

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K08253

研究課題名(和文) 低波数ラマン分光測定を基盤とする医薬品コクリスタルの特異的および高感度測定

研究課題名(英文) Highly sensitive and specific measurement of pharmaceutical cocrystals based on the low-frequency Raman spectroscopy

研究代表者

深水 啓朗 (Fukami, Toshiro)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：20366628

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では低波数ラマン分光法を用いて(i)顕微測定による固体試料の超微量分析ならびに結晶形態の探索スクリーニング、ならびに(ii)プローブ型検出器を用いたin situモニタリングによる造粒中の原薬結晶形とその転移過程の評価技術を確立した。(i)顕微測定による微量分析は、新薬の探索段階において、使用できる原薬量が厳しく制限されている場合にも有用な技術であり、創薬におけるニューモダリティにまで対象を拡張できるポテンシャルを有している。(ii)プローブ型のLFラマンモニタリングは、現在プロセス分析に汎用されている近赤外分光法に加えて、in situ測定に新たなオプションを提供できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ラマン分光法の低波数領域に着目し、その散乱ピークが医薬品の結晶性成分に特異的であり、結晶多形の識別や転移過程の解明に対する有用性を実証できたことから、学術的に大きな意義を有している。また、確立できた複数の技術は、新薬の様々な開発ステージにおいて実用的であり、医薬品の品質向上ならびに開発や生産プロセスの効率化に寄与できることから、本研究は社会的にも大きな意義がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, the reporters have established a technique using low-frequency Raman spectroscopy including (i) ultra-trace analysis of solid samples by microscopic measurement and exploring method for novel crystal forms, and (ii) in situ monitoring using a probe-type detector for evaluating the crystal form of active pharmaceutical ingredient and its transition process. (i) Ultra-trace analysis by microscopic measurement would be a useful technique even when the usable amount of drug substance is severely limited in the early stage of the new drug development, and has the potential to extend the applicability to new modality in drug discovery. (ii) Probe-type LF Raman monitoring could provide a new option for in situ measurement in addition to near-infrared spectroscopy, which is currently widely used for process analysis.

研究分野：製剤学

キーワード：ラマン分光 品質管理 結晶多形 プロセス分析

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 医薬品コクリスタル(共結晶)は、コフォーマー(Cocrystal former の略)と呼ばれる添加物と原薬からなる分子結晶のことである。その最たる特徴は、結晶格子内に導入された水溶性のコフォーマーが、水中において速やかに脱離(溶解)することにより結晶の崩壊を促し、難水溶性薬物の溶出性改善ひいては経口投与時の生体吸収性を向上させることである。

(2) 低波数(LF)ラマン分光法を結晶性原薬に応用し始めたのは、小型の励起光除去ユニットが開発された最近のことである。報告者らは、米国 Ondax 社(現 Coherent 社)の Carriere 博士らと協力して、医薬品試料の低波数ラマン測定に国内ではいち早く取り組み始め、製剤中におけるコクリスタルの分布イメージングや添加剤の識別について国内外で公表してきた。

### 2. 研究の目的

(1) 新たなコクリスタルの探索に関しては、多数のコフォーマー、溶媒および調製方法等からなる網羅的なスクリーニングが行われている。しかしながら、特に新薬の開発初期段階において、物性検討に使用できる原薬の量は数グラム程度に制限されていることから、効率のよい探索法の開発が切望されている。

(2) プロブタイプの低波数ラマン分光計を採用することで、攪拌や流動層造粒などの製剤化工程中に原薬の結晶状態をモニタリングできることから、製造条件の最適化、ひいては Process Analytical Technology (PAT) と呼ばれる品質管理への応用が期待できる。

### 3. 研究の方法

(1) コクリスタルの探索スクリーニング：疎水化したガラス基板上に微量の薬物および添加剤溶液をスポットし、ナノグラムオーダーの微細結晶を析出させた後、顕微低波数ラマンスペクトルを測定し、薬物の分子状態を評価する。

(2) 製剤化工程中におけるコクリスタル原薬の物理的安定性：コクリスタルは水溶性の向上を目的として設計されることが多いため、水分添加をとまなう造粒工程において、コクリスタルが原薬とコフォーマーに解離することが懸念されている。そこでコクリスタルの分子状態を工程中にモニタリングし、その物理的安定性について評価する。

流動層造粒：24 時間程度のスラリー状態で解離するコクリスタルをモデル原薬とし、セルロース系からなる標準的な製剤処方を用いる。ラボスケールの造粒装置を用いて流動層の下部にプローブが固定されるように装着し、原料粉体に水を噴霧した際の変化をリアルタイムで測定する。

攪拌造粒：小型の装置を用いて上部のセンサー窓から攪拌羽根に接触しないようにプローブを挿入する。試料および製剤処方については流動層造粒と同様であるが、製造される顆粒の密度あるいは粘度の増加が予想されるため、プローブ先端のクリーンアップについても検討する。

### 4. 研究成果

(1) ラマン分光法の特長の 1 つに、顕微測定が容易、すなわち卓上の装置で超微量分析が可能ながあげられる。報告者は、結晶形態の探索スクリーニングについて検討しており、疎水化したガラス基板上に微量の薬物および添加剤溶液をスポットし、ナノグラムオーダーの微細結晶を析出させた後、顕微ラマンスペクトルの測定により薬物の分子状態を評価するナノスポット法を確立している。本法の実用性を向上させるために、(i) LF ラマン測定による評価、(ii) 試料溶媒の変更および (iii) 溶媒蒸気暴露による結晶化について検討した。特に(i)の採用により、検出感度が大幅に改善された。通常領域では、試料が微細結晶であるためにバックグラウンドに由来する蛍光がラマン検出を妨害する上に、元の原料と新規結晶で識別できるピークが認められなかった。一方、LF 領域では、新規結晶に特異的なピーク (Fig. 1 右 Ref の赤い点線) が認められ、微量の試料でも良好なスペクトルが得られたことから (Fig. 1 右最下部の ACE)、新規結晶形態の超微量探索法を確立できた。本法は、新薬開発の初期段階のような、使用できる原薬量が制限されている状況において有用な評価手法となることが期待できる。現在、ニューモダリティであるタンパク質や中分子ペプチドへの応用を進めている。

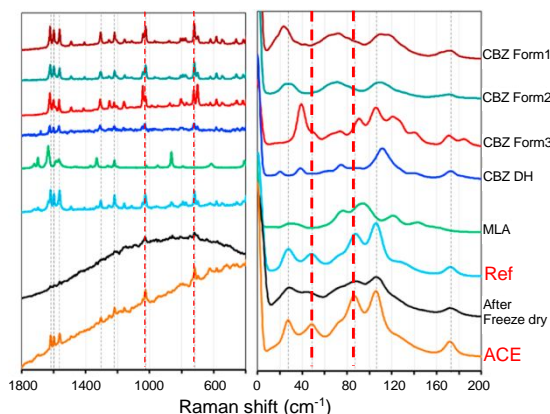


Fig. 1 改良ナノスポット法の LF ラマンスペクトル

(2) 近年、医薬品・原薬の品質管理は、科学的なデータ解析に基づく製造工程の理解と制御が重要視されている。製造工程の1つである造粒は水分の影響により結晶形の転移が懸念される。そこで報告者らは、プローブ型の検出器を換装した LF ラマン分光装置を用いて、造粒工程における PAT への応用について検討し、流動層造粒ならびに攪拌造粒において実例を報告した。

フロセמיד・ニコチナミド共結晶をモデル原薬とする流動層造粒において、装置下部に LF ラマンプローブを換装し、*in situ* モニタリングを試みた (Fig. 2a)。それに先駆けて、スラリー状態での安定性について検討した結果、1 時間程度で共結晶が解離し、フロセמיד水和物へと転移することが分かった。そこでセルローズ系からなる標準的な製剤処方を用いて水を噴霧する造粒を行ったところ、スラリーでの予備検討とは逆に、共結晶由来する 20 および 38  $\text{cm}^{-1}$  の散乱ピークは造粒工程中で変化が認められなかった (Fig. 2b)。これらの結果から、流動層造粒中においては噴霧した水が温風により直ちに乾燥するため、製剤処方中の共結晶は解離せず、安定に存在していることを造粒中のオンタイムで実証することができた。

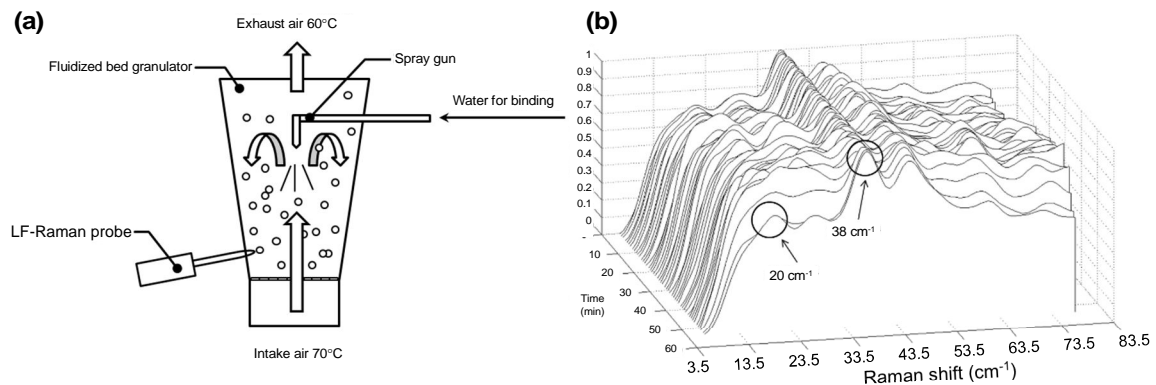


Fig. 2 (a) アクリル製造粒機の側面に装着したプローブ型の LF ラマン分光器, (b) 攪拌造粒中にテオフィリン Form から水和物への転移をリアルタイム測定した LF ラマンスペクトル

アクリル製の試製造粒機を用いて、装置上部の投入口から水をスプレー噴霧することにより 100 g スケールで造粒した。その際、造粒機の側面に装着したプローブ型 LF ラマン分光器 (Coherent 社製) により、アクリル製の壁越しに非接触で、造粒物に含まれる原薬の結晶状態をリアルタイム測定した (Fig. 3a)。その結果、初期段階ではテオフィリンの安定形である Form II に由来する散乱ピークが 20 および 32  $\text{cm}^{-1}$  付近に観察されたが、精製水の添加とともに、Form II に特異的な散乱ピークが徐々に消失し、テオフィリン水和物に特異的な 96  $\text{cm}^{-1}$  付近のラマン強度が増加した (Fig. 3b)。なお、添加剤として使用した結晶セルローズ等の影響は微弱であった。このことは、結晶性の低いセルローズ系の添加剤が LF ラマン測定では検出されにくいこと (たとえ結晶セルローズといえども) に由来しており、結晶性の原薬に適した分析方であることを実証した。その反面、マンニトールなどの結晶性が高い添加剤を配合する際は、その含量にもよるが、注意が必要であることを表している。また、本研究の課題であるカフェインならびにカフェインとグルタル酸の共結晶について、造粒中の変化 (結晶形の転移) を比較した結果、共結晶では 30 および 40  $\text{cm}^{-1}$  付近の特徴的な散乱ピークが造粒の初期段階から減少し、カフェイン単独の場合よりも急速に、カフェイン水和物に転移することをリアルタイムで測定できた。この水和物への転移は、造粒後の試料を粉末 X 線回折で測定した結果からも確かめられた。以上の結果より、プローブ型の低波数ラマン分光法では、原薬の結晶状態をリアルタイムで識別できることから、PAT ツールとしての有用性を実証することができた。

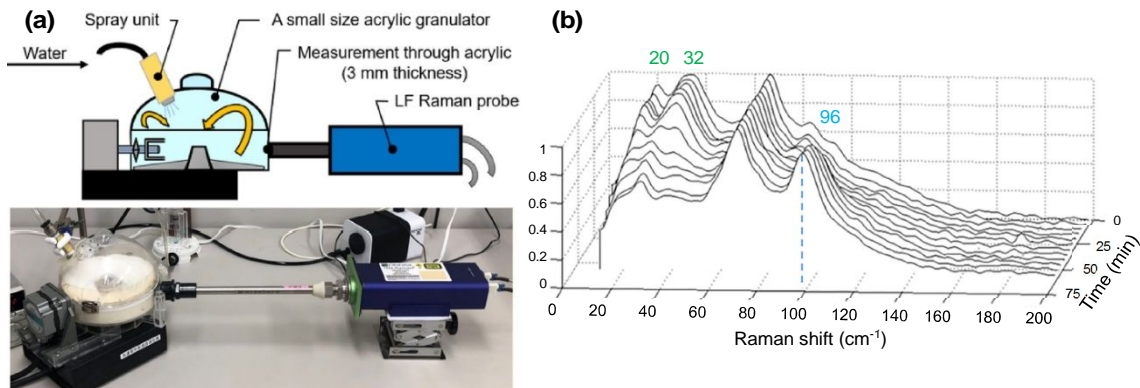


Fig. 3 (a) アクリル製造粒機の側面に装着したプローブ型の LF ラマン分光器, (b) 攪拌造粒中にテオフィリン Form から水和物への転移をリアルタイム測定した LF ラマンスペクトル



(3) 医薬品製剤は必然的に原薬（薬効成分）と添加剤の混合物であるため、原薬のみの物性評価と比較して、その難易度が高い。上述したように、ラマン分光法は卓上に設置できる程度の装置でマイクロメータースケールの空間分解能を達成することができるため、製剤中における原薬の分子状態や構成成分の分布を可視化するツールとして重宝されている。これまでに報告者らは、LF ラマンによる結晶状態の評価に着目し、カルバマゼピンと4-ヒドロキシ安息香酸を含む系において、共結晶と物理的混合物を混在（質量比 3:1）させた主薬含量 10% のモデル錠剤を作成し、構成成分の分布を明らかとしてきた。上述の例で示したように、顕微 IR や近赤外 (NIR) およびラマン分光法による製剤中原薬の評価は、これまで錠剤に関する研究報告がほとんどであった。このことは、市販されている剤形のうち、錠剤の占める割合が大きいこと由来していると考えられるが、測定技術自体は軟膏やテープ剤などの外用剤についても応用可能である。本研究の課題に取り組む過程で、報告者らは貼付剤（テープ剤）に着目し、製剤中に含まれる原薬の結晶状態について評価した。アクリル系の粘着性ポリマーを基剤として、消炎鎮痛剤であるフェルピナクを配合したテープ剤を調製し、保存中に析出した結晶を評価したところ、元の原薬とは異なるスペクトルが得られた (Fig. 4)。この結果は市販の OTC 製剤 5 種類についても同様に、2 種類のスペクトル、すなわち結晶形が混在していたことから、本法のような新たな分析手法の開発により、これまで制御（評価）されていなかった剤形中に含まれる原薬の、より高度な品質管理の可能性を提唱できた。また、このような測定手法は、欧州医薬品局 (EMA) が 2015 年に公示した、医薬品共結晶に関する Reflection Paper で提唱している「the preservation of integrity of the cocrystal should be evaluated and if appropriate experimentally confirmed.」に合致した、時代の要請に応えた技術といえる。

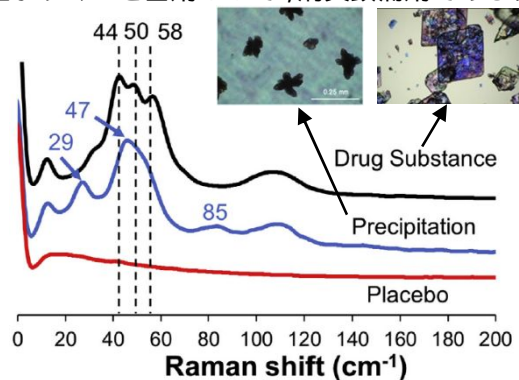


Fig. 4 テープ剤に含まれる消炎鎮痛剤フェルピナクの LF ラマンスペクトル

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Suzuki Y, Muangnoi C, Thaweeseest W, Teerawonganan P, Na Bhuket R P, Titapiwatanakun V, Yoshimura-Fujii M, Sritularak B, Likhitwitayawuid K, Rojsitthisak P, Fukami T | 4. 巻<br>42              |
| 2. 論文標題<br>Exploring Novel Cocrystalline Forms of Oxyresveratrol to Enhance Aqueous Solubility and Permeability across a Cell Monolayer   | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Biological and Pharmaceutical Bulletin  | 6. 最初と最後の頁<br>1004-1012 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1248/bpb.b19-00048  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>該当する            |
| 1. 著者名<br>Yutani R, Haku R, Teraoka R, Tode C, Koide T, Kitagawa S, Sakane T, Fukami Ttsuo, Kitagawa Shuji, Sakane Toshiyasu, Fukami Toshiro                                    | 4. 巻<br>9               |
| 2. 論文標題<br>Comparative Evaluation of the Photostability of Carbamazepine Polymorphs and Cocrystals  | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Crystals  | 6. 最初と最後の頁<br>553, 1-11 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3390/cryst9110553   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>-               |
| 1. 著者名<br>Nomura K, Titapiwatanakun Va, Hisada H, Koide Tb, Fukami T  | 4. 巻<br>147             |
| 2. 論文標題<br>In Situ Monitoring of the Crystalline State of Active Pharmaceutical Ingredients during High-shear Wet Granulation Using a Low-frequency Raman Probe                 | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics  | 6. 最初と最後の頁<br>1-9       |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.ejpb.2019.12.004   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>該当する            |
| 1. 著者名<br>Otaki T, Tanabe Y, Kojima T, Miura M, Ikeda Y, Koide T, Fukami T  | 4. 巻<br>542             |
| 2. 論文標題<br>In situ monitoring of cocrystals in formulation development using low-frequency Raman spectroscopy   | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Pharmaceutics  | 6. 最初と最後の頁<br>56-65     |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.ijpharm.2018.03.008  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-               |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Tanabe Y, Maeno Y, Ohashi K, Hisada H, Roy A, Carriere J, Heyler R, Fukami T                 | 4. 巻<br>136           |
| 2. 論文標題<br>Screening a trace amount of pharmaceutical cocrystals by using an enhanced nano-spot method | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics                                       | 6. 最初と最後の頁<br>131-137 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ejpb.2019.01.018   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>該当する          |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>深水啓朗                           | 4. 巻<br>34              |
| 2. 論文標題<br>医薬品共結晶の製剤開発に有用なラマン分光法のツールボックス | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>PHARM TECH JAPAN               | 6. 最初と最後の頁<br>1973-1976 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし           | 査読の有無<br>無              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Iwata K, Karashima M, Ikeda Y, Inoue M, Fukami T   | 4. 巻<br>20              |
| 2. 論文標題<br>Discrimination and Quantification of Sulfathiazole Polytypes Using Low-frequency Raman Spectroscopy | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Crystal Engineering Communication  | 6. 最初と最後の頁<br>1928-1934 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1039/C8CE00081F   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |

〔学会発表〕 計29件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 8件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Fukami T  |
| 2. 発表標題<br>Development of Pharmaceutical Cocrystals; Essential Techniques using Low-frequency Raman Spectroscopy |
| 3. 学会等名<br>16th Conference of the Asian Crystallographic Association (AsCA 2019) (招待講演) (国際学会)                   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Okayama A, Hisada H, Titapiwatanakun V, Koide T, Fukami T   |
| 2. 発表標題<br>Usefulness of low-frequency Raman spectroscopy for discriminating crystalline polymorphism of active pharmaceutical ingredients |
| 3. 学会等名<br>10th International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy (ICAVS10) (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Haku R, Ohashi K, Maeno Y and Fukami T  |
| 2. 発表標題<br>Screening a trace amount for Novel Molecular Complexes of Medium Molecule Drugs by Using Nano-spot Method |
| 3. 学会等名<br>The 3rd Workshop for Korea-Japan Young Scientists on Pharmaceutics (国際学会)                                 |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Koyama R, Tsuno N, Titapiwatanakun V, Sritularak B, Likhitwitayawuld K, Fukami T    |
| 2. 発表標題<br>Exploring Novel Cocrystals of Oxyresveratrol by using Low-frequency Raman Detection |
| 3. 学会等名<br>The 3rd Workshop for Korea-Japan Young Scientists on Pharmaceutics (国際学会)           |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Suzuki Y, Saito A, Koide T, Shimura K, Fukami T   |
| 2. 発表標題<br>Standard for correction of low-frequency region in Raman spectroscopy and the effect of crystal habit |
| 3. 学会等名<br>The 3rd Workshop for Korea-Japan Young Scientists on Pharmaceutics (国際学会)                             |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|                                |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名<br>深水啓朗                |
| 2. 発表標題<br>難水溶性薬物のコクリスタル化と製剤設計 |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第34年会（招待講演）    |
| 4. 発表年<br>2019年                |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>小山遼太郎、津野直哉、鈴木夢央、Varin Titapiwatanakun、Boonchoo Sritularak、Kittisak Likhitwitayawuld、深水啓朗 |
| 2. 発表標題<br>オキシレスベラトロールのコクリスタル探索における低波数ラマン検出の応用  |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第34年会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>伯遼太郎、大橋健人、田邊佑太、前野祐介、久田浩史、深水啓朗          |
| 2. 発表標題<br>ナノスポット法を用いた中分子医薬品の分子複合体に関する微量探索スクリーニング |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第34年会                             |
| 4. 発表年<br>2019年                                   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>津野直哉、小山遼太郎、高取和彦、Varin Titapiwatanakun、Boonchoo Sritularak、Kittisak Likhitwitayawuld、深水啓朗 |
| 2. 発表標題<br>オキシレスベラトロールの新規共結晶を探索する包括的なスクリーニング検討  |
| 3. 学会等名<br>第25回創剤フォーラム若手研究会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |



|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>大橋健人、伯遠太郎、前野祐介、深水啓朗                |
| 2. 発表標題<br>医薬品開発での使用を目的とした調温調湿下における結晶状態の微量評価法 |
| 3. 学会等名<br>第25回創剤フォーラム若手研究会                   |
| 4. 発表年<br>2019年                               |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Maeno Y, Tanabe Y, Hisada H, Inoue M and Fukami T  |
| 2. 発表標題<br>Ultramicro-exploring Pharmaceutical Cocrystals by Using Nano-spot Method Coupled with Low-frequency Raman Spectroscopy |
| 3. 学会等名<br>The Great Scientific Exchange SCIX2018 (招待講演) (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Fukami T   |
| 2. 発表標題<br>Toolbox of Raman spectroscopy useful for development of pharmaceutical cocrystals                                |
| 3. 学会等名<br>6th International Conference on Pharmaceuticals, Nutraceuticals and Cosmetic Science (IPNaCS 2018) (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Miyasaka K, Nomura K, Onishi Y, Hisada H, Inoue M, Koide T, Fukami T   |
| 2. 発表標題<br>Monitoring crystalline form of active pharmaceutical ingredients while formulating process by using in situ Raman spectroscopy |
| 3. 学会等名<br>The 2nd Workshop for Korea-Japan Young Scientists on Pharmaceutics   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1 . 発表者名<br>Ohashi K, Tanabe Y, Maeno Y, Onishi Y, Inoue M, Fukami T   |
| 2 . 発表標題<br>Ultramicro-Evaluation Method of Crystalline Status by Using Hot-Stage and Low-frequency Raman Spectroscopy |
| 3 . 学会等名<br>The 2nd Workshop for Korea-Japan Young Scientists on Pharmaceutics   |
| 4 . 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1 . 発表者名<br>Ohashi K, Tanabe Y, Maeno Y, Onishi Y, Inoue M, Fukami T  |
| 2 . 発表標題<br>Monitoring Transition of Crystal Form in Nano-gram Scale during Controlled Temperature and Humidity by Using Low-frequency Raman Spectroscopy |
| 3 . 学会等名<br>6th International Conference on Pharmaceuticals, Nutraceuticals and Cosmetic Science (IPNaCS 2018)  |
| 4 . 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1 . 発表者名<br>Nomura K, Miyasaka K, Onishi Y, Inoue M, Hisada H, Koide T, Fukami T   |
| 2 . 発表標題<br>Feasibility study for monitoring crystal form conversion by using low-frequency Raman probe during wet granulation process |
| 3 . 学会等名<br>6th International Conference on Pharmaceuticals, Nutraceuticals and Cosmetic Science (IPNaCS 2018)                         |
| 4 . 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1 . 発表者名<br>Fukami T  |
| 2 . 発表標題<br>Promising Technology based on Low-frequency Raman Spectroscopy and Pharmaceutical Cocrystals for Development of Better Dosage Forms |
| 3 . 学会等名<br>35th International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences (IAMPS35) (招待講演) (国際学会)  |
| 4 . 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>宮坂耕平, 野村和也, 大西優, 久田浩史, 井上元基, 小出達夫, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題<br>18. 低波数ラマン分光測定を用いた製剤化工程における原薬結晶形の評価     |
| 3. 学会等名<br>日本薬剤学会 第33年会                            |
| 4. 発表年<br>2018年                                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>大橋健人, 田邊佑太, 前野祐介, 大西優, 井上元基, 久田浩史, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題<br>ホットステージ - 低波数ラマン分光測定による結晶状態の微量評価法       |
| 3. 学会等名<br>日本薬剤学会 第33年会                            |
| 4. 発表年<br>2018年                                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>田邊佑太, 前野祐介, 大西優, 久田浩史, 井上元基, 深水啓朗                           |
| 2. 発表標題<br>低波数ラマン分光法を用いた医薬品共結晶の 微量探索スクリーニング                            |
| 3. 学会等名<br>第85回 日本分析化学会有機微量分析研究懇談会 第107回 計測自動制御学会力学量計測部会 第35回 合同シンポジウム |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>野村和也, 宮坂耕平, 大西優, 久田浩史, 井上元基, 小出達夫, 深水啓朗                  |
| 2. 発表標題<br>低波数ラマンプローブを用いた造粒中における原薬結晶形の転移モニタリング                      |
| 3. 学会等名<br>第85回日本分析化学会有機微量分析研究懇談会 第109回計測自動制御学会力学量計測部会 第35回合同シンポジウム |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>伯遼太郎, 大橋健人, 田邊佑太, 前野祐介, 大西優, 井上元基, 久田浩史, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題<br>低波数ラマン分光測定を用いた調温調湿下における結晶転移の微量評価法             |
| 3. 学会等名<br>第62回 日本薬学会関東支部大会                              |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>伯遼太郎, 大橋健人, 田邊佑太, 前野祐介, 久田浩史, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題<br>調温調湿ステージを用いた低波数ラマン分光測定による原薬結晶の微量評価 |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会 第139年会                       |
| 4. 発表年<br>2019年                               |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>田邊佑太, 前野祐介, 久田浩史, 井上元基, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題<br>改良型ナノスポット法による共結晶の微量探索スクリーニング |
| 3. 学会等名<br>日本薬剤学会 第32年会                 |
| 4. 発表年<br>2017年                         |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Fukami T  |
| 2. 発表標題<br>Pharmaceutical Cocrystals and Raman Spectroscopy: An Emerging Technology for Successful Drug Development  |
| 3. 学会等名<br>5th International Conference on Pharmaceuticals, Nutraceuticals and Cosmetic Science (IPNaCS 2017) (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Tanabe Y, Maeno Y, Hisada H, Inoue M and Fukami T  |
| 2. 発表標題<br>Ultramicro-exploring Pharmaceutical Cocrystals by Using Nano-spot Method Coupled with Low-frequency Raman Spectroscopy |
| 3. 学会等名<br>5th International Conference on Pharmaceuticals, Nutraceuticals and Cosmetic Science (IPNaCS 2017)                     |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>大橋健人, 田邊佑太, 前野祐介, 井上元基, 久田浩史, 深水啓朗         |
| 2. 発表標題<br>コクリスタルの微量探索を可能とするEnhancedナノスポット法の汎用性に関する研究 |
| 3. 学会等名<br>第61回 日本薬学会関東支部大会                           |
| 4. 発表年<br>2017年                                       |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Iwata K, Karashima M, Ikeda Y, Inoue M and Fukami T  |
| 2. 発表標題<br>Discriminative and quantitative analysis of structurally similar polymorphs using low-frequency Raman spectroscopy |
| 3. 学会等名<br>The Great Scientific Exchange SCIX2017 (招待講演)  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>大橋健人, 田邊佑太, 前野祐介, 井上元基, 久田浩史, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題<br>低波数ラマン分光法を用いた改良型ナノスポット法の汎用性検討      |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会 第138年会                       |
| 4. 発表年<br>2018年                               |

〔図書〕 計1件

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>日本薬学会 前臨床開発フォーカスグループ・経口吸収フォーカスグループ       | 4. 発行年<br>2018年 |
| 2. 出版社<br>じほう                                      | 5. 総ページ数<br>208 |
| 3. 書名<br>最新の薬剤学知見と世界の開発状況をふまえた 前臨床 / 臨床医薬品開発の展望と戦略 |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

|   |
|---|
| 明治薬科大学 分子製剤学研究室 研究業績<br><a href="https://u-lab.my-pharm.ac.jp/~molpharm/achievements.html">https://u-lab.my-pharm.ac.jp/~molpharm/achievements.html</a> |
|---|

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                     | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)            | 備考 |
|-------|---|----------------------------------|----|
| 研究分担者 | 大西 優<br><br>(Onishi Yu)<br><br>(60817021)     | 明治薬科大学・薬学部・助手<br><br><br>(32684) |    |
| 研究分担者 | 鈴木 直人<br><br>(Suzuki Naoto)<br><br>(60756005) | 日本大学・薬学部・助教<br><br><br>(32665)   |    |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

|         |         |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|



|    |                          |                         |                        |      |
|----|--------------------------|-------------------------|------------------------|------|
| 米国 | Coherent Inc.            | University of Minnesota | University of Michigan | 他1機関 |
| タイ | Chulalongkorn University |                         |                        |      |