

氏 名 松浦 伸治

学位の種類 博士 (工学)

学位授与年月日 2023年9月23日

学位論文名 カルバペネム系抗生物質の結晶多形現象と晶析操作

論文審査委員 主査 工学研究科 教授 東 雅之

副査 工学研究科 教授 辻 幸一

副査 工学研究科 教授 小島 誠也

副査 関西化学機械製作 (株) 研究所長 大嶋 寛

## 論文内容の要旨

医薬品原薬の多くは結晶の形態で開発される。様々な結晶特性の中で結晶多形は薬効や安定性に影響を及ぼすため、その制御は特に重要な課題である。本論文では、核形成、結晶成長、固相転移の基本概念と理論的背景を基に、 $\beta$ -ラクタム構造を持つカルバペネム系抗生物質 CS-023 をモデル化合物として晶析操作と多形の関係について詳細に検討した結果をまとめた。

第1章では、緒論として本研究の背景と目的を述べた。

第2章では、まず水溶液からの冷却晶析による水和物結晶の取得を試みた。その結果、4水和物結晶 (Form H) を得た。Form H は医薬品として適していると考えられた。しかし、水に溶解した CS-023 の加水分解が著しいことが分かった。そこで、Form H を安定的に製造する晶析法について検討した。80 v/v%エタノールを用いた貧溶媒晶析を試みた結果、新たな溶媒和物結晶、5/2 エタノール・1/2 水和物結晶 (Form A) が得られ、固相転移させることにより、Form H を製造することに成功した。

第3章では、Form A の安定的な製造が保証されるエタノール組成の範囲を決定するために、70 v/v%以下のエタノール組成で貧溶媒晶析を試みた。しかしながら、結晶に含まれるエタノールと水の含量が一定にならない課題が顕在化した。そのため、洗浄や乾燥の工程を介さない方法を用い、70 v/v%以下のエタノール組成の水溶液中で析出した単結晶の X 線回折分析を行った。その結果、析出した結晶は Form A と異なる 1 エタノール 3 水和物結晶 (Form C) であった。一方で、Form A はエタノール水溶液中で準安定晶であり、安定的な製造が保証されるエタノール組成の範囲が狭いことが明らかとなった。安定的な Form C の取得のために、水溶液中で多形の変化を調べたところ、Form C は水溶液中で徐々に Form H に変化することが分かった。次に、結晶洗浄溶媒組成と乾燥方法が多形に与える影響について詳細に検討し、Form C を確実に製造する方法を確立した。

第4章では、Form C から Form H を取得する方法を検討した。そして、液相を介さない固相転移で Form C から Form H を取得することに成功した。さらに、固相転移のメカニズムについて検討した。単結晶構造解析に成功した Form A、Form C、Form H の結晶構造を比較した。その結果、すべての多形の結晶構造は、螺旋鎖から構成され

ていた。ただし、Form Aは螺旋鎖を構成する分子が同じ向きに並んだ結晶構造であるが、Form CとForm Hは構成分子が異なる向きに交互に並んだ結晶構造であった。それら構造から、Form CからForm Hへの転移は大きな構造変化がなくエタノールが水と置き換わることで完了できるが、Form AからForm Hへの転移はForm Aの螺旋鎖の構成分子が1列置きに180度回転する大きな変化が必要であり、その分子の回転には水分子との水素結合が重要であると推察された。

第5章では、総括として、固相転移を中心にCS-023の多形制御に関する研究成果をまとめた。

## 論文審査結果の要旨

医薬品原薬の多くは結晶の形態で開発される。結晶特性の中で結晶多形は薬効や安定性に影響を及ぼすため、多形制御は重要な課題である。本論文では、 $\beta$ -ラクタム構造を持つカルバペネム系抗生物質CS-023をモデル化合物として、晶析操作と多形の関係について検討した結果をまとめている。最初に、緒論として本研究の背景と目的を述べている。次に、水溶液からの冷却晶析による水和物結晶の取得を試みている。4水和物結晶(Form H)を取得し、Form Hは医薬品に適した多形であると考えたが、水に溶解したCS-023の加水分解が著しいことが分かり、Form Hを安定に取得する新たな晶析法を検討している。80 v/v%エタノールを用いた貧溶媒晶析を試み、結果として溶媒和物結晶である5/2エタノール・1/2水和物結晶(Form A)を取得し、それを固相転移することによりForm Hを得ることに成功している。さらに、Form Aを安定に取得するエタノール組成の範囲を決定するために、70 v/v%以下のエタノール組成で貧溶媒晶析を試みている。その結果、70 v/v%以下のエタノール組成の水溶液で析出した結晶は、単結晶X線回折によりForm Aと異なる1エタノール3水和物結晶(Form C)であることを見いだしている。また、Form Aはエタノール水溶液中で準安定品であり、安定に取得できるエタノール組成の範囲が狭いことを明らかにしている。Form CからForm Hの取得については、まず結晶洗浄溶媒の組成と乾燥方法が多形に与える影響について詳細な検討を行い、Form Cを確実に取得する方法を確立し、次に液相を介さない固相転移でForm CからForm Hを取得することに成功している。最後に、単結晶構造解析に成功したForm A、Form C、Form Hの結晶構造の比較から、すべての多形結晶は螺旋鎖から構成されており、Form Aは螺旋鎖を構成する分子が同じ向きに並んだ結晶構造であるが、Form CとForm Hは異なる向きに交互に並んだ構造であることを見いだしている。それら構造から、Form CからForm Hへの転移はCS-023分子の大きな構造変化がなく完了できるが、Form AからForm Hへの転移はForm AのCS-023分子が1列置きに180度回転する大きな変化が必要であり、その分子の回転には水分子との水素結合が重要であると推察している。結論では、固相転移を中心にCS-023の多形制御に関する研究成果をまとめている。

以上、本論文の著者は、医薬品原薬の結晶多形制御を目的にモデル化合物を用いて所望の多形を安定に取得する手法の確立に成功している。これらの研究成果は、晶析分野の発展に寄与するところが大きい。よって本論文の著者は、博士(工学)の学位を受ける資格を有するものと認める。