

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),<br>学位授与機関:東京科学大学,<br>報告番号:甲第326号,<br>授与年月日:2025年3月26日,<br>学位の種別:課程博士,<br>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),<br>Conferring organization: Institute of Science Tokyo,<br>Report number:甲第326号,<br>Conferred date:2025/3/26,<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)            | 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 | 異 由奈  |     |
|-------------|-----|--------|---------|-------|-----|
| 論文審査<br>審査員 |     | 氏 名    | 職 名     | 氏 名   | 職 名 |
|             | 主査  | 下山 裕介  | 教授      | 森 伸介  | 准教授 |
|             | 審査員 | 久保内 昌敏 | 教授      | 青木 才子 | 准教授 |
|             |     | 多湖 輝興  | 教授      |       |     |
| 松本 秀行       |     | 教授     |         |       |     |

### 論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「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」と題し、全7章で構成される。

第1章「緒言」では、医薬品開発における結晶工学技術、共結晶の形成手法、共結晶形成に与える溶媒種の影響について、既存技術における課題を概説している。さらに本研究の目的が、「人体に有害な有機溶媒を使用しないこと」と「多種の医薬成分に対して高い汎用性を有すること」の双方を、達成可能な共結晶の新規形成手法の構築であることを述べ、本論文の構成を示している。

第2章「既往の研究」では、共結晶の形成技術・形成プロセスに関連する既存技術として、結晶制御技術、共結晶の形成、脂質を活用した製剤化技術、共結晶形成予測における平衡計算について紹介している。結晶制御技術に関して、結晶構造の分類、また、結晶構造の転移が及ぼす溶解挙動への影響を概説している。共結晶に関して、結晶工学における定義や実用化事例を紹介し、共結晶の形成予測モデルについても概説している。さらに、共結晶形成予測における平衡計算に関して、活量係数式および状態方程式について概説している。

第3章「脂肪酸媒体の共結晶形成への適用可能性の予測」では、共結晶の形成媒体として用いられる脂肪酸の探索指針を構築する上で、量子化学計算と統計熱力学関係を融合した媒体予測モデルを提案している。量子化学計算から算出される分子表面電荷分布を、統計熱力学関係式へ導入することで、脂肪酸中の医薬成分および共有体の化学ポテンシャルを求め、共結晶を形成する混合系の安定性を評価することで、脂肪酸媒体の選定指針を提案している。

第4章「脂肪酸を媒体とした共結晶の形成」では、第3章で構築した選定指針に基づき媒体となる脂肪酸を選定し、Theophylline 共結晶の形成について報告している。ここでは、Liquid-Assisted Grinding 法を用い、共有体として Nicotinamide を選定した共結晶を形成している。脂肪酸を媒体とした Theophylline-Nicotinamide 共結晶の形成において、極性溶媒を媒体として用いた場合と同様の共結晶形成率を達成しており、人体への有害性が小さい脂肪酸媒体の優位性を示している。

第5章「共結晶の形成機構に基づく共結晶の形成促進の解析」では、第3章で提案した量子化学計算と統計熱力学による形成媒体の選定手法を、拡散方程式と組み合わせることで、共結晶形成の時間変移を予測するモデルを提案している。提案した予測モデルにより、共結晶形成に用いる媒体種を変えた時間変化に伴う共結晶の形成率を解析することで、形成媒体中の共有体の拡散が、共結晶形成の促進に大きく寄与していることを示唆している。

第6章「高圧 CO<sub>2</sub> と脂肪酸の共利用による共結晶の形成促進」では、第5章で得られた共結晶形成における共有体の拡散に関する知見に基づき、脂肪酸媒体と高圧 CO<sub>2</sub> を共利用した形成プロセスを提案している。ここでは、高圧 CO<sub>2</sub> が有する脂肪酸媒体への浸透、ならびに密度・粘性の低下を活用することで共結晶の形成促進が考えられる。脂肪酸媒体のみでは形成が確認されない Itraconazole-Succinic acid 共結晶について、5.0 MPa 以上の高圧 CO<sub>2</sub> と Linoleic Acid の共利用により共結晶の形成が可能であることを示している。

第7章「結言」では、本研究で得られた結果および知見を総括し、脂肪酸を用いた共結晶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。

これを要するに本論文では、共結晶形成における脂肪酸媒体の優位性、ならびに形成プロセスの設計指針に関す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。