

## 論文審査の結果の要旨

低波数ラマン分光法を用いた難水溶性薬物の溶出及び結晶化過程のモニタリング

Monitoring Dissolution and Crystallization Processes of Poorly Water-Soluble Drug Using Low Frequency Raman Spectroscopy

論文提出者 工藤 嵩之 (Kudo, Takayuki)

経口投与が可能で製造コストが安価な低分子医薬品は創薬において主要なモダリティの一つであるが、低分子創薬のターゲットの減少により化学構造は複雑化し薬理活性向上のために疎水性官能基を導入することで難水溶性薬物の割合が増加している。そのため、有効成分の経口吸収性を向上させるための溶解性の改善が医薬品開発における重要課題となっている。難水溶性薬物の溶解性改善のアプローチの一つに、薬物分子の結晶形態を制御する結晶工学の利用が挙げられる。これは薬物単体からなる結晶多形の制御や、塩や共結晶等の複合結晶化技術による制御を基軸とした手法であり、これにより原薬の溶解性や物理化学的性質を改善することが可能となる。そこで申請者は、結晶格子や分子間振動の情報に鋭敏で結晶多形の判別に優れる低波数 (LF) ラマン分光法を利用して、難水溶性薬物の共結

晶の溶出メカニズムの解析、及び結晶多形を有する薬物の識別と定量モデルの確立に関する研究を実施した。

第 1 章では、抗マラリア薬の一種であるアルテミシニンの共結晶を作成し、その溶出過程を考察した。難溶性のアルテミシンに対して様々なコフォーマーを用いて共結晶スクリーニングを行い、溶解性が向上した 2-メチルレゾルシノールとの新規共結晶を見出した。この新規共結晶は溶解性が低いレゾルシノールとの既知の共結晶と類似した結晶構造であり、それぞれの共結晶の溶解メカニズムの違いが溶解時のアルテミシン濃度の違いに対する重要な要因であることが示唆された。プローブ型 LF ラマン分光法を用いた *in situ* リアルタイムモニタリング法を構築し、PXRD 測定及び溶解した薬物の濃度測定の結果を基にそれぞれの共結晶からの薬物の溶出過程を分子レベルで詳細に考察した。その結果、2-メチルレゾルシノールとの新規共結晶は遅い溶解に起因する溶媒媒介転移がアルテミシニンの溶解性向上につながっているのに対し、レゾルシノールとの既知の共結晶では速い溶解に起因する表面媒介転移によるアルテミシニンの急速な結晶化により、アルテミシニンの溶解性が低くとどまっている可能性が示唆された。

第 2 章ではカルバマゼピンの準安定形の結晶多形である CBZ I 及び安定形である CBZ III をモデル化合物として検討を行った。LF ラマンスペクトル測定と多変量解析を組み合わせることにより、懸濁液中での原薬溶解過程および結晶化工程において、各結晶多形の非溶解カルバマゼピン量を定量できる検量モデルの構築に成功した。得られた検量モデルは良好な予測性能を示し、カルバマゼピン懸濁液の温度上昇及び下降時の LF ラマン測定により、各結晶形の非溶解カルバマゼピン量が定量的にモニタリング可能であることが示された。

以上の研究により LF ラマン分光法による測定が、薬物の溶解や結晶化といったプロセスにおいて、結晶形態の判別という定性的な評価だけでなく、定量的な評価も可能であることが示された。本研究で得られた知見は、難溶性薬物の効率的な開発や革新的な医薬品の創出に貢献することが期待される。本研究内容は学術的にも高く評価でき、博士（薬学）の学位に相当するものであることを認める。

令和 7 年 2 月 28 日

主査 明治薬科大学 准教授

野地 匡裕 印

副査 明治薬科大学 准教授

下川 健一 印

副査 明治薬科大学 講師

宮嶋 篤志 印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェックを行った結果、問題は認められませんでした。

令和 7 年 2 月 28 日

主査（自署）：