

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

|                   |   |
|-------------------|---|
| 題目(和文)            |   |
| Title(English)    | Elucidation of Dehydration and Rehydration Mechanisms of Pharmaceutical Hydrates by Activation Energy Analysis  |
| 著者(和文)            | 高橋美知子   |
| Author(English)   | Michiko Takahashi   |
| 出典(和文)            | 学位:博士(理学),<br>学位授与機関:東京工業大学,<br>報告番号:甲第12142号,<br>授与年月日:2021年12月31日,<br>学位の種別:課程博士,<br>審査員:植草 秀裕,江口 正,岡田 哲男,小松 隆之,河野 正規   |
| Citation(English) | Degree:Doctor (Science),<br>Conferring organization: Tokyo Institute of Technology,<br>Report number:甲第12142号,<br>Conferred date:2021/12/31,<br>Degree Type:Course doctor,<br>Examiner:,,,, |
| 学位種別(和文)          | 博士論文  |
| Category(English) | Doctoral Thesis   |
| 種別(和文)            | 論文要旨  |
| Type(English)     | Summary   |

## 論文要旨

THESIS SUMMARY

|  |          |          |   |
|--|----------|----------|---|
| 系・コース：<br>Department of, Graduate major in | 化学<br>化学 | 系<br>コース | 申請学位 (専攻分野)： 博士 (理学)<br>Academic Degree Requested Doctor of |
| 学生氏名：<br>Student's Name                    | 高橋 美知子   |          | 指導教員 (主)： 植草 秀裕<br>Academic Supervisor(main)                |
|  |          |          | 指導教員 (副)：<br>Academic Supervisor(sub)                       |

### 要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters )

本論文では、「Elucidation of Dehydration and Rehydration Mechanisms of Pharmaceutical Hydrates by Activation Energy Analysis」と題し、医薬品原薬の水和物結晶の脱水和・再水和過程を結晶構造と活性化エネルギーから解明した研究について報告する。医薬品原薬の3分の1を占める水和物結晶は、製造、製剤化、保管過程で環境変化による脱水和と再水和を繰り返す。この結晶転移リスクを防ぐために水和物結晶の脱水和及び再水和の容易性を定量的に評価することが重要である。従来、脱水和の容易性については、脱水温度と熱量測定のパーク形状からのみ評価されており、明確な定量的指標がない。そこで、本研究では、はじめに活性化エネルギー ( $E_a$ ) 解析を使った脱水和のしやすさの定量法を確立し、さらにそれを用いた水和物結晶の分類と結晶構造との相関を調べることで、水和物結晶の脱水和・再水和過程を詳細に理解することを目的としている。

脱水和に関する活性化エネルギー ( $E_a$ ) 解析法の確立として、活性化エネルギー ( $E_a$ ) に影響する試料状態の検討や従来型等温法との比較検討を行い、非等温法による脱水和  $E_a$  の評価系を確立した。脱水和  $E_a$  は試料の粒子径や凝集の影響は受けないが、脱水和履歴には依存したデータを示し、 $E_a$  に影響する因子であること特定した。モデル依存の等温法脱水和  $E_a$  とモデル非依存の非等温法脱水和  $E_a$  の間には一定の相関があることを示し、非等温法が複数の水和物結晶間での脱水和  $E_a$  の比較に利用出来ることを明らかにした。さらに非等温法は  $E_a$  の値の分散が小さく、固有の脱水和機構を持つ複数の水和物を比較する手法として優れていると結論した。

確立した非等温脱水和  $E_a$  を用いて、転移挙動の解明と水和物の分類を行った。熱分析、吸湿平衡及び粉末 X 線回折測定を行うことにより、11 種の医薬品原薬水和物結晶の脱水和・再水和挙動が(I)脱水和・無水和物結晶化・再水和回復、(II)脱水和・非晶質化・再水和なし、(III)脱水和・無水和物結晶化・再水和なしの 3 種に分けられることを明らかにした。さらに、非等温脱水和  $E_a$  の値は高エネルギー群 (H) と低エネルギー群 (L) の 2 つのグループに分けられ、その境界値は 120~130 kJ/mol であることを決定した。これらを組み合わせ、11 種類の水和物を 3 つの Class に分類し、Class1 は脱水和  $E_a$  が小さく再水和する群(L-I)、Class2 は脱水和  $E_a$  が小さいが再水和しない群(L-II)、Class3 は脱水和  $E_a$  が非常に大きく再水和しない群(H-III)となることを見出した。

水和物結晶の分類 Class と結晶構造との関係性、非等温法脱水和  $E_a$  と従来の分類指標との比較、および非等温脱水和  $E_a$  と脱水和速度と相関について議論を行った。単結晶 X 線構造解析の結果から、水分子のパッキング様式は Class1 では 1 次元に連なるチャンネル型、Class2 ではレイヤー状の 2 次元ネットワーク型、Class3 では孤立型であることを明らかにした。これらのパッキング様式の特徴から、Class1 及び Class2 では脱水和に必要な  $E_a$  は小さく、Class3 では結晶構造が大きく変化するため、より大きな  $E_a$  が必要となることを示し、脱水和  $E_a$  による熱力学的な分類と結晶構造による分類を結びつけることに成功した。従来の分類指標である脱水和温度では、Class1, 2 群の区別を与えない事、特に脱水和過程の異なる Class3 群を区別できないが、本分類では、再水和過程を考慮することで Class1, 2 を区別し、さらに Class3 群が大きな  $E_a$  を持つことから脱水和しにくい孤立水型の結晶を明確に識別できる。非等温法では脱水和速度定数を介さず直接  $E_a$  を計算するが、非等温法  $E_a$  と脱水和速度定数には相関があることを示し、非等温法  $E_a$  が脱水和のしやすさを示唆すると結論している。

最後に本研究を総括する。多様な脱水機構を有する水和物結晶を統一的に評価する上で非等温法  $E_a$  の優位性は極めて高く、 $E_a$  の評価系を確立した。これにより多種の結晶に対し統一的な脱水和の定量評価を行い、従来法とは異なる水和物の新規分類法を見出した。さらに結晶構造との相関から、分類と結晶内の特徴的な水のパッキング構造の相関を明らかにした。よって本研究により、多種の水和物結晶の脱水和・再水和過程を  $E_a$  により評価する新しい手法を提案し、これを用いて医薬品原薬の水和物結晶の安定性および、脱水和・再水和転移メカニズムに関する知見を得た。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、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。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

(博士課程)  
Doctoral Program

## 論文要旨

THESIS SUMMARY

|  |          |          |  |                 |      |
|--|----------|----------|--|-----------------|------|
| 系・コース：<br>Department of, Graduate major in | 化学<br>化学 | 系<br>コース | 申請学位(専攻分野)：<br>Academic Degree Requested | 博士<br>Doctor of | (理学) |
| 学生氏名：<br>Student's Name                    | 高橋 美知子   |          | 指導教員(主)：<br>Academic Supervisor(main)    | 植草 秀裕           |      |
|  |          |          | 指導教員(副)：<br>Academic Supervisor(sub)     |                 |      |

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

This paper, entitled "Elucidation of Dehydration and Rehydration Mechanisms of Pharmaceutical Hydrates by Activation Energy Analysis," reports on the study of dehydration and rehydration processes of hydrate crystals of active pharmaceutical ingredients (APIs) from the viewpoint of crystal structure and activation energy ( $E_a$ ). A quantitative evaluation of the ease of dehydration and rehydration of hydrate crystals is important to prevent the risk of unwanted crystalline phase transfer in drug production.

The correlation between the model-dependent isothermal  $E_a$  and the model-independent non-isothermal  $E_a$  was found to be constant, indicating that the non-isothermal method can be used to compare the  $E_a$  among multiple hydrate crystals. The non-isothermal method is superior for comparing hydrates with unique dehydration mechanisms because the dispersion of  $E_a$  values is small.

The dehydration and rehydration behaviors of 11 API hydrate crystals can be divided into three classes by  $E_a$  with their boundary values of 120-130 kJ/mol. The features of solvent water packing modes relate to the Class. The  $E_a$  required for dehydration is small for Class 1 and Class 2, while a larger  $E_a$  is required for Class 3. Although the non-isothermal method calculates  $E_a$  directly without using the rate constant for dehydration, it is shown that there is a correlation between the non-isothermal  $E_a$  and the rate constant for dehydration.

The non-isothermal  $E_a$  method has great advantages in the unified evaluation of hydrate crystals with various dehydration mechanisms quantitatively, and we have established an evaluation system for  $E_a$ . Using this method, the correlation between the classification and the characteristic water packing structure in the crystal was clarified. In this study, we proposed a new method to evaluate the dehydration and rehydration processes of various hydrate crystals by  $E_a$ , and obtained knowledge on the stability of hydrate crystals of APIs and the mechanism of dehydration and rehydration transition.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note: Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、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。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).