

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	医薬品多成分結晶の物性改善に関する構造科学研究
Title(English)	Structural Investigations of Physicochemical Properties Alterations in Multicomponent Pharmaceutical Crystals
著者(和文)	OKKYD. PUTRA
Author(English)	Okky Dwichandra Putra
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10417号, 授与年月日:2017年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:植草 秀裕,江口 正,小松 隆之,安藤 慎治,沖本 洋一
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10417号, Conferred date:2017/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	Okky Dwichandra Putra		
論文審査 審査員		氏名	職名		氏名	職名
	主査	植草 秀裕	准教授	審査員	沖本 洋一	准教授
	審査員	江口 正	教授			
		小松 隆之	教授			
安藤 慎治		教授				

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「Structural Investigations of Physicochemical Properties Alteration in Multicomponent Pharmaceutical Crystals」と題して五章より成り立っている。

第一章「General Introduction」では、本研究の背景として、医薬品原薬結晶の物理化学的研究と物性改善に関するこれまでの研究について述べ、医薬品原薬結晶の利用上、溶解度、生物学的利用能が高いこと、さらに、製造や保存過程での熱や湿度などの環境条件変化に対し安定であることが求められることを指摘している。このため難水溶性や潮解性を示す、あるいは環境条件により結晶転移を起こすなど、利用上不都合な性質を持つ医薬品原薬結晶について、物性改善の課題があることを述べている。最後に、結晶格子内に多種類の分子を含む、医薬品原薬の多成分結晶を設計・作成することで課題を解決し、結晶構造解析により物理化学的性質を明らかにするという本研究の目的について述べている。

第二章「Drug-Drug Multicomponent Crystals as an Effective Technique to Overcome Weaknesses in Parent Drug」では、糖尿病治療薬、メトフォルミンとグリクラジド結晶の物性改善について議論している。両者は同時に処方されることが多いが、前者は潮解性、後者は難溶性結晶であるという問題点を持つ。そこで、双方の分子を含む drug-drug 型多成分結晶を設計することで、耐湿性があり溶解度が向上した好ましい性質を持つ新規結晶を作成している。単結晶構造解析の結果、結晶中にはメトフォルミン分子が鎖状に配列した親水性のトンネル構造と、グリクラジド分子が配列した疎水性構造が共存し、結晶外形で大きな面積を占める後者の構造が、耐湿性向上に、より少ない面積を占める前者の構造が溶解性向上に関与することを明らかにしている。

第三章「Isostructural Multicomponent Gliclazide Crystals with Improved Solubility」では、難溶性であるグリクラジド結晶の物性改善の構造化学的解明として、同形の多成分結晶を作成し結晶学的に議論している。グリクラジド分子と、coformer 分子である 4-アミノピリジンおよび 3,4-アミノピリジンの組み合わせによる二種類の多成分結晶を作成し、これらは類例の少ない同形結晶であるが、溶解性は前者が優れることを明らかにしている。結晶構造から計算したパッキング指数は、coformer 分子体積が小さい前者の結晶で低く、結晶格子エネルギーが低くなるために、溶解性が向上したことを明らかにしている。

第四章「Understanding Physicochemical Properties Differences Induced by Solid-state Dehydration and Polymorphic Transformation of Ciprofloxacin Hydrochloride」では、水和物型多成分結晶である、シプロフロキサシン塩酸塩水和物結晶の加熱時における転移挙動と溶解性について、結晶学的に議論している。この結晶が 140°C で脱水和し無水和物相 I に、さらに 172°C で無水和物相 II に転移することを見出し、全ての相について単結晶・粉末結晶解析により結晶構造の特徴を議論している。両無水和物相は水和物相より高い溶解性を有しており、その原因をパッキング指数の違いにより説明している。一方、無水和物相 II は淡黄色の着色を示すことについて、ピペラジン部位の窒素原子の立体角に起因することを明らかにし、医薬品原薬外見への影響について説明している。

第五章「General Conclusion」では、本論文を総括し、医薬品原薬結晶の物性改善が多成分結晶の設計・作成により可能となることを明らかにしている。また一連の多成分結晶の溶解性、耐湿性、着色などの物理化学的性質の違いを合理的に説明するためには、結晶構造解析による詳細な構造化学的議論が重要であるとしている。この成果は理学上貢献するところが大きい。よって博士（理学）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。