

「医薬品原薬の結晶形態の選択のための結晶学の基礎と応用」

共催：日本製剤学会物性 FG, 化学情報協会(JAICI)

原薬形態の変更による原薬の物理化学的特性の改善手法は、特殊な製剤化技術、製剤添加剤を必要としない、簡便かつ品質管理が容易な手法のひとつである。原薬が適切な解離基を有する場合は「塩」が、非イオン結合の場合には「共結晶」が物性改善手法として選択されることが多いが、両者の明確な区別は難しい。本講演では両結晶形態の特徴を概説したのち、製剤開発に重要となる原薬形態の分子設計手法と物性評価法、さらに最近のレギュレーションの考え方について解説する。(司会：星薬科大学, 米持悦生)

日時：2017年7月19日(水) 10:00 - 17:00

会場：化学情報協会 中居ビル 6F 講習会室 (東京都文京区：JR/地下鉄 駒込駅 徒歩5分)

定員：30名程度 参加費：無料 <http://www.jaici.or.jp/map.html>

----- プログラム -----

9:45 - 10:00 : 受付

10:00 はじめに (星薬科大学, 米持悦生)

10:05 - 11:20

1. The Interface between Solid State Chemistry and Medicinal Chemistry
Shyam Vyas, CCDC

11:30 - 12:30

2. 医薬品開発における結晶構造と固体物性の関係性について
アステラス製薬株式会社, 溝口 亮
<昼食> 各自でおとりください.

13:30 - 14:50

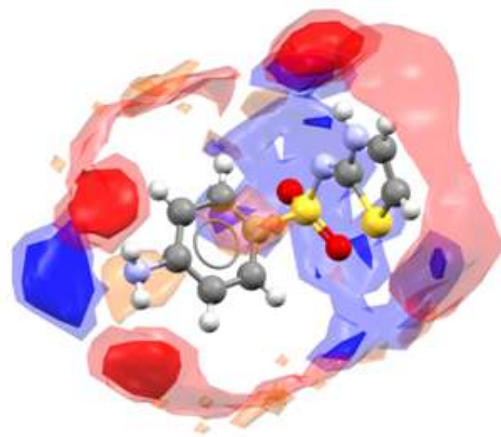
3. Using CSD-System: - 結晶構造情報の効果的な活用法 - (実習)
Paul Sanschagrin, CCDC

15:00 - 16:00

4. 経口製剤の開発におけるコクリスタル研究の現状と将来
明治薬科大学, 深水 啓朗

16:10 - 17:00

5. Structural Health Check using CSD-Materials
- データベースを使った構造評価への応用 - (デモと実習)
Shyam Vyas, CCDC



「お知らせ」

- ◆会場後方の飲み物は、ご自由におとりください。
- ◆配付資料と当日のスライドの内容が異なる場合がございますが、ご了承ください。
- ◆ご意見・ご要望などございましたら、下記までお知らせください。
化学情報協会 科学データ情報室 桜井<crystal@jaici.or.jp>

「要旨」

【午前 2】医薬品開発における結晶構造と固体物性の関係性について (アステラス製薬株式会社, 溝口 亮)

医薬品開発において、固体物性が重要な影響を与えることがしばしばある。固体物性は、その結晶が発揮する物性であると考えられ、結晶構造と物性の相関研究を重ねることによって、物性の理解を深化させることができると考えられる。本発表では、結晶構造と結晶が示す物性の相関について、最新の研究報告および我々の研究成果を合わせ報告するとともに、現状の課題を紹介し、今後の展望について広く議論したい。

【午後 3】 Using CSD-System: - 結晶構造情報の効果的な活用法 (Paul Sanschagrín, CCDC)

The modern pharmaceutical scientist is awash in structural information – from target proteins, candidate drug molecules, and complexes of the two. The Cambridge Structural Database (CSD) contains the crystallographic structures of over 900,000 organic and metallo-organic small molecules. From lead optimization through API formulations, this data provides a wealth of information for scientists. In addition to curation and distribution of the CSD, the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) provides many tools to apply this knowledge at all levels in the drug development pipeline. This talk will introduce several CCDC tools including the following:

- ConQuest to search the CSD,
- Mercury to visualize and analyze small molecule crystal structures, and
- Mogul to specifically analyze molecular geometries.

This talk will be presented as a short introduction followed by a hands-on training session to each of the tools. At the end of the session, participants will have an understanding of the basic CSD-System applications, their use, and be ready to start working with the more advanced CCDC tools.

【午後 4】経口製剤の開発におけるコクリスタル研究の現状と将来 (明治薬科大学, 深水 啓朗)

医薬品のコクリスタル(共結晶)は、薬効を有する活性分子と添加剤からなる分子結晶である。コクリスタル化を検討する最大の意義は、結晶構造中に組み込まれた第 2 成分の性質が固体(結晶)の物性に反映されるため、活性成分の化学構造を修飾することなく、原薬の溶解性ならびに生物学的利用能を改善することである。近年の創薬ストラテジーで創出される難水溶性の候補化合物、特に経口吸収性が不十分なために開発を断念されかけている化合物にとって、その問題を劇的に解決しうる viable な技術ということができる。本稿では、創薬研究者が普段思い浮かべる活性分子の化学構造ではなく、その集合体である原薬の形態について、その中でも近年のトピックであるコクリスタルを中心に、その定義や溶解挙動における特徴から製剤開発における最新の知見と戦略、ならびにレギュレーションの最新動向について解説する。

【午後 5】 Structural Health Check using CSD-Materials (Shyam Vyas, CCDC)

CCDC has developed many tools that can be used to understand the problems of salt selection, co-former selection and assess solid form risk. These tools are available through the Mercury interface and the CSD-Materials package. The tools include the Hydrogen Bond Propensity tool, which by calculating the probability of a specific Donor/Acceptor interaction can be used to understand polymorphism. By combining this tool with the other tool available in CSD-Materials we can create a 'Structural Health Check' of the molecule, which will be important in formulation studies.

This session will cover the workflow to create a Structural Health Check from the tools in CSD-Materials. It will also include a hands-on session where we will use some of the tools within CSD-Materials to begin building such a health check.

「講師略歴」

溝口 亮 (みぞぐち りょう)

アステラス製薬株式会社 製薬技術本部物性研究所分析第1研究室主任研究員

2001年3月 東京大学工学部化学生命工学科卒業

2003年3月 東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻修士課程修了

2003年3月 山之内製薬株式会社(現アステラス製薬株式会社)入社 分析代謝研究所分析研究室に配属
以来主に創薬初期の物性研究に従事

2005年4月 アステラス製薬株式会社研究本部創薬推進研究所に異動

(2014年4月 創薬推進研究所から薬物動態研究所に研究所名が変更)

2015年4月 技術本部物性研究所分析第一研究室に異動。現在もなお創薬初期の物性研究に従事

深水 啓朗 (ふかみ としろう)

明治薬科大学教授

1994年3月 星薬科大学 薬学部衛生薬学科卒業

1996年3月 星薬科大学大学院 薬学研究科博士前期(修士)課程修了

1996年4月 東京田辺製薬株式会社 (現：田辺三菱製薬株式会社) 開発研究所入社

2000年4月 千葉大学大学院 薬学研究科博士課程入学

2002年4月 ドイツ Röhм (現：evonik)社 インターンシップ留学(6ヶ月)

2003年3月 千葉大学大学院 薬学研究科博士後期課程修了。博士(薬学)取得

2003年4月 日本大学薬学部 助手

2007年9月 米国ミシガン大学薬学部 訪問研究員(1年)

2009年4月 日本大学薬学部 専任講師

2012年4月 日本大学薬学部 准教授

2014年9月 明治薬科大学 教授 現在に至る

Dr. Shyam Vyas (シャーム・ヴィアース) joined the CCDC in January 2014 as a Senior Scientist within the Materials Science team. He did his PhD at The Royal Institution of Great Britain and Imperial College on computational chemistry studies of inorganic solids. Between 1996 – 2009 he was with Accelrys Software and held various roles supporting their materials science customer base first in the UK and later in the Americas. It was here he developed an interest in the solid state properties of pharmaceutical and small organic molecules. Before joining the CCDC he was a Senior Consultant at Process Systems Enterprise where he supported their Life Science customers in the areas of industrial crystallization and solids handling processes. He has also held roles with the UK's National Nuclear Laboratory and Los Alamos National Lab, He has been a visiting scientist at Imperial College and Columbia University. His research interests include structural informatics applications to actinide organic complexes, crystal structure prediction, and the materials science of organic compounds.

Dr. Paul Sanschagrin (ポール・サンチャグレン) joined CCDC in June 2014 as a Software Support Scientist. He completed his PhD studies in biochemistry at Michigan State University with a focus on modeling water molecules in ligand binding along with development of docking and virtual screening algorithms. Following a postdoctoral term at the University of Marburg, he worked as a senior scientist in the Drug Discovery Applications Group at Schrodinger followed by positions working with academic researchers providing both scientific and technology support at Boston University and Harvard Medical School. His research interests focus on the use of cheminformatics approaches to protein-ligand binding modeling as well as the application of technological advances to pharmaceutical discovery.

★お手数をおかけいたしますが、アンケートへのご回答をお願い申し上げます。
ご質問やトライアルを希望される方は、アンケートに回答時、お知らせください。

CCDC ジョイントセミナー2017 アンケート(2017年7月19日実施)

本日は、お忙しいところお越しくささいまして、誠にありがとうございます。今後のセミナー開催の参考にさせていただきますので、ご回答いただけると幸いです。該当するものに○をお願いいたします。

【午前: 1】 The Interface between Solid State Chemistry and Medicinal Chemistry

1. 創薬・製剤を考える上で結晶構造の情報は有用であることが紹介されました。話はわかりやすかったですでしょうか？
はい いいえ [コメント: _____]

【午後: 3】 Using CSD-System の実習

2. 下記の実習、内容を含めフォローできましたか？ 実習が不要(デモで十分)と思われたものがあればお知らせください。

(1) ConQuest: Searching for similar molecules (2D 部分構造検索の基本を紹介)

問題なし 大体わかった 操作だけ ついていけず 実習不要

(2) ConQuest: Finding new leads or fragments for scaffold hopping (CCDC ならではの空間的指定した検索方法を紹介)

問題なし 大体わかった 操作だけ ついていけず 実習不要

(3) Mercury: Elucidating intermolecular interactions (3D 表示と検索、相互作用の確認や統計処理について紹介)

問題なし 大体わかった 操作だけ ついていけず 実習不要

(4) Mogul: Investigating structure-activity relationships (統計的に分子ジオメトリーを解析するためのツール)

問題なし 大体わかった 操作だけ ついていけず 実習不要

(5) FIM: Understanding polymorph stability using 3D FIM (分子間相互作用の一般性を表記するためのツール)

問題なし 大体わかった 操作だけ ついていけず 実習不要

3. 実習のスピードは、いかがでしたか？

速い ちょうどよい 遅い

【午後: 5】 Structural Health Check using CSD-Materials の実習とデモ

4. CSD-System や CSD-Materials のツール(Mogul によるジオメトリーの確認, Full Interaction Map によるパッキングの確認, Hydrogen Bond Propensity Tool での多形結晶のリスク管理)を使って、得られた結晶構造を理解するルーチン, Health check が紹介されました。コンセプトについて理解していただけましたでしょうか。

類似のことは既に実施している 知っていたが未実施 今回知った よく理解できず

5. 実習の内容はいかがでしたか？取り上げて欲しいツールや内容がございましたら、お知らせください。

6. 以下のツールで使ってみようと思われたものがありましたら、お知らせください。

Mogul	Full Interaction Map	HB Propensity tool	Hydrate Analiser
Mercury の表示機能(相互作用, 重ね合わせ表示)		類似 packing を探す	Morphology 表示
その他 [_____]			

7. ご希望やご質問などございましたら、お知らせください。

8. ご所属とお名前