

## 第 31 回 講演会報告

31 th Lecture Meeting of JSPME

東 顕二郎

Kenjiro HIGASHI

千葉大学

第 31 回講演会 実行委員長

Chiba University

Executive committee chairman of JSPME's 31 the Lecture Meeting

### 1 はじめに

2023 年 8 月 4 日 (金) に製剤機械技術学会第 31 回講演会 (オンライン) が開催された。第 31 回講演会のテーマは「溶解性改善製剤の現在と未来」とした。従来から難水溶性薬物の溶解性改善は医薬品製剤開発において最大の障壁の一つである。一方、長年に渡る研究により、薬物溶解理論についての体系的な理解が進み、また製剤機械や添加剤などの技術革新もあり、現在では実用的な溶解性改善製剤が複数確立されるに至っている。しかし依然としてあらゆる薬物に万能な溶解性改善製剤はなく、薬物の特性に応じた製剤の選択が重要となる。また、効率的に高品質な製剤開発を行うためには、初期検討の段階から各製剤の製造性・市場性を十分に理解し、戦略的な処方設計が必要となる。本講演会では、実用的な溶解性改善製剤について研究を進められている産学の 4 名の演者にご登壇いただき、現在の研究内容や将来展望についてご講演頂いた。講演会は、製剤機械技術学会 米持 悦生 会長 (星薬科大学 薬品物理化学教室 教授) による開会の辞を皮切りに、基調講演、3 つの一般講演の構成で進行的であった。以下に各講演の内容を紹介する。

### 2 基調講演

#### 溶解性改善概論

千葉大学

森部 久仁一 先生

森部 久仁一 先生からは、各溶解性改善製剤 (薬物ナノ製剤、非晶質固体分散体制剤、シクロデキストリン製剤、SEDDS 製剤) の溶解性・吸収性改善の基本的理論及びそれぞれの特徴について体系的にご講演頂いた。先生が論文報告した最新の研究結果を具体的に示され、各溶解性改善製剤の調製法また評価法について詳しく解説された。そして、様々な分析法を用いることで各溶解性改善製剤の薬物や添加剤の状態を分子レベルで理解できること、特に水分散後の薬物分子状態の理解は溶解性・吸収性改善メカニズムの理解に役立つことを強調された。また、従来技術・理論に加えて、非晶質薬物ナノ懸濁液、シクロデキストリンの結晶化抑制作用、過飽和溶液における液-液相分離などの新しい技術や理論についても紹介され、これらは溶解性改善技術の更なる発展を強く期待させるものであった。講演の最後には、本講演会のタイトルにもある「今後の溶解性改善製剤の未来」についてもお話し頂き、先生のご展望に大いに感銘を受けた。

### 3 講演 1

#### 自己乳化型製剤 (SEDDS) の開発

キャタレント・ジャパン株式会社

鈴木 寿信 先生

鈴木 寿信 先生からは、自己乳化型製剤 (SEDDS) のみに留まらず、LBDDS (Liquid-based drug delivery system) 製剤として、それらのニーズの基となる課題や製剤の特性、処方成分や処方設計方法、製法プロセスの紹介等、幅広くまた実際のケーススタディやプロセスの動画等を交えて分かりやすく網羅的にご講演頂いた。特に、処方設計の点においては、Lipid formulation classification system を基に、タイプ I, II, III A, III B, IV におけるそれぞれの処方成分比率や、良く使われる処方成分の紹介、またそれらを検討する際の Decision tree や三相図を用いた実際の検討の流れを詳細にご教授頂いた。LBDDS を用いた医薬品の製剤開発がますます発展していくことを期待させる講演であった。

### 4 講演 2

#### 湿式ビーズミル法によるナノ結晶製剤製造技術

株式会社広島メタル&マシナリー

平田 大介 先生

平田 大介 先生からは、塩野義製薬株式会社との共同研究を通じて開発した湿式ビーズミルを用いたコンタミレスナノ結晶製剤の製造技術についてご講演頂いた。難溶性薬物の吸収性改善に湿式ビーズミル法によるナノ結晶化技術を用いた場合、粉碎媒体であるジルコニアビーズの摩耗により発生する金属コンタミネーションが製品を汚染させることが課題であった。そこで、金属コンタミネーションの低減かつ短時間処理を両立した装置条件について、ビーズミルメーカーの経験則を踏まえながら、157 条件にも及ぶ網羅的な実験により検証された。各装置条件を最適化した結果から、短時間で粒子径 200 nm のナノ結晶製剤を調製し、金属コンタミ量を 1 mg/L 以下に制御しうる実用的な技術を開発された。更に、装置の構造面では摺動するメカニカルシールを廃止し、シールレスとするこ

とで摺動部からの異物混入リスクを回避された。こういった顧客ニーズに寄り添った装置メーカーならではの製品開発事例は大変興味深いものであった。

### 5 講演 3

#### 噴霧乾燥法による非晶質固体分散体制剤の開発

ロンザ株式会社

中野 真人 先生

中野 真人 先生からはロンザ株式会社にて検討されてきた噴霧乾燥法を活用した固体分散体制剤の開発検討を実際の事例を踏まえてご講演頂いた。100℃以上の高温スプレー法、薬物溶解性の底上げを狙った弱酸添加法、また塩基性薬物の長鎖アルキル硫酸塩変換と非晶質固体分散体の作成に関して要点を絞ってご説明頂いた。15 秒という非常に短時間の加熱処理で非晶質化が可能で、アトマイザーの噴射ノズル形状の違いで得られる固体分散体の性能が変化する点からも、制御因子の多いノウハウの詰まった技術であることが窺えた。また、噴霧乾燥法は一般に溶媒の大量消費が懸念されるが、本手法では、水溶性が極めて低い素材や低溶媒条件でも加熱や弱酸添加により溶解性改善や非晶質化が実現できる。また、使用する熱や酸も回収・再利用が可能である点から低コストかつ環境に配慮した技術として活用できる。紹介頂いた技術はいずれも実用性に富むものであり、様々な医薬品製剤開発への応用が期待される。

### 6 講演 4

#### 「製薬企業における非晶質状態の活用」

アステラス製薬株式会社

溝口 亮 先生

製薬企業で非晶質状態を活用する際は、化合物量と時間が限られる中、目的に適した選抜が求められる。溝口 亮 先生からは固体分散体と Co-amorphous に焦点を当て、高分子スクリーニングや Co-amorphous の形成予測手法と物性改善についてご講演頂いた。固体分散体を選抜する際は、まず過飽和維持能を評価する高分子スクリーニングを行った後に、固体分散体を

調製して析出挙動、過飽和維持や経口吸収性の改善と線形性を確認するとのことであった。また、固体分散体の課題である吸湿性に対する改善効果が期待される Co-amorphous に関しても、熱力学的パラメーターに着目した形成予測方法を見出された。ギブスの自由エネルギーにおける混合熱を COSMO-RS 法で、混合エントロピーを  $\Delta \log P$  で予測され、 $\Delta H_{\text{mix}}$  が負、かつ  $\Delta \log P$  が 6 未満の場合に Co-amorphous が形成されることを明らかとされた。そして、Co-amorphous の吸湿改善効果には水素結合が寄与しており、 $\Delta H_{\text{mix}}$  の値が指標となり得ることも示された。非晶質を利用した技術への深い理解が進むことにより、創薬での化合物の物性改善へ更なる利用が期待される。

## 7 おわりに

本講演会の参加者は 160 名を超え、盛会となった。いずれの講演内容も大変充実しており、講演後には参加者から多くの質問がなされ、活発な議論が行われた。今回の参加者の大半は製薬企業研究者であり、低分子薬物から中分子・高分子薬物へ創薬のパラダイムシフトが進むなかでも、依然として難水溶性薬物の溶解性改善技術は強い関心を集めていることが窺えた。本講演が、溶解性改善検討に日々取り組まれている参加者にとって、有益な情報を収集する好機になっていれば幸いである。なお筆者自身は、“研究に使えるようなヒントがたくさん見つかった！”と（実行委員長としてではなく個人的に）喜んでいることを申し添えておく。最後に、本会を開催するにあたり、素晴らしい講演を頂いた演者の先生方、そして、準備から当日の運営に至るまで、多大なるお力添えを賜りました実行委員と学会事務局の皆様、この場を借りて心から御礼申し上げます。

## 次号予告

固形製剤特集号（2024 年 2 月発刊予定）

### 表題（仮題）

- 固形製剤における製剤設計の考え方
- 医薬品原薬および固形製剤の物性評価
- 粉碎工程の基礎知識
- 混合の基礎および混合評価
- 造粒技術の概説
- 打錠機とは
- 医薬品製造工程におけるコーティング
- 固形製剤の包装容器と包装技術について：PTP 包装の基礎知識と包装技術の技術解説
- エンジニアリング 固形製剤工場の建設とエンジニアリングについて

※掲載内容は都合により変更になる場合があります