

令和 6 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：2020～2023

課題番号：20K07002

研究課題名（和文）低波数領域ラマンスペクトルの解明および製剤化工程の精密制御への活用

研究課題名（英文）Elucidation of low-frequency Raman spectra and its application to precision control of drug manufacturing process

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） 3,000,000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活用することにより、(i)プローブ型検出器による造粒工程において崩壊剤が原薬結晶に及ぼす影響のin situモニタリング、(ii)顕微測定による口腔内崩壊錠の内部構造および成分分布の可視化、ならびに(iii)透過測定による錠剤中主薬の含量測定に造粒工程のパラメータが及ぼす影響を評価する技術を確立した。その中でも特に(i)プローブ測定によるプロセス分析は、現在の標準的な手法である近赤外分光法に新たな測定オプションを提供するとともに、製剤を構成する成分の結晶状態を即時的に評価するのに有用であることから、研究目的である製剤化工程の精密制御に寄与することができた。

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多彩な測定モードに着目し、試料の状態を選ばず、非破壊的に測定する技術を確立したこと、すなわち各種の添加剤（崩壊剤）が結晶の転移速度に及ぼす影響を動的な製剤工程内で実証したことから、様々な医薬品の開発ステージにおいて、医薬品の品質向上ならびに製造プロセスの効率化が期待できるため、社会的に大きな意義を有している。また、医薬品の結晶性成分に特異的な低波数領域における散乱ピークが各々の格子振動に基づいており、それらの帰属や法則性についても一部を明らかにできたこと、ならびに医薬品製剤を構成する成分の特定にも有用であることを示せたことから、学術的にも大きな意義を有している。

研究成果の概要（英文）：In this study, the reporter conducted by utilizing low-wavenumber Raman spectroscopy, (i) in situ monitoring of the effect of disintegrant on drug substance crystals during the granulation process using a probe-type detector, (ii) chemical imaging enabling to visualize the internal structure and component distribution of orally disintegrating tablet using microscopic measurements, and (iii) measuring the content of the active pharmaceutical ingredient in tablets by transmission Raman measurement with influence of parameters during granulation process. Among these, (i) process analysis using probe measurements provides a new measurement option to the current standard method of near-infrared spectroscopy, and allows for the immediate evaluation of the crystalline state of the ingredients in the drug products. Because it is useful for the purpose of this research, it was able to contribute to precise control of the formulation process.

研究分野：物理薬剤学

キーワード：ラマン分光法 製剤化工程 結晶多形 プロセス分析

1. 研究開始当初の背景

(1) ラマン分光法は、同じく振動分光法である赤外分光法とよく対比されるが、水分の影響を受けないことやスペクトルが高解像度であることなど、特に医薬品の分析に多くの利点を有している。それに加えて低波数領域(一般に 150 あるいは 200 cm^{-1} 以下といわれる)のラマンスペクトルは、分子の振動というよりも格子振動(フォノン)の状態を反映することから、結晶多形の評価に適している。

(2) 本法が発展・普及する上で障壁となり得る重要な課題として、(i) 低波数ラマンスペクトルを恒常的に測定できる装置が普及していないこと、(ii) その中でもプローブタイプの装置は世界的に機種が限られること、(iii) 医薬品に関する測定例は、我々の知る限り、世界で数例、国内では我々の他に報告がないこと等があげられる。

(3) 上述の通り、低波数ラマン分光法は結晶多形の評価に適しており、その目的で汎用される粉末 X 線回折と比較すると、顕微モードでは試料の微細領域のスペクトルを、プローブ型では反応あるいは製造工程をモニタリング測定できる点が大きな特長である。また、同様の波数領域を対象とするテラヘルツ分光法と比較しても、本法は試料の状態を問わずに非破壊的かつ短時間での測定が可能である。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、医薬品の開発に有用な低波数ラマン分光測定を応用し、製造工程における原薬の結晶状態を高感度かつ特異的に測定することで、プロセスの精密な制御に活用する技術を開発することである。既に複数の系でリアルタイム測定に成功していることから、他の造粒工程や製剤化工程における原薬状態のモニタリング、塩やコクリスタルの解離に及ぼす各種添加剤(崩壊剤)の影響などについて検討する。

(2) ラマン分光法の低波数領域は、比較的新しく利用されるようになった技術であるため、市販の実験装置を用いてイメージング測定することにより、その実用性ならびに有用性について検討する。ここで得られた知見は、医薬品の開発過程全般にわたって活用できることから、実製造後の品質管理までも見据えた分析技術となることが期待できる。

(3) 製造法として湿式造粒法を適用した低含量製剤の錠剤に対して、透過型ラマン測定(TRS)により実用的な精度で薬物含量の検量モデルを構築可能であること、ならびに製造工程のプロセスパラメータの変動が検量モデルの真度に及ぼす影響を調査した。

3. 研究の方法

(1) 湿式攪拌造粒をプローブ型検出器を装着した低波数ラマン装置でモニタリング測定し、各共結晶の解離速度を解析することで、コフォーマーが共結晶の安定性に及ぼす影響を評価した。また、共結晶の解離には水の存在が関与すると考えられるため、処方中の水の挙動に影響を及ぼす崩壊剤の違いが、共結晶の物理的安定性に与える影響についても評価した。

(2) 市販されているレボフロキサシンの錠剤について、通常領域および低波数領域でラマンマッピングによるケミカルイメージングを行い、製剤を構成している成分の分布を可視化するとともに、各成分の特定を試みた。また、低波数領域に特異的な原薬の結晶形や添加剤に着目して検討した。

(3) アセトアミノフェン(APAP)を 1w/w%含有する錠剤をモデル製剤として使用した。検量データセットとして理論含量 70-130% (0.7 - 1.3w/w%) の錠剤を製造し、TRS により取得したラマンスペクトルの各波数における散乱強度を説明変数、薬物含量を目的変数とした多変量検量モデルを、部分的最小二乗回帰分析(PLSR)により構築した。

4. 研究成果

(1) 近年、開発期間の短縮や製造コストの削減を目的とした医薬品の製造法に連続生産が導入され、工程分析技術を用いた製造工程における原薬形態のモニタリングの重要性が言及されている。製造工程における結晶性複合体の解離は最終製品の品質に影響を及ぼすため、開発早期に対策を講じる必要がある。しかしながら、製造工程における共結晶の解離に対するコフォーマーや添加剤の影響に関する報告は少ない。そこで、共結晶である APAP - シュウ酸(OXA)、APAP - マレイン酸(MLA)および APAP - トリメチルグリシン(TMG)を含む造粒処方を湿式で攪拌造粒し、低波数領域ラマン分光法によりモニタリング測定した。

結果の一例として、APAP - OXA の場合、造粒開始直後に認められた共結晶に由来する散乱ピーク(139 cm^{-1})は造粒の進行に伴い強度が減少したのに対して、APAP 由来のピーク(30 cm^{-1})強度は徐々に増加した(図 1a, b)。得られた LF ラマンスペクトルを多変量解析し、各共結晶に特徴的なピークの強度減少率を解離速度の指標とした。その結果、APAP - MLA、APAP - OXA および APAP - TMG の順に解離速度が増加した(図 2)。このことは、コフォーマーの溶解度や共結晶の解離後に析出する化合物の安定性に起因すると考えられた。

さらに、造粒過程における共結晶の解離速度に崩壊剤が及ぼす影響を評価した。その結果、APAP - OXA では崩壊機構(膨潤型と導水型)によって解離速度が異なり、膨潤型では崩壊剤の吸水率が増加するほど解離速度が低下した。このことは、吸水にともない粒子表面に形成された

ゲル層において、存在する水の量が異なるために解離速度に差が認められたと考えられた。一方、導水型のクロスボビドンは多孔質構造中に吸水することで粒子表面の水分量が少なくなることから、解離速度が最も遅くなったことが考えられた。以上より、湿式攪拌造粒中の共結晶の解離速度を算出することで、コフォーマーおよび添加剤を最適化し、製造工程における共結晶の物理的安定性を担保した処方設計に寄与できることが示唆された。

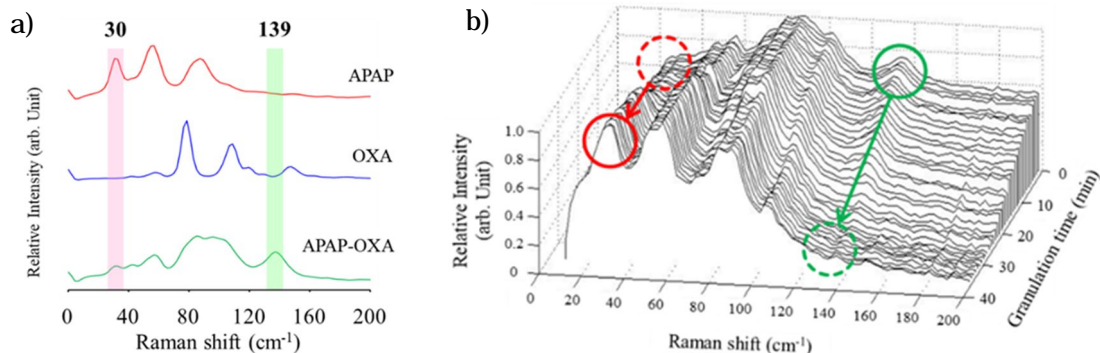


図 1 a) 各成分の低波数領域ラマンスペクトル, b) 造粒工程でモニタリング測定したラマンスペクトルの waterfall プロット

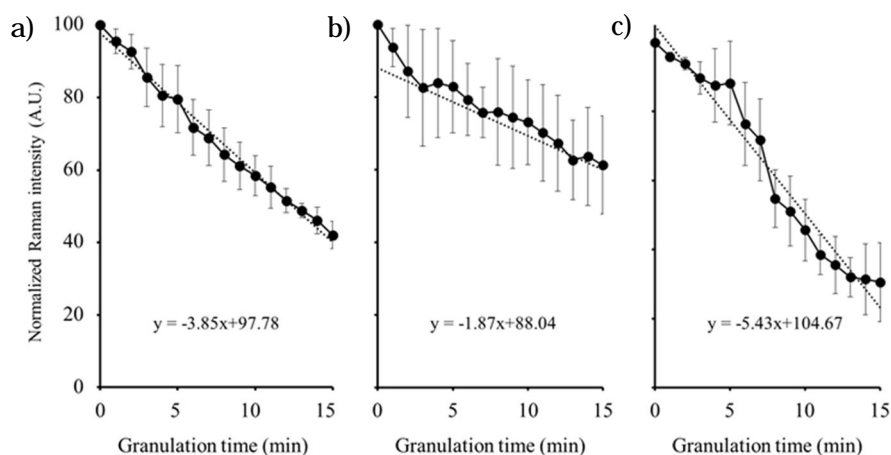


図 2 共結晶の造粒工程におけるラマン強度の推移; a) APAP-OXA, b) APAP-MLA, c) APAP-TMG

(2) 本邦におけるジェネリック医薬品の普及率は増加の一途であるが、企業によって製剤化にかかるコストは異なっている。すなわち、生物学的に同等な(薬効が等しい)製剤でも、飲みやすさなどの利便性が異なる製剤が実在している。そこでレボフロキサシン(LV)の口腔内崩壊錠について、低波数領域の顕微ラマン分光法によるイメージング測定を行った。その結果、従来のラマンスペクトルでも観察された白い顆粒や非顆粒領域のピークに加えて、顆粒の最外層(約 20 μm)からも特徴的なピークが得られた。すなわち、非顆粒領域(領域 1)、顆粒(領域 2)および顆粒の外郭にある薄層(領域 3)から得られた平均スペクトルにおいて、それぞれ 55, 20 および 150 cm⁻¹ 付近に特徴的なピークが認められた(図 3a, b)。

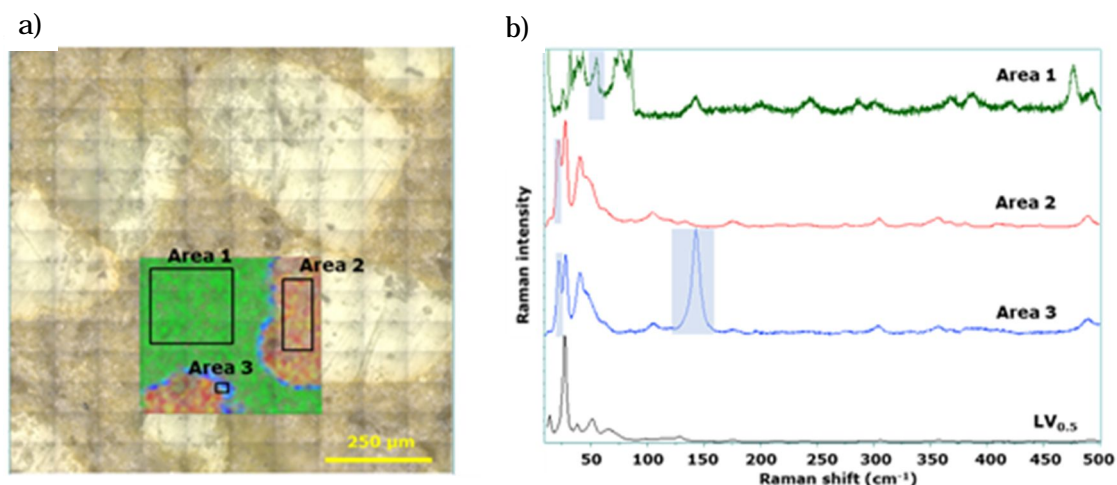


図 3 LV 口腔内崩壊錠のラマンイメージング; a) 錠剤表面の顕微鏡画像とイメージング処理の重ね合わせ, b) 各領域のラマンスペクトル

これらの波数を指標として、緑、赤および青色で表示した結果、赤色の領域は顕微鏡画像の白い顆粒に対応し、その外縁部に厚さ約 20 μm の青色の層が認められた (図 3a)。ただし、赤色領域における LV に由来するスペクトルは、LV 標準品のスペクトルと類似していたが、完全には一致していなかった (図 3b)。このことは、別に調製した LV の 0.5 および 1 水和物のスペクトルと比較することにより、製剤中に両水和物が混在 (保存中に転移) していることを明らかにできた。また、青色層のスペクトルには、主薬である LV に由来する 50 cm^{-1} 以下のピークとともに、150 cm^{-1} 付近の強い特徴的なピークが観察された。インタビューフォームに記載された添加剤の情報と、一般的な製剤技術から推測して、この特徴的なピークは UV による酸化防止を目的として配合される二酸化チタンのピークと一致することを突き止めた。通常領域のラマンスペクトルでは二酸化チタンのピークが他の一般的な成分と重なる可能性が高いため、低波数領域の有用性を実証することができた。

(3) 近年、透過型ラマン測定による製剤中における薬物含量の試験 (いわゆる定量法) が実用化されつつある。本研究では製剤化工程における様々なパラメータがラマンスペクトルに及ぼす影響について検討することにより、各工程を新たな視点から理解するとともに、定量法の精度向上について試行した。湿式造粒工程のプロセスパラメータを、3 因子 2 水準の実験計画法に基づき変更して製造した頑健性確認データセットについて、含量の真度を評価した。その結果、パラメータの 1 つである造粒水分 (固形分に対する精製水の割合) の変動が、検量モデルの真度に有意な影響を及ぼすことを見出した。一方で、造粒水分が変動した場合においても、真度は米国薬局方の基準値である $100 \pm 5\%$ 以内であった (表 1)。したがって、造粒水分の変動により生じる予測誤差は許容可能であると考えられた。

表 1 頑健性確認データセットの真度

| 造粒水分 (%) | インペラ回転数 (rpm) | 結合液添加速度 (g/min) | 真度 (%) |
|----------|---------------|-----------------|---------------------------------------|
| | | | (予測値/実測値 $\times 100$) (平均値, N=8) |
| 37 | 300 | 25 | 98.6 |
| 37 | 500 | 25 | 98.9 |
| 37 | 300 | 15 | 99.2 |
| 37 | 500 | 15 | 97.8 |
| 29 | 300 | 15 | 101.2 |
| 29 | 500 | 15 | 100.6 |
| 29 | 300 | 25 | 103.6 |
| 29 | 500 | 25 | 102.9 |
| 33 | 400 | 20 | 102.5 |
| 33 | 400 | 20 | 102.1 |
| 33 | 400 | 20 | 101.6 |

造粒工程より下流の製造工程である打錠工程について、プロセスパラメータである錠剤厚みを変更した錠剤 (バリデーションセット) の含量を予測した。その結果、錠剤厚み 2.7 mm の理論含量 90% 及び 110% の錠剤に対して、添加剤のマニトールに特徴的なスペクトルピークを示す波数領域を使用せずに構築した検量モデルは、錠剤厚みが変化した場合においても、真度 $100 \pm 5\%$ の基準を満たす良好な予測結果を示した (表 2)。また、構築した検量モデルを用いて、打錠工程中に経時的にサンプリングした錠剤の含量均一性を評価した結果、破壊試験である HPLC による評価結果と同一の結論を得た。

表 2 バリデーションセットの真度

| 理論含量 (%) | 錠剤厚み (mm) | 錠剤硬度 (N) | 真度 (%) |
|----------|-----------|----------|-------------------------------|
| | | | (予測値/実測値 $\times 100$) (N=8) |
| 90 | 2.7 | 52 | 98.5 |
| | 3.1 | 165 | 99.1 |
| 100 | 2.7 | 46 | 102.8 |
| | 3.1 | 121 | 100.6 |
| 110 | 2.7 | 52 | 100.6 |
| | 3.1 | 160 | 98.9 |

以上の結果から、湿式造粒法により製造した錠剤に対して、TRS により構築した薬物含量の検量モデルは、造粒工程及び打錠工程のプロセスパラメータの変動に対して頑健であることが

示された。また、検量モデルに打錠工程のプロセスパラメータの変動を取り入れずとも、添加剤により生じる外乱を除去するようにラマンスペクトルの波数領域を選択することによって、薬物含量及び厚みの異なる錠剤に対しても良好な真度を示せることを見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 5件）

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Mieda Shiuhei, Inoue Kazuhiro, Ito Atsutoshi, Yada Shuichi, Miyajima Makoto, Fukami Toshiro | 4. 巻 69 |
| 2. 論文標題 Evaluation of the usefulness of hydroxypropyl cellulose and sucrose in the nasal influenza vaccine | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Drug Delivery Science and Technology | 6. 最初と最後の頁 103165 ~ 103165 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jddst.2022.103165 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス 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 - |
| 1. 著者名 Terayama Suzuko, Goto Yutaka, Fukami Toshiro | 4. 巻 259 |
| 2. 論文標題 Amount of cholesterol in intercellular lipid models inversely correlates with hexagonal structure ratio in packing structures | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Chemical Engineering Science | 6. 最初と最後の頁 117814 ~ 117814 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ces.2022.117814 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス 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 - |
| 1. 著者名 Haku Ryotaro, Takatori Kazuhiko, Suzuki Naoto, Ono Makoto, Titapiwatanakun Varin, Fukami Toshiro | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 Exploration and characterization of a novel cocrystal hydrate consisting of captopril, an amino acid-derived drug | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 CrystEngComm | 6. 最初と最後の頁 2523 ~ 2533 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D3CE00181D | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス 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 該当する |
| 1. 著者名 Ozawa Yosuke, Watanabe Yutaro, Ando Daisuke, Koide Tatsuo, Fukami Toshiro | 4. 巻 69 |
| 2. 論文標題 Advanced Formulation Design for Topical Creams Assisted with Vibrational Spectroscopic Imaging | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin | 6. 最初と最後の頁 271 ~ 277 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00979 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス 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 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Suzuki Naoto, Fukui Kanako, Otaka Koki, Suzuki Toyofumi, Fukami Toshiro | 4. 巻 69 |
| 2. 論文標題 Monitoring of Cocrystal Dissociation during the Wet Granulation Process in the Presence of Disintegrants by Using Low-Frequency Raman Spectroscopy | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin | 6. 最初と最後の頁 877 ~ 885 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00302 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス 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 - |

| | |
|--|--------------------------|
| 1. 著者名 Sakamoto Nasa, Tsuno Naoya, Koyama Ryotaro, Gato Katsuhiko, Titapiwatanakun Varin, Takatori Kazuhiko, Fukami Toshiro | 4. 巻 69 |
| 2. 論文標題 Four Novel Pharmaceutical Cocrystals of Oxyresveratrol, Including a 2?:?3 Cocrystal with Betaine | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin | 6. 最初と最後の頁 995 ~ 1004 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00375 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス 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 該当する |

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Ohashi Ryo, Fujii Aria, Fukui Kanako, Koide Tatsuo, Fukami Toshiro | 4. 巻 169 |
| 2. 論文標題 Non-destructive quantitative analysis of pharmaceutical ointment by transmission Raman spectroscopy | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutical Sciences | 6. 最初と最後の頁 106095 ~ 106095 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejps.2021.106095 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス 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 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Fukui Kanako, Suzuki Yota, Haneishi Kazuki, Titapiwatanakun Varin, Hisada Hiroshi, Koide Tatsuo, Fukami Toshiro | 4. 巻 45 |
| 2. 論文標題 Monitoring of Crystalline Transition During Wet Granulation Process Using Probe Type Low-frequency Raman Spectrometer | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Thai Journal of Pharmaceutical Sciences | 6. 最初と最後の頁 340 ~ 343 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス 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 該当する |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Yamamoto Yoshihisa, Kajita Mizuho, Hirose Yutaro, Shimada Naoki, Fukami Toshiro, Koide Tatsuo | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Pharmaceutical Evaluation of Levofloxacin Orally Disintegrating Tablet Formulation Using Low Frequency Raman Spectroscopy | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Pharmaceutics | 6. 最初と最後の頁 2041 ~ 2041 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics15082041 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス 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 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Ohashi Ryo, Koide Tatsuo, Fukami Toshiro | 4. 巻 191 |
| 2. 論文標題 Effects of wet granulation process variables on the quantitative assay model of transmission Raman spectroscopy for pharmaceutical tablets | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics | 6. 最初と最後の頁 276 ~ 289 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejpb.2023.09.009 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス 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 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Sakamoto Nasa, Miyata Kenichi, Fukami Toshiro | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Quabodepistat (OPC-167832), a Novel Antituberculosis Drug Candidate: Enhancing Oral Bioavailability via Cocrystallization and Mechanistic Analysis of Bioavailability in Two Cocrystals | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics | 6. 最初と最後の頁 358 ~ 369 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.3c01059 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス 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 - |

〔学会発表〕 計29件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 響庭成美, 大高幸輝, 鈴木直人, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 湿式造粒中に共結晶原薬の解離挙動を評価できるプローブ型低波数ラマン分光測定 |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 饗庭成美, 大高幸輝, 鈴木直人, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 低波数ラマン分光測定を用いた湿式造粒中における結晶性複合体の解離挙動評価 |
| 3. 学会等名 日本薬剤学会 第37年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小野真由, 饗庭成美, 大高幸輝, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 プローブ型低波数ラマン分光計による共結晶解離モニタリング |
| 3. 学会等名 第66回 日本薬学会 関東支部大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小野真由, 大高幸輝, 饗庭成美, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 低波数ラマン分光法を用いた湿式造粒中における医薬品の結晶形モニタリング |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第143年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 工藤嵩之, 三浦宗一郎, Varin Titapiwanakun, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 プローブ型LFラマンを用いたアルテミシニン共結晶の溶出過程モニタリング |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第143年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 内田遥翔, 工藤嵩之, 島田尚輝, Varin Titapiwanakun, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 アルテミシニン共結晶の探索および形成過程のラマンモニタリング |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第143年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 低波数領域ラマン分光法の基礎と品質管理への応用 |
| 3. 学会等名 日本薬剤学会 物性FGセミナー2022 振動分光による原薬・製剤の物性評価(招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大高幸輝、羽石一輝、深水啓朗 |
| 2. 発表標題 低波数ラマン分光計を用いた非晶質固体分散体の結晶化モニタリング |
| 3. 学会等名 日本薬剤学会 第36年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀江紀匠、小出達夫、深水啓朗 |
| 2. 発表標題 プローブ型LFラマン分光計を用いた球形晶析法における結晶成長のモニタリング |
| 3. 学会等名 日本薬剤学会 第36年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 饗庭成美、大高幸輝、井上元基、深水啓朗 |
| 2. 発表標題 プローブ型低波数ラマン分光計による非晶質固体分散体のモニタリング |
| 3. 学会等名 第65回 日本薬学会 関東支部大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 佐藤匠、羽石一輝、小出達夫、深水啓朗 |
| 2. 発表標題 ラマン分光法を用いたリポソーム調製工程のin situモニタリング |
| 3. 学会等名 第65回 日本薬学会 関東支部大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 原薬の品質管理におけるラマン分光法の活用 |
| 3. 学会等名 国際医薬品開発展CPhI Japan 2021 CMCセミナー（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 荒居玖志、植沢芳広、深水啓朗 |
| 2. 発表標題 カルバマゼピンを用いた共結晶形成識別モデルの検討 |
| 3. 学会等名 第64回 日本薬学会 関東支部大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 大高幸輝, 福井可那子, 鈴木直人, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 攪拌造粒中における共結晶の解離に及ぼす崩壊剤の影響 |
| 3. 学会等名 第64回 日本薬学会 関東支部大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 高山智生, 伯遼太郎, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 低分子ペプチド薬の共結晶微量探索スクリーニング |
| 3. 学会等名 第64回 日本薬学会 関東支部大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高山智生, 伯遼太郎, 荒居玖志, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 ナノスポット法を用いたシロスタゾール共結晶の探索スクリーニング |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大高幸輝, 福井可那子, 鈴木直人, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 湿式造粒中における共結晶の解離に及ぼすコフォーマーや崩壊剤の影響 |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 赤羽遼馬、荒居玖志、岩浦敏久、伯遼太郎、深水啓朗 |
| 2. 発表標題 シロスタゾールの溶解性改善を目的とした共結晶の探索 |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 堀江紀匠、小出達夫、深水啓朗 |
| 2. 発表標題 プローブ型LFラマン分光計を用いた球形晶析過程のモニタリング |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 医薬品類の分析に即するラマン分光法 |
| 3. 学会等名 日本表面真空学会マイクロビームアナリシス技術部会（MBA技術部会）第12回研究会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 コクリスタル（共結晶）の設計による難水溶性薬物の経口吸収改善 |
| 3. 学会等名 日本粉体工業技術協会 第72回粉体技術専門講座～晶析操作に関わる先端技術～（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 遠藤功太郎, 久田浩史, 小野真由, 野村昌史, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 ラマン分光法を用いた各製剤プロセスにおける製剤特性評価 |
| 3. 学会等名 日本薬剤学会 第38年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 工藤高之, 三浦宗一郎, Varin Titapiwanakuna, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 プローブ型低波数ラマン分光計を用いたアルテミスニン共結晶の溶出過程モニタリング |
| 3. 学会等名 日本薬剤学会 第38年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小野真由, 饗庭成美, 大高幸輝, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 低波数ラマン分光法を用いた湿式造粒中における結晶性複合体の解離モニタリング |
| 3. 学会等名 日本薬剤学会 第38年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 内田遥翔, 島田尚輝, Vasanthi Palanisamy, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 ピオグリタゾンの新規結晶形態の探索および物性評価 |
| 3. 学会等名 日本薬剤学会 第38年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 青木悠真, 伯遼太朗, 内田遥翔, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 低分子ペプチド薬の共結晶探索スクリーニング |
| 3. 学会等名 第67回 日本薬学会 関東支部大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大和真奈, 内田遥翔, 島田尚輝, 工藤嵩之, 深水啓朗 |
| 2. 発表標題 アルテミニン共結晶の形成過程リアルタイムモニタリング |
| 3. 学会等名 第67回 日本薬学会 関東支部大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山本佳久, 廣瀬侑太郎, 島田尚輝, 深水啓朗, 小出達夫 |
| 2. 発表標題 低波数ラマンイメージングによるレボフロキサシンOD錠の構造解析 |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第144年会 |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大和真奈, 内田遥翔, 島田尚輝, 工藤嵩之, 深水 啓朗 |
| 2. 発表標題 低波数ラマン分光法を用いたアルテミニン共結晶の形成過程リアルタイムモニタリング |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第144年会 |
| 4. 発表年 2024年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 深水啓朗 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 技術情報協会 | 5. 総ページ数 7 |
| 3. 書名 造粒プロセスの最適化と設計・操作事例集 | |

〔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 https://u-lab.my-pharm.ac.jp/~molpharm/achievements.html |
|---|

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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 | University of Minnesota | Coherent Inc. | University of Michigan |
| タイ | Chulalongkorn University | | |