

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), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第12142号, 授与年月日:2021年12月31日, 学位の種別:課程博士, 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), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12142号, Conferred date:2021/12/31, 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

(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	高橋 美知子		
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	河野 正規	教授
	審査員	小松 隆之	教授			
		岡田 哲男	教授			
江口 正		教授				

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「Elucidation of Dehydration and Rehydration Mechanisms of Pharmaceutical Hydrates by Activation Energy Analysis」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の 3 分の 1 を占める水和物結晶が、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可能性を示し、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の重要性を指摘している。従来、脱水和容易性については、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ことを述べている。最後に、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すること、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という本研究の目的として述べている。

第二章「Establishment of Evaluation Method of Dehydration Activation Energy」では、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通し、非等温法による脱水和 E_a の評価系を確立している。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 に影響する因子を特定している。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ている。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ことを述べている。

第三章「Elucidation of Phase Transition Behavior and Classification of Hydrate Crystals」では、転移挙動の解明と水和物の分類を行っている。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ている。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 であることを導いている。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ている。

第四章「Correlation between Crystal Structure and Classification」では、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している。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ている。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ている。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 群を区別できない事を指摘している。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ことを明らかにしている。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ことを明らかにしている。

第五章「Conclusions」では、本論文を総括し、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 の優位性が極めて高いことを明らかにし、 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。つまり本研究により、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・再水和と転移メカニズム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で作成してください。