

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Green solvent-free crystal engineering for active pharmaceutical ingredient with molecular informatics
著者(和文)	HaoYingquan
Author(English)	Yingquan Hao
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第12205号, 授与年月日:2022年9月22日, 学位の種別:課程博士, 審査員:下山 裕介,久保内 昌敏,関口 秀俊,多湖 輝興,松本 秀行
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12205号, Conferred date:2022/9/22, 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	Hao Yingquan	
論文審査 審査員		氏名		職名	氏名	職名
	主査	下山 裕介		教授	松本 秀行	准教授
	審査員	久保内 昌敏		教授		
		関口 秀俊		教授		
多湖 輝興			教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「Green solvent-free crystal engineering for active pharmaceutical ingredient with molecular informatics」と題し、英語で書かれており、6章で構成される。

第1章「Introduction」では、本研究の背景として、医薬品開発において課題となる医薬成分の難水溶解性を挙げ、体内における医薬成分の溶解性向上に向けた、結晶多形の制御ならびに共結晶の形成技術の重要性について述べている。さらに、共結晶の形成技術と、超臨界二酸化炭素を媒体とした結晶多形の制御技術における現状の課題を概説し、本研究の目的と意義について述べ、本論文の構成を示している。

第2章「Literature reviews」では、医薬品成分の結晶多形の制御、ならびに共結晶の形成技術に関する既往の研究について、結晶多形ならびに共結晶形成の原理、機構を説明するとともに、結晶多形と共結晶の形成技術の特徴を紹介している。また、本論文で対象とした Theophylline の結晶多形の制御、ならびに Norfloxacin の共結晶形成に関する既往の研究についても紹介し、形成手法と溶解性の関係について説明している。

第3章「Theophylline polymorph induced by supercritical CO₂ from its monohydrates」では、医薬成分として結晶多形を有する Theophylline を用い、Form II の結晶を原料とし、超臨界二酸化炭素を媒体として、異なる結晶である Form V の形成について報告している。ここでは、超臨界二酸化炭素中において、Theophylline の水和構造を利用することで、Form V が形成されることを見出している。さらに、超臨界二酸化炭素中で圧力を増大することにより、Form V の形成率が向上することを確認している。超臨界二酸化炭素中で形成された Form V の結晶構造から、原料である Form II と比較して、水に対する Theophylline の溶解度が向上することも示している。

第4章「Norfloxacin-CO₂ crystal formed in supercritical CO₂ and enhanced Norfloxacin dissolution properties」では、医薬成分として Norfloxacin を用い、超臨界二酸化炭素を媒体とした、Norfloxacin-CO₂ 分子結晶の形成について報告している。ここでは、原料である Norfloxacin の水和物に対して脱水操作を施すことで、超臨界二酸化炭素中において Norfloxacin-CO₂ 分子結晶が形成されることを見出している。さらに、超臨界二酸化炭素の温度ならびに圧力を増大させることで、Norfloxacin-CO₂ 分子結晶の形成が促進されることも確認している。Norfloxacin-CO₂ 分子結晶の形成により、原料の Norfloxacin と比較して、水に対する溶解度が約2倍に向上することも示している。

第5章「Cocrystal screening and properties prediction based on machine learning and molecular informatics」では、乾式粉砕法で形成される医薬成分の共結晶形成に対して、機械学習を駆使することで、共結晶を形成する共有体分子を探索し、共結晶形成を予測するモデルを構築している。量子化学計算手法である Conductor-like Screening Model (COSMO)法を利用して、共結晶の形成において重要となる分子構造、ならびに分子表面電荷に関する情報を入手し、Support Vector Machine による機械学習の入力データとすることで、共結晶形成を予測している。ここでは、COSMO 法で算出された分子表面電荷分布を入力データとすることで、共結晶の有無に関するテストデータに対して約75%の正解率が得られることを確認している。さらに、COSMO 法で得られる分子表面電荷分布を、Random Forest Regression を用いた機械学習の入力データとして用い、医薬成分の共結晶の融解エンタルピー、融点を予測するモデルも構築している。ここで構築した予測モデルでは、共結晶の融解エンタルピーと融点のテストデータに対して、平均相対誤差がそれぞれ約35%、約6%の予測精度であることを確認している。

第6章「Conclusion」では、本研究結果を総括し、医薬成分の結晶多形、ならびに共結晶形成技術において、超臨界二酸化炭素を媒体とした形成プロセスの設計指針と今後の展望について述べている。さらには、分子情報を入力データとして機械学習による共結晶形成の設計指針について述べている。

これを要するに本論文では、医薬成分の結晶多形、ならびに共結晶形成において、超臨界二酸化炭素を媒体とした形成技術と、機械学習を駆使した共結晶形成の予測モデルの構築における基礎的知見を得ており、工学上および工業上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として十分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。