

論文 / 著書情報
 Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Structural insights into physicochemical properties alteration in metoclopramide and its multicomponent crystals
著者(和文)	YudaPrasetya Nugraha
Author(English)	Yuda Prasetya Nugraha
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10933号, 授与年月日:2018年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:植草 秀裕,腰原 伸也,江口 正,小松 隆之,八島 正知
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10933号, Conferred date:2018/9/20, 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		Yuda Prasetya Nugraha	
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	八島正知	教授
	審査員	腰原伸也	教授			
		江口 正	教授			
小松隆之		教授				

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「Structural insight into physicochemical properties alteration in metoclopramide and its multicomponent 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。特に医薬品原薬結晶として多用される水和物結晶は熱や湿度条件により脱水と転移を起こすなど、利用上不都合な性質を持つため、物性改善の課題があることを述べている。最後に、ドーパミン受容体拮抗薬メクロプラミド塩酸塩を対象として、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「Polymorphism in Metoclopramide」では、メクロプラミド結晶の熱相転移と溶解性改善について議論している。メクロプラミド結晶は 122°C で新規な高温相に多形転移するが、転移により単結晶状態が崩壊するため、高温相の構造を粉末未知結晶構造解析法で明らかにしている。結晶構造を比較すると、高温相では、結晶構造変化により分子二量体を形成するための水素結合が消失しており、格子エネルギーとして +8.314 kJ/mol 結晶構造が不安定していると結論した。一方、初期溶出速度は高温相で 1.5 倍向上していることを示し、高温相の高い溶出速度は、分子間相互作用の減少による結晶構造の不安定化が原因であることを明らかにしている。

第三章「Pseudopolymorphism in Metoclopramide hydrochloride」では、メクロプラミド塩酸塩水和物結晶の脱水と転移に伴う打錠性改善について議論している。メクロプラミド塩酸塩は一水和物結晶として市販されるが、70°C 以上で融解を伴い無水和物結晶に転移し、無水和物相は湿度 60% で水和することを見出した。結晶構造の比較から、無水和物相では一部の水素結合が消失し、さらにパッキングが悪くなる不安定化が起きるために、低湿度で水和転移することを明らかにした。一方、無水和物相は打錠性に優れていることを示し、結晶構造中に見出された層状構造が原因であることを指摘した。層間の相互作用エネルギーは層内相互作用エネルギーの約半分であることを示し、層間にすべり面が存在することで結晶に柔軟性が生じ、打錠性が向上したことを明らかにしている。

第四章「Suppressed Hydration in Metoclopramide hydrochloride by Salt Cocrystallization」では、メクロプラミド塩酸塩の一水和物、無水和物結晶が両者とも吸湿性の問題を持つことを指摘し、塩酸塩結晶をさらに多成分化した結晶を作ることでこの問題を解決することを議論している。多くの多成分結晶スクリーニングの結果、メクロプラミド塩酸塩とシュウ酸との共結晶を見出し、これが新規な塩酸塩共結晶であることを明らかにした。結晶構造の検討から、シュウ酸分子がメクロプラミド塩酸塩による一次元鎖構造を水素結合により強固に架橋した安定な構造であり、このために、吸湿性を持たないことを明らかにした。一方、初期溶出速度の測定から、塩酸塩共結晶は溶出速度が低いことを見出し、共結晶作成による結晶構造の安定性と矛盾しない結果であることを示した。このような低溶解性塩酸塩共結晶の生成により、高溶解性であるメクロプラミド塩酸塩を徐放製剤に応用できる可能性を明らかにしている。

第五章「General Conclusion」では、本論文を総括し、医薬品原薬メクロプラミドの多形転移、脱水と転移、塩酸塩共結晶作成など結晶構造を改変することで、結晶の物性改善可能であることを明らかにしている。特に塩酸塩をさらに多成分結晶として設計・作成する新しい試みが有効であり、多面的な物性改善につながることを明らかにしている。また一連の結晶の溶解性、吸湿性、安定性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。この成果は理學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。