



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1536号
学位記番号	第312号
氏名	大塚 正史
授与年月日	平成 28年 3月 23日
学位論文の題名	エホニジピン塩酸エタノール付加物の物性並びにその溶解性改善に関する研究
論文審査担当者	主査： 松永 民秀 副査： 尾関 哲也, 山中 淳平, 田中 俊樹 (名古屋工業大学)

氏名	おおつか まさふみ 大塚 正史
学位の種類	博士（ナノメディシン科学）
学位の番号	薬博第 312 号
学位授与の日付	平成 28 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	エホニジピン塩酸塩エタノール付加物の物性並びにその溶解性改善に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 松永 民秀 (副査) 教授 尾関 哲也・教授 山中 淳平・教授 田中 俊樹(名古屋工業大学)

論文内容の要旨

医薬品の原薬形態として稀有な事例である溶媒和物の物理化学的性質を解明した。すなわち、和物が有機溶媒であるエホニジピン塩酸塩エタノール付加物（以下 NZ-105）は、結晶構造解析により、ホスホン酸基とジフェニル基が塩酸及びエタノールを取り込める空間を生み出し、安定な和物を形成していた。更に、エタノールは、NZ-105 の結晶構造中で、水素結合し、あたかもフタのように振舞い、Cl⁻ イオンの揮発・脱離を防いでいた。その結果、Cl⁻ イオンの脱離による分解反応を抑制し、塩酸塩としての結晶構造の維持と、熱安定性の向上に大きく寄与していた。

溶解性改善の検討は、新たにマイクロウェーブを用い 3 成分系の固体分散体の調製法を確立した。すなわち、BCS Class 2 の NZ-105 に高分子及び尿素（融点降下作用）を加えることにより、非晶質化を促進させ、2 成分系と比較して良好な結果を得た。またこの固体分散体の溶解性及び吸収性試験を行い、原薬と比較して 8-9 倍も吸収性を改善した。

固体分散体のキャラクタリゼーションは、尿素が可塑性による濡れ性の向上や分解物の抑制（塩化物イオントラップ）の役割を持っていることを突き止めた。また、¹H-NMR を用いて、高分子（HPMC-AS）及び尿素は、NZ-105 の構造中の 3 級アミン、すなわち、塩酸塩を形成している炭素原子付近と密接に相互作用していると推察した。

以上、上記知見は、医薬品の原薬形態選定の幅を広げると共に、高度化する製剤化において有用な情報となる。

論文審査の結果の要旨

実用化例が少ない塩酸塩を伴う溶媒和物であるエホニジピン塩酸塩エタノール付加物（NZ-105）について、熱挙動を中心としたキャラクタリゼーションおよび結晶構造の検討、マイクロウェーブを用いた固体分散体の調製、固体分散体の生成・溶解性の改善機構の検討を行い、NZ-105 結晶構造中で、エタノール分子は結晶構造中で水素結合を形成し、塩化物イオンの揮発・脱離を防ぐ蓋の役割を果たすことを示した。マイクロウェーブ法により容易に固体分散体が形成できることを示し、尿素が可塑効果を有し、塩化物イオンをトラップすることで分解物生成を抑制することを示した。ビーグル犬を用いた吸収実験においても吸収性を大きく改善できた。

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、本研究者は博士（ナノメディシン科学）の学位を得る資格があると認める。