

# パーコレーション理論と その製剤開発への新展開

Basic Principle and New Development of Percolation Theory for  
Pharmaceutical Development Part 2

第2回

## パーコレーション理論と Quality by Design

– Percolation Theory and Quality by Design –

IFIIP (Institute for Innovation in Industrial Pharmacy) GmbH, CINCAP (Center for Innovation in Computer-Aided  
Pharmaceutics) GmbH, スイス バーゼル大学薬学部製剤学教室名誉教授

ハンス ローエンバーガー

HANS LEUENBERGER

*Institute for Innovation in Industrial Pharmacy, IFIIP GmbH, Switzerland, Center for Innovation in Computer-Aided  
Pharmaceutics, CINCAP GmbH, Switzerland, Prof. emeritus and former Head of the Institute of Pharmaceutical Technology,  
University of Basel, Switzerland*

訳：塩野義製薬株式会社 CMC技術研究所 製剤研究センター 経口固形製剤部門

木村 豪

GO KIMURA

*Oral Formulation Department, Formulation and Packaging Development Center, CMC Development Laboratories,  
SHIONOGI & Co., LTD.*

### はじめに

2002年に米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) 医薬品評価研究センター (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) 医薬品科学部 (Office of Pharmaceutical Science, OPS) 部長補佐であったAjaz Hussain氏および部長であったHelen Winkle氏(2012年6月1日時点でも部長である)は、バーゼル大学薬学部製剤学教室を訪問した<sup>1)</sup>。これがきっかけで2005年7月1日当時、製剤学教室の教授であった筆者は、プロセス解析工学 (Process Analytical Technology, PAT) 分野における研究活動を講演するためにメリーランド州ロックビルのFDAオフィスに招待された。この講演はミズーリ州セントルイスにあるFDAオフィス／

ラボにも放送された。FDAが提唱したPATイニシアチブによって、それに続く“Quality by Design”の要件は生み出されたのだ。すなわち、製品の逸脱をなくするのは、製剤開発の後期段階において品質試験することによってではなく、初期段階から目標とする製剤を設計することによってである。言うまでもなく、適切なQuality by Design (QbD) によって、最初から適切に製剤開発研究する“Right First Time”<sup>2~4)</sup>というコンセプトが導かれるのである。

3極(欧州、日本および米国)で組織されたICHへの関心は高い。ICH Q8で提唱されている製剤開発(処方設計・製造法設計)のデザインスペースを探索するために必要であるPATやQbDは、バーゼル大学薬学部製剤学教室博士課程の学生の一連のテーマとして研究され始めた。本稿では、木村 豪氏の「難水溶性薬物の錠剤処方設計：パー

## パーコレーション理論とQuality by Design

コレーション理論およびF-CAD (Formulation-Computer Aided Design) を用いたデンプン系崩壊剤の臨界濃度の探索<sup>5)</sup>というテーマを取り扱う。

ICH Q8<sup>6)</sup>で提唱されている処方デザインのスペースを探索する時、後で明らかになるが、パーコレーション理論によって、製剤特性を考慮することは重要である。木村氏も後稿で説明するが、次項で固形製剤、錠剤の処方設計のためのパーコレーション理論の要点を紹介する。

### 1. パーコレーション理論の要点

パーコレーション理論に関する一般的な教科書はスタウファーとアハロニーが書いた「パーコレーションの基本原則」<sup>7)</sup>である。パーコレーション理論の適用によって、さまざまな過程、例えば複雑な多粒子系の崩壊だけでなく、水溶性成分の溶出や錠剤硬度試験における亀裂伝播などの成形物の重要な特性に触れることができる<sup>8-13)</sup>。固形製剤のようにさまざまな成分からなるアンサンブルは、無秩序な粒子系を代表している。無秩序な粒子系において、幾何学的記述、すなわち位相学モデルを考慮する必要がある。幾何学的な相転移は成分の物理化学的特性に関係なく生じる。事実、パーコレーション理論は複雑な多粒子系における幾何学的な相転移を予測あるいはシミュレートできる最も適した手段であり、ある特性の推移が大きく変化する領域を見出すことができる。興味深いことに、パーコレーション理論の概念を複雑な溶液製剤にも応用することができる。つまり、溶媒と溶質、ナノサイズの粒子系からなる溶液製剤にもである<sup>14,15)</sup>。

固形製剤設計において、ある特性の推移が大きく変化する領域は、通常、薬物溶出速度、錠剤の崩壊時間や錠剤の水の取込みの極値とリンクする<sup>7,8)</sup>。パーコレーション理論によれば、ある特性の大きな変化は、系の成分の臨界濃度、つまり1つの成分が系全体を貫通する(すなわち、パーコレートする)無限クラスターが形成される時に生じる。この臨界濃度はパーコレーション閾値( $p_c$ )と呼ばれ、パーコレートしている成分の体積比率(%v/v)で表される。本稿では、無限に大きく、ある成分の無限クラスターが形成されるものを格子と定義する。その交点を格子点、サイトと呼ぶ。それぞれのサイトは成分(分子、原子、粒子、液滴など)で占有されているか占有されていない状態にある。ここで、2種類のパーコレーションを考えることができる。つまり、無限クラスターはサ

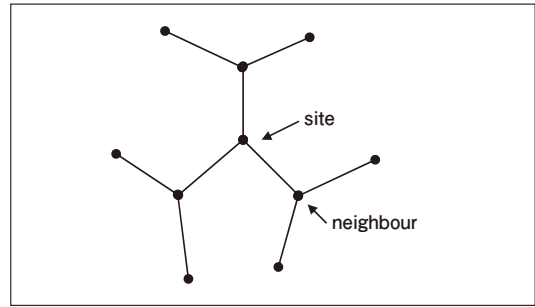


図1 配位数  $z=3$  であるベータ格子(ケーリー図)の例

イトが占有されることによって表されるサイトパーコレーション( $p_{cs}$ )あるいは2個の占有されたサイトを結ぶボンドによって表されるボンドパーコレーション( $p_{cb}$ )である。パーコレーション閾値( $p_c$ )は、格子およびパーコレーションの種類によって異なる。パーコレーション理論において、無限に大きな格子全体を無限クラスターが占める確率は任意の格子点が占有される濃度 $p$ であり、無限クラスターが形成される確率は0か1であると仮定される。

格子概念によって、パーコレーション現象が生じる臨界濃度と格子配置は結び付けられる。パーコレーション閾値( $p_c$ )は、近接格子点の数である配位数 $z$ 次第であることは証明されている。例えば、配位数 $z$ が3であるベータ格子を図1に示す。

配位数が $z$ であるベータ格子のパーコレーション閾値は、式1となる。

$$p_c = \frac{1}{z-1} \quad (式1)$$

ベータ格子の利点は、複雑な多粒子系のある特性を数学的に算出できることである<sup>16)</sup>。しかしながら、式1による算出は概算であることを念頭に置かなければならない。なぜなら、ベータ格子において、サイトパーコレーションとボンドパーコレーションを区別できないからである。式1は高次元系( $D > 6$ )に適していることが知られている<sup>7)</sup>が、もし配位数が既知であれば、3次元系におけるサイトパーコレーション閾値を概算することができる(表1)。

表1 3次元格子のボンドおよびサイトパーコレーション閾値と式1から算出したパーコレーション閾値

格子	$p_{cb}$	$p_{cs}$	配位数, $z$	$1/z-1$
面心立方格子(FCC)	0.119	0.198	12	0.091
体心立方格子(BCC)	0.179	0.245	8	0.143
単純立方格子(SC)	0.247	0.311	6	0.20
ダイヤモンド格子	0.388	0.428	4	0.333
ランダム充填格子(RCP)		0.27	6	0.20

3次元格子のボンドあるいはサイトパーコレーション閾値はモンテカルロ法やCINCAP社が開発した製剤処方設計支援ソフトウェアF-CAD (Formulation-Computer Aided Design)

表2 3次元格子のボンドあるいはサイトパーコレーション閾値に関連する重要パラメーター<sup>17)</sup>

格子	$p_{cb}$	$p_{cs}$	配位数 $z$	最密体積分率 $f$	$zp_{cb}$	臨界体積分率 $fp_{cs}=\Phi_c$
FCC	0.119	0.198	12	0.7405	1.43	0.147
BCC	0.179	0.245	8	0.6802	1.43	0.167
SC	0.247	0.311	6	0.5236	1.48	0.163
ダイヤモンド格子	0.388	0.428	4	0.3401	1.55	0.146
RCP		0.27	6	0.64	1.62	0.173
平均±SD					1.5 ± 0.1	0.16 ± 0.01

のコアモジュールであるセルラオートマタなどの数値法によってのみ正確に算出され、式1を代用することはできない。3次元格子である面心立方格子(FCC)、体心立方格子(BCC)、単純立方格子(SC)、ダイヤモンド格子、ランダム充填格子(RCP)のパーコレーション閾値はかなり高い精度で求められている(表2)。

表2で示されているように、ボンドパーコレーション閾値( $p_{cb}$ )あるいはサイトパーコレーション閾値( $p_{cs}$ )は各々の格子で異なる。しかしながら、ボンドパーコレーション閾値( $p_{cb}$ )と配位数( $z$ )の積の値( $zp_{cb}$ )はおおよそ同じ値である( $zp_{cb}$ の平均値±SD=1.5±0.1)。これによって、ある格子の配位数がわかれば、ボンドパーコレーション閾値を決定できる。本稿で提言するモデルは多粒子系におけるサイトパーコレーションに基づく。サイトパーコレーション閾値( $p_{cb}$ )と最密体積分率( $f$ )の積の値( $fp_{cs}$ )も同様おおよそ同じ値である( $fp_{cs}$ の平均値±SD=0.16±0.01)。3次元の多粒子系において、最密体積分率( $f$ )は固体の体積分率を示す。近接した状態でランダムに充填された球体からなる系(ランダム充填球状系)において、最密体積分率( $f$ )は空隙の体積分率( $\varepsilon$ )によって $1-\varepsilon$ で表される。このことによって、粒子系に含まれる粒子の形、サイズ、粒子径分布に関連して変化する空隙率はパーコレーション閾値の重要因子であるといえる。

もう1つの重要パラメーターは任意の格子点が占有される濃度 $p$ に及ぼす格子サイズである。無限大サイズの格子(格子サイズ $L=\infty$ )において、無限クラスターが形成される確率 $\Pi(p, L)$ はパーコレーション閾値以上で1であり、パーコレーション閾値より小さければ0である(図2実線)。しかしながら、有限サイズの格子において、無限クラスターが形成される確率 $\Pi(p, L)$ は、スケール関数 $\Phi$ 、格子サイズ $L$ と相関距離(同一クラスターに属する2つの格子点間の平均距離)の臨界指数 $\nu$ に依存する転移幅が見られる曲線となる(式2, 図2点線)。

$$\Pi = \Phi \left[ (p - p_c) L^{1/\nu} \right] \quad (式2)$$

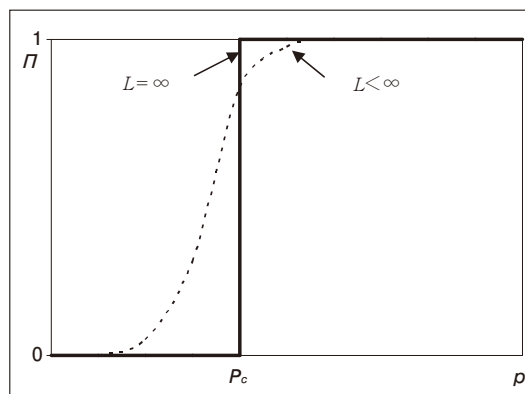


図2 図解した無限系および有限系において無限クラスターが形成される確率 $\Pi$

木村氏は2成分でなく3成分系の錠剤特性に関する研究を行った<sup>5)</sup>。医薬成形物は有限のサンプルサイズであるので、格子サイズ $L$ は無限でないことは明らかである( $L<\infty$ )。そのために、実際の実験において、パーコレーション閾値付近における成形物の特性 $X$ の変化はしばしばやや穏やかで、連続的な変化は図2の点線のように示される。一般的に、格子サイズ $L$ が無限の場合で見られるステップ関数ではない。しかしながら、錠剤の引張強度を支配する成分Aの濃度 $p_A$ がかなり低い、あるいはボンドパーコレーション閾値 $p_{bA}$ よりかなり高い錠剤において、引張強度のような特性はステップ的な変化を示すことを念頭に置かなければならない(図3)<sup>5)</sup>。

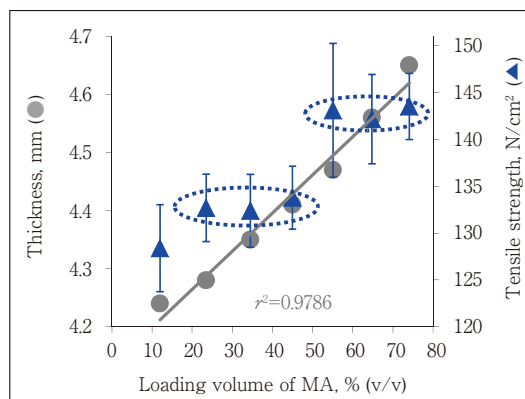


図3 メフェナム酸の分量を変えた顆粒を7kNで打錠した錠剤の厚み(●)と引張強度(▲)

パーコレーション理論とQuality by Design

錠剤の引張強度は成分である原薬のメフェナム酸(MA)、賦形剤の乳糖(LA)とコーンスターチ(MS)によって決まる。メフェナム酸(MA)と乳糖(LA)またはいずれか一方の濃度が高く、崩壊剤であるコーンスターチ(MS)の濃度が低い(すなわち、コーンスターチ(MS)ボンドパーコレーション閾値 $p_{bMS}$ より低い)

表3 3成分(メフェナム酸(MA), 乳糖(LA)とコーンスターチ(MS))の分量を変えた顆粒を7kNで打錠した錠剤の特性

	成分・分量(% v/v)			MS/(MS+MA)	空隙率±SD (% v/v) (n=6-7)	引張強度±SD (N/cm <sup>2</sup> ) (n=6-7)	崩壊時間±SD (sec.) (n=3)
	MA	LA	MS				
A	0	69.7	30.3	1	20.6 ± 0.32	103 ± 3.20	550 ± 23
B	12	61.4	26.6	0.689	18.2 ± 0.21	128 ± 4.64	596 ± 8
C	23.5	53.4	23.1	0.497	17.0 ± 0.28	133 ± 3.60	616 ± 6
D	34.5	45.7	19.8	0.365	16.6 ± 0.28	132 ± 3.89	604 ± 21
E	45.0	38.4	16.6	0.27	16.2 ± 0.20	134 ± 3.35	428 ± 16
F	55.1	31.3	13.6	0.198	15.8 ± 0.24	143 ± 7.14	266 ± 8
G	64.8	24.6	10.6	0.141	15.5 ± 0.14	142 ± 4.76	453 ± 24
H	74.1	18.1	7.8	0.096	16.4 ± 0.37	143 ± 3.52	758 ± 15
I	0	84.8	15.2	1	20.6 ± 0.16	97.6 ± 2.71	379 ± 7
J	34.5	51.3	14.2	0.292	17.0 ± 0.26	135 ± 2.10	535 ± 12
K	74.1	12.9	13.0	0.15	16.3 ± 0.32	129 ± 1.95	413 ± 8
L	0	78.8	21.2	1	19.7 ± 0.15	118 ± 1.96	373 ± 36
M	74.0	7.7	18.3	0.198	16.2 ± 0.11	131 ± 2.17	290 ± 2
N	0	90.9	9.1	1	20.4 ± 0.47	125 ± 4.07	232 ± 20
O	34.5	57.0	8.5	0.198	17.4 ± 0.29	133 ± 4.58	420 ± 9

錠剤は、MA-MAボンド、MA-LAボンドより弱いMS-MSボンドでパーコレーションネットワークを形成している錠剤より強くてろい引張強度が高い錠剤となる(表3)<sup>5)</sup>。

特性Xがステップ的な変化でない場合、特性Xは式2の一次微分係数に比例する。そのような場合、特性Xは最小あるいは最大のパーコレーション閾値を示し、デルタ( $\delta$ )関数に対応する。成形物のサンプルサイズは有限であるため、崩壊時間や水の取り込み速度のような特性Xは、図4で示す崩壊時間の挙動に似た最小値あるいは最大値を示す<sup>5)</sup>。

後稿の日本語訳された木村氏の博士論文の主要部を読むことによって、医薬用粉体分野へのパーコレーション理論の適用についてより興味を持ってもらえるかもしれない。興味があれば、筆者が、Advanced Powder Technologyに投稿した別の論文を読んでいただくことをお勧めする<sup>18)</sup>。筆者は、臨床試験を含む生命科学分野へのパーコレーション理論の適用およびin-silico実験の将来発展によって、医薬品の上市までのかなりの時間を短縮でき、かなり有益となると確信している<sup>2)</sup>。

おわりに

木村氏の博士論文<sup>5)</sup>によれば、製薬会社は「迅速な製品開発」という発想を追求することが重要になる。この発想は、低価格で自動車を販売するために、「Art」であった自動車産業で「Quality by Design」に注力した

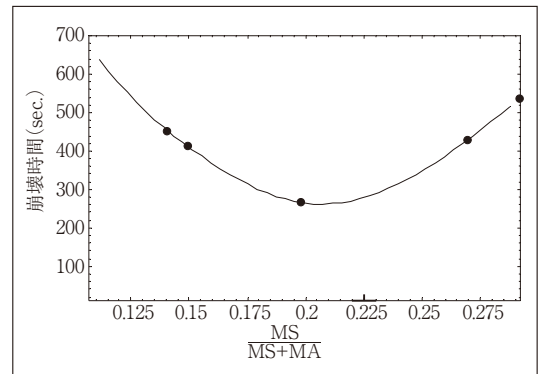



図4 メフェナム酸の分量を変えた顆粒を7kNで打錠した錠剤の崩壊時間の挙動実測値(●), スプライン近似値(-)

トヨタの開拓者的な仕事によるものである。製剤処方設計支援ソフトウェアF-CADを用いたin-silico実験によって、費用のかかる実験室での製剤処方設計を代用できる。これは、医薬品研究開発費の低減および応答曲面法による処方のデザインスペースの探索を提唱しているICH Q8の要求に応じるために重要なことである。F-CADによっても、パーコレーション閾値を検出できる。処方設計において、パーコレーション閾値は大きな変動要因となるし、その存在を知っておく必要がある。木村氏の博士論文<sup>5)</sup>において、パーコレーション理論はパーコレーション閾値を検出するために絶対に必要であることがはっきりと示されている。製剤候補処方の堅牢性を得るために、崩壊時間のような錠剤特性について、パーコレーション閾値付近の応答曲面を知ることは重要である。木村氏は博士論文で、パーコレーション理論はICH Q8ガイド



ラインで提唱されている製剤処方デザインのスペースの探索になくてはならない理論であるといっている。

■筆者紹介

	Hans Leuenberger
Job Title	Professor emeritus (Pharmaceutical Technology), CEO Ifip, CSO Cincap
Organization	University of Basel, Department of Pharmaceutical Sciences
Major Field	Quality by Design, Process Analytical Technology, "Right, First Time" Concepts and Workflow, Solid Dosage Form Design, Percolation Theory, Formulation-Computer Aided Design, Fractal Geometry, New Process Technologies such as Spray Freeze Drying etc., Wet Agglomeration Process Control by Power Consumption.
Education	1967 : M.Sc (Physics), 1971 : Ph.D. (Nuclear Physics), 1980 : PD (Private Docent in. Pharmaceutics) all degrees from University of Basel, Switzerland.
Job history	Most Important Academic Positions : 1980-1982 Private Docent in Pharmaceutics, University of Basel, Switzerland. 1982-2006 Full Professor and Head Institute of Pharmaceutical Technology, University of Basel, Switzerland 1995-2004 Head Department Pharmaceutical Sciences, University of Basel. 1994-1995 Dean of Faculty of Science, University of Basel, Switzerland.
Awards	(see www.ifip.ch/ Awards Gallery) 2006 : 50th Anniversary Award of the Society of Powder Technology of Japan 2007 : PhD h.c. in Pharmaceutics, Mahidol University, Bangkok, Thailand. 2008 : PhD h.c. of Mendeleyev University of Chemical Technology of Russia Fellow of the American Association of Pharmaceutical Scientists (since 1990) Corresponding Member of the Royal Academy of Pharmacy of Spain (since 1998) Foreign Member of the Russian Academy of Engineering (since 1998) Honoray Member of the Swiss Academy of Engineering Sciences (since 2001)

■参考文献

- 1) Leuenberger, H., Lanz, M. : *Adv. Powder Technol.*, **16**, 1-36 (2005)
- 2) Leuenberger, H., Leuenberger, M. N., Puchkov, M. : *SWISS PHARMA*, **32**(7-8), 3-13 (2010)
- 3) Leuenberger, H., Leuenberger, M. N., Puchkov, M. : *SWISS PHARMA*, **31**(7-8), 18-24 (2009)
- 4) Puchkov, M., Leuenberger, H. : *Glatt International Times*, **31**, 2-6 (2011)
- 5) Kimura, G. : PhD thesis, Faculty of Science, University of Basel (2012)
- 6) ICH Harmonized Tripartite Guideline : Pharmaceutical Development Q8(R2)
- 7) Stauffer, D., Aharony, A. : Introduction to Percolation Theory, Revised 2nd edition. Taylor & Francis Group (1994)
- 8) Luginbuehl R., Leuenberger H. : *Pharm. Acta Helv.*, **69** (3), 127-134 (1994)
- 9) Caraballo, I., Fernandez-Arevalo, M., Holgado, MA., Rabasco, AM. : *Int. J. Pharm.*, **96**, 175-181 (1993)
- 10) Kimura, G., Puchkov, M., Betz, G., Leuenberger H. : *Pharm. Dev. Technol.*, **12**, 11-19 (2007)
- 11) Leuenberger, H., Ineichen, L. : *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **44**, 269-272 (1997)
- 12) Leuenberger, H., Rohera, BD., Hass, C. : *Int. J. Pharm.*, **38**, 109-115 (1987)
- 13) Krausbauer, E., Puchkov, M., Leuenberger, H. : *J. Pharm. Sci.*, **97**(1), 529-541 (2008)
- 14) Hernandez-Perni, G., Stengele, A., Leuenberger, H. : *Int. J. Pharm.*, **291**(1-2), 197-209 (2005)
- 15) Hernandez-Perni, G., Leuenberger, H. : *Eur. J. Pharma. Biopharma.*, **61**, 201-213 (2005)
- 16) Leuenberger, H., Bonny, JD., Kolb, M. : *Int. J. Pharm.*, **115**, 217-224 (1995)
- 17) McLachlan, DS., Blaszkiewicz, M., Newnham, R. E. : *J. Am. Ceram. Soc.*, **73**(8), 2187-2203 (1990)
- 18) Leuenberger, H. : *Adv. Powder Technol.*, **10**(4), 323-353 (1999)