品に十分な品質及び安全性を保証することは重要であり、そのために化学的安定性に優れた製剤を設計することは医薬品開発において不可欠な課題である。本研究では、ホルムアルデヒド及び加圧により分解する薬物の錠剤中での安定化の方法を調査し、薬物の分解を顕著に抑えた安定な錠剤を得ることが可能となった。</p>			
第一章 ホルムアルデヒドにより分解する薬物のメグルミンによる安定化			
第一節 ホルムアルデヒドの製剤添加物からの生成とメグルミンによる吸収			
<p>製剤中における薬物分解の原因の一つとして、薬物、製剤添加物及び包装材料などに含まれる様々な不純物が挙げられる。その一例であるホルムアルデヒドは大気中不純物としてよく知られているが、乳糖、マンニトール等の一般に汎用されている製剤添加物からも生成することを明らかにした。そこで、種々のアミンのホルムアルデヒドを減少させる効果について溶液系を用いて検討を行った結果、メグルミンがホルムアルデヒド量を減少させるのに効果的であった。その際に生成するホルムアルデヒドとメグルミンとの反応生成物は、1,3-オキサジナン骨格を有する、メグルミンに炭素が1個付加した化合物であった。その反応生成物は、メグルミンの二級アミノ基がホルムアルデヒドと反応し、環化により生成したものと推察された。</p>			
第二節 薬物のメグルミンによる安定化			
<p>糖尿病治療を目的として新規に合成されたAJ-9677は0.1 mgという低用量での有効性が期待された。一般に、低含量製剤においては薬物の製剤添加物による希釈率が高くなるため薬物分解が起こりやすい傾向がある。本薬物は錠剤化により分解し、主分解物は薬物に炭素が1個付加したものであった。溶液系においてホルムアルデヒド添加量と主分解物生成量との間に正の相関が認められ、主分解物におけるホルムアルデヒド由来炭素の位置が特定された。これから、主分解物はホルムアルデヒドとの反応生成物であることが明らかにされた。メグルミンによる安定化効果を溶液系で検討した結果、メグルミンの添加によりホルムアルデヒド量が減少し、薬物分解が抑制された。メグルミンは経口剤及び注射剤のいずれにおいてもグローバルに使用が認められた製剤添加物であり、錠剤においても十分な安定化効果を示した。</p>			
第二章 加圧により分解する薬物の湿製錠法による安定化			
第一節 薬物の安定性に及ぼす加圧及び粉碎の影響			
<p>錠剤は通常100 MPa以上の高い圧縮圧で成型することにより製造される。ベンゾジア</p>			

ゼピン受容体作用薬として新規に合成されたSX-3228は、加圧により化学的安定性が著しく低下した。この原因について粉末X線回折測定、熱分析などを用いて検討した結果、本薬物は加圧及び粉碎の程度に応じ結晶化度が低下し、それに伴い加温及び加温加湿下に保存後の分解物量が増加することが明らかとなった。この結果から、本薬物は通常の圧縮成型法により錠剤化することが困難であり、加圧や粉碎等の機械的処理を伴わない方法で錠剤化する必要があると考えられた。

## 第二節 薬物の湿製錠法による安定化

加圧により分解するSX-3228に関し、錠剤成分と適量の水を練合した湿潤顆粒を圧縮成型した後に乾燥する錠剤化方法を試みた。この湿製錠法では湿潤顆粒中の水分量を最適化することにより、20 MPaの極めて低い圧縮圧で十分な強度を有する錠剤が得られた。本薬物は湿製錠中で通常の圧縮成型錠中と比較して非常に安定であり、特に加温加湿下での分解量は10分の1程度に抑えられた。更に、湿製錠中の薬物は100 MPaの高い圧縮圧がかけられた場合でも非圧縮品と同程度の良好な安定性を示し、圧力の影響がほとんどないことが判明した。この安定化の要因を検討した結果、湿潤顆粒の圧縮時には錠剤中における固形成分の空隙のほとんどが水で占められており、薬物結晶にかかる圧力が等方的に近い状態になっていた。したがって、湿製錠法においては、通常の圧縮成型法と異なり静水圧圧縮に近い状態になっていることから薬物の結晶化度の低下が抑えられ、高圧がかけられた場合でも安定な錠剤が得られたと推察された。

以上、本研究により、ホルムアルデヒドにより分解する薬物がメグルミンの添加により安定化されることが示された。また、加圧や粉碎等の機械的処理により分解する薬物の湿製錠法による安定化が可能となった。これらの方法は製剤中の薬物の化学的安定性の顕著な改善を可能とし、他の多くの薬物においても有用性が期待できる。

(論文審査の結果の要旨)

医薬品に十分な品質及び安全性を保証することは重要であり、そのために化学的安定性に優れた製剤を設計することは医薬品開発において不可欠な課題である。本研究では、ホルムアルデヒド及び加圧により分解する薬物の錠剤中での安定化の方法以下の点で調査した。第1章ではホルムアルデヒドにより分解する薬物のメグルミンによる安定化について、第2章では加圧により分解する薬物の湿製錠法による安定化について研究した。

第1章 ホルムアルデヒドにより分解する薬物のメグルミンによる安定化

第1節 ホルムアルデヒドの製剤添加物からの生成とメグルミンによる吸収  
製剤中における薬物分解の原因の一つとして、薬物、製剤添加物及び包装材料などに含まれる様々な不純物が挙げられる。その一例であるホルムアルデヒドは大気中不純物としてよく知られているが、乳糖、マンニトール等の一般に汎用されている製剤添加物からも生成することを明らかにした。そこで、種々のアミンのホルムアルデヒドを減少させる効果について溶液系を用いて検討を行った結果、メグルミンがホルムアルデヒド量を減少させるのに効果的であった。その際に生成するホルムアルデヒドとメグルミンとの反応生成物は、1,3-オキサジナン骨格を有する、メグルミンに炭素が1個付加した化合物であった。その反応生成物は、メグルミンの二級アミノ基がホルムアルデヒドと反応し、環化により生成したものと推察された。

第2節 薬物のメグルミンによる安定化

糖尿病治療を目的として新規に合成されたAJ-9677は0.1 mgという低用量での有効性が期待された。一般に、低含量製剤においては薬物の製剤添加物による希釈率が高くなるため薬物分解が起こりやすい傾向がある。本薬物は錠剤化により分解し、主分解物は薬物に炭素が1個付加したものであった。溶液系においてホルムアルデヒド添加量と主分解物生成量との間に正の相関が認められ、主分解物におけるホルムアルデヒド由来炭素の位置が特定された。これから、主分解物はホルムアルデヒドとの反応生成物であることが明らかにされた。メグルミンによる安定化効果を溶液系で検討した結果、メグルミンの添加によりホルムアルデヒド量が減少し、薬物分解が抑制された。メグルミンは経口剤及び注射剤のいずれにおいてもグローバルに使用が認められた製剤添加物であり、錠剤においても十分な安定化効果を示した。

第2章 加圧により分解する薬物の湿製錠法による安定化

第1節 薬物の安定性に及ぼす加圧及び粉碎の影響

錠剤は通常100 MPa以上の高い圧縮圧で成型することにより製造される。ベンゾジアゼピン受容体作用薬として新規に合成されたSX-3228は、加圧により化学的安定性が著しく低下した。この原因について粉末X線回折測定、熱分析などを

用いて検討した結果、本薬物は加圧及び粉碎の程度に応じ結晶化度が低下し、それに伴い加温及び加温加湿下に保存後の分解物量が増加することが明らかとなった。この結果から、本薬物は通常の圧縮成型法により錠剤化することが困難であり、加圧や粉碎等の機械的処理を伴わない方法で錠剤化する必要があると考えられた。

## 第2節 薬物の湿製錠法による安定化

加圧により分解するSX-3228に関し、錠剤成分と適量の水を練合した湿潤顆粒を圧縮成型した後に乾燥する錠剤化方法を試みた。この湿製錠法では湿潤顆粒中の水分量を最適化することにより、20 MPaの極めて低い圧縮圧で十分な強度を有する錠剤が得られた。本薬物は湿製錠中で通常の圧縮成型錠中と比較して非常に安定であり、特に加温加湿下での分解量は10分の1程度に抑えられた。更に、湿製錠中の薬物は100 MPaの高い圧縮圧がかけられた場合でも非圧縮品と同程度の良好な安定性を示し、圧力の影響がほとんどないことが判明した。この安定化の要因を検討した結果、湿潤顆粒の圧縮時には錠剤中における固形成分の空隙のほとんどが水で占められており、薬物結晶にかかる圧力が等方的に近い状態になっていた。したがって、湿製錠法においては、通常の圧縮成型法と異なり静水圧圧縮に近い状態になっていることから薬物の結晶化度の低下が抑えられ、高圧がかけられた場合でも安定な錠剤が得られたと推察された。

以上、本研究により、ホルムアルデヒドにより分解する薬物がメグルミンの添加により安定化されることが示された。また、加圧や粉碎等の機械的処理により分解する薬物の湿製錠法による安定化が可能となった。これらの方法は製剤中の薬物の化学的安定性の顕著な改善を可能とし、他の多くの薬物においても有用性が期待できる。

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22年2月18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。

Webでの即日公開を希望しない場合は、以下に公開可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日：                      年                      月                      日以降