

一般社団法人
製剤機械技術学会

2019年度 特別講演会

講演要旨集



2019年6月24日(月)

日本橋社会教育会館ホール (東京都中央区)

製剤機械技術学会のロゴについて



Japan Society of Pharmaceutical
Machinery and Engineering

の各語のイニシャルをとって組合せたものです。
ただし、Pharmaceutical の代りにギリシャ語の
 Φ αρμακον (ファルマコン、薬、薬学) の Φ を
用いております。

全体の形を (Φ を中心とした) ピラミッド型に
して、会の発展を表象しています。

一般社団法人製剤機械技術学会 2019年度 特別講演会プログラム

日時：2019年6月24日（月）15：25～17：00

場所：日本橋社会教育会館ホール（東京都中央区）

15：25～15：30 開会の辞 製剤機械技術学会 会長

15：30～16：15 特別講演 1 座長 谷野 忠嗣（沢井製薬株式会社）

演 題：『エーザイ勤務を振り返って ～製品開発において得られた知見～』

（元）エーザイ株式会社 大脇 孝行

講演要旨

昨年9月末日をもって41年半に亘るエーザイ勤務を終えた。
本講演では、新薬やライフサイクルマネジメント製品、ジェネリック
品の開発に加えて、顧客ニーズの観点からの製品開発や品質評価も織
り交せて得られた経験知を中心に事例を交えて紹介する。一口に製品
開発と言っても、求められる知識・技能は多岐に亘り、その多面的な
科学的知識・情報の集大成の結果が実現を導くものである。今回の講
演を通じて、知識と経験のスパイラルから生まれる知の確立について
述べさせて頂く。



16：15～17：00 特別講演 2 座長 寺田 勝英（高崎健康福祉大学）

演 題：『製剤開発における物性評価の重要性と将来展望』

星薬科大学 米持 悦生

講演要旨

現在の製剤開発は、原料、初期製剤から工業化に至るまで、開発時間
の短縮のためによりシンプルな処方設計が主流となっている。この
ような状況では、原薬・添加剤などの原材料物性が製剤特性に直接
反映される可能性が高く、また製剤化を視野に入れた原薬物性制御
が必須である。QbD(Quality by Design)に基づいた製剤設計におい
ても、原材料物性はCQA(Critical Quality Attribute)達成のための
CMA(Critical Material Attribute)の評価につながり、その重要性は
非常に高い。

講演では、最新の医薬品分析評価技術、医薬品の物性測定法の理論と
実際について解説し、開発医薬品の物性評価に関する解析例を紹介す
る。さらに、近年特に有用性の注目されている計算科学の手法を、製
剤開発に適用した事例を紹介し、製剤開発における物性評価の将来を
展望する。本講演を通じて、製剤の研究・技術者が、物性評価技術を
深く理解し、新時代の製剤開発につながる成果を上げることを期待す
る。



エーザイ勤務を振り返って

-製品開発において得られた知見-

大脇 孝行

1

講演要旨内容

- 流動層造粒乾燥装置における分散板(目皿板)の圧力損失の変化が造粒粉体特性に与える影響
 - テブレノン細粒の開発 -
- マイクロカプセル化(気中懸濁被覆法:流動層法)による苦味マスキング
 - マイクロカプセル化による商品価値向上 -
- ワックス含有造粒粒子の熱熔融法による粒子設計(苦味マスキング)
- セクレチンの経鼻投与製剤の開発
- 高齢者用薬剤開発
 - 口腔内崩壊錠の開発 -
 - 口腔内崩壊試験装置の開発 -
- 顧客視点での品質への取り組み
- 医薬品と医療機器のコンビネーション

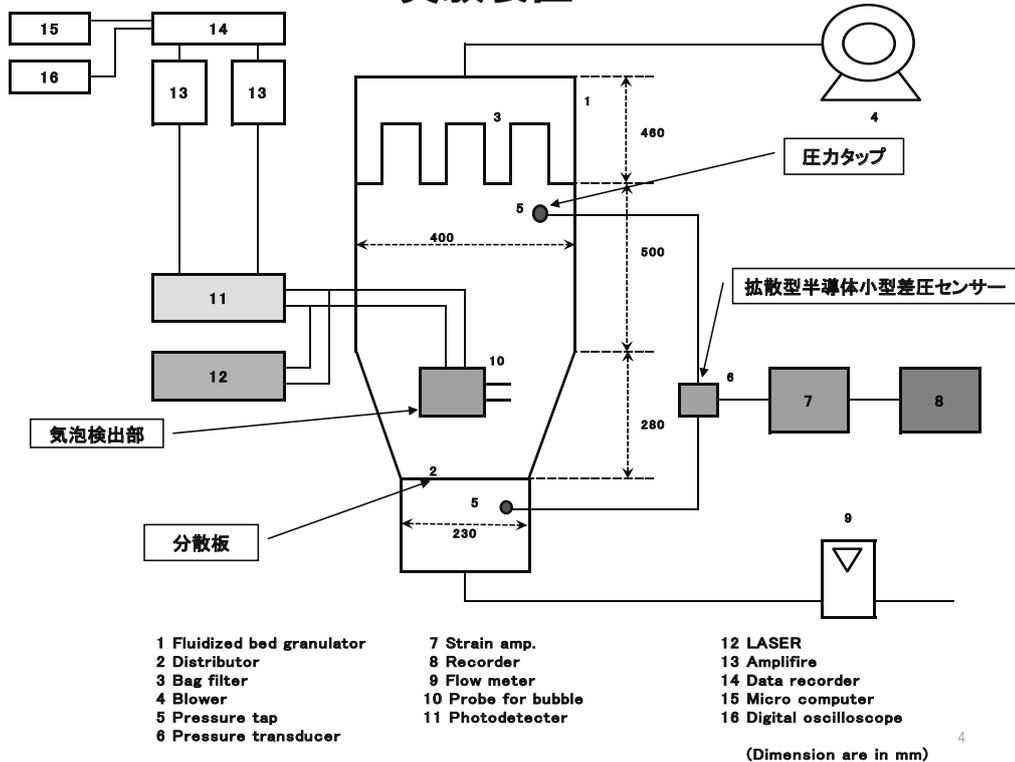
2

流動層造粒乾燥装置における 分散板(目皿板)の圧力損失の 変化が造粒粉体特性に与える 影響 —テフレン細粒の開発—

粉体工学会誌 第29巻 第12号 1992年

3

実験装置



レーザー光源による光透過法による気泡検出部

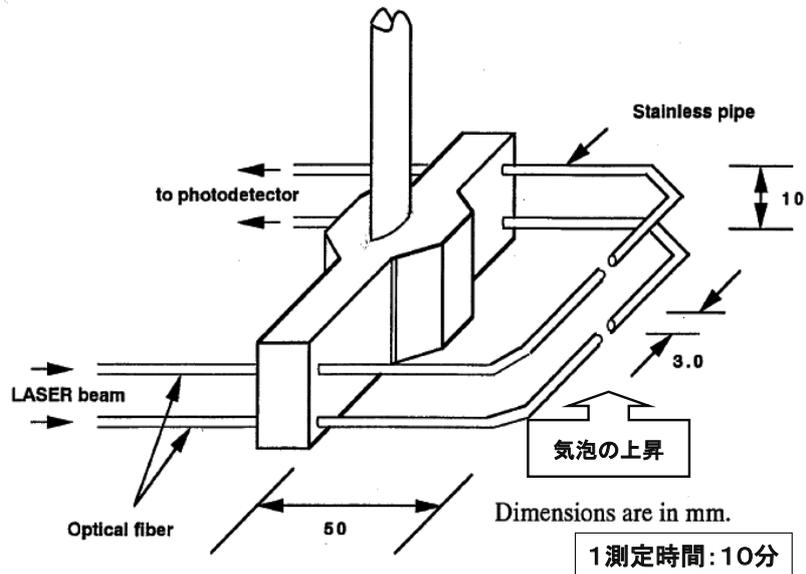


Figure - Diagram of optical probe

5

実験に用いた分散板（目皿板）の圧力損失特性

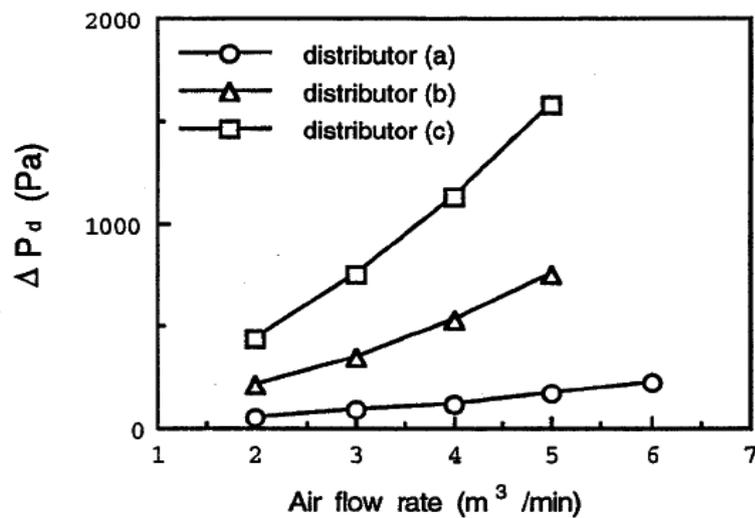
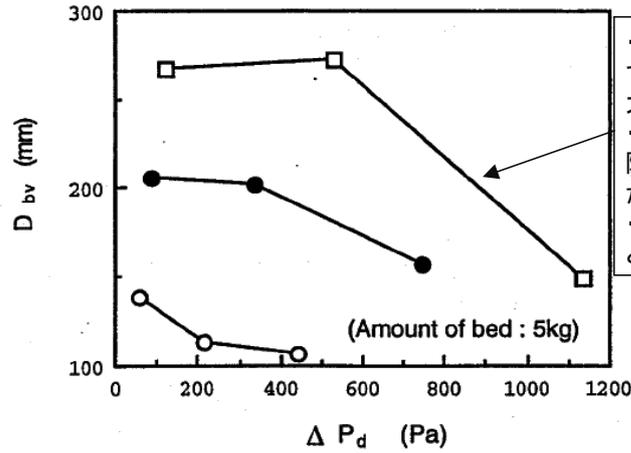


Figure - Pressure drop curves of three kinds of distributors

6

気泡径と分散板圧力損失の関係



・いずれのガス流速においても、分散板の圧力損失が大きい程、気泡径は小さい。
 ・これは分散板を通過する際のジェット高さが高くなるため。
 ・気泡径はガス流速の増大と共に大きくなっている。

粉体装入量: 5kg

○ $U/U_{mf}=1.10$

● $U/U_{mf}=1.66$

□ $U/U_{mf}=2.21$

U : Air velocity (m/s)

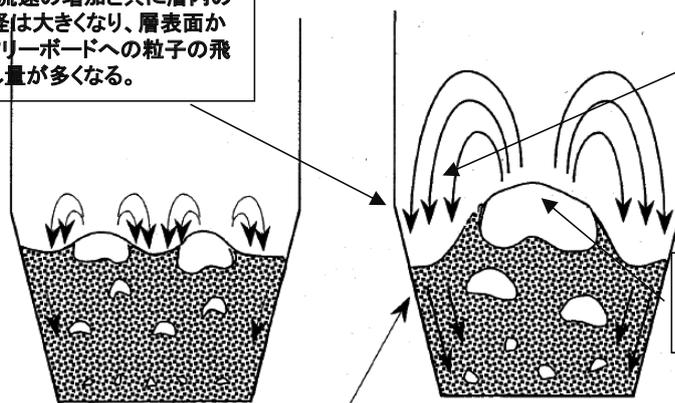
U_{mf} : Minimum fluidization velocity (m/s)

(Measuring point for D_{bv} is in 80mm from center of distributor)

Figure – Relationships between volume mean diameter (D_{bv}) of bubble and pressure drop of distributor (ΔP_d)

流動状態のモデル図

・ガス流速の増加と共に層内の気泡径は大きくなり、層表面からのフリーボードへの粒子の飛び出し量が多くなる。



・破裂する際に、フリーボード中に飛散した粒子の多くは気泡の殆ど存在しない領域、即ちテーパ壁近傍に落下する。
 ・落下した粉体粒子はテーパ壁に沿って下降し、分散板上の気泡により上昇を繰り返す。

・分散板上で生成した気泡は粒子を従え、上昇、合体を繰り返しながら成長し、層表面で破裂

Figure – Illustration of motion of bubbles and solid particles in tapered bed

実際の造粒実験条件

Table – Experimental conditions of fluidized bed granulation

Experimental material	Lactose/cornstarch = 7/3
Bed-material inventory (kg)	5
Binder (HPC-L) solution (% w/v)	5
Nozzle diameter (mm)	1.8
Type of spray nozzle	Binary
Position of spray nozzle (mm)	460 (from the distributor)
Air pressure of spray nozzle (kPa)	19.6
Air temperature (°C)	60
Feeding rate of binder solution (g/min)	100
Air flow rate (m ³ /min)	3、4

9

各圧力損失の分散板における造粒粉体の平均粒子径

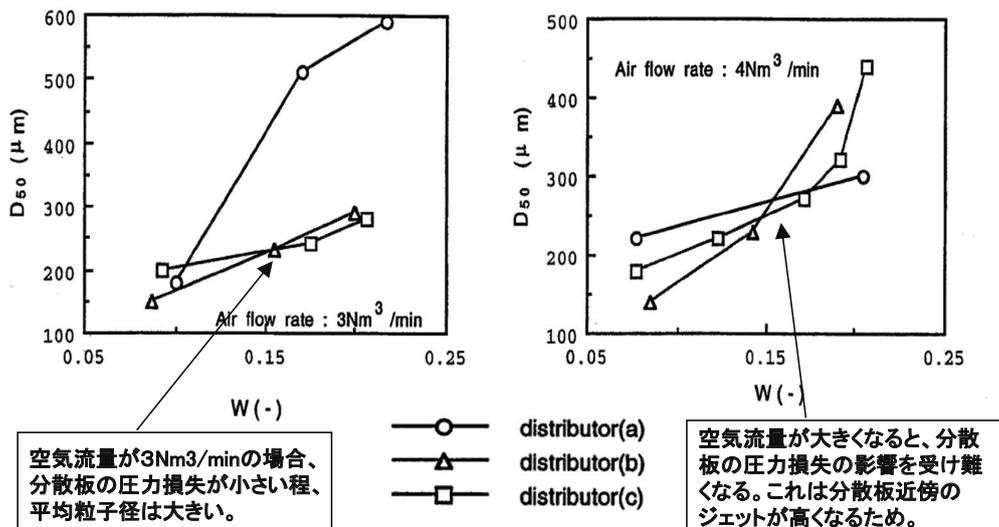


Figure - Relationships between average particle size (D_{50}) and moisture content (W)

10

造粒粉体の粒度分布の均一性

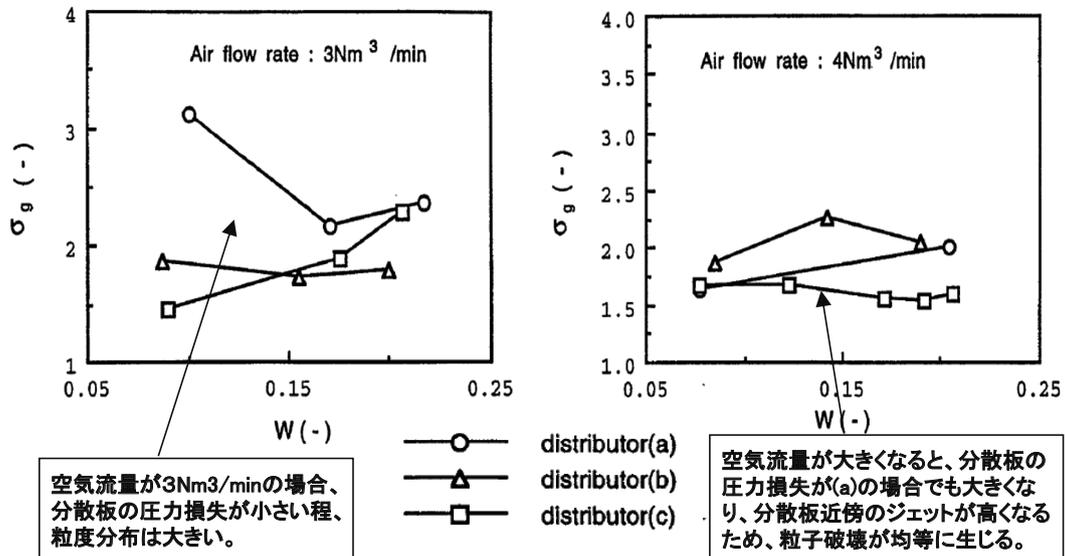


Figure – Relationships between geometric standard deviation of particle disutribution (σ_g) and moisture content (W)

11

造粒粉体の充填嵩密度と含水率の関係

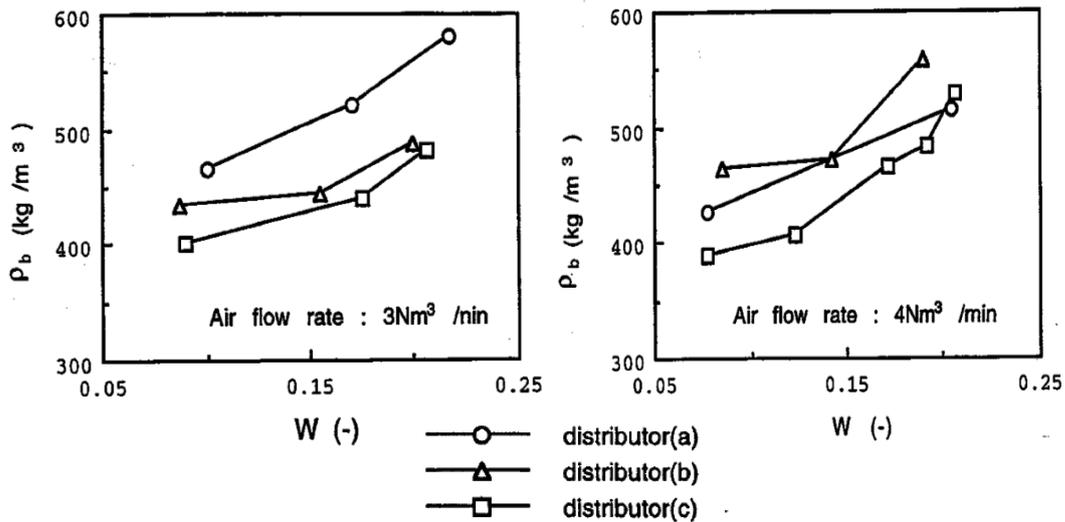


Figure – Relationships between bulk density (ρ_b) and moisture content (W)

両空気流量に対して、圧力損失が大きな分散板では、嵩密度が小さくなる傾向を示した。

12

まとめ

- 流動層の基本である流動状態に着目し、その分散板の圧力損失の影響について調べた。
- 流動化を発生させる気泡は分散板の圧力損失の影響を受け、圧損が大きい程、気泡径は小さかった。
- 実際の造粒において、供給風量が $3\text{Nm}^3/\text{min}$ 場合、平均粒子径とその粒度分布、嵩密度は分散板の圧力損失が小さい方が大きい値を示した。
- 供給風量が $4\text{Nm}^3/\text{min}$ の場合は、流速の影響を大きく受け、粒子の解砕の影響が支配的となった。

13

LCM技術検討事例

—マイクロカプセル化による商品価値向上—
**マイクロカプセル化(気中懸濁被覆法:流動層法)による
苦味マスキング**

高尿酸血症治療剤(脂溶性物質)の検討

製剤機械技術研究会誌

14

マイクロカプセルの調製方法

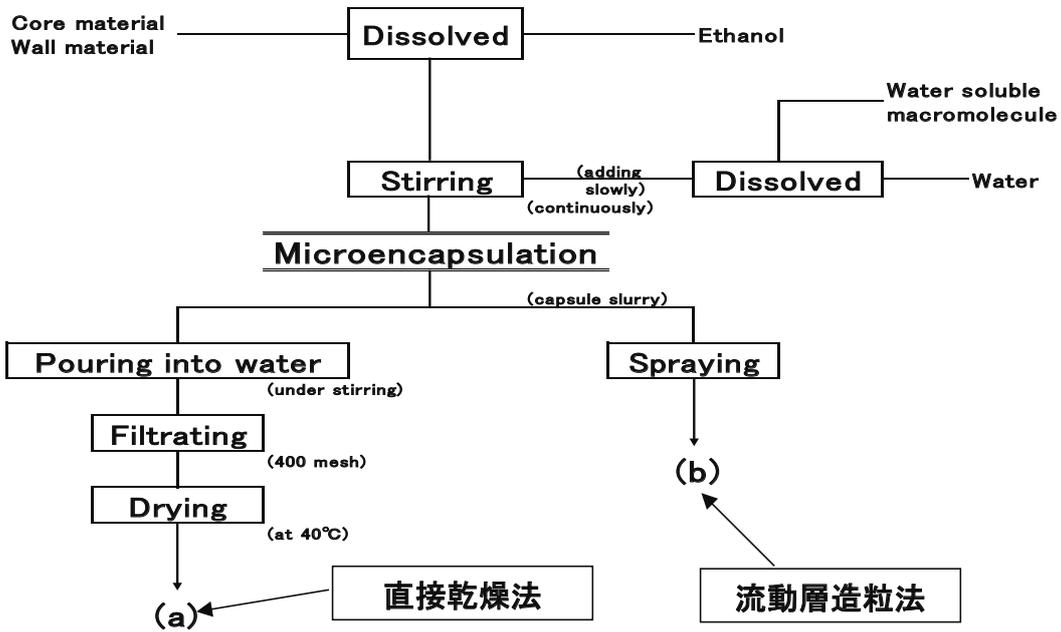


Figure - Flow diagram of microencapsulation procedure

15

マイクロカプセルスラリーの製造装置

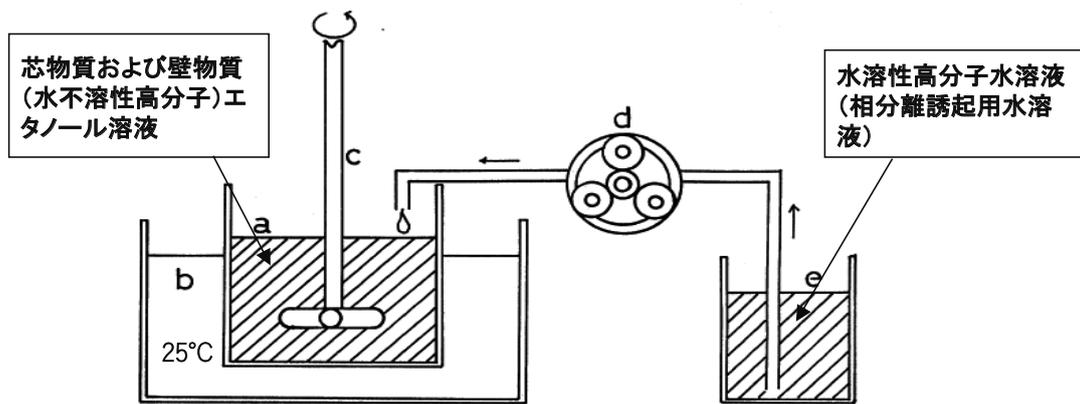


Figure - Apparatus for microencapsulation

- (a) Container reserved the core material and wall material solution
- (b) Water bath (c) Stirrer (d) Peristaltic pump (e) Reserver for the water soluble macromolecule solution

16

球形化作用を示す水溶性高分子

Table – Physical properties of the coagulated AEA by the addition of various kinds of water-soluble macromolecule aqueous solution as a phase separation agent

Water-soluble macromolecule	Form of coagulation	Particle size (μm)	Degree of circularity (-)
Water	indeterminate form	-	0.617 ^{c)}
HPC-L	spherical form	130.4 (39.7) ^{a)}	1.000
TC-5R	spherical form	40.7 (8.5)	1.000
MC-25	indeterminate form	-	0.722
PVP K-30	spherical form	119.8 (29.9)	1.000
CMC-Na	indeterminate form	-	0.407
PEG 6000	indeterminate form	-	0.596
PEG 20000	indeterminate form	-	0.506
Gum Arabic	spherical form	10.9 (3.5)	1.000
Dextran 40	indeterminate form	-	0.422
Gelatin	micro-spherical form	10 > ^{b)}	0.994
Pullulan	indeterminate form	-	0.401
Sodium Alginate	indeterminate form	-	0.642
Polyvinyl Alcohol	indeterminate form	-	0.665

a) The data enclosed in parentheses are SD. b) Less than $10\ \mu\text{m}$. c) The data are expressed as means ($n=1$).

17

壁物質の凝集状態

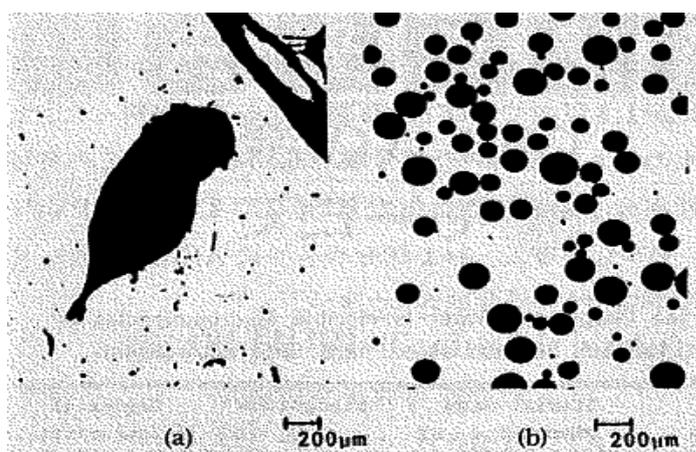


Figure – Photomicrographs of the coagulated AEA as a wall material

- (a) Coagulation by the addition of water as a phase separation agent
- (b) Coagulation by the addition of PVP K-30 aq. solution as a phase separation agent

18

VEマイクロカプセル

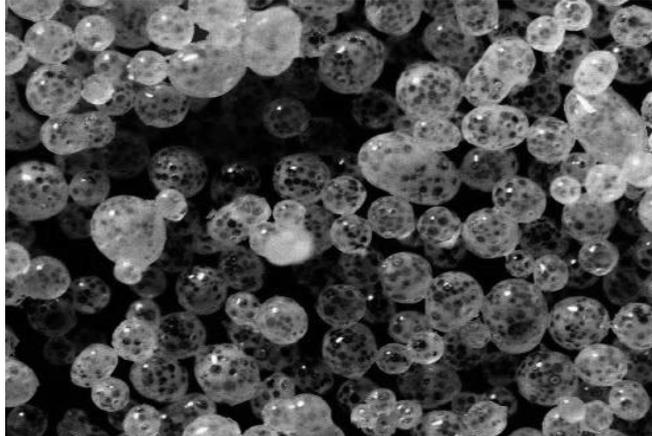


Figure – Photomicrographs of Tocopherol acetate microcapsule

19

VEマイクロカプセルの物理的特性

Table – Physicochemical properties of Tocopherol acetate microcapsule

Apparent shape	spherical
Biaxial mean diameter (μm)	65.7 (13.0) a)
Elongation (-)	1.34 (0.28) a)
Degree of circularity (-)	1.000
Content of Tocopherol acetate (%)	
	(before wash) 106.85
洗淨(n-Hexan)後は約12%の含量低下	(after wash) 94.60

a) The data enclosed in parentheses are SD.

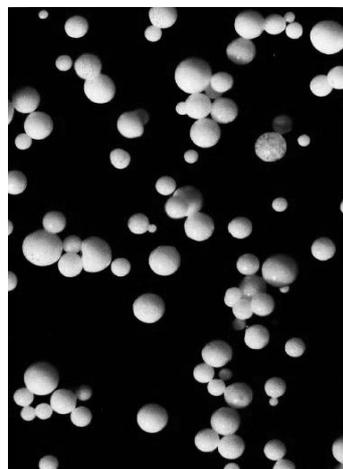
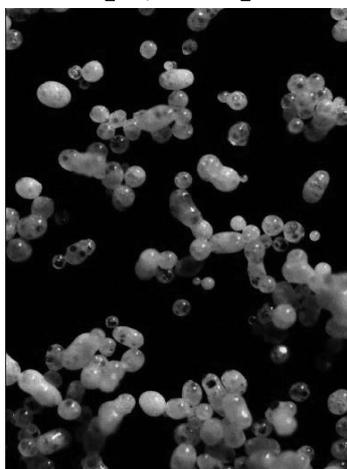
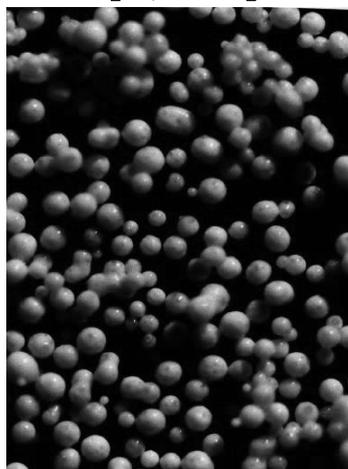
20

各種芯物質のマイクロカプセル

【ビタミンK2】

【ビタミンK1】

【CoQ10】



200 μ m

200 μ m

200 μ m

(a)

(b)

(c)

Figure – Photomicrographs of the oily material microcapsules
(a) Menatetrenine, (b) Phytonadion, (c) Ubidecarenone

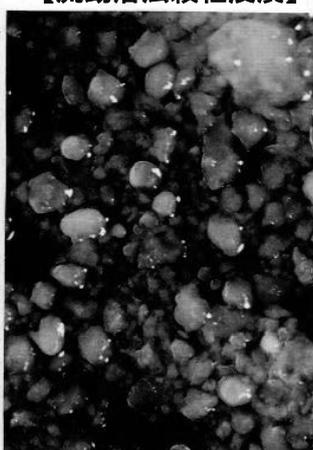
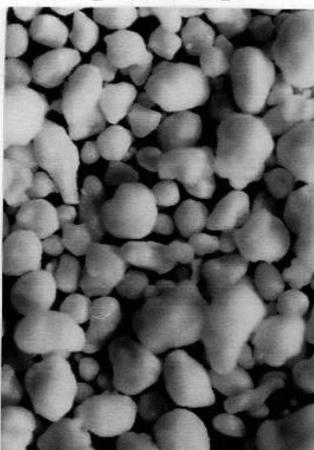
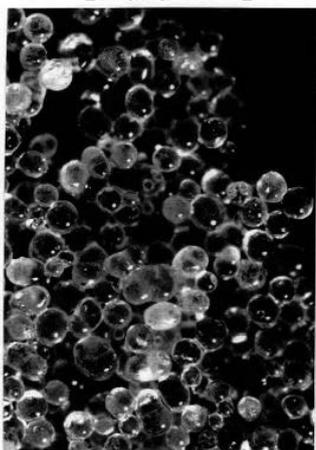
21

VEマイクロカプセル製剤

【直接乾燥法】

【流動層法】

【流動層法顆粒浸漬】



(Dried powder)

(After immersed in water)

(a)

(b)

Figure – Photomicrographs of Tocopherol acetate microcapsule
(a) Prepared by the filtration procedure
(b) Prepared by the fluidized bed granulation method

22

クロフィプレートマイクロカプセル剤の溶出曲線

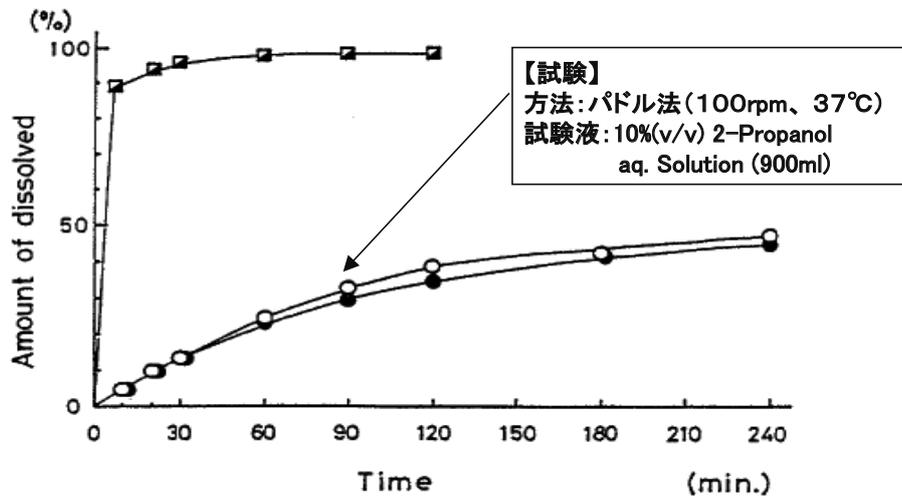


Figure – Dissolution curves of Clofibrate microcapsule

- : Control sample
- : Clofibrate microcapsule (1) (60 % content)
- : Clofibrate microcapsule (2) (67 % content)

23

まとめ

- 油状あるいは水難溶性薬物を芯物質とする、水-EtOH系のマイクロカプセル化法を確立した。
- カプセルスラリーを洗浄後、直接乾燥する方法に加えて、流動層法による気中懸濁被覆法により、スラリーから直接カプセル含有する顆粒の製造法を確立した。
- クロフィプレートの顆粒からの溶出が、カプセル化により、徐放化されていることが確認され、味の改善などへの応用の可能性が示された。

24

ワックス含有造粒粒子の 熱熔融法による粒子設計 (苦味マスキング)

日本薬学会2001 報告

25

実験

(1) 製造方法



(2) 処理方法

- 1) 混合粉体(造粒なし)
- 2) 水による造粒粒子
- 3) HPC-Lによる造粒粒子(熱処理)

(3) 評価

- 1) 流動層内での粉体の流動状態観察
- 2) 粒度分布

(4) 単位処方量(単位:mg)

(仕込み量:150g)

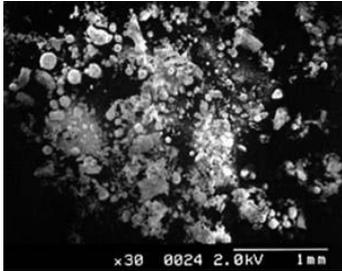
	(1) 混合粉体	(2) 水造粒	(3) HPC-L造粒
塩酸テクロピジン	10	10	10
ラプリーワックス103	5	5	5
サイリシア	0.75	0.75	0.75
精製水	—	3.34	—
10% HPC-L水溶液	—	—	3.25

※10%HPC-L溶液は粉体が造粒するまで添加した。

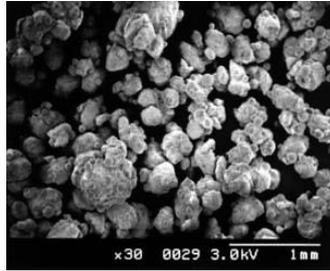
26

各工程のSEM写真

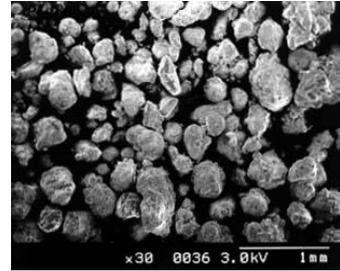
(倍率×30)



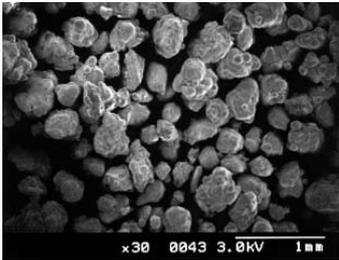
(混合後)



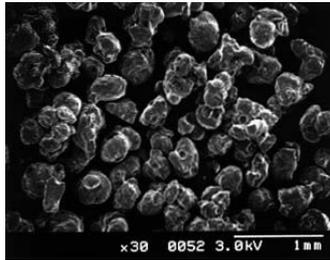
(予備造粒後)



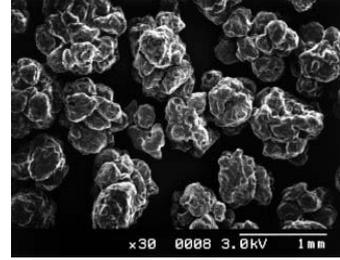
(整粒後)



(熱処理40°C)

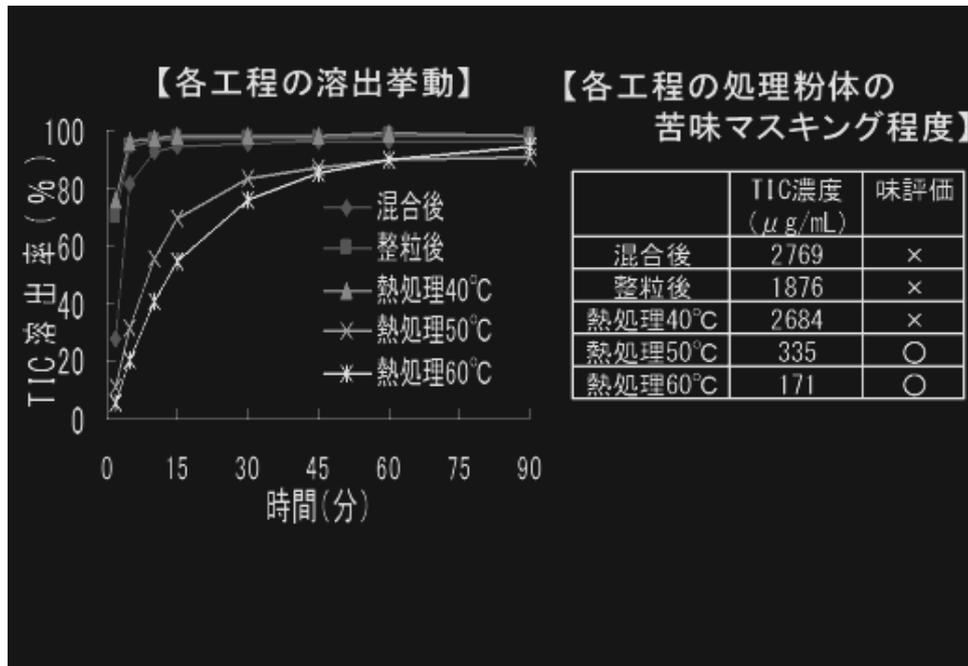


(熱処理50°C)



(熱処理60°C)

27



28

まとめ

- 混合粉体(造粒工程なし)は、熱熔融処理により、粒子同士が会合し、流動が停止した。
- 水による造粒粉体の場合、流動層の排気温度が上昇するにつれて粒子同士が会合し、熱処理顆粒の粒子径が著しく増大した。
- HPC-Lによる造粒粉体の場合、処理時の粒子同士の会合を抑制することができ、均一な熱処理顆粒を得ることができた。
- ワックス含有造粒粉体を熱熔融処理の前に整粒工程を加えることにより、均一な粒度の熱処理顆粒を得ることができた。
- 流動層の排気温度が50℃以上でワックスの熔融が始まり、溶出特性や苦味マスキング効果に変化が現れた。

29

LCM(剤形追加)検討事例

セクレチンの経鼻投与製剤の開発

J. Pharm. Sci., 74, 1985
J. Pharm. Sci., 76, 1987
Chem. Pharm. Bull., 37 (12), 1989
Int. J. Pharm., 85, 1992
Int. J. Pharm., 93, 1993
Yakuzaigaku, 53, 1993
Chem. Pharm. Bull., 41 (4), 1993

30

**His-Ser-Asp- Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Glu-Leu-
Ser-Arg-Leu-Arg-Asp-Ser-Ala-Arg-Leu-Gln-
Arg-Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val-NH₂**

Figure
Amino acid sequence of secretin.

31

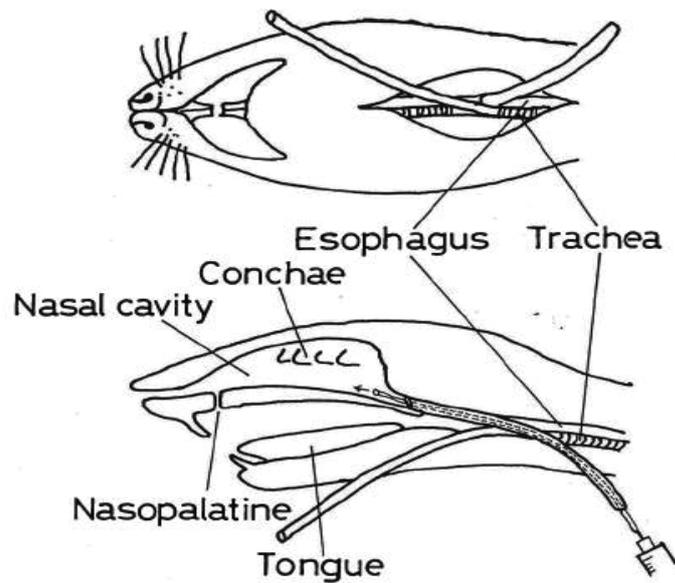


Figure
Diagram of the surgical procedure of nasal
absorption in the rat.

A.Hussain, S.Hirai and R.Bawarshi, J. Pharm. Sci., 69 (1980)

32

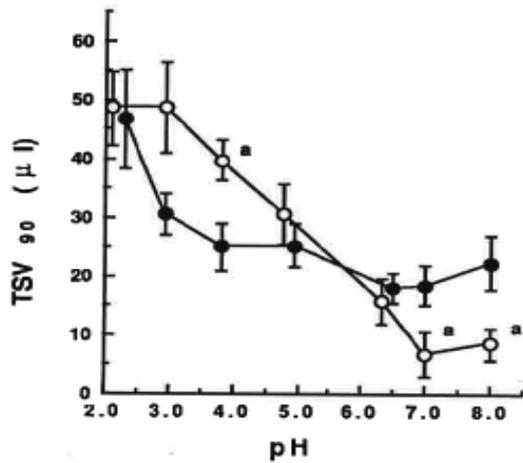


Figure
 The dependency curves after intranasal administration of secretin in rats. The data are expressed as mean \pm SEM.
 a , significantly different ($p < 0.05$) versus pretreatment study.
 ○ , Administration of active preparations ($n = 4 - 8$).
 ● , Results of pretreatment study ($n = 3 - 7$).

33

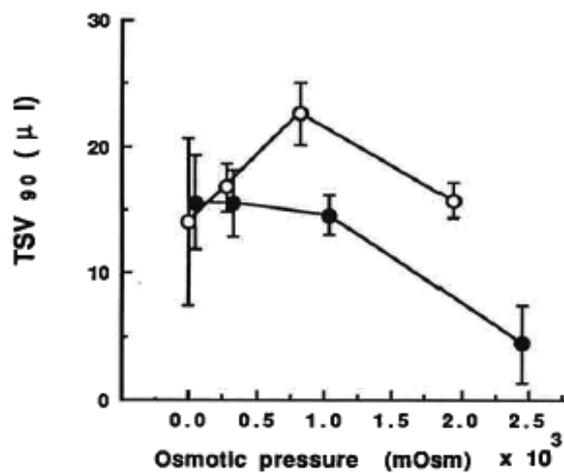


Figure
 Osmolarity-dependency curves after intranasal administration of secretin in rats. The data are expressed as mean \pm SEM.
 ○ , NaCl solution ($n = 5 - 7$).
 ● , Sorbitol solution ($n = 3 - 5$).

34

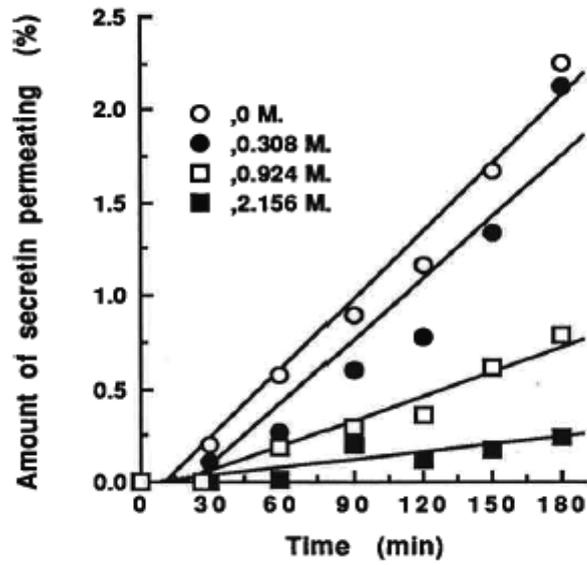
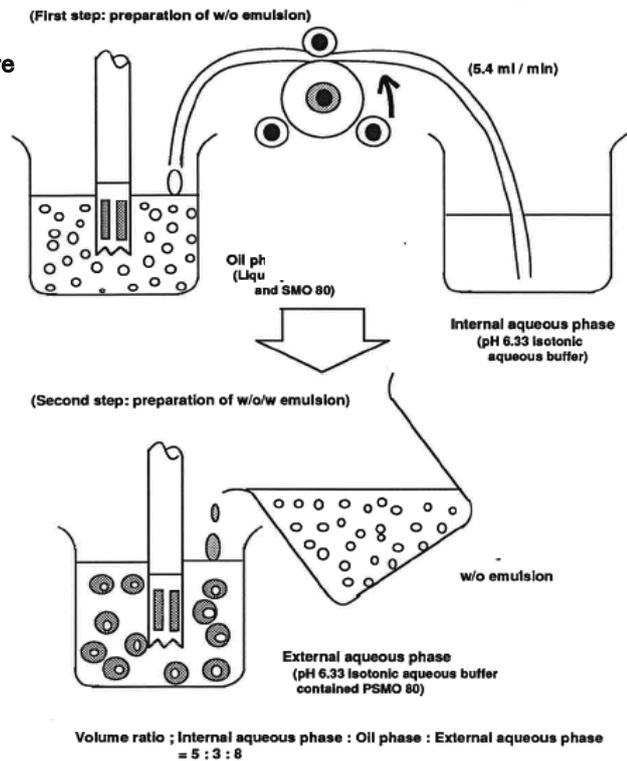


Figure
Amount of permeation of secretin from the donor cell to the receptor cell at various concentrations of sorbitol. The data are expressed as means (n=2).

35

Figure
Preparation procedure of W/O/W emulsion



36

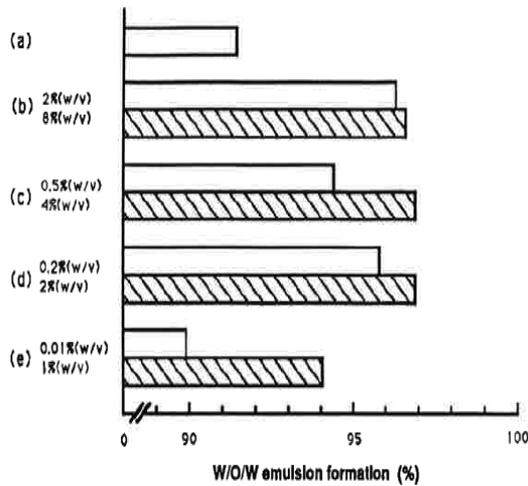


Figure
Effect of the addition of various types of sodium alkylcarbonate in the internal aqueous phase of w/o/w emulsion on the formation percentage of the emulsion.
(a) Control, (b) Sodium propionate, (c) Sodium caproate, (d) Sodium caprylate, (e) Sodium caprate.
The data are expressed as means (n=2).

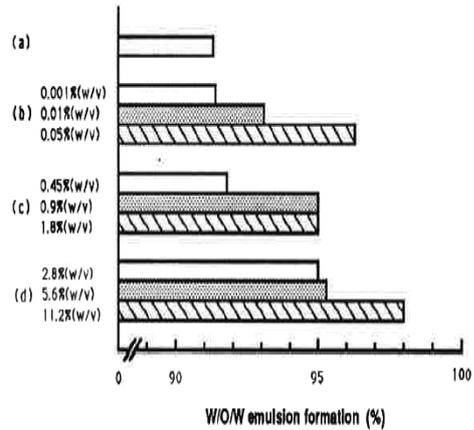


Figure
Effect of the addition of several types of additives in the internal aqueous phase of w/o/w emulsion on the formation percentage of the emulsion.

(a) Control, (b) PSMO 80, (c) Sodium chloride, (d) Sorbitol.
The data are expressed as means (n=2).

Osmolality: Sodium chloride, 0.45% (w/v) = 425 mOsm/kg H₂O;
0.9 % (w/v) = 861 mOsm/kg H₂O;
1.8 % (w/v) = 836 mOsm/kg H₂O;
2.8 % (w/v) = 441 mOsm/kg H₂O;
5.6 % (w/v) = 597 mOsm/kg H₂O;
11.2 % (w/v) = 830 mOsm/kg H₂O.

37

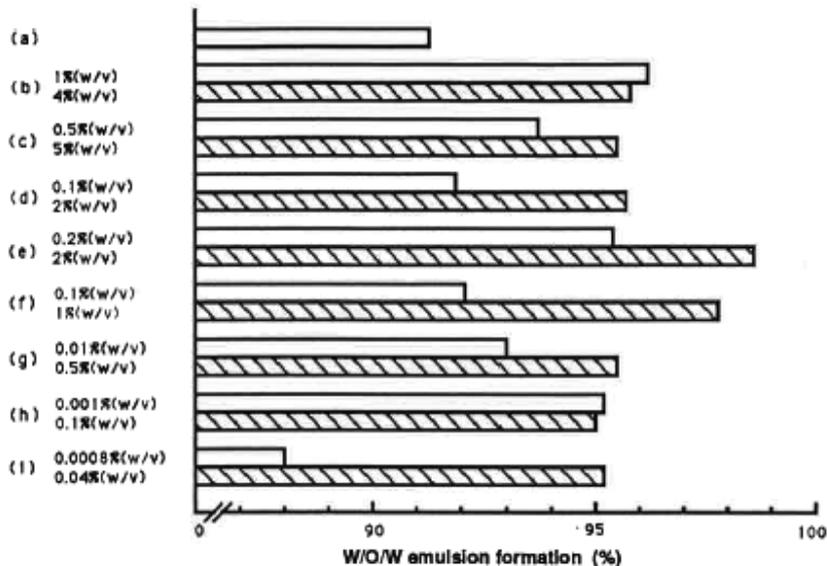


Figure
Effect of the addition of various types of sodium alkylsulfonate or sodium alkylsulfate in the internal aqueous phase of w/o/w emulsion on the formation percentage of the emulsion.

(a) Control, (b) Sodium butanesulfonate, (c) Sodium pentanesulfonate, (d) Sodium hexanesulfonate, (e) Sodium heptanesulfonate, (f) Sodium octanesulfonate, (g) Sodium decanesulfonate, (h) Sodium tetradecanesulfonate, (i) Sodium dodecylsulfate.
The data are expressed as means (n=2).

38

まとめと考察

- セクレチンのラット鼻粘膜透過性
 - (1) pHの影響
 - ・粘膜透過性は酸性溶液中で増加した。これは主に粘膜上皮細胞の構造変化により透過性が亢進したためと考えられた。
 - (2) 浸透圧の影響
 - 1) NaClを浸透圧調節剤とした場合
 - ・浸透圧比3(生理食塩水の3倍)最も透過量が大きかった。これは粘膜上皮細胞の萎縮により透過性が亢進したためであると考えられた。
 - 2) ソルビトールを浸透圧調節剤とした場合
 - ・浸透圧の増加に伴い、透過量は減少した。粘膜構造の変化は観察されず、この透過量の低下は一次構造の変化やSelf-associationなどによるセクレチン分子の変化が考えられた。
- 乳化型油膜としてのW/O/W型エマルジョンの調製
 - ・親水性界面活性剤をエマルジョンの内水相に配合すると、薬物の内包率と安定性が向上した。これは界面活性剤分子が内水相と油相の界面に配向して液晶構造を有する油膜が強固になるためと考えられた。

39

LCM技術検討事例

高齢者用薬剤開発 —口腔内崩壊錠の開発—

1998年製剤セミナー
2006年固形製剤処方研究会 報告
粉体と工業 Vol 33, No 5 (2001) 他

40

口腔内速崩錠の開発意義

- ・高齢者

飲み込む力が弱く、唾液も少ないために、上手に薬が飲めない人。

- ・何らかの原因で錠剤を固形のまま嚥下することが困難な人
- ・治療のため水分摂取が制限されている人



口腔内において少量の唾液で速やかに崩壊する



- ・服薬者本人の負担軽減
- ・服薬コンプライアンス向上による治療効果の改善や薬剤費の節減
- ・錠剤をすり潰したり、ゼリーや流動食に混ぜるなど服薬介助者の負担軽減

41

表-各種糖類の物理的特性

特性項目	(単位)	Mannitol	Lactose	Sucrose	D-Sorbitol	Xylitol	Erythritol
Particle diameter ¹⁾	(μm)	25.036	31.041	26.975	16.952	17.888	26.877
Specific surface area ²⁾	(cm^2/cm^3)	2974	3347	3362	8226	4236	2849
True density ³⁾	(g/cm^3)	1.4952	1.5564	1.5966	1.5124	1.5354	1.4576
Dissolution rate ⁴⁾	(mg/sec)	0.4204	0.8274	0.2644	0.2723	0.5278	2.6669
	0[%(w/w)]	218.55	234.48	2079.91	2440.03	1785	583.76
Solubility ⁵⁾ in ethanol	25	92.51	58.5	1323	1642.99	1171.03	354.5
aq. Solution at 25 °C	50	31.5	14.51	354.51	805.49	595.49	186.5
(mg/ml)	75	6.51	1>	51.51	150.48	146.48	48.52
	100	1>	1>	1>	3.51	5.5	4.5

1)メジアン径(体積基準):レーザー回折/散乱式粒度分布測定装置

2)レーザー回折/散乱式粒度分布測定装置3)ピクノメーター

4)日局パドル法:水、100rpm、900ml(37 $^{\circ}$)5)溶消法

42

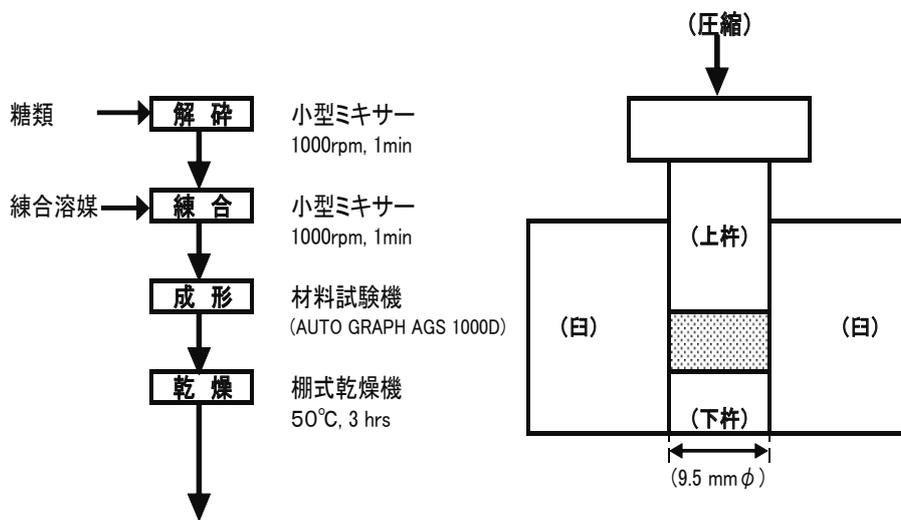


図-速崩錠の調製方法

錠剤内部のSEM写真

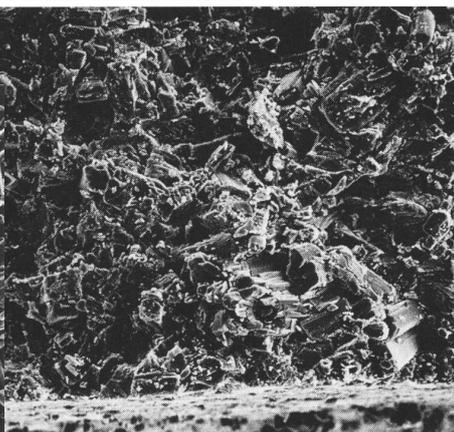
通常の錠剤

EMP速崩錠



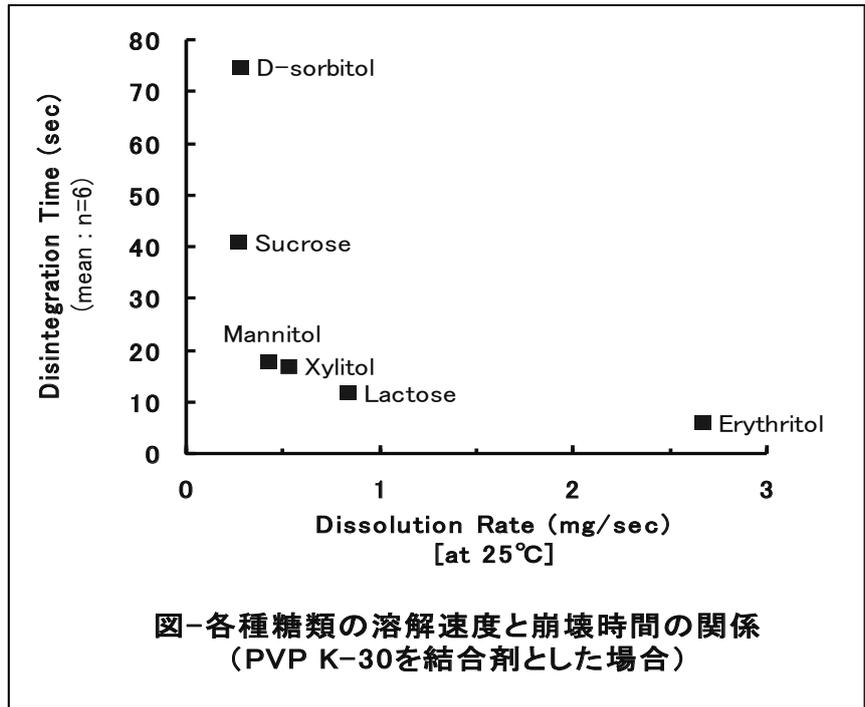
(湿った粉体を低圧で圧縮)

100μm

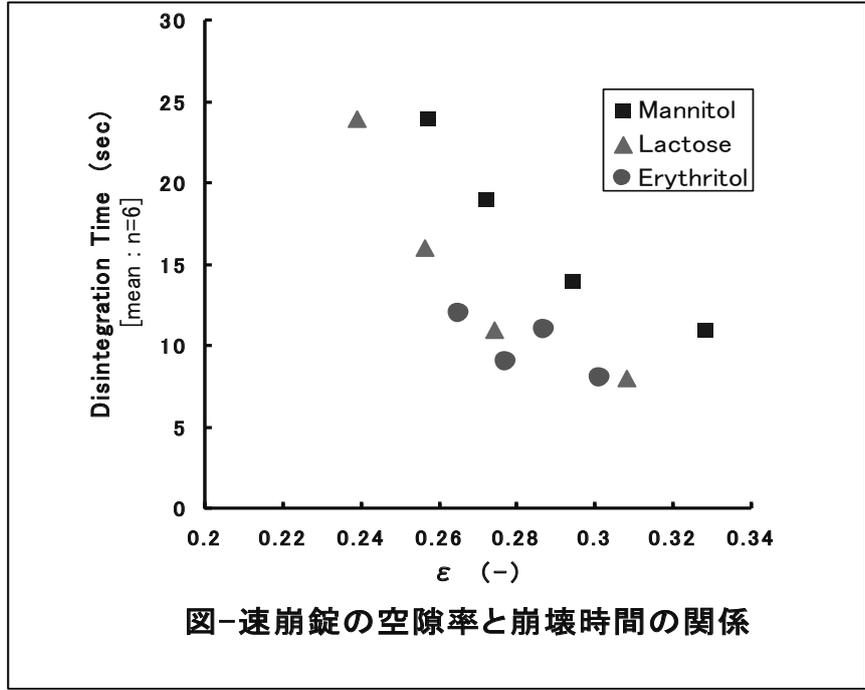


100μm

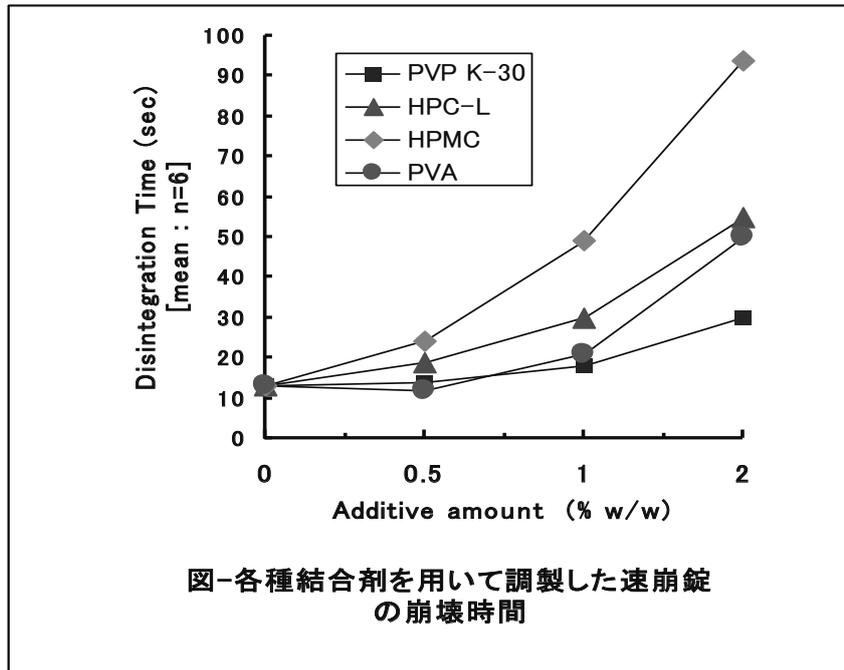
(乾燥した粉体を高圧で圧縮)



45



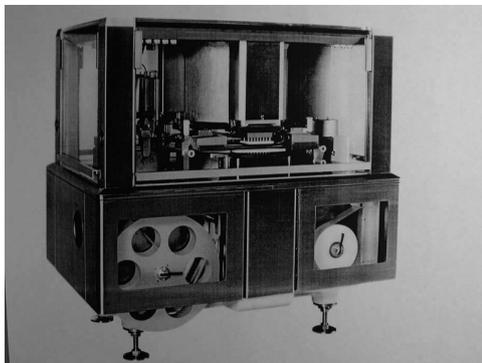
46



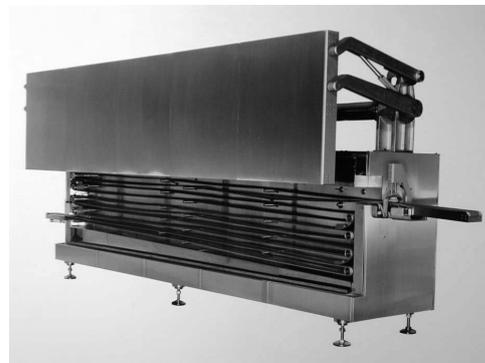
47

湿潤粉体打錠システム

打錠速度:96000錠/時間、打錠可能径:6.0~13.0φ
錠剤重量自動制御機構、重量不良錠自動系外排出



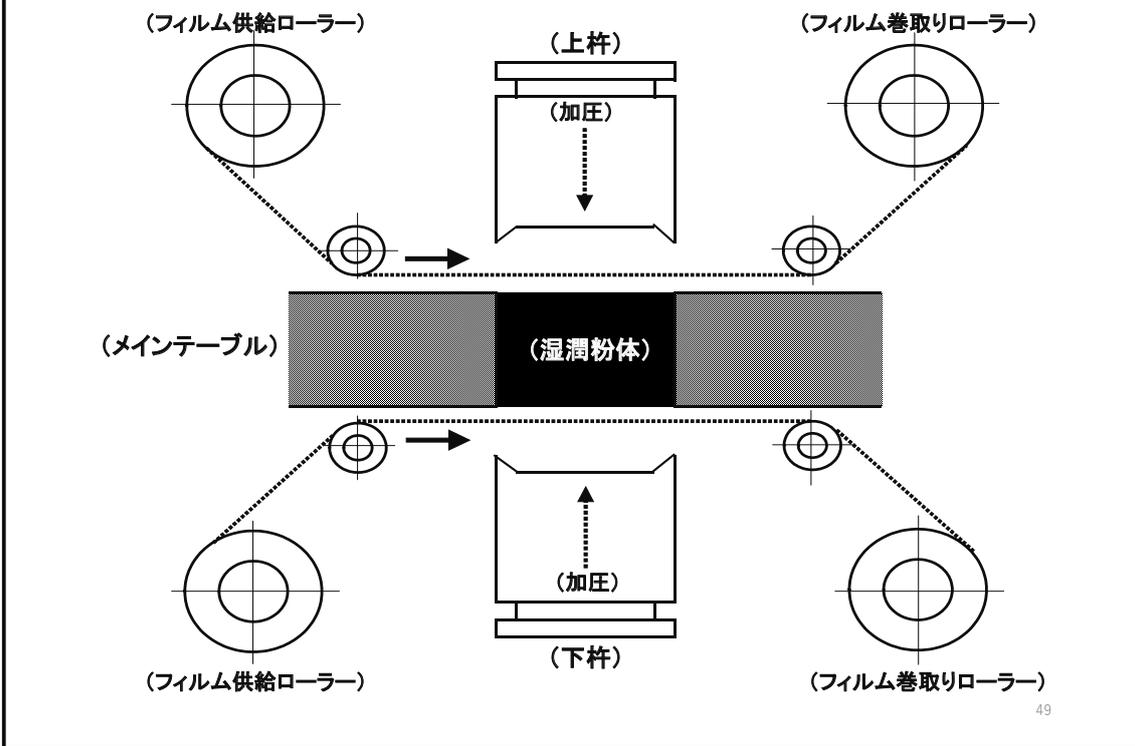
【打錠機】



【ベルト乾燥機】

48

フィルム介在打錠機構



49

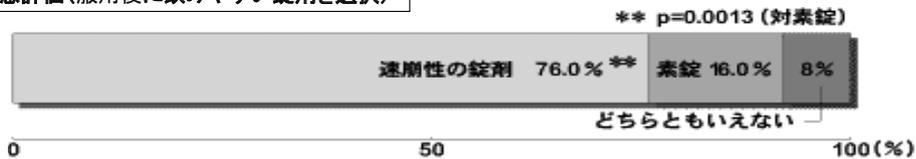
服用感に優れる速崩性の錠剤

対象: 嚥下障害を有する55~88歳の25名 (平均年齢71.7±7.95歳)

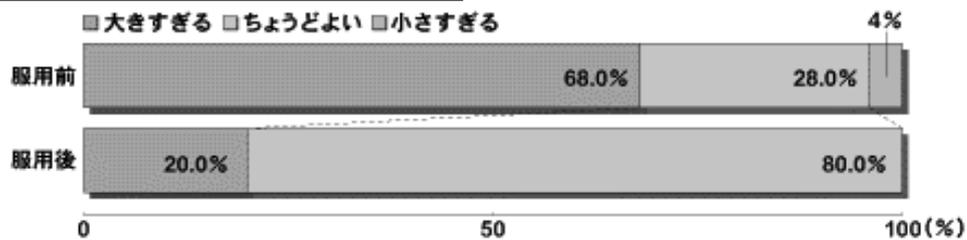
薬剤: (A) 速崩性の錠剤 (B) 素錠

((A) (B)ともマンニトール主体の主薬を含有しない直径9.5mmのプラセボ製剤)

服用感評価 (服用後に飲みやすい錠剤を選択)



速崩性の錠剤の大きさ (服用前と服用後で比較)



参考文献: 第7回 日本病院薬学会年会 講演要旨集より「高齢者向け製剤の服用感についての官能試験成績」

50

まとめ

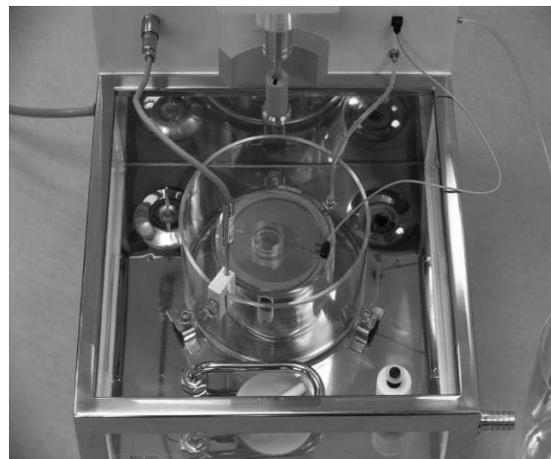
- 錠剤の崩壊時間は、糖類の溶解速度や錠剤の空隙率、結合剤の種類等に影響を受けることが判った。
- 湿潤粉体の成形上の問題点である
 - ・付着力が著しく大きい(成形用杵、臼への付着)。
 - ・流動性が著しく悪い(質量精度)。
 - ・成形直後の強度が著しく弱い(外観)。を、解決し、新たな湿潤粉体成形システムを開発し、口腔内崩壊錠の商品化を達成した。
- 服用性評価に関するアンケートでは、飲み易いという結果が3/4を占めた。

51

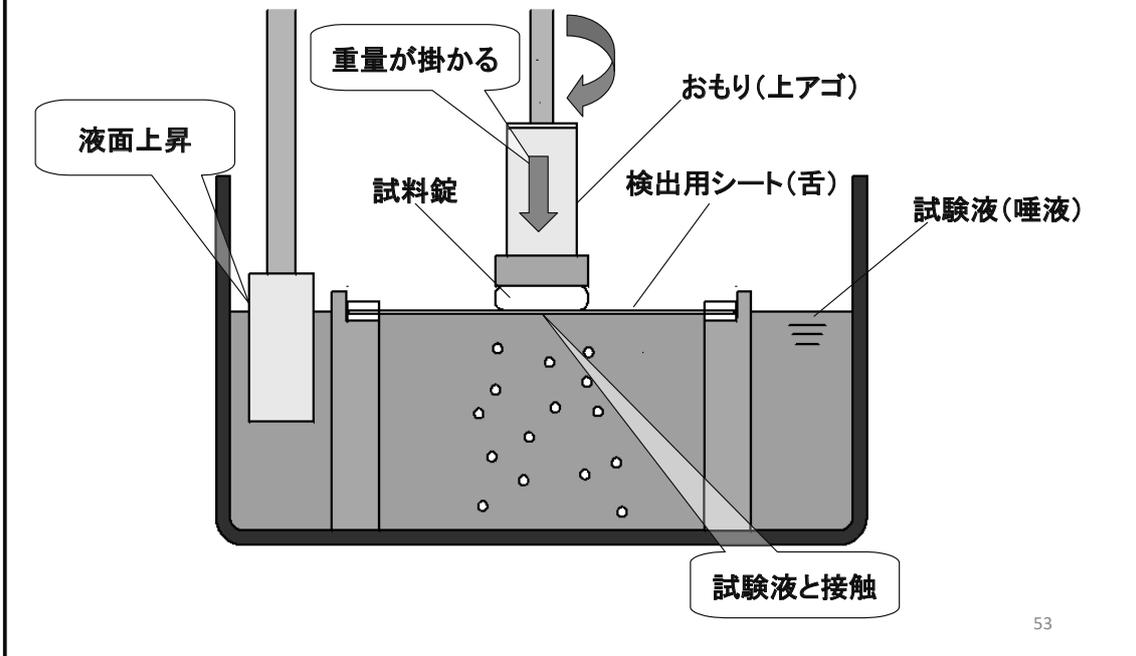
口腔内崩壊錠 崩壊試験器の開発



Chem. Pharm. Bull., 54 (8), 2006



試験原理



ヒトの口腔内崩壊時間と試験器による崩壊時間の関係

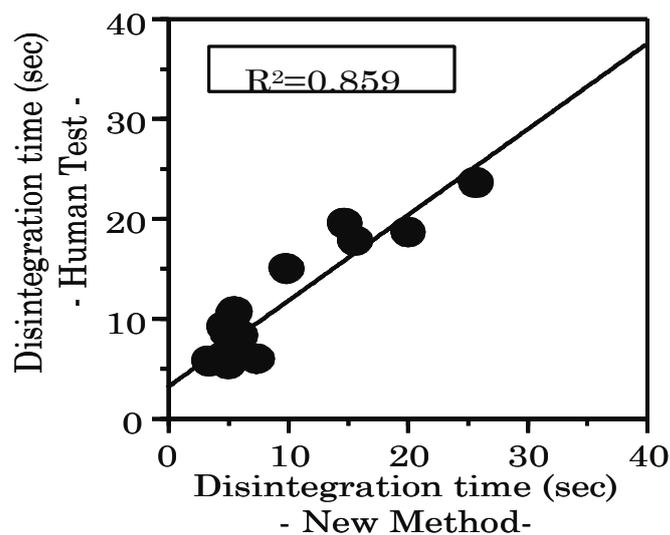
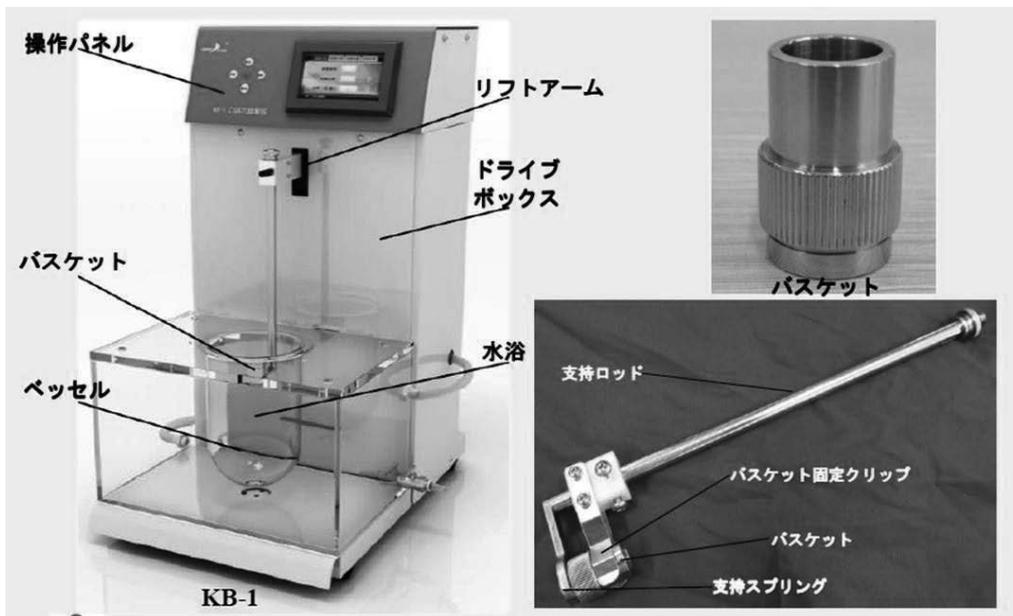


Fig.7 Relationship between Disintegration Time in New Method and Human Sensory Test
【Chem.Pharm.Bull., 52(6), 2004】

54

口腔内崩壊錠 崩壊試験器KB-1

(中国薬局方2015年版収載)



55

崩壊試験器の主な違い

項目	JP	CP
バスケットの往復周期(回/min)	29~32	30
バスケットの振幅(mm)	53~57	9~11
バスケットの目開き(mm)	1.8~2.2	0.71
バスケットの内径(mm)	22~26	13

JPに比べてバスケットの振幅が小さく、目開きも狭い。

56

顧客視点での 品質への取り組み

57

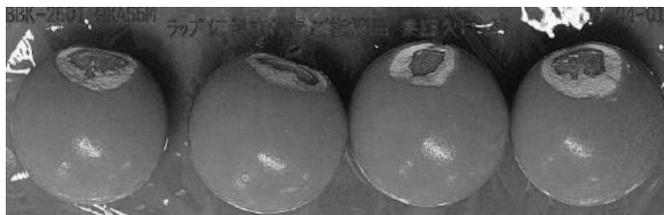
品質のレベル:顧客の視点から

- **1次品質:適合品質**
→規格・仕様(既に認識されている要求)
に対する適合
- **2次品質:顧客満足**
→(何らかの方法で)顧客が明示した要求
の実現
- **3次品質:顧客歓喜**
→顧客が明示した要求だけでなく、顧客の
潜在的な要求を把握し、顧客の期待を超え
たレベル

*)狩野紀昭、瀬楽信彦、高橋文夫、辻新一、“魅力的品質と当たり前品質”、
「品質」、14、No.2 pp39-48、1984

58

一次品質の改善例



糖衣錠
の欠け



錠剤
の割れ

59

2次品質の改善例

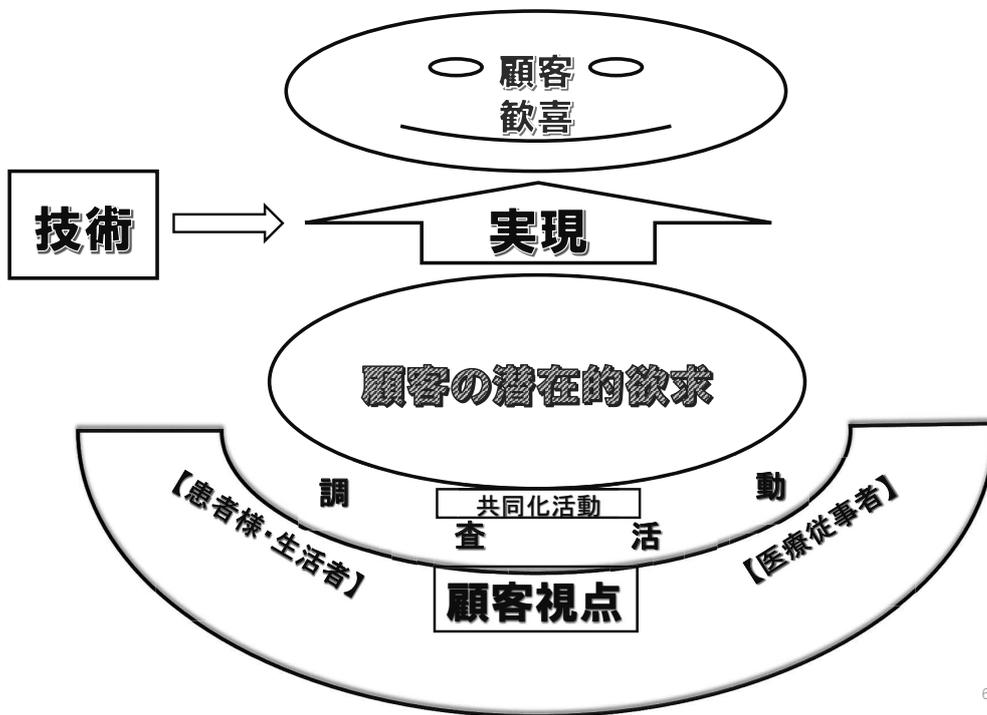


印字を
大きくして
見易く
した。



60

3次品質コンセプト



これからのLCM検討

医薬品と医療機器の コンビネーション

(Drug-Device Combinations = DDC)

応用例: デジタルメディスン

62

医療機器とは？

- 開発する品目が医療機器に該当するかどうかの判断は、医薬品医療機器法第2条第4項の定義を参考に判断する。

＜第2条第4項＞

医療機器とは、人もしくは動物の疾病の診断、治療もしくは予防に使用されること、または、人もしくは動物の身体の構造もしくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等（再生医療等製品を除く）であって、政令で定めるものをいう。

デジタルメディスン実現例

- Abilify MyCite (エビリファイマイサイト) : 大塚製薬/プロテウス
⇒ 抗精神病薬エビリファイの錠剤に微小なセンサーを組み込んだもので、大塚製薬が2017年11月に米FDAから承認を取得している。
- プレタールアシストシステム : 大塚製薬/NEC
⇒ 国内で抗血小板薬「プレタール」で開発した服薬支援機能付きの新包装品で、2017年7月の承認を取得した。
- Eお薬さん : エーザイ/日立キャピタル
⇒ 服薬時間を知らせ、薬を取り出すとその情報が家族や医療従事者に通知される服薬支援機器を2017年1月から販売している。
- スマート吸入器 : スイス・ノバルティス
⇒ 喘息・COPD (慢性閉塞性肺疾患) 治療薬の服薬を管理する吸入器」を開発。

64

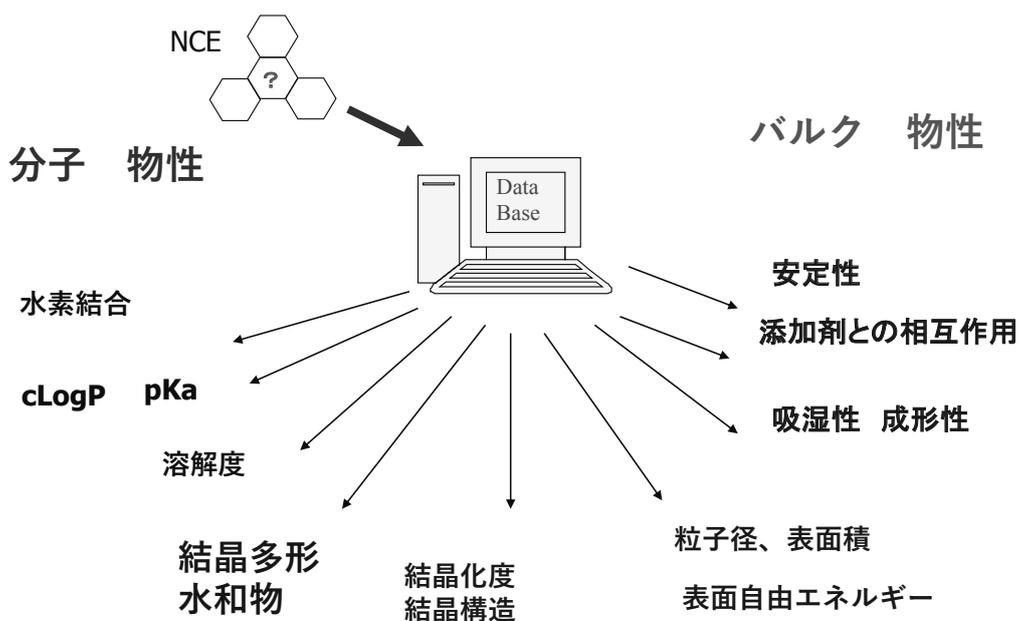
製剤開発における物性評価の 重要性と将来展望

星薬科大学 薬学部
薬品物理化学研究室

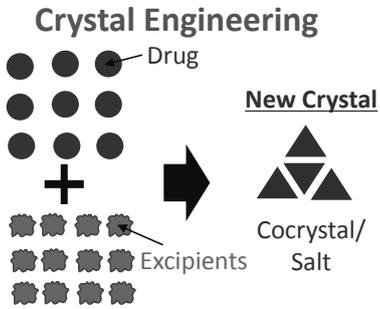
米持 悦生

1

種々の物性パラメータ

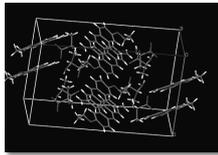


クリスタルエンジニアリングによる医薬品原薬の物性改善



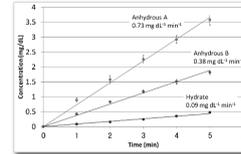
COFORMER = EXCIPIENTS
Nothing Special!

Crystal Structure

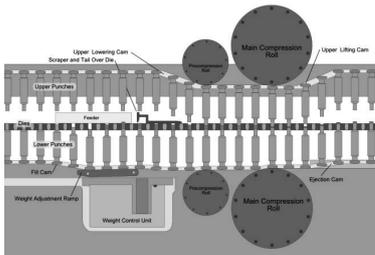
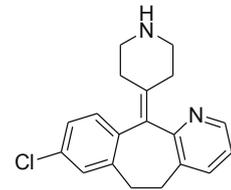


Rationalization
based on the
crystal structure

Physicochemical Properties

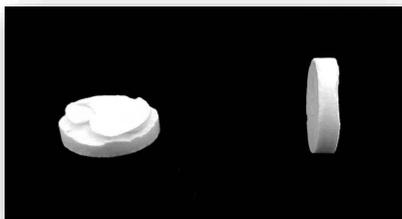


Desloratadine (DES)

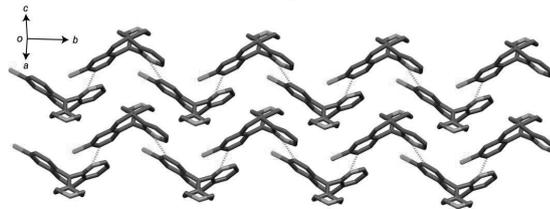


- A drug to treat rhinitis allergy, urticaria, and inflammation.
- DES suffers from poor mechanical properties

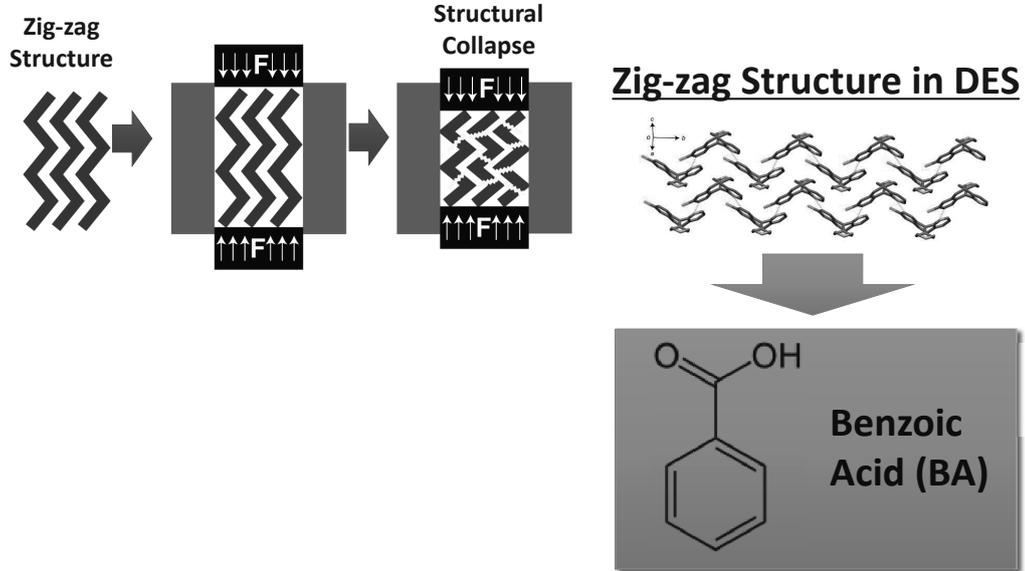
Capping in DES Tablet



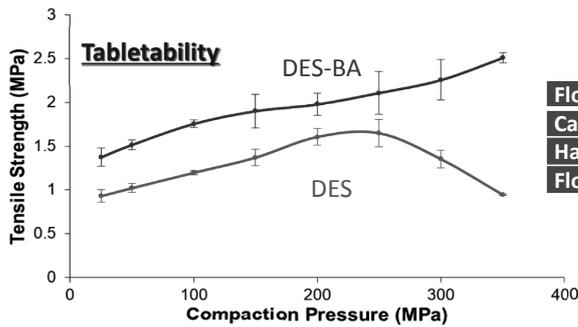
The Origin of Poor Mechanical Behavior → Zig-zag structure



Crystal Engineering Approach for DES

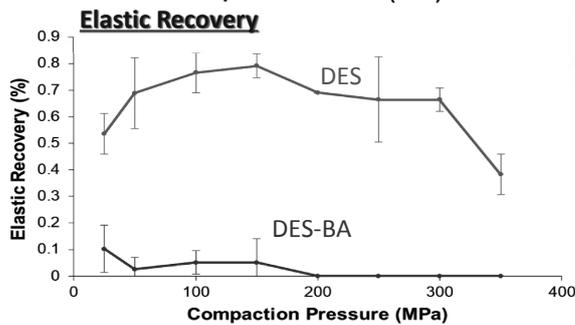


Physicochemical Properties Alteration



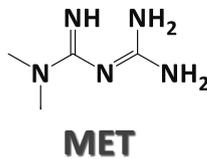
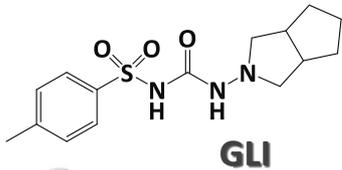
Flowability

Flow properties	DES	DES-BA
Carr index (%)	42.73	20.82
Hausner ratio	1.75	1.26
Flow character	very poor	fair



WHY?

Gliclazide (GLI) and Metformin (MET)



GLI and MET are drugs for long treatment for diabetes



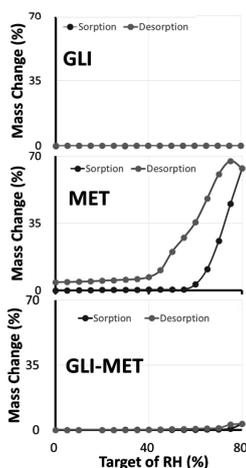
Both are used in single therapy but combination provides better therapy result such as glycemic control and lipid index

HOWEVER

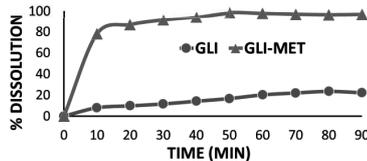
- GLI is not soluble in aqueous solution
 - MET appears to be hygroscopic
- Shortcoming to be tackled by Crystal Engineering**

Physicochemical Properties Alteration

Hygroscopicity



Dissolution Rate*

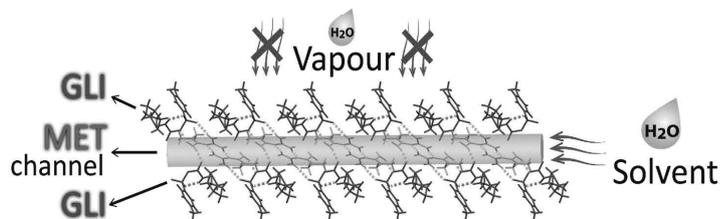


Solubility Study*

Compound	Kinetic Solubility	Intrinsic Solubility
GLI	1.435 mM	0.183 mM
GLI-MET	2.638 mM	0.213 mM

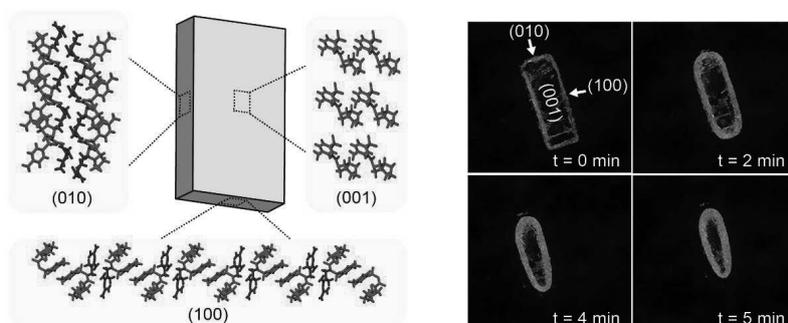
*) MET is very soluble in aqueous solution

Plausible Mechanism of Properties Changing



- Through salt formation, hygroscopicity of MET is **reduced** significantly
- GLI-MET crystal appear to have **higher solubility** and **faster dissolution rate**

The First Evidence of Channel Structure



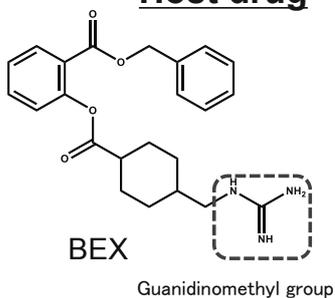
- The first direct observation of the solubilization mechanism in which hydrophilic and hydrophobic phases on the crystal surface was obtained
- Hydrophilic and hydrophobic are related with channel structure

Benexate hydrochloride (BEX-HCl)

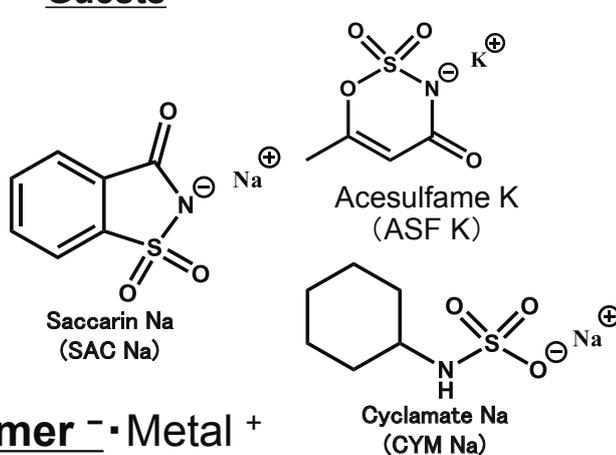
- Acute and chronic gastritis, used as a remedy for gastric ulcer.
- It has low solubility and bitterness.
- Commercial products are capsules.

- Commercial Capsule** 
- inclusion complex with cyclodextrin.
 - It absorbs moisture under high humidity and dissociates.

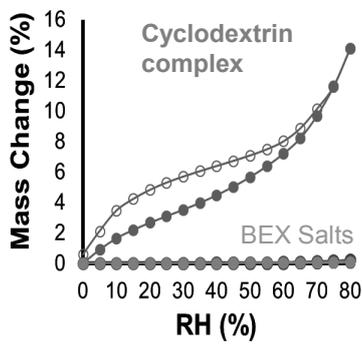
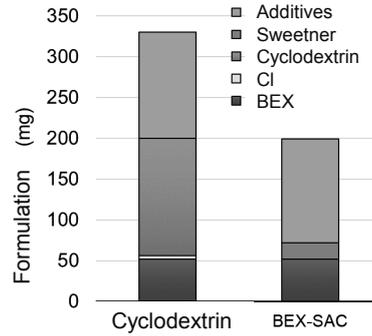
Host drug



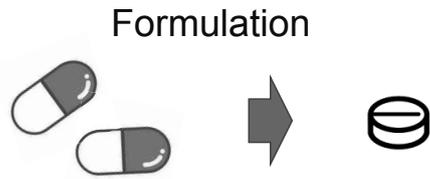
Guests



Salts	Solubility (µg/ml)
BEX-HCl	104.42
BEX-CYM	160.53
BEX-ASF	311.18
BEX-SAC	512.16



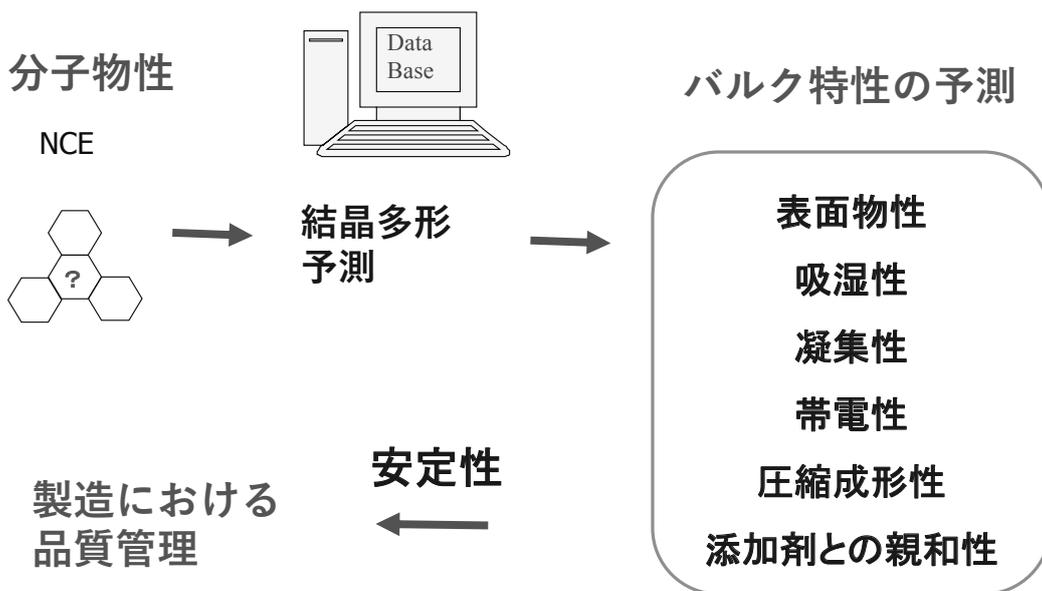
DVS



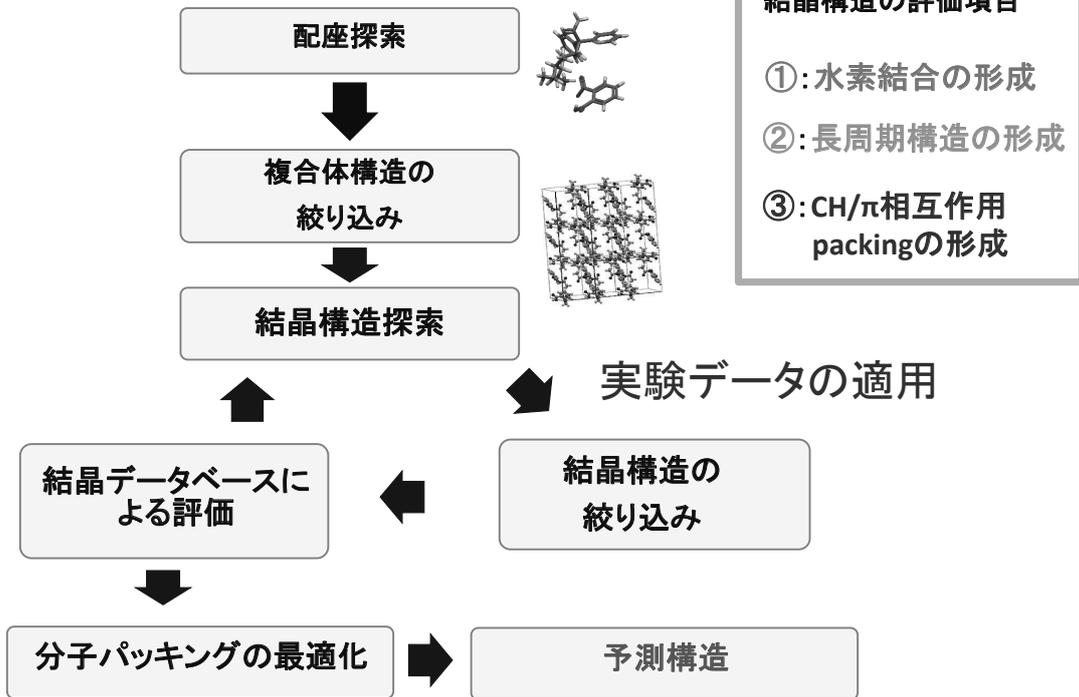
Succeeded in miniaturizing the formulation

11

固形剤の処方設計における原薬結晶構造情報の重要性



結晶構造予測

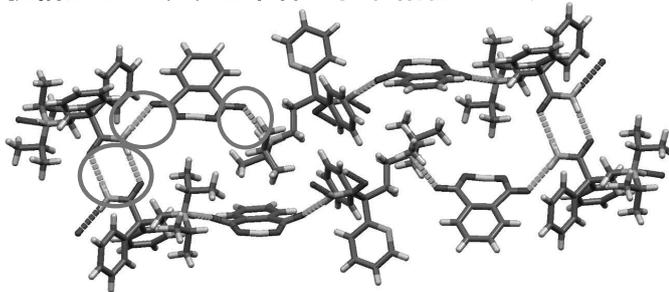


4

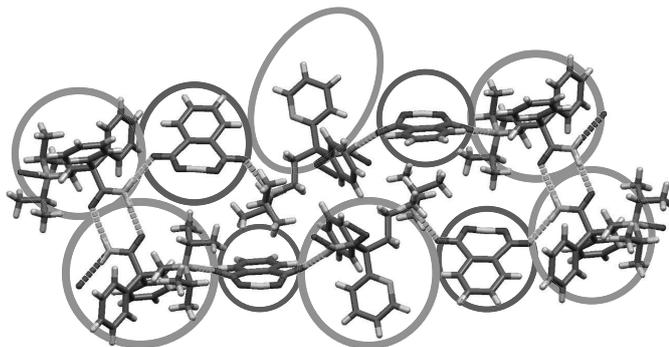
結晶構造探索

結晶構造の絞り込み

実験構造と一致する条件 水素結合の形成



実験構造と一致する条件 長周期構造の形成



結晶構造探索で
2405個の配座

分光学的
実験データから
の分子間相互作用
の確認

ジソピラミド6分子
フタル酸4分子の
計10分子による
環状構造

8

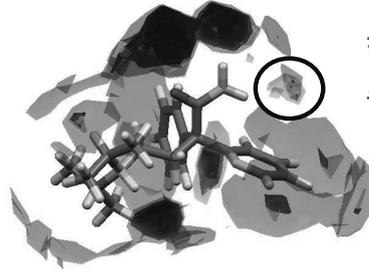
結晶データベースによる分子パッキング妥当性評価

水素結合

実験構造



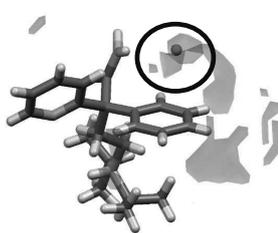
予測構造340



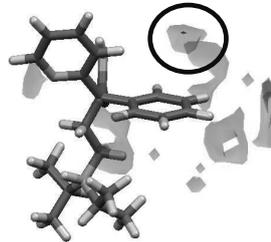
赤: 酸素原子を含む官能基
(アルコールやケトン基)
青: 窒素原子を含む官能基
(アミノ基やアミド)

CH/ π 相互作用

実験構造



予測構造340

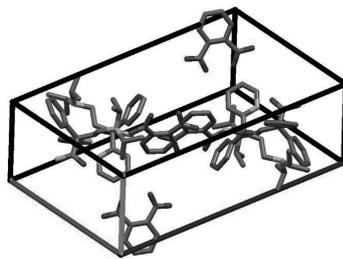


褐色: CH/ π 相互作用を形成
する官能基(CH基)
色が濃い程、相互作用の
可能性が高いことを示す

13

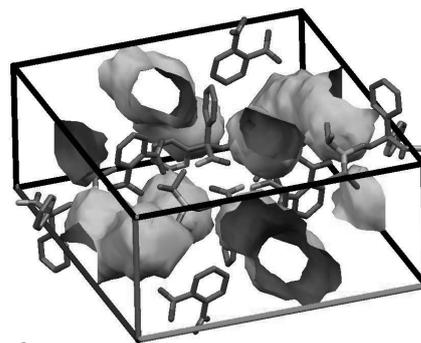
実験構造と一致する条件 結晶格子の密度の比較

実験構造の結晶格子



体積は 2647 \AA^3 Voidは無し

結晶構造340の結晶格子



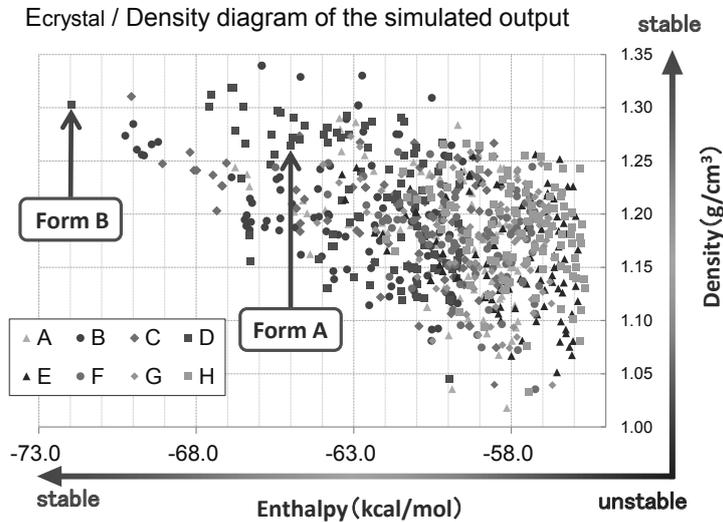
体積は 3726 \AA^3
Void体積は 702.4 \AA^3

結晶格子をMDシミュレーションにより圧縮
密度を実験データに近づける

11

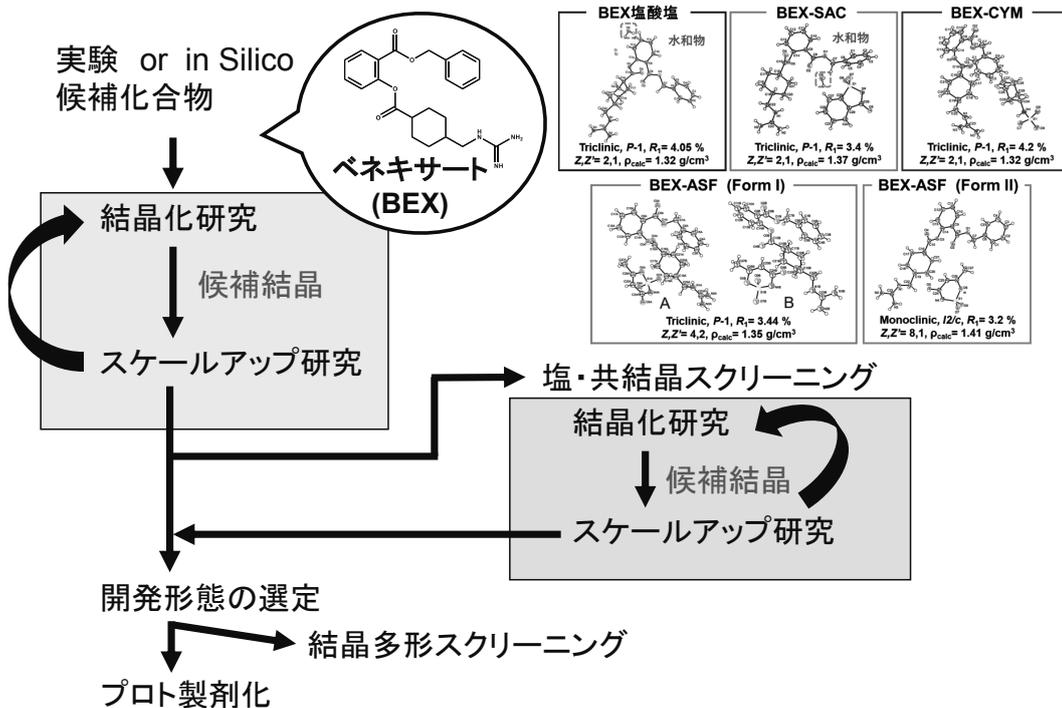
結晶多形探索結果の例

(The 100 most stable polymorphs for each conformer are shown.)



Form B (開発形態) は、(Ecystal)が最低。 →
結晶多形探索におけるリスクアセスメントに利用

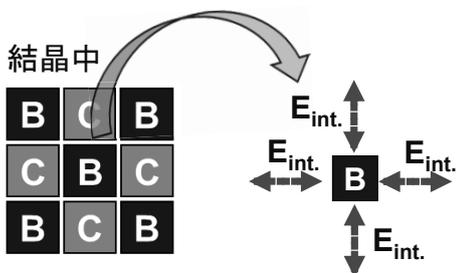
医薬品の開発形態の選定



結晶形成の指標となるエネルギー

B → ベネキサート **C** → カウンター分子

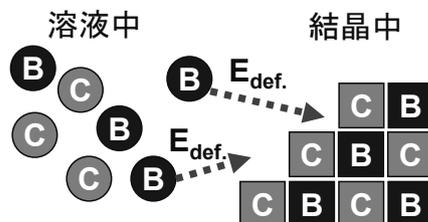
BEX分子と周りとの相互作用



相互作用エネルギー

$$\Delta E_{int.} = \text{水素結合} + \text{\pi-\pi相互作用など}$$

BEX分子のコンフォメーション



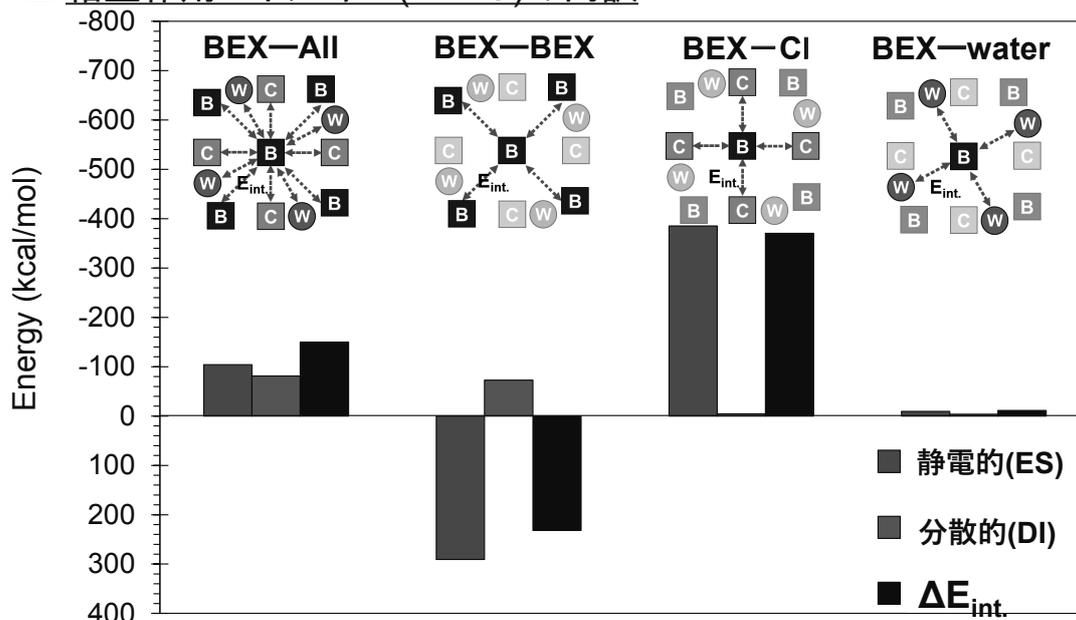
ひずみエネルギー

$$\Delta E_{def.} = \text{結晶中 } \text{B} - \text{溶液中 } \text{B}$$

BEX塩酸塩 1水和物の解析例



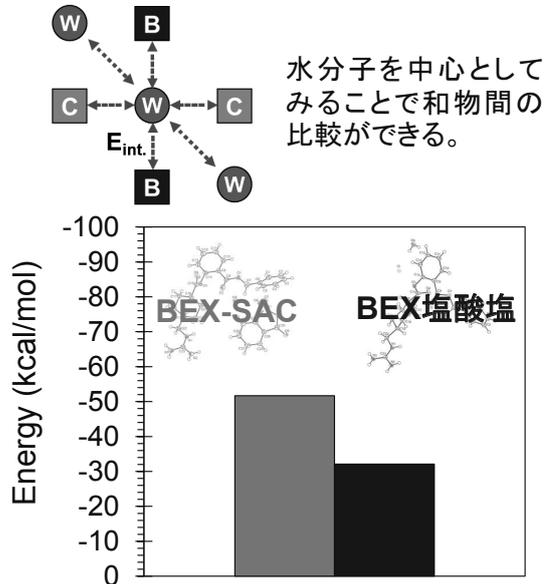
□ 相互作用エネルギー(ΔE_{int.})の内訳



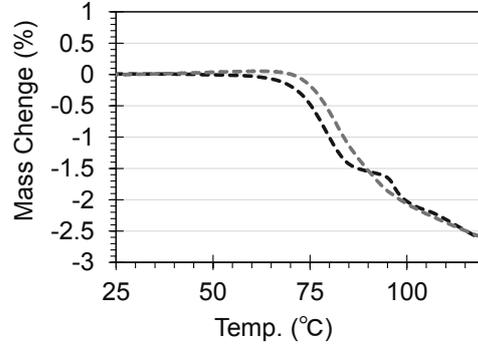
B → ベネキサート **C** → カウンター分子 **W** → 水分子

和物結晶の選定

□ 水分子の受ける相互作用エネルギー



□ 脱水挙動

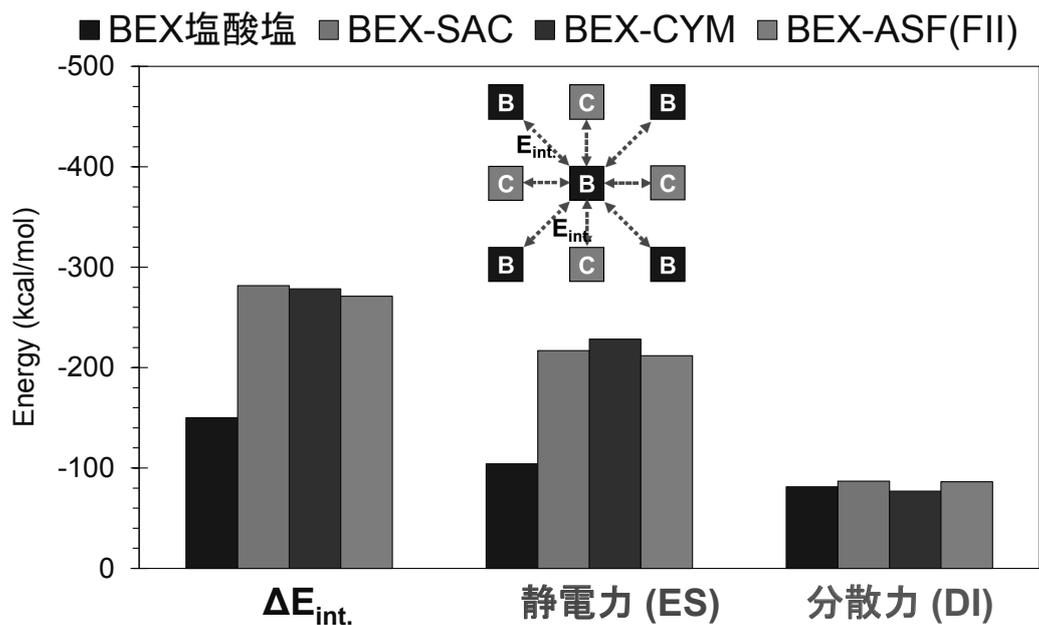


和物の安定性
BEX塩酸塩 < BEX-SAC

水和物結晶間の脱水挙動の予測が可能であった。

カウンター分子の選択

□ BEX分子とカウンター分子との相互作用エネルギー



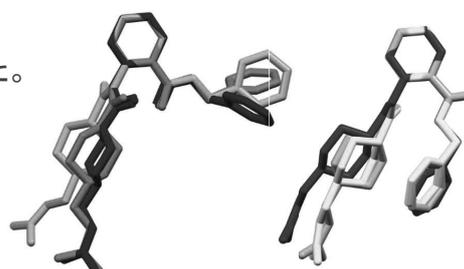
結晶内の分子配座

□ BEX分子のコンフォメーション

2つのコンフォメーションに分けられた。

計算条件

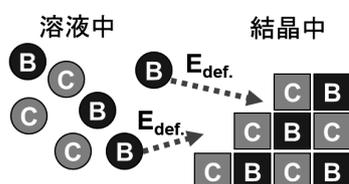
- ソフトウェア : Gaussian 16
- 計算手法 : DFT法 (B3LYP + GD3)
- 基底関数 : 6-31G



- BEX-ASF (FI I)
- BEX塩酸塩
- BEX-SAC
- BEX-ASF (FI A)
- BEX-ASF (FI B)
- BEX-CYM

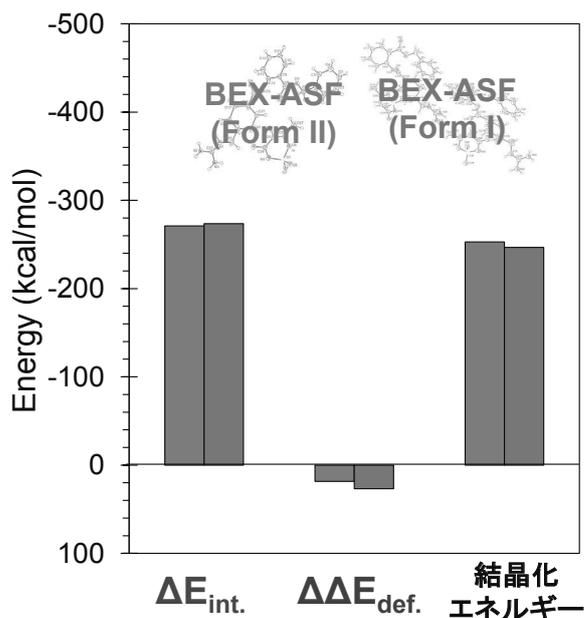
□ ひずみエネルギー

$$E_{\text{def. (deformation)}} = (E_{\text{conf.}}) - (E_{\text{opt.}})$$

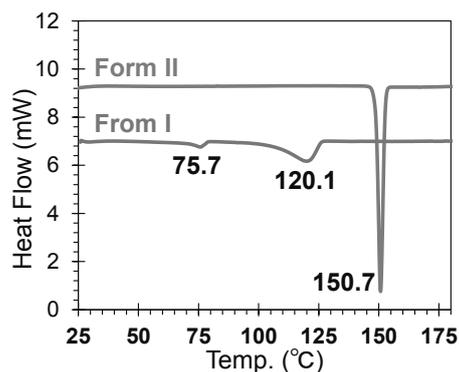


多形間の安定性予測

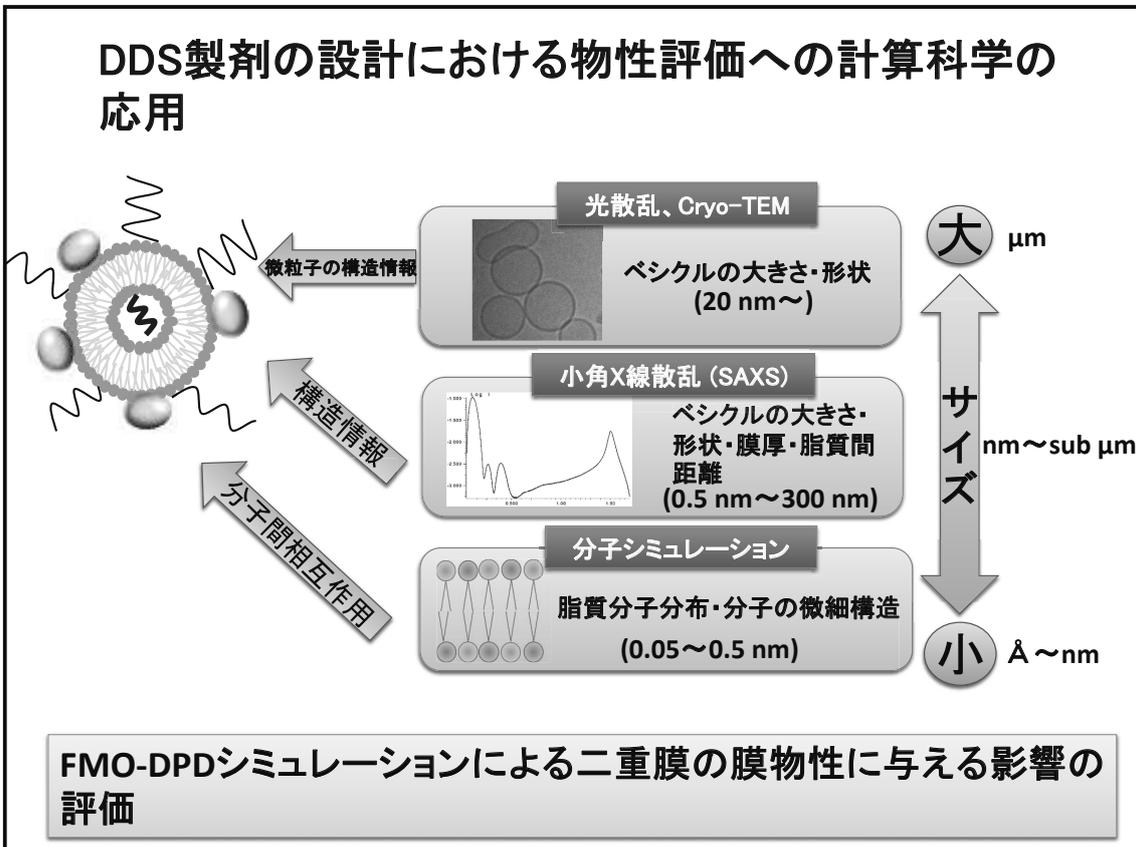
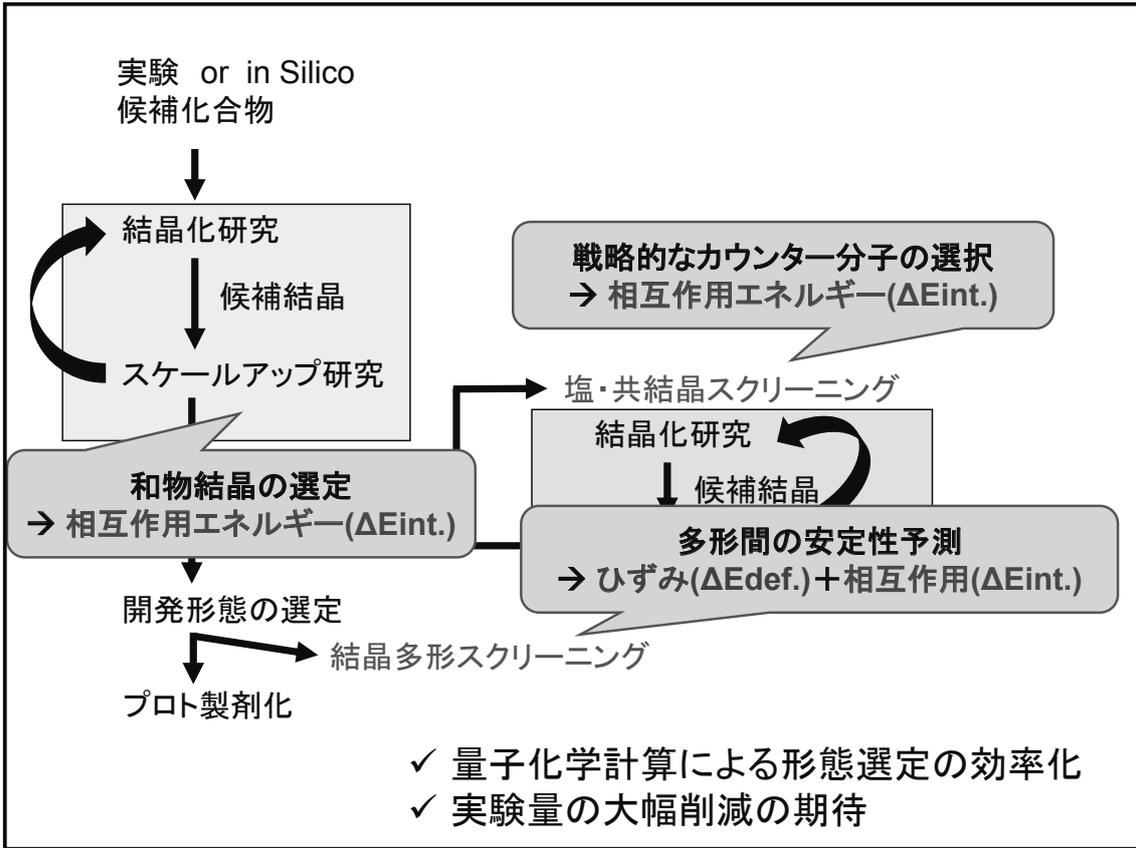
□ 結晶化エネルギー



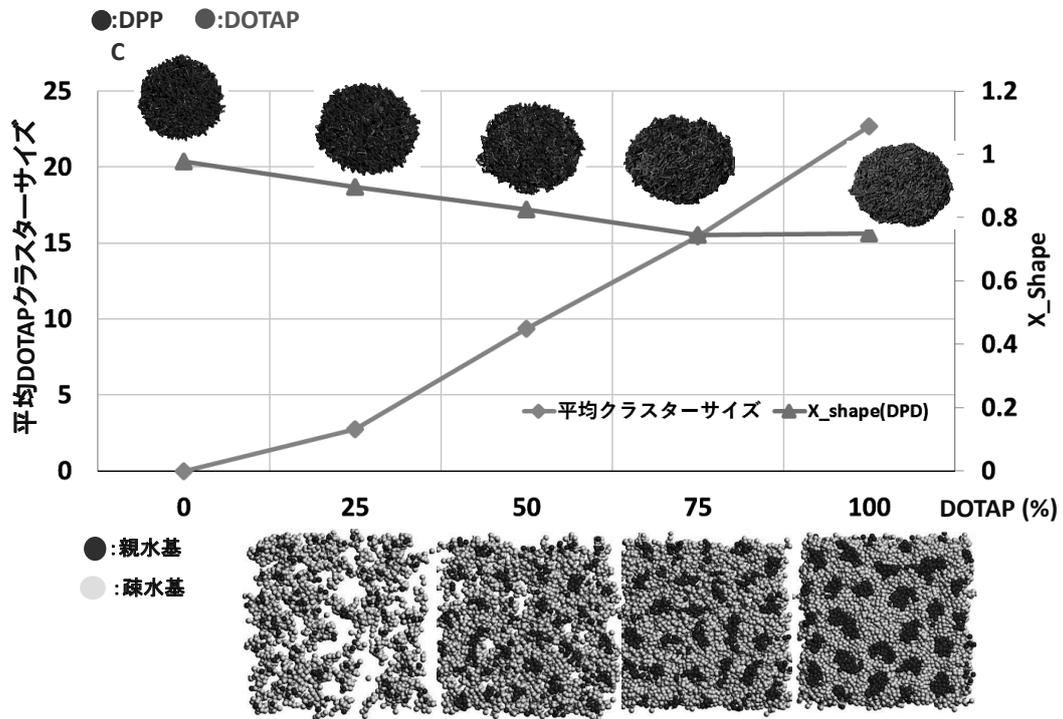
□ 熱分析の結果



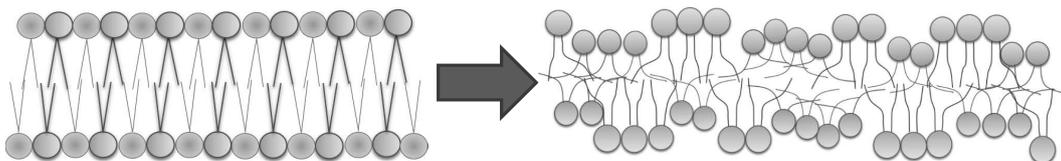
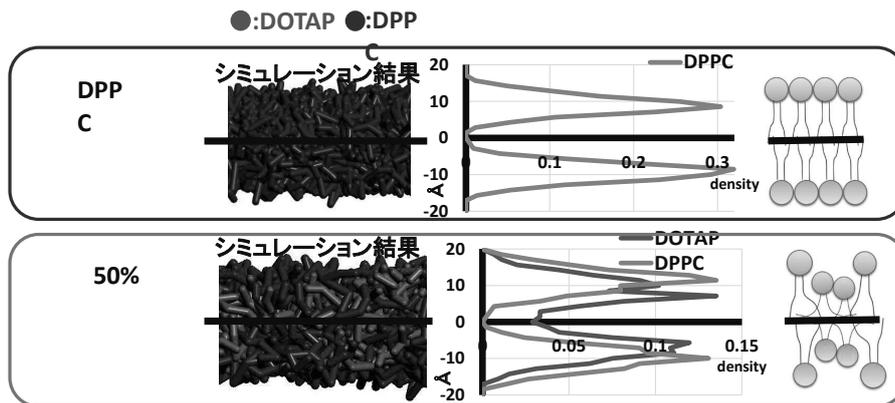
多形間の安定性
Form I < Form II



シミュレーションによるベシクル形状とDOTAPの分布の可視化

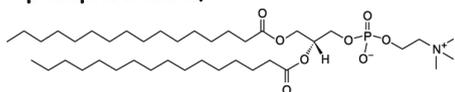


脂質二重膜の表面形状と分布の評価

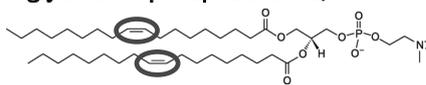


DPPC及びDOPC混合二重膜(リン脂質+リン脂質)の検証

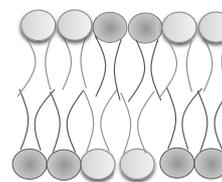
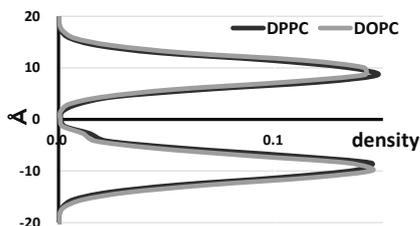
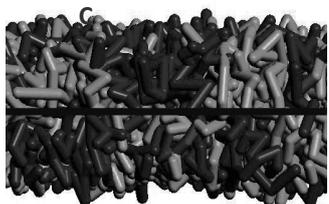
DPPC (1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)



DOPC (1,2-di-(9Z-octadecenoyl)-sn-glycero-3-phosphocholine)

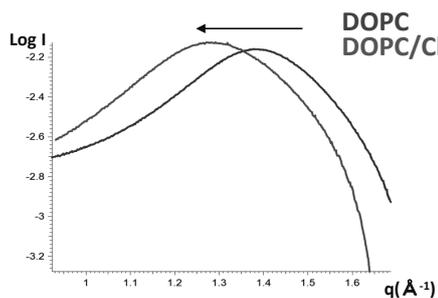


●:DPP ●:DOPC

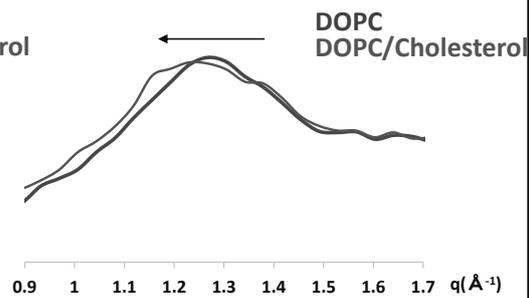


Cholesterol分子の添加に伴うDOPCの頭部間距離の変化

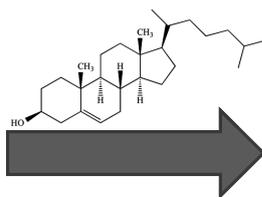
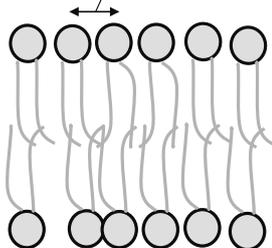
SAXS



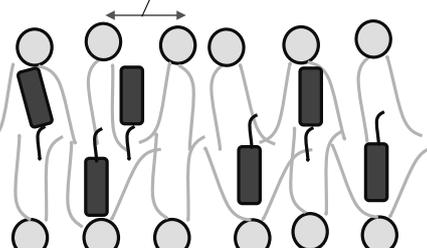
シミュレーション

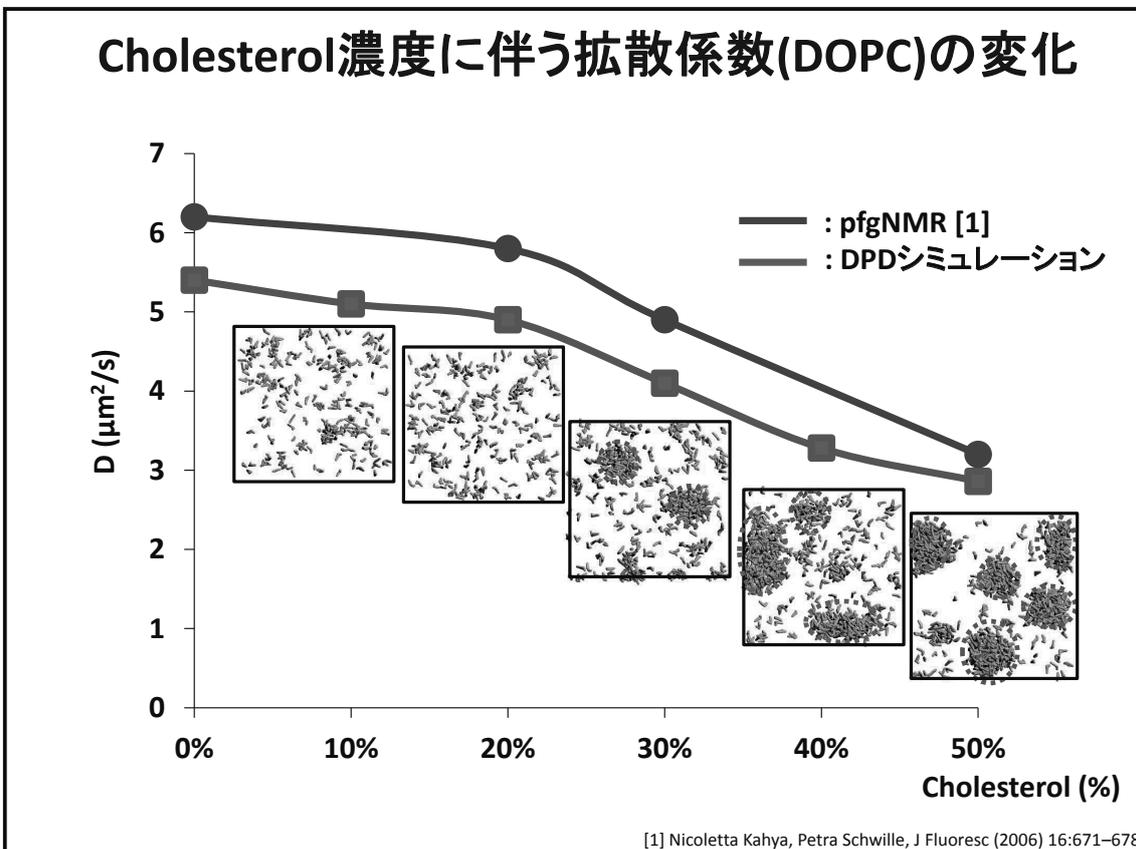
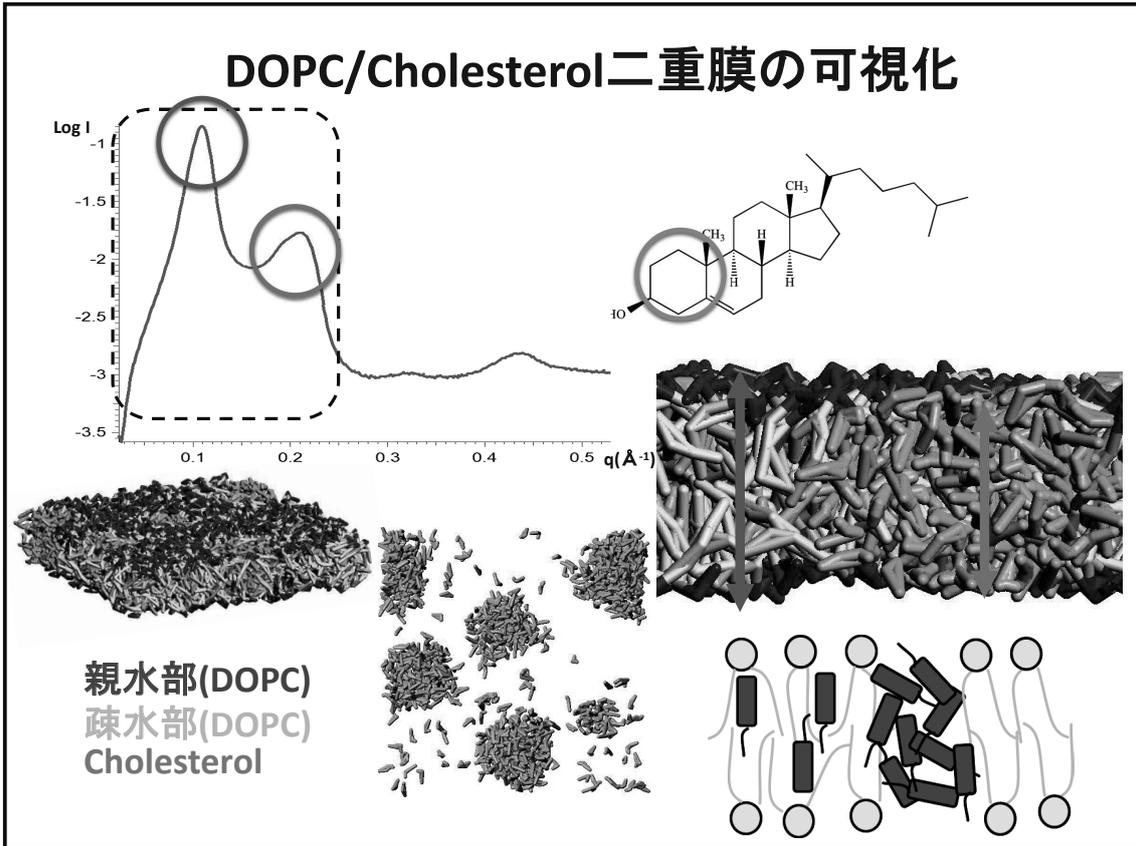


DOPCの頭部間距離



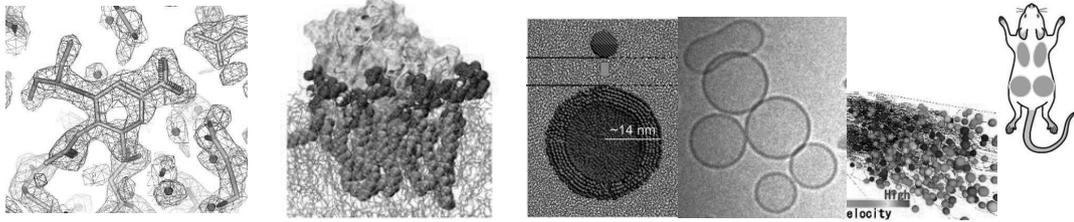
DOPCの頭部間距離





[1] Nicoletta Kahya, Petra Schwille, J Fluoresc (2006) 16:671-678

医薬品開発における計算科学の応用による分析評価技術の進展



Size	Atom・Molecule	Protein	Nano particle・Cell	Organ
Calc	First principle FMO	MD, Coarse-grained MD	DPD	Fluid, lattice boltzman mtd
Exp	X-ray, XFEL	NMR, Cryo-TEM, ITC	SAXS, Cryo-TEM, membrane fusion	PD

in Silicoでの医薬品開発研究による開発期間、リソースの大幅削減

一般社団法人製剤機械技術学会

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 2-3-15

共同ビル(新本町) 4F

TEL : 03-6262-7676

FAX : 03-6262-7677

E-mail : info@seikiken.or.jp