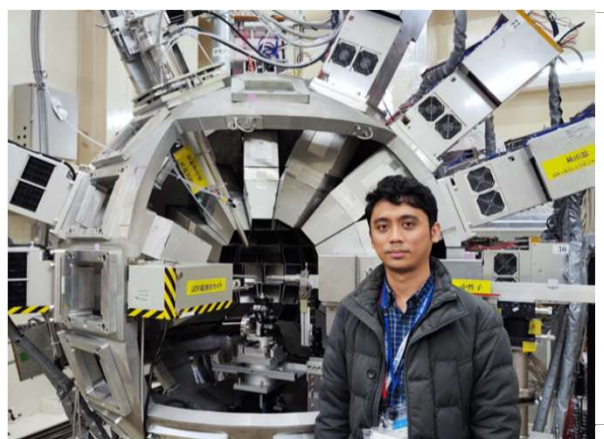


受入大学名	東京工業大学		
Host University	Tokyo Institute of Technology		
外国人研究者	ユダ プラセティア ヌグラハ		
Foreign Researcher	YUDA PRASETYA NUGRAHA		
受入研究者	植草 秀裕	職名	准教授
Research Advisor	Hidehiro Uekusa	Position	Associate Professor
受入学部/研究科	理学院化学系		
Faculty/Department	Department of Chemistry, School of Science		

<外国人研究者プロフィール/Profile>

国籍	インドネシア
Nationality	INDONESIA
所属機関	バンドン工科大学
Affiliation	BANDUNG INSTITUTE OF TECHNOLOGY
現在の職名	助教
Position	ASSISTANT PROFESSOR
研究期間	2023年10月24日～2024年01月21日（90日間）
Period of Stay	90 days (Oct 24, 2023 - Jan 21, 2024)
専攻分野	薬剤学
Major Field	PHARMACEUTICS



J-PARC BL03を訪問した/Visiting J-PARC BL03 to discuss future collaboration

<外国人研究者からの報告/Foreign Researcher Report>

<p>①研究課題 / Theme of Research</p> <p>More than 80% of active pharmaceutical ingredients (APIs) are marketed as crystalline solids due to its high stability and its effective manufacturability. However, more than 40% of API crystals have poor solubility that leads to low bioavailability. In addition, API crystals are commonly having other problems such as poor flowability and compressibility, which are critical in the solid dosage form development. Multi-component crystals (MCCs) are crystals of APIs that incorporate guest molecules or coformers into the crystal lattice and have different crystal structures and physical properties than that of the parent API crystal. In this research, we utilize MCC formation or cocrystallization to improve the physicochemical properties of two cardiovascular drugs.</p>
<p>②研究概要 / Outline of Research</p> <p>We aimed to synthesize multi-component crystals (MCCs) of telmisartan and another cardiovascular drug with various coformers. The APIs used in this study are cardiovascular drugs with a very low solubility in biological solutions, causing slow dissolution and poor bioavailability. MCC screening were conducted using liquid assisted grinding followed by characterization using powder X-ray diffraction. The crystal structure of the resulting MCCs was determined by single crystal structure analysis. The pharmaceutically relevant physicochemical properties of the MCCs were evaluated and correlated with their crystal structure.</p>
<p>③研究成果 / Results of Research</p> <p>A hydrate and two anhydrate salts of telmisartan were obtained. The crystal structure of the salts was successfully determined using single crystal structure analysis. The resulting salts showed a significant improvement on their solubility and intrinsic dissolution rate compared to the parent drug. The improvement of their properties is correlated with the change in their crystal structure. The flowability of the resulting salts are also increased due to the change in the particle size and morphology. We have submitted the results of this study to a crystallography journal. For another API, we obtained three successful coformers for MCC formation in our screening study. The crystal structure of a new MCC with one of the successful coformers has been determined.</p>
<p>④今後の計画 / Further Research Plan</p> <p>Further investigation on the polymorphic transformation and relationship between telmisartan anhydrate salts will be continued. Therefore, structure determination from powder diffraction will be conducted and continuous collaboration with Uekusa Laboratory is expected. For the other API, characterization and evaluation including stability, solubility, intrinsic dissolution rate, and powder properties of the new MCC will be conducted. This research will be proceeded with recrystallization experiments to obtain the single crystal of the new MCC with the other successful coformer for the crystal structure determination and followed by their characterization study. Presentation in an international conference and a joint publication are planned in 2024.</p>

< 受入研究者からの報告/Research Advisor Report >

①研究課題 / Theme of Research

医薬品有効成分（API）の80%以上は、その高い安定性と効率的な製造性から、結晶固体として市販されているが、近年は分子量の大きい高機能医薬品化合物が開発され、原薬結晶の水溶性低下が問題となっている。実際には40%以上の原薬結晶は難溶性に分類され、生物学的利用能が低い。また、原薬結晶は溶解度以外にも、潮解性、相の安定性、膜透過性、打錠性能など、固体物性に問題を持つことが多い。そこで、結晶格子中に原薬とコフォーマー分子を合わせ持つ多成分結晶（MCC）の開発が注目を集めている。MCCはAPIを含むが、API母体結晶とは異なる結晶構造であり母体結晶と異なる物理化学的性質を持つ。本研究では、APIのMCC形成を行い、2つの循環器系薬剤の物理化学的特性を改善することを目的とした。

②研究指導概要 / Outline of Research

これまでの共同研究を進展させ、テルミサルタンと別の循環器系薬剤をターゲットAPIとし、MCC合成を行うこととした。これらの原薬は溶解度が非常に小さく溶出が遅いため、生物学的利用能が低い薬剤として知られている。多数のコフォーマー候補化合物を準備して予備的な結晶化試験を行い、すべての結晶を粉末X線回折法により調べる必要があるが、本研究グループの豊富な化合物リソースと高輝度粉末X線回折装置を駆使して効率よく特性評価を行うように指導した。得られた微小なMCCは高輝度X線装置を用いた単結晶構造解析により決定することができ、さらに熱分析・スペクトル測定を合わせて行い高度な固体解析を行った。議論として、MCCの薬学的な物理化学的特性と結晶構造とを相関させた。研究における分析機器やデータベースの利用により、MCCの合成と特性評価を効率よく行うスキームについて合わせて指導した。

③研究指導成果 / Results of Research

研究の結果、テルミサルタンの水和物および2種類の無水塩（MCCs）を得た。これらの塩結晶の結晶構造は微小サイズであったが高輝度装置を用いた単結晶構造解析により結晶構造を決定することができた。得られた塩結晶の溶解度と固有溶解速度は、母体結晶に比べて有意な改善を示した。さらに塩結晶の流動性は、粒子径と形態の変化により向上していた。これらの研究成果は結晶学専門誌に投稿した。別のAPIについては、スクリーニングによりMCC形成が可能な3つのコフォーマーを選択できた。この中の1つのコフォーマーを用い、単結晶を作成することができ、結晶構造を決定した。限られた期間内で複数のAPIについてMCC形成に成功し、さらに単結晶構造解析を行うことができたのは、豊富なリソースと高度な装置を使って効率よく研究を行ったためであり、本支援制度なくしては達成できなかった成果である。

④留学生交流事業の活動状況 / Activities of International Student Exchange Program

すでに外国人研究者は薬剤学の専門家として活躍しているが、本支援の機会を生かして専門以外の分野に触れること、日本の最先端の装置に触れることは将来にプラスに働くと考えられる。そこで東京工業大学の近隣研究室の若手研究者を訪問し自らの研究を講演して他分野の研究者と議論する機会を積極的にもうけ、よい刺激となった。また、X線と相補的な関係にある中性子線を使った回折装置として、大強度陽子加速器施設（J-PARC）を訪問し物質・生命科学実験施設（MLF）の最先端装置に触れることができた。さらに専門の研究者に説明を受け、研究に関する意見交換を行うことで、新しい研究の可能性に気が付くことができた。研究期間に年末年始が含まれたことと、共同研究の推進に重点をおいたため、交流の日数は多くなかったが、外国人研究者の今後の研究の発展にとって重要な経験となった。

⑤今後の計画 / Further Research Plan

今後、医薬品MCC結晶の合成、結晶構造と物性の相関に関する共同研究を継続して行うこととした。外国人研究者は多数の医薬品化合物とその問題点について研究実績があり、本研究グループはコフォーマー分子に関する化学的な知見とX線回折装置を使った解析に強みがある。これらを組み合わせることで、研究がスムーズに進むと考えられる。テルミサルタン無水塩の多形変換や塩結晶間の関係には重要な研究テーマであり、粉末回折、単結晶構造解析による構造決定を中心に継続的な共同研究を行う。これをさらに展開し、新しい原薬についてはMCC形成、物理化学的性質の評価を海外で、構造研究を本研究グループで分担する新しいプロジェクトを発足させた。また同じ分野の研究者として2024年に国際会議での共同研究発表、論文の共同出版も予定しており、学生を含めた相互訪問による共同研究の推進も視野に入れている。



高輝度PXRD装置での測定/Performing PXRD measurement in the instrument laboratory



MCC合成を行った/Experiment in chemical synthesis laboratory