

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Elucidation of the dehydration mechanism of drug crystals using crystal structure and kinetic analysis
著者(和文)	溝口亮
Author(English)	Ryo Mizoguchi
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11012号, 授与年月日:2018年12月31日, 学位の種別:課程博士, 審査員:植草 秀裕,江口 正,小松 隆之,豊田 真司,腰原 伸也
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11012号, Conferred date:2018/12/31, 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

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	溝口 亮	
		氏名	職名		氏名	職名
論文審査 審査員	主査	植草秀裕	准教授	審査員	腰原伸也	教授
	審査員	江口 正	教授			
		小松隆之	教授			
		豊田真司	教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「Elucidation of the Dehydration Mechanism of Drug Crystals using Crystal Structure and Kinetic Analysis」と題して六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ている。医薬品の開発において、固体物性の理解が極めて重要であり、固体状態の変化は固体物性の変化を引き起こすと述べている。特に、医薬品原薬の水和物結晶は、高温や低湿度で脱水和し、逆に無水物は高湿度環境において水和水物へと転移するが、この転移挙動を解明することが固体物性の理解と医薬品原薬水和水物の開発に重要な意味を持つと指摘している。最後に、脱水和転移前後の結晶構造を解析し、加えて反応の速度論的解析からの考察を行うことで、脱水和反応を詳細に理解するという本研究の目的について述べている。

第二章「Form Transition of Ondansetron HCl Dihydrate」では、制吐剤オンダンセトロン塩酸塩二水和水物結晶の脱水和転移に伴う結晶構造変化について議論している。二水和水物結晶は 45°C 以上で脱水和し無水和水物結晶となるが、詳細な熱測定と温度可変粉末回折測定から、新規な中間相として 1/2 水和水物結晶が存在することを明らかにしている。中間相と無水和水物は放射光粉末未知結晶構造解析法を用いて結晶構造を明らかにし、第一段階の二水和水物から 1/2 水和水物への転移では、イミダゾール環と水素結合を持つ水分子が優先的に脱離し、イミダゾール環と塩化物イオンが近接する構造変化を見出している。第二段階の脱水和では水分子は結晶中に空隙を残して脱離することを明らかにしている。

第三章「Ondansetron HCl Kinetic Analysis」では、オンダンセトロン塩酸塩二水和水物結晶の脱水和転移の速度論的解析について議論している。速度論的解析は熱分析を用い、重量変化を脱水和反応の指標として解析を行っている。また、第一段階の反応の逆反応、即ち水和水物についても同様に速度論的解析を行っている。解析の結果、第一段階および第二段階の脱水和反応は 100 kJ/mol を超える比較的大きな活性化エネルギーを持ち、結晶構造変化からそれらが説明できることを明らかにしている。第一段階の逆反応の活性化エネルギーは、正反応の約半分程度であり、中間相が二水和水物と比較して不安定な結晶相であることを明らかにしている。

第四章「Ozagrel HCl Monohydrate; Elucidation of Dehydration Reaction using Crystal Structure Analysis and Kinetic Analysis」では、血栓疾患の治療薬である、オザグレル塩酸塩一水和水物結晶の脱水和転移挙動と速度論的解析について議論している。一水和水物結晶は 50°C 以上で脱水和し無水和水物 A 相、さらに高温で B 相となるが、それらは放射光粉末未知結晶構造解析法により結晶構造を明らかにしている。熱分析を用いた速度論的解析では、活性化エネルギーが脱水和反応の前半と後半で大きく異なり、二段階反応の可能性を指摘している。この反応の中間相は X 線回折法から見出すのは困難であるが、速度論的解析により未知相の存在を明らかにし、この解析に優位性があることを述べている。

第五章「Salt Exchange of Ondansetron」では、オンダンセトロン塩酸塩のハロゲン対イオン交換による物性変化について議論している。医薬品において、ハロゲン対イオン交換による固体物性の改変は標準的に行われており、物性変化がどのような構造変化に起因するかの解明が必要であると指摘している。Cl⁻を Br⁻、I⁻と変換したところ、いずれも二水和水物として得られたが、臭化水素酸塩二水和水物は、塩酸塩と同形で、ヨウ化水素酸塩二水和水物は全く異なる結晶構造であることを見出している。臭化水素酸塩は、脱水和転移で 0.5 水和水物を形成せず、また速度論的解析から活性化エネルギーが塩酸塩より小さいことを明らかにし、ハロゲンイオン半径による充填率の違いが原因であると指摘している。さらにヨウ化水素酸塩では乾燥に対して二水和水物が安定的に存在することがわかり、ハロゲン対イオン交換によって、異なる構造や物性を示す塩形態の製造が可能であることを明らかにしている。

第六章「Conclusions」では、本論文を総括し、塩酸オンダンセトロン二水和水物およびオザグレル塩酸塩水和水物の両化合物において、結晶構造解析および熱分析による速度論的解析を行い、中間相の解明と活性化エネルギーの解析を含めて脱水和反応のメカニズムを明らかにした。またハロゲン対イオン交換による結晶構造変化、物性の変換のメカニズムを明らかにし、医薬品のデザインに関する知見を得た。この成果は理化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