

(続紙 1)

京都大学	博士 (薬 学)	氏名	寺 北 晃
論文題目	Effects of Additives on Physical and Chemical Stability of Drug in Solid State Formulation (固体製剤中の薬物の物理的及び化学的安定性に及ぼす共存化合物の影響に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>医薬品製剤中において、薬物分子は溶媒や添加剤など種々の他の化合物と共存する。これら共存化合物は、しばしば、薬物の安定性、溶解度などの物理的・化学的性質やバイオアベイラビリティに大きな影響を及ぼすことがあり、その薬物の物性への影響を理解し制御することが医薬品製剤の設計において重要である。本研究では、固体状態の薬物の物理的及び化学的安定性に及ぼす共存化合物の影響を、原薬の塩種及び多形の選定ならびに製剤設計に関わる以下の点で検討した。第1章では、凍結乾燥製剤に添加された糖による水に対する薬物安定化について、第2章では安息香酸カルシウムの水和及び脱水による転移挙動について、第3章では、トリプタミンと安息香酸の分子複合体における分子間相互作用について調査した。</p>			
第1章 添加剤にイノシトール及びマンニトールを用いた凍結乾燥製剤の安定性に及ぼす水の影響			
<p>水分の増加により化学的安定性が低下する薬物 (TAK-457) にイノシトールあるいはマンニトールを加え、凍結乾燥して調製したモデル製剤 (イノシトール製剤 : IF、マンニトール製剤 : MF) について安定性試験を実施した結果、低水分量 (2%) のサンプルではIFがMFより優位な安定性を示したが、高水分量 (8%) のサンプルではMFがIFと同等又はわずかに優位な安定性を示した。吸湿性及び多形転移の実験結果から、低水分状態ではIF中に存在する無晶形イノシトールがMF中のForm-IIIマンニトールより水との親和性が高いため、IFにおいて薬物の加水分解が抑制されたが、吸湿過程においてIF中のイノシトールが結晶化したため、水との親和性が減少するとともに、無晶形イノシトールによって保持されていた吸着水が放出され、IFの安定性が低下したと考えられた。この考察は、NMRで評価した水の運動性に関する実験において、イノシトールが無晶形として存在する場合、IF中の水の運動性はMF中よりも低いが、イノシトールの結晶化に伴う運動性の高い水の出現が確認されたことから支持された。以上、水と親和性の高い添加剤による薬物の安定化の機構を明らかにするとともに、本研究におけるNMRを用いた水の運動性評価の有用性が示された。</p>			
第2章 安息香酸カルシウムの水和物及び温度転移型中間相の構造及び物理的安定性			
<p>安息香酸カルシウムの安定形結晶である三水和物の結晶は、2種の平面構造が水分子により結び付けられた構造をしており、これを加熱乾燥すると温度転移型中間相 (thermotropic mesophase) に転移し、更に加熱すると無晶形に転移した。また、中間相は凍結乾燥によっても得られることが確認された。</p>			
<p>加熱乾燥中間相 (dehydrated mesophase : DM) 及び凍結乾燥中間相 (lyophilized mesophase : LM) は、粉末X線回折像からいずれも2次元の分子配列を有することが</p>			

確認されたが、LMの方が分子の秩序性が高いことが示された。これら中間相の加湿による転移現象を調べた結果、DMは一水和物へ転移した後、三水和物に段階的に転移したが、LMは一水和物に転移することなく三水和物に直接転移した。無晶形及び粉碎したLMが、吸湿によりDMと同様に一水和物に転移したこと、三水和物を粉碎してから加熱乾燥すると部分的に一水和物への転移が認められたことから、これら水とおよび脱水における転移挙動の違いは、分子秩序性の差によると考えられた。また、DMが6%の吸湿により完全に一水和物に転移したのに対し、分子秩序性がより高いLMは7%まで転移せず構造を維持したことから、LMの水分に対する物理的安定性はDMより高いことが明らかとなった。

第3章 固体二次元NMRを用いたトリプタミンと安息香酸の分子複合体における分子間相互作用に関する研究

トリプタミンと安息香酸を1:1の比でメタノールに溶解させた後、再結晶することによって分子複合体の結晶性粉末を得た。一次元CP/MASを測定した結果、複合体では物理的混合物とは明らかに識別可能なスペクトルが観察された。また、メチレン炭素についてはダブルットの分裂が認められ、結晶中に非等価な炭素として存在することが示された。安息香酸のカルボキシル基炭素を ^{13}C でエンリッチして得た複合体について、二次元 ^1H - ^{13}C HETCORを測定した結果、安息香酸が脱プロトン化していること、トリプタミンのアミノ末端に隣接するメチレン基水素とカルボキシル基炭素の間（19-C/H(2-C))で強い相関ピークが得られたことから、トリプタミンのアミノ末端 (NH_3^+) と安息香酸のカルボキシル基 (COO^-) 間に静電的相互作用が存在することが示された。以上の結果から、分子複合体における分子間相互作用を評価する方法として、一次元及び二次元の固体NMRスペクトル法の有用性が示された。

以上、医薬品製剤の化学的及び物理的安定性に対する糖、カルシウム及び水の影響並びに医薬品の物性の改良に利用される分子複合体の形成における分子間相互作用の評価に対する固体NMR法の有用性について研究した。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

医薬品製剤では、薬物分子は他の化合物と共存する。共存化合物は薬物の物理的・化学的性質やバイオアベイラビリティに大きな影響を及ぼすことがあり、その影響を理解し制御することが製剤設計において重要である。本研究では、固体状態の薬物の物理的及び化学的安定性に及ぼす共存化合物の影響を以下の3点で研究した。

第1章の「添加剤にイノシトール及びマンニトールを用いた凍結乾燥製剤の安定性に及ぼす水の影響」では、水に不安定な薬物 (TAK-457) の凍結乾燥製剤、イノシトール製剤 (IF) とマンニトール製剤 (MF) では、低水分量ではIFがMFより優位な安定性を、高水分量ではMFがIFと同等又はわずかに優位な安定性を示した。これは、IF中の無晶形イノシトールが水と高親和性で薬物の加水分解を抑制するが、高水分量では結晶化し吸着水を放出するためと考えた。NMR測定より、水の運動性は無晶形イノシトールでは低いが、結晶化に伴い運動性の高い水が出現することからも、この考察が支持された。

第2章の「安息香酸カルシウムの水和物及び温度転移型中間相の構造及び物理的安定性」では、安息香酸カルシウムの加熱乾燥中間相 (DM) 及び凍結乾燥中間相 (LM) は、共に2次元分子配列を有するが、LMは配列秩序性がより高いことが示された。これら中間相の加湿転移では、DMは一水和物へ転移した後、三水和物に転移したが、LMは三水和物に直接転移した。この転移挙動の違いは、分子秩序性の差によると考えられ、また、LMが水分に対する物理的安定性はDMより高いことも明らかにされた。

第3章の「固体二次元NMRを用いたトリプタミンと安息香酸の分子複合体における分子間相互作用に関する研究」では、トリプタミンと安息香酸分子複合体粉末の一次元 CP/MAS、および二次元 ^1H - ^{13}C HETCORの測定より、トリプタミンのアミノ末端 (NH_3^+) と安息香酸のカルボキシル基 (COO^-) 間に静電的相互作用が存在することが明らかにされた。

以上、医薬品製剤の化学的及び物理的安定性に対する糖、カルシウム及び水の影響ならびに分子複合体の形成における分子間相互作用の評価に対する固体NMR法の有用性について研究がなされた。

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21年11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。

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