

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	脂肪酸を媒体とした医薬品共結晶の形成機構に関する研究
Title(English)	
著者(和文)	巽由奈
Author(English)	Yuna Tatsumi
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京科学大学, 報告番号:甲第326号, 授与年月日:2025年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:下山 裕介,久保内 昌敏,多湖 輝興,松本 秀行,森 伸介,青木 才子
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Institute of Science Tokyo, Report number:甲第326号, Conferred date:2025/3/26, Degree Type:Course doctor, 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

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	応用化学 応用化学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： 博士 Academic Degree Requested Doctor of	(工学)
学生氏名： Student's Name	巽 由奈		審査員主査： Chief Examiner	下山 裕介

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

低分子医薬は、経口剤として頻用されるモダリティである。医薬有効成分(原薬)の経口吸収性を担保するためには、原薬は水への高い溶解性を示す必要があるが、難水溶性を示す原薬種は増加傾向にある。結晶工学技術は原薬の結晶形を制御する技術で、溶解性を改善可能である。その代表例として共結晶の形成が挙げられる。共結晶は原薬成分と第二成分(共有体)から構成される分子結晶を指し、概して全原薬種に適用可能であるため実利用が期待される。しかし既往の共結晶の形成手法において、人体に有害な有機溶媒を使用しないことと、高い汎用性を有することの両方が困難であることが課題である。また溶媒は、概して実験による試行錯誤を経て決定されており、その選定指針が未確立であることも課題である。そこで本研究では、安全性の高い液体媒体である脂肪酸に着眼し、安全性の担保を念頭に、脂肪酸を有機溶媒の代替として用いた共結晶の形成手法を構築することを一点目の目的とした。また汎用性の獲得を念頭に置き、共結晶の形成機構に基づくモデル化を通じて、共結晶の形成及び形成促進に与える液体脂肪酸の影響を解析し、各原薬・共有体ペアに適した脂肪酸媒体の設計指針を確立することを二点目の目的とした。

第 3 章では、共結晶形成を達成する脂肪酸媒体の探索指針の確立を目標とし、液体脂肪酸を含む溶媒全般に関して、溶媒が及ぼす共結晶形成への影響を解析することを試みた。ここで、溶媒を少量用いて原薬と共有体の固体粉末を攪拌混合する既往の共結晶形成手法をモデル手法とし、その形成機構に着目した。原薬と共有体が固体で存在する状態と溶媒中で存在する状態での、系全体のギブズエネルギーの変化量を算出した。その結果、原薬と共有体が固体で存在する状態と比較し、溶媒中で存在する状態の方が安定である溶媒は、共結晶が形成されやすい溶媒であることが示唆された。

第 4 章では、第 3 章で実施したギブズエネルギーの変化量の計算を基に、共結晶形成が期待される脂肪酸種を用いて、実験により共結晶形成を検証した。原薬及び共有体の固体粉末へ、少量の液体脂肪酸を滴下し、攪拌混合することで共結晶の形成を試みた。粉末 X 線回折を用いた解析より、脂肪酸を活用して共結晶が形成されることが示された。また、第 3 章のギブズエネルギー変化量の計算に基づく、共結晶が形成されやすい溶媒の探索指針は、実験結果を概ね良好に表現することがわかった。さらに、脂肪酸を用いて形成された共結晶を医薬品として利用することを念頭に置き、溶解性を検討したところ、脂肪酸を用いて形成された共結晶化によって原薬の水和反応が抑制されることがわかった。これにより、水中における準安定構造を維持して溶解することが示唆され、高い溶解性を示すことが期待される。

第 5 章では、共結晶形成を促進する脂肪酸媒体の設計指針の確立を目標とし、液体脂肪酸を含む溶媒全般を対象として、共結晶形成に関する時間依存性を検証した。第 3 章と同様、溶媒を少量用いて原薬と共有体の固体粉末を攪拌混合する既往の共結晶形成手法をモデル手法とし、その形成機構に着目した。本章では特に拡散と吸着を応用することで、共結晶の形成機構の一部モデル化を試みた。具体的には、溶媒へ溶解した原薬および共有体分子が拡散し、原薬の結晶表面に共有体が吸着される、または共有体の結晶表面に原薬が吸着されることで共結晶が形成されると考え、拡散方程式と吸着等温式を用いた共結晶形成の時間依存性に関するシミュレーションモデルを構築した。その結果、溶媒中での分子拡散が促進されることで、共結晶形成が高速化されることが示唆された。これより共結晶形成の高速化には、粘度の低い溶媒の活用が効果的である可能性がある。

第 6 章では、第 5 章により共結晶の形成促進が期待される脂肪酸媒体、つまり低粘度の脂肪酸媒体を用いて、媒体の及ぼす共結晶の形成促進効果を実験により検証した。本章では高圧二酸化炭素雰囲気下で液体脂肪酸を用いると、脂肪酸中で二酸化炭素が共存することで粘度が低下する現象に着目し、高圧二酸化炭素と脂肪酸の共利用による共結晶の形成促進効果の検証を試みた。その結果、大気圧下で脂肪酸を用いた場合と比較し、高圧二酸化炭素下で脂肪酸を用いた場合は共結晶の形成時間の短縮を達成した。第 5 章の共結晶の形成促進に関するシミュレーションは、実験結果を概ね良好に表現することがわかった。

以上の成果を踏まえ、本研究では脂肪酸を媒体とした共結晶の形成手法の構築と、共結晶の形成機構に基づいた脂肪酸媒体の設計指針の確立の、双方を達成できたといえる。本研究により、脂肪酸媒体によって安全性の担保された共結晶を作製すること、さらに各原薬・共有体ペアに対して、共結晶の形成及び形成促進を達成する最適な脂肪酸媒体を設計することに有効であると考えられる。

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、東京科学大学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 Science Tokyo Research Repository Website (T2R2).

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	応用化学 応用化学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： Academic Degree Requested	博士 Doctor of	(工学)
学生氏名： Student's Name	巽 由奈		審査員主査： Chief Examiner	下山 裕介	

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

Small molecule chemistry is frequently administered as oral formulations. Most active pharmaceutical ingredients (APIs) show low solubility in water, which limits their oral absorption. Cocrystal, which is composed of API and coformer, is one of the crystal engineering techniques to improve solubility. However, conventional cocrystallization methods often use harmful organic solvents, to expand the applicability. Moreover, solvents are generally selected through experiments.

This study focuses on fatty acids as safe liquid media for cocrystallization. The first objective was to develop a cocrystallization method using fatty acids instead of organic solvents. The second objective was to establish a model-based guideline to optimize fatty acid selection.

In chapter 3, the impact of solvents on cocrystallization was analyzed by using Gibbs energy changes in the system. Solvents that stabilize API and coformer in solution phase more than as solid phase were suggested to favor cocrystallization.

In chapter 4, the effect of fatty acids on cocrystallization was validated by experiments. Cocrystallization was successfully achieved using fatty acid selected in chapter 3. It was also shown that cocrystallization with fatty acids controlled drug hydration during dissolution, which is expected to improve solubility in water.

In chapter 5, the ability of solvents to promote cocrystallization was analyzed by a time-dependent model composed of diffusion and adsorption. Simulations suggested that reducing solvent viscosity promoted molecular diffusion, thereby enhancing cocrystallization.

In chapter 6, the ability of fatty acids to promote cocrystallization was validated by experiments. It is known that the viscosity of fatty acid decreases under high pressure CO₂. Cocrystallization time was shorter by using fatty acid under high pressure CO₂ than that by using fatty acid under atmospheric pressure. Simulations from Chapter 5 successfully explain experimental trends.

In conclusion, this research successfully established a new cocrystallization method using fatty acid and a theoretical framework to select solvents.

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、東京科学大学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 Science Tokyo Research Repository Website (T2R2).