

Title	有機低分子化合物の準安定形結晶化制御
Author(s)	森, 陽一郎
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/61735">https://doi.org/10.18910/61735</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 論 文 内 容 の 要 旨

氏 名 ( 森 陽一朗 )

論文題名

有機低分子化合物の準安定形結晶化制御

## 論文内容の要旨

本論文は、著者が大阪大学大学院工学研究科電気電子情報工学専攻において実施した研究成果をまとめたものである。バイオアベイラビリティに優れた薬剤の実現を目指し、薬となる有機低分子化合物の準安定形結晶化制御に取り組んだ。本論文は以下の6章で構成される。

第1章では、本論文に関する研究分野について述べ、本論文の研究背景と目的を述べた。

第2章では、結晶多形の理論的背景について説明し、さらにモデル薬物アセトアミノフェンの結晶多形及びこれまで報告されている準安定形（Ⅱ形）の結晶化法について述べた。

第3章では、超音波照射によるアセトアミノフェンⅡ形の結晶化制御への取り組みをまとめた。アセトアミノフェン過飽和水溶液への超音波照射は、Ⅱ形を結晶化制御するのに有効であることを明らかにした。さらに応用技術として、過飽和水溶液中にプラスチック球を入れて超音波照射することで、より高確率かつ短時間でⅡ形結晶化を誘起できることを見出した。

第4章では、バルク状ポリマー（主成分：アクリル変成シリコンポリマー）界面を用いてアセトアミノフェン三水和物を結晶化制御することに成功した。本研究で得られた三水和物は先行研究と異なり、溶液中で長期間安定であった。この結果に基づき、三水和物の溶解度曲線を初めて作成した。温度領域10-30°CではⅠ形<Ⅱ形<三水和物の順で溶解度が高くなることが分かった。さらに、三水和物とⅠ形及びⅡ形との溶解度差は高温になるにつれて大きくなることが明らかとなった。

第5章では、溶液媒介相転移によるアセトアミノフェンⅡ形の結晶化制御への取り組みをまとめた。温度20°Cの三水和物飽和溶液にⅡ形結晶を加えると、溶液媒介相転移によって三水和物の溶解及びⅡ形の成長が徐々に進み、最終的に溶液中の結晶は全てⅡ形になることを確認した。また、温度20°Cで溶液媒介相転移により育成したⅡ形結晶の経時安定性を評価したところ、超音波照射により得られたⅡ形結晶と比べて経時安定性に優れることが明らかとなった。さらに本手法は大容量溶液への応用も容易であり、経時安定性に優れるⅡ形結晶を大量生産することが原理的に可能であることを明らかにした。

第6章では、本研究で得られた成果を総括し、今後の課題と将来の展望について述べ、本論文の結論とした。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 森 陽 一 朗 )	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 教 授 森 勇 介
	副 査 教 授 吉 村 政 志
	副 査 教 授 尾 崎 雅 則
	副 査 教 授 伊 藤 利 道
	副 査 教 授 片 山 光 浩
	副 査 教 授 片 山 竜 二
	副 査 教 授 近 藤 正 彦
	副 査 教 授 森 伸 也
	副 査 教 授 八 木 哲 也
<b>論文審査の結果の要旨</b>	
<p>本論文は、バイオアベイラビリティの優れた薬剤の実現に向けて、薬となる有機低分子化合物の準安定形結晶化制御技術を研究するものであり、全6章で構成されている。</p> <p>第1章では、本論文に関する研究分野について述べ、本研究の背景及び目的、本論文の構成を述べている。</p> <p>第2章では、結晶多形の理論的背景及びモデル薬物アセトアミノフェンの結晶多形について述べている。</p> <p>第3章では、超音波照射を用いてアセトアミノフェン準安定形（Ⅱ形）の結晶化制御に取り組んだ結果について述べている。アセトアミノフェン過飽和水溶液に超音波照射することで、Ⅱ形が結晶化できることを見出し、さらに溶解プロセスを改善することで、Ⅱ形を100%の確率で結晶化制御することに成功した。さらに応用技術として、過飽和水溶液中にプラスチック球を入れて超音波照射することで、より高確率かつ短時間でⅡ形の結晶化を誘起できることも分かった。</p> <p>第4章では、バルク状ポリマー界面を用いた結晶化制御技術について述べている。アセトアミノフェン過飽和水溶液にバルク状ポリマー（主成分：アクリル変成シリコンポリマー）を入れておくことで、アセトアミノフェン三水和物の結晶化を誘起できることを見出した。本研究で得られた三水和物は先行研究と異なり、溶液中で長期間安定であった。この結果に基づき、三水和物の溶解度曲線の作成に初めて成功し、温度領域 10-30°C ではⅠ形&lt;Ⅱ形&lt;三水和物の順で溶解度が高くなることを示した。</p> <p>第5章では、溶液媒介相転移によりアセトアミノフェン準安定形（Ⅱ形）の結晶化制御に取り組んだ結果について述べている。温度 20°C の三水和物飽和溶液にⅡ形結晶を加えると、溶液媒介相転移によって三水和物の溶解及びⅡ形の成長が徐々に進み、溶液の結晶は全てⅡ形になることを明らかにした。さらに、温度 20°C で溶液媒介相転移により育成したⅡ形結晶はアセトアミノフェン過飽和水溶液（<math>\sigma=3.3</math>）に超音波照射することで得られたⅡ形結晶と比べて経時安定性に優れることも分かった。本手法は大容量溶液への応用も容易であることから、溶液媒介相転移により経時安定性に優れるⅡ形結晶を大量に作製することは原理的に可能であることが示された。</p> <p>第6章では、本研究で得られた成果を総括し、結論を述べている。</p> <p>以上のように、本論文は、準安定形結晶の製剤化を目指し、薬となる有機低分子化合物の準安定形結晶化制御を行っている。以上の研究成果は、準安定形結晶の製剤化を実現する上で非常に有用であり、様々な材料に展開していくことで、既存薬剤のバイオアベイラビリティ向上、さらには過小評価されて実用化に至らなかった多くの医薬候補化合物を呼び起こす起爆剤になることが期待される。</p> <p>よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。</p>	