

難溶性医薬品の溶解性の改善に関する製剤化と物理化学的要因

Enhancement of Solubility of Poor Soluble Drugs Employing Various Pharmaceutical Formulations Associated with Physical Chemistry

太田 貴久 Takahisa Ohta
(家政学部管理栄養士専攻)

抄 録

医薬品が薬理作用を示すためには、生体内で標的分子と分子間相互作用することが必要である。相互作用の最適化に向けたファーマコフォアの設計や吸収性の改善など、開発された医薬品の物性が脂溶性・難溶性を示す要因は多々ある。難溶性医薬品を経口投与製剤として開発する場合、医薬品のバイオアベイラビリティ（生物学的利用能）向上のためには溶解性を制御し、生体内への吸収量を増加させることが重要である。そのため、多くの物理化学的な理論を基盤とした製剤化設計を検討することが必要である。本論文では、医薬品の溶解性に影響を及ぼす物理化学的な要因に関し、様々な知見を紹介する。

キーワード

難溶性医薬品 Poor soluble Drug、製剤 Pharmaceutical Formulation、溶解性 Solubility、
吸収 Absorption、物理化学 Physical Chemistry

目 次

- 1 はじめに 医薬品と薬剤学
- 2 医薬品の溶解と分子間力
- 3 医薬品の溶解度
- 4 医薬品の溶解に影響を与える要因
- 5 医薬品の溶解速度
- 6 医薬品の消化管吸収
- 7 吸収に及ぼす製剤側の要因

1 はじめに 医薬品と薬剤学

日本において医薬品とは、医薬品医療機器等法の第2条で以下のいずれかの条件に該当するものと定義されている。¹⁾

1. 日本薬局方に収められている品目
2. 人または動物の疾病の診断・治療または予防に使用されることが目的とされる物であって、機械器具、歯科材料、医療用品および衛生用品でないもの（医薬部外品を除く。）
3. 人または動物の身体の構造または機能に影響

を及ぼすことが目的とされる物であって、機械器具、歯科材料、医療用品および衛生用品でないもの（医薬部外品および化粧品を除く。）

上記に該当する医薬品が原薬のままであるかと言えばそうではない。原薬のままでは有効性や安全性、実用性など生体に投与する際に問題が生じることが多く、原薬を製剤化した上で投与する必要がある。このような分野に関する学問領域を薬剤学という。公益社団法人日本薬剤学会では、薬剤学に関して「医薬品が安全に、有効に、且つ使いやすく設計される

ことにより、すべての人々の健康的な生活を確保するための学問」と定義している。²⁾ 薬剤学は研究領域が幅広く、わかりやすい物理薬剤学第5版(辻・河島編 廣川書店)では、以下のように様々な研究領域を紹介している。³⁾

1. 物理薬剤学

剤形の物理化学的性質・製法・試験・安定性・配合変化など製剤化過程の問題や製剤の特性、バイオアベイラビリティ(生物学的利用能)に影響を与える要因などに関して、物理化学的手法を用いて研究する研究領域。

2. 生物薬剤学

医薬品を生体内に投与した場合の薬物動態に関する研究領域。

3. 製剤学

粉体科学・溶液論・界面科学・レオロジーなどの研究手法の製剤への応用に関する研究領域。

4. 調剤学

薬局で処方箋に基づいて調剤や製剤を行うための技術や理論を扱う研究領域。

5. 臨床薬剤学

臨床における医療チームの一員として医師と協力する分野を扱う研究領域。

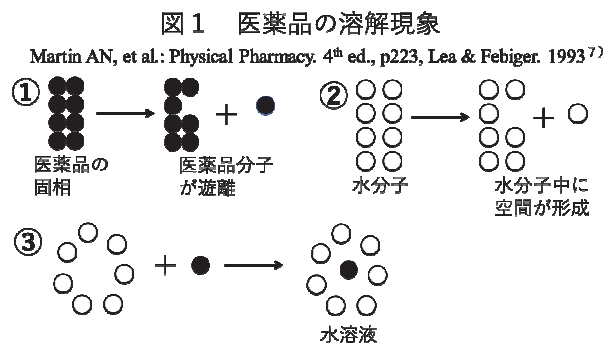
実際、薬剤学の研究によって得られた知見を基に、原薬を錠剤・カプセル剤・顆粒剤・散剤・液剤・シロップ剤・注射剤・吸入剤など、製剤化したものが医薬品として使用されている。⁴⁾

本論文では、薬剤学のうち特に製剤学の分野における重要な知見を紹介する。製剤化によって医薬品の溶解性を改善し、制御することが可能であることを述べたい。

2 医薬品の溶解と分子間力^{5,6)}

医薬品は水溶液中において、なぜ・どのようにして溶解するのだろうか。溶解とは、医薬品分子が水分子中に入り込んで水和され、水溶液を形成する現象である。溶解は図1のように、3つの過程が複合的に組み合わせられて進行する。

- ① 医薬品の固相から医薬品分子が遊離する過程
- ② 水分子に医薬品分子が入り込む空間が形成される過程
- ③ 水分子中に形成された空間に、医薬品分子が入り込んで水和される過程



医薬品が水溶液中に溶解しやすいか、しにくいかは医薬品分子の極性と分子間力(ファンデルワールス力など)、すなわち医薬品分子-医薬品分子間、医薬品分子-水分子間、水分子-水分子間に働くそれぞれの分子間力が重要であり、特に医薬品分子-水分子間に働く力に注目したい。そのため、医薬品が極性分子である場合、分子間力が増加して溶解性も良い。一般に、溶媒と溶質の極性が類似する場合は溶解性が良い。

溶媒の極性は、溶媒分子中の電荷の偏りによって生じる双極子モーメントによる。その極性は誘電率によって評価でき、極性溶媒は極性の溶質を溶解させる。例えば、塩化ナトリウムのようなイオン結晶は、正と負に帯電した原子がクーロン力によって結晶を形成する。共有結合の強さは100~500 kJ/mol程度であるのに対し、イオン結合は600~2000 kJ/mol程度と非常に強い。⁸⁾ 水溶液中では、それぞれのイオンが水和されて電荷が中和され、クーロン力による原子間の引力が20 kJ/mol程度に弱められる。したがって、結晶を形成するイオンが容易に遊離することで溶解する。一方、アルコールなどの準極性溶媒は両親媒性を示し、極性物質・非極性物質ともに溶解する。

では、医薬品の溶解に関係する分子間力にはどのようなものがあるだろうか。医薬品分子-医薬品分子間、医薬品分子-水分子間、水分子-水分子間それぞれにどのような分子間力が働いているだろうか。次に挙げる主に3つの力が関係する。^{8,9)}

① ファンデルワールス力

分子中の双極子によって生じる双極子-双極子相互作用を総称し、3つの相互作用がある。安定化は4~30 kJ/mol程度である。

- ・永久双極子-永久双極子相互作用：配向効果、Keeson力
- ・永久双極子-誘起双極子相互作用：誘起効果、Debye力

・誘起双極子—誘起双極子相互作用：分散効果、London 力

②水素結合

窒素や酸素のように電気陰性度が大きく、部分的に負に帯電した原子と水素原子との間に生じる結合であり、極性が大きい医薬品分子と水分子との間で働く比較的大きな力である。結合エネルギーは、7~40 kJ/mol 程度であり、3 Å 程度の短い距離と限られた角度で働く。

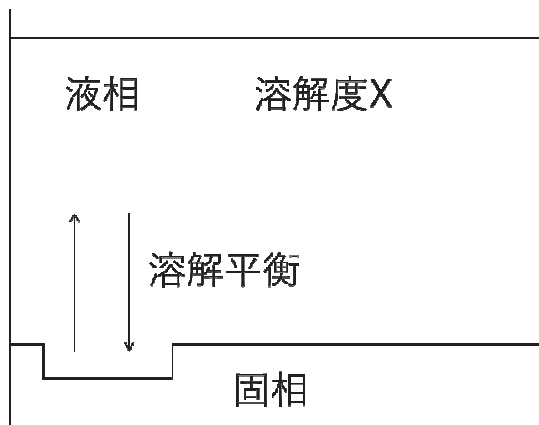
③疎水性相互作用

水溶液中で極性の医薬品は水和されるが、非極性の医薬品は水和されず、分子同士が疎水性相互作用によって会合する。その力は、本来医薬品を水和するはずであった水分子が自由になったために生じるエントロピーの増加によるものである。1つのメチレン基 (-CH₂-) の疎水性相互作用で、約 3 kJ/mol の自由エネルギーが放出される。

3 医薬品の溶解度

それでは、医薬品はどれくらい水溶液中に溶解するだろうか。定量的に溶解性を評価できる指標は便利であり、それが溶解度である。医薬品の溶解度は、ある温度において水溶液中に溶解させた時、医薬品の固相と溶解した液相が平衡状態で共存した時の飽和溶解度で定義される。ただし、水溶液中に残存する医薬品の固相の量には影響されない (図2)。

図2 飽和水溶液中の医薬品



飽和溶解度は実験的に直接求めることはできるが、他に評価する方法はないだろうか。3章では溶解度に関して述べる。

ある温度における医薬品の溶解度は、いくつかのパラメーターが必要だが、次式により求めることが

できる。

$$\ln X = -\frac{\Delta H_f}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_m} \right) \quad \text{---(A)}$$

X: 医薬品の飽和溶解度 R: 気体定数

T: 絶対温度 T_m: 医薬品の融点

ΔH_f: 融解熱 (融解によるモルエンタルピー)

①式より溶解度は、融解熱と融点によって決定することが分かる。一般的には、医薬品分子と水分子との間に相互作用があるためにその影響を考慮し、ΔH_f (融解熱) の代わりに ΔH_s (溶解熱: 溶解によるモルエンタルピー) を用いた次の②式で表されることが多い。②式は van' t Hoff 式と呼ばれている。

$$\ln \frac{C_2}{C_1} = -\frac{\Delta H_s}{R} \left(\frac{T_1 - T_2}{T_1 \cdot T_2} \right) = -\frac{\Delta H_s}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right) \quad \text{---(B)}$$

T₁, T₂: 絶対温度 (T₁ < T₂)

C₁, C₂: 絶対温度 T₁, T₂ における溶解度

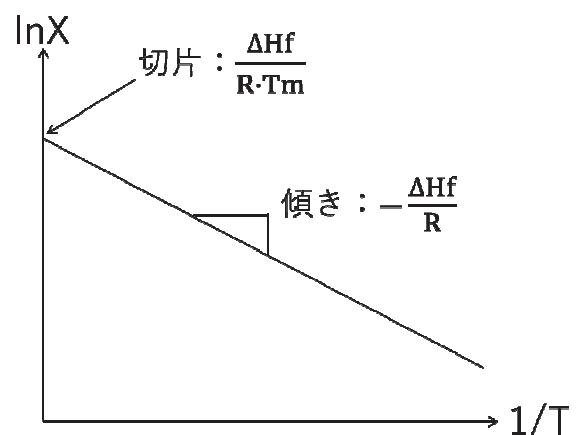
ΔH_s: 溶解熱 (溶解によるモルエンタルピー)

①式や②式は、縦軸に lnX (lnC)、横軸に 1/T をとってデータをプロットした場合、van' t Hoff プロットと呼ばれる直線関係のグラフが得られる (図3)。このグラフを利用して溶解度を評価できる。

直線の傾きは -ΔH_f/R であり、直線と縦軸の交点は ΔH_f/R · T_m である。高温と低温の2点の飽和溶解度を測定して直線を引けば、傾きから融解熱や溶解熱を求めることができる。また直線上の各点から、各温度における飽和溶解度を予測することができる。

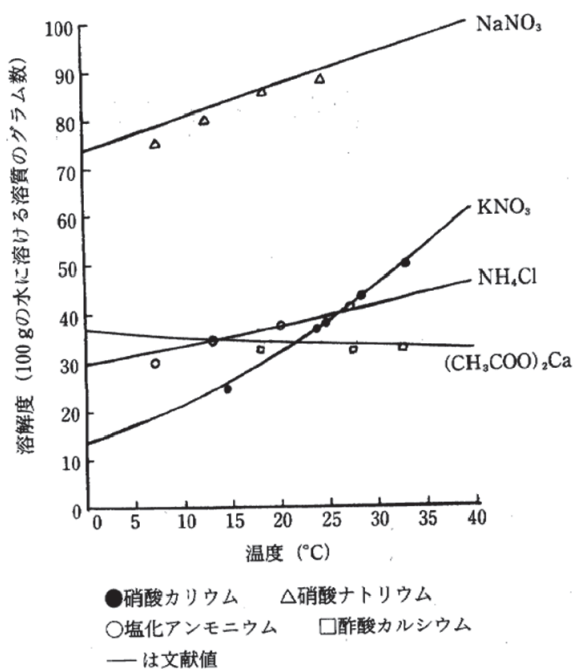
私たちは、水に硝酸アンモニウムを溶かすと水溶

図3 van't Hoff プロット



液が冷たくなることを経験している。また水の温度を上昇させると溶解性が向上することも体験している。これは、硝酸アンモニウムの溶解反応が吸熱反応だからである。⑩式より、医薬品の溶解過程が吸熱反応の場合 ($\Delta H_s > 0$)、水溶液の温度を上昇させると溶解度は上昇し、一方で発熱反応の場合 ($\Delta H_s < 0$) は、水溶液の温度を上昇させると溶解度は下降する関係であることが分かる。一般に固体の溶解度は、水溶液の温度の上昇に伴って増加する吸熱反応を示すものが多い。縦軸に濃度、横軸に温度をとって溶解度のデータをプロットすると右上がりの曲線を描くことが多く、溶解度曲線という (図4)。気体の溶解に関しては発熱反応が当てはまる場合が多い。水溶液の温度が高い場合は気体が蒸発し、溶解性が悪いことも炭酸飲料などから経験している。

図4 溶解度曲線
化学と教育 Vol.42 No.11 773-775 (1994)¹⁰⁾



4 医薬品の溶解に影響を与える要因

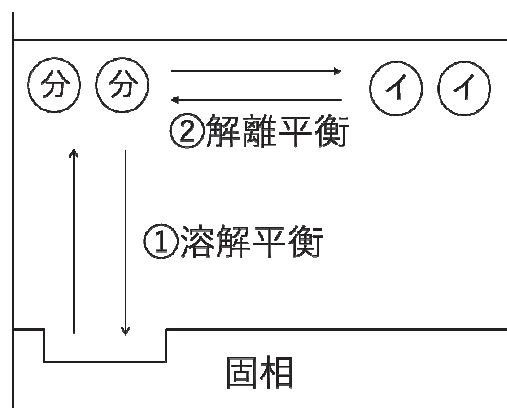
医薬品の溶解に影響を与える要因は、3章で述べた温度以外にも多々ある。その主な要因は⑦水溶液の pH、医薬品の固体の結晶型に関する①水和物や無水物・結晶多型や非晶質⁷⁻⁹⁾、②複合体の形成⁵⁾、③固体分散体の形成、④可溶性誘導体化⁵⁾、⑤可溶性の塩の形成⁵⁾、⑥包接化合物の利用²⁰⁾などが挙げられる。これらの要因を組み合わせることで、医薬品の溶解性を改善・制御することが可能である。

4.1 ⑦水溶液の pH

医薬品は弱電解質性を示すことが多い。では弱電解質性の医薬品が水溶液中に溶解する時はどのような現象が起こり、どのように溶解するだろうか。溶解過程は、図5のように主に2つの過程が平衡状態として共存し、溶解する。

- ① 医薬品の固相と水溶液との界面において、溶解と析出の平衡状態にある溶解平衡
- ② 溶解した医薬品が分子型 (非解離型) とイオン型 (解離型) の平衡状態にある解離平衡

図5 弱電解質性医薬品の溶解過程

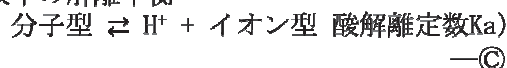


①・②の過程より、溶解度は分子型の飽和溶解度とイオン型の濃度の和として表される。

弱電解質性の医薬品の飽和溶解度 C_s

$$= \text{分子型の溶解度} + \text{イオン型の濃度}$$

水溶液中の解離平衡



ここで注意が必要である。分子型の飽和溶解度は pH の変化の影響は受けずに一定である。一方で、イオン型の濃度は pH により大きく変化する。弱電解質性の医薬品の飽和溶解度は、これらの関係や酸解離定数 k_a 、C式や Henderson-Hasselbalch 式などを利用し、必要な式変形を行い、次式により定量的に評価できる。

弱酸性

$$C_s = C_{\text{分}} \cdot (1 + 10^{\text{pH} - \text{p}K_a}) = C_{\text{分}} \cdot \left(1 + \frac{K_a}{[\text{H}^+]}\right) \quad \text{---D}$$

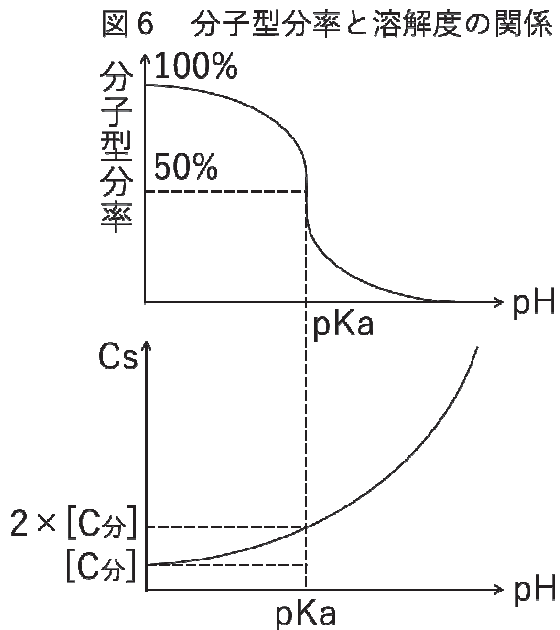
弱塩基性

$$C_s = C_{\text{分}} \cdot (1 + 10^{\text{p}K_a - \text{pH}}) = C_{\text{分}} \cdot \left(1 + \frac{[\text{H}^+]}{K_a}\right) \quad \text{---E}$$

$C_{\text{分}}$: 分子型濃度

ここで、弱酸性を示す医薬品に関して考える。酸

性水溶液中では、溶解する分子はほぼ分子型のみであることが予想される。⑩式によっても $C_s \approx C$ 分であることが確認できる。また $\text{pH} = \text{pKa}$ の場合、分子型分率とイオン型分率が等しいため、 $C_s = 2 \times C$ 分であることが確認できる。一方、塩基性水溶液中で溶解する分子は、分子型は一定だがイオン型が増大するため、急速に飽和溶解度 C_s が増加する。これらの関係をグラフにしたものが図6である。



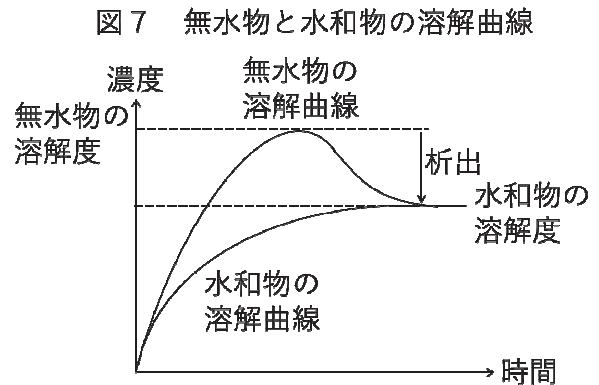
4.2 ①水和物・無水物・結晶多型¹¹⁻¹³⁾

溶解には分子間力を弱め、安定に水和する固相から液相への転移が必要である。物理的に安定な医薬品の結晶は、その途中のエネルギー障壁を超えることが難しい。したがって、化学ポテンシャルが高い医薬品の結晶多型は、障壁を超えやすく溶解しやすい。

結晶多型は結晶を形成する物質に広く見られる現象であるが、医薬品は分子量が大きく、複雑なファーマコフォアを形成するため、水和物を含めて結晶多型が存在することも多い。結晶多型の物性に関しては、医薬品では特に溶解性や物理的安定性などが多型ごとに異なる点が重要である。物性が異なることで生体に投与後のバイオアベイラビリティに大きな違いが発生する。難溶性医薬品では、特に溶解性が低いことが低吸収性や薬理効果の低減につながることも多く、課題である。医薬品が持つ結晶多型に関して物性を明らかにし、溶解性や安定性が良好な多型を積極的に利用して製剤化することは、バイオ

アベイラビリティの観点からも重要である。

一般に水和物と無水物を比較した場合、化学ポテンシャルが高い無水物の方が溶解度は高い。医薬品ではアンピシリンの例がある。^{5,11)} 化学ポテンシャルの違いによって溶解性が向上する仕組みは、一過性に過飽和の状態にまで溶解し、飽和溶解度以上の溶解度を示すためである。しかし、過飽和においては結晶化核の生成と結晶成長も同時に進行する。これらの無水物の溶解挙動を図7に示す。溶解初期には一過性の過飽和まで溶解し、その後経時的な結晶化によって過飽和分の析出が起り、水和が進行するにつれて水和物の溶解度にまで低下する。

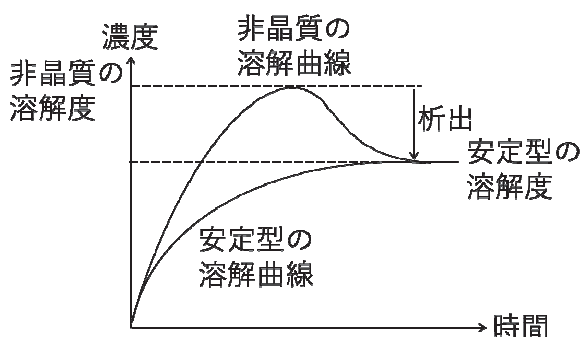


一般に結晶多型に関しては、安定型よりも準安定型の方が、化学ポテンシャルは高いために溶解度も高い。同様に、結晶多型よりも非晶質の方が化学ポテンシャルは高いために溶解度も高い。結晶型は、原子や分子、イオンなどが規則正しく配列した結晶構造を指す。¹⁴⁾ これに対して結晶多型は、化学組成は同じであるが、原子や分子などの配列が異なった結晶構造を指す。¹⁵⁾ 結晶多型に存在する安定型と準安定型は、化学ポテンシャルが異なり、準安定型の方が物理的に不安定で安定型への転移が起こりうる。加えて準安定型の物性は、融点や融解熱、密度が安定型と比較して低い。準安定型の溶解過程も、溶解初期には一過性の過飽和まで溶解し、経時的な過飽和分の析出によって安定型の溶解度にまで低下する過程を示す。医薬品のスケールアップ製造に関するプロセス研究に関し、結晶多型が確認された場合は、製剤中で安定型への転移や溶解プロファイルの変動が生じるため、注意されている。臨床試験や製造販売後調査などで溶解性が変化したため、臨床データが異なる事例もある。準安定型はその特性から難溶性医薬品の溶解性向上に対しては有用だが、最適な

製剤設計が求められる。

これらに加え、難溶性医薬品を非晶質として製剤化し、過飽和を促進して溶解度を改善することも有効である。非晶質は、原子や分子などの配列に規則性が無く、ランダムにパッキングした状態を言い、アモルファスとも呼ばれる。¹⁶⁾ 非晶質は、結晶多型と比較して化学ポテンシャルは最も高く、物理的に非常に不安定だがその分過飽和を誘導でき、溶解度は最も高いと予想される。図8に示す通り、一過性の過飽和と経時的な析出、および最終的には結晶型の溶解度まで低下することは同様である。

図8 非晶質と安定型の溶解曲線



結晶多型と共に非晶質が存在する難溶性医薬品に対しては、非晶質化は吸収性の向上のために重要な製剤化である。一方で、過飽和と結晶化、析出の挙動は医薬品ごとの特性により異なるため、非晶質の効果の判定が必要である。また、水和性が悪く十分な溶解性が得られない場合でも、非晶質化による物理的不安定性の効果の寄与が大きければ、溶解性の改善が期待できる。非晶質化の例には、難溶性であり血管平滑筋細胞の電位依存性L型カルシウムチャネルブロッカーであるニフェジピンがある。¹¹⁾

4.3 ㊟複合体の形成⁵⁾

難溶性医薬品の結晶はファンデルワールス力により物理的に安定化し、化学ポテンシャルが低いことが多い。このため、固相から水溶液への転移に対するエネルギー障壁を超えることは難しい。したがって、添加物などと共に製剤化し、分子間力を弱めた状態で安定化できれば溶解性の改善が期待できる。例えば複合体や固体分散体の形成である。

複合体とは、難溶性医薬品の化学構造や分子構造には全く修飾や変化を加えず、溶解補助剤として機能する添加物と難溶性医薬品との間で複合化したも

のである。有名な例として、難溶性医薬品であるカフェイン水和物は、溶解補助剤として安息香酸ナトリウムを用いて安息香酸ナトリウムカフェインとして複合化し、溶解性を向上させている。同様の例として、難溶性医薬品であるヨウ素に溶解補助剤としてポリビニルピロリドン（ポピドン）を用いて複合化したポピドンヨード¹⁷⁾、あるいは難溶性医薬品であるテオフィリンに溶解補助剤としてエチレンジアミンを用いて複合化したアミノフィリン¹⁸⁾が挙げられる。

4.4 ㊠固体分散体の形成

固体分散体とは、複合体と同様に難溶性医薬品を添加物と共に分子レベルで複合化して、物理的に安定化する重要な製剤化手法である。水溶性高分子を添加物として用い、難溶性医薬品を非晶質、または分子レベルで複合化して分散させる。製剤中の非晶性医薬品は化学ポテンシャルが非常に高く不安定であり、安定型に転移しやすいが溶解性は高い。^{19,20)} 非晶性医薬品は製剤特性や保存条件などで安定型への転移が異なる。製剤中で結晶化核の生成と結晶成長が発生する場合、連続的な結晶化と結晶成長の可能性が高く、注意が必要である。そのため、最適な添加物と製剤設計が要求され、製剤中の変化を十分に分析しなければならない。水溶性高分子の添加物は、水溶液に溶解後の結晶核化と成長を抑制し、過飽和を促進する作用も期待できる。

非晶質を測定する方法は、粉末X線回折（Powder X-ray Diffraction : PXRD）や示差走査熱量分析（Differential Scanning Calorimetry）が代表的で、ピーク面積から結晶化度を求めることができる。また、医薬品と水溶性高分子との極性基間の双極子-双極子相互作用や水素結合など、分子レベルでの相互作用が固体分散体を安定化するが、赤外吸収スペクトル（Infrared Absorption Spectrometry : IR）測定は、分子間相互作用を分析することができる。難溶性医薬品の溶解性を改善した例は、グリセオフルビンを固体分散体化して改善している。²¹⁾

4.5 ㊡可溶性誘導体化⁵⁾

医薬品の溶解を促進するため、医薬品の化学構造や分子構造に親水基を導入する方法もある。導入する親水基の例は、 $-\text{CO}_2\text{Na}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{Na}$ 、 $-\text{PO}_3\text{HNa}$ 、などが挙げられる。具体例は、水にやや溶けやすいアミノピリンにメタンスルホン酸ナトリウ

ムを導入して易溶化したスルピリンや、水に極めて溶けにくいリボフラビンにリン酸ナトリウムを導入して溶解性を改善したりボフラビン酸エステルナトリウムがある。

4.6 ㊦可溶性の塩の形成⁵⁾

医薬品が可溶性の塩として調製され、溶解性が改善されることも多い。酸性医薬品の場合、ナトリウム塩やカリウム塩などの塩基性塩として調製する方法や、エチレンジアミンなどの有機塩基性塩がある。フェノバルビタールナトリウム²²⁾やテオフィリンとエチレンジアミンから成るアミノフィリン¹⁸⁾などがある。また塩基性医薬品の場合、塩酸塩や硫酸塩などの酸性塩として調製する方法や有機酸塩がある。クロルプロマジン塩酸塩⁵⁾やクロルフェニラミンマレイン酸塩²³⁾などがある。

4.7 ㊧包接化合物の利用²⁴⁾

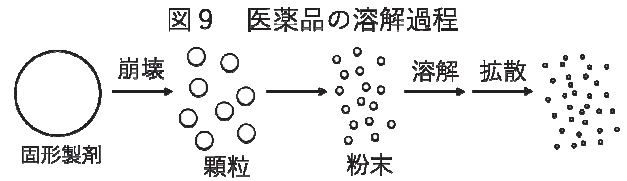
製剤化における包接化合物とは、ゲスト分子である難溶性医薬品を、ホスト分子である高分子が分子間相互作用により医薬品を包み込み、形成した化合物である。ホスト分子としてシクロデキストリンを利用した包接化合物は、有名な可溶化の手法である。シクロデキストリンは、デンプンに特殊なアミラーゼを作用させて生成する環状オリゴ糖であり、グルコースが6、7、8個環状にグリコシド結合したものをそれぞれ α -、 β -、 γ -シクロデキストリンと言う。内径数Åの疎水性の空間に難溶性医薬品を保持し、可溶化する。シクロデキストリンを利用した包接化合物は、ゲスト分子としてプロスタグランジン E₁ を可溶化している。²⁵⁾

5 医薬品の溶解速度^{5,6,26)}

私たちが医薬品を利用する場合、原薬が錠剤・カプセル剤・顆粒剤などに製剤化された経口投与製剤であることが多いのではないだろうか。では、固形製剤からの医薬品の溶解に関してはどのように考えられるだろうか。5章ではこの点について述べたい。

はじめに固形製剤からの医薬品の溶解は、図9のように2つの過程から成る。

- ①固形製剤と水溶液との界面から製剤や医薬品の結晶構造の崩壊が始まる界面反応過程
- ②溶解した医薬品が水溶液中に均一に拡散していく拡散過程



初めの①界面反応過程では、水溶液が固形製剤の内部に浸透して製剤の崩壊が始まり、次第に微小粒子に分散して徐々に溶解していく。したがって、固形製剤の崩壊過程は、医薬品の溶解速度を速め、または制御するための重要な要因である。製剤が崩壊することにより固形製剤の表面積が急速に増加し、それに伴って製剤中の医薬品と水溶液との接触も急激に増大するために溶解速度が速くなる。次に②拡散過程が開始し、溶解した医薬品は高濃度側から低濃度側へと移行する拡散現象が起こる。一般的に医薬品の溶解過程は、①界面反応過程が②拡散過程に比べて速いことが多く、拡散過程が律速段階となる。このとき、医薬品の溶解速度は次の Noyes-Whitney 式で表すことができる。

$$\frac{dC}{dt} = k \cdot S(C_s - C) \quad \text{--- ㉞}$$

C: 時刻 t における水溶液中の濃度

C_s: 医薬品の飽和溶解度 S: 固形製剤の表面積

k: みかけの溶解速度定数

㉞式より医薬品の溶解速度は、固形製剤の表面積および医薬品の飽和溶解度と水溶液中の濃度との濃度差に比例する。

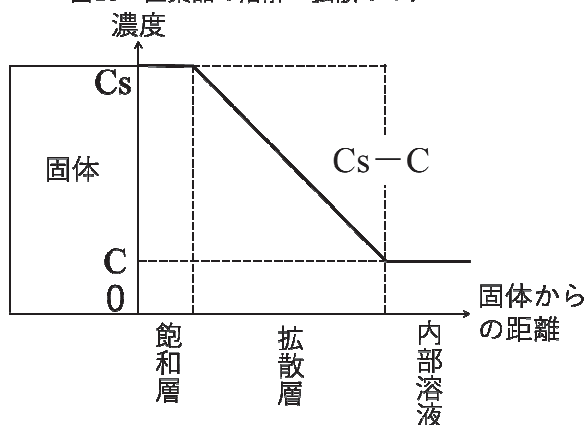
また Nernst らは、㉞式に対して Fick の拡散法則を導入した Nernst-Noyes-Whitney 式を導いた。Fick の拡散法則は、水溶液中で溶質が自由に拡散する場合に成立する法則である。

Fick の第一法則：単位面積当たりの拡散速度は、濃度勾配に比例する。

Fick の第二法則：濃度の時間的変化は、濃度勾配に比例する。

Nernst らはこの法則を適用することを考えた。図10の通り、固形製剤の表面と水溶液との界面に飽和溶解度に達した飽和層を設定し、さらにその外側に拡散層の存在を仮定して導いたのが次の㉟式である。

図10 医薬品の溶解・拡散のモデル



$$\frac{dC}{dt} = \frac{D \cdot S}{\delta \cdot V} (C_s - C) \quad \text{--- ㉔}$$

C: 時刻 t における水溶液中の濃度

Cs: 医薬品の飽和溶解度 δ: 拡散層の厚さ

D: 拡散定数 V: 水溶液の体積

(Cs - C) / δ: 濃度勾配

さらに、拡散定数 D を各要素に分解して表すと次の㉕式で表される。

$$D = \frac{R \cdot T}{6\pi \cdot \eta \cdot r \cdot N} \quad \text{--- ㉕}$$

R: 気体定数 T: 絶対温度 η: 水溶液の粘度

r: 微粒子の半径 N: アボガドロ定数

㉕式より、拡散定数 D は絶対温度に比例し、水溶液の粘度に反比例する。ここまで各章で述べてきた知見や㉑~㉕式などから、医薬品の溶解速度を上昇させ、また溶解性を制御するために必要ないくつかの要素が判明する。

1つ目は、製剤中の医薬品を非晶質や準安定型として物理的に安定化、あるいは無水物や誘導體、塩などを検討するなど飽和溶解度 Cs を増大させる方法が考えられる。2つ目は、製剤や医薬品の結晶を微細化もしくは粉砕し、表面積 S を増大させる手法も溶解速度は上昇する。粒子径と溶解度との関係は、次の㉑式である Ostwald-Freundlich 式がある。

$$\frac{R \cdot T}{M} \ln \frac{C_2}{C_1} = \frac{2\gamma}{\rho} \left(\frac{1}{r_2} - \frac{1}{r_1} \right) \quad \text{--- ㉑}$$

M: 医薬品の分子量 T: 絶対温度 R: 気体定数

γ: 粒子と水溶液間の界面張力 ρ: 医薬品の密度

r₁, r₂: 粒子の半径 c₁, c₂: r₁, r₂ の粒子の溶解度

㉑式より、粒子径 r を小さくすればよいと分かる。3つ目は、水溶液の体積 V を減少させ、よく攪拌することで拡散層 δ を減少させることも有用である。さらに4つ目、拡散定数 D に関しては、絶対温度 T を上げ、水溶液の粘度 η を減少させることも有用だと分かる。

6 医薬品の消化管吸収^{5,6,26)}

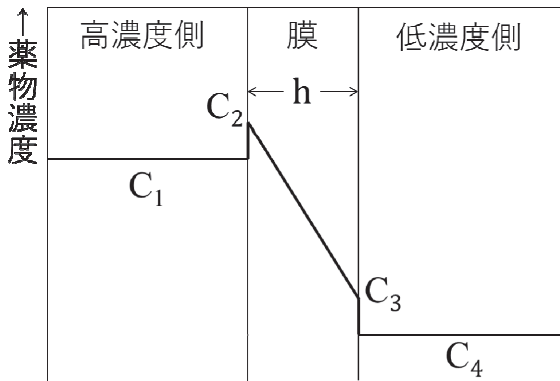
これまで医薬品の溶解に関する各論を述べた。では実際に、生体に医薬品が投与された場合はどのような現象が起こるだろうか。経口投与製剤を服用した場合に、医薬品の運命はどのようになるかを述べたい。

医薬品は溶解して分子レベルで体内に吸収される。そして体内動態へと移行し、動態の各要素をそれぞれ吸収 (Absorption) ・分布 (Distribution) ・代謝 (Metabolism) ・排泄 (Excretion) に分解して理解される。頭文字をとって ADME と呼ばれる。医薬品が生体内で有効に薬理効果を発揮するためには、初めの吸収段階で生体内に十分に吸収されることが最も重要である。経口投与製剤を服用後の吸収は、消化管における生体膜透過が重要である。一般に医薬品の膜透過は、受動拡散 (単純拡散) によるものが多い。そこで、受動拡散過程を理解し、吸収量を高め、制御する製剤化技術の開発が重要である。

6.1 受動拡散

どのようにして医薬品の受動拡散による生体膜透過が起こるだろうか。その駆動力は、消化管を構成する生体膜の両側、すなわち消化管管腔側と血管側との間に生じる医薬品の濃度勾配である。そのため、高濃度側である消化管管腔側と低濃度側である血管側の濃度差が重要である。一般に、濃度勾配に従って膜透過する受動拡散過程の膜透過速度は、5章で述べた Fick の第一法則に従うことが知られている。図11のような濃度勾配の時、単位面積当たりの膜透過速度は次に示す㉑式で表される。

図11 医薬品の膜透過モデル



$$\begin{aligned} \frac{dQ}{dt} &= V \cdot k(C_2 - C_3) = D \cdot S \frac{C_2 - C_3}{h} \\ &= D \cdot K \cdot S \frac{C_1 - C_4}{h} \quad \text{--- ㉑} \end{aligned}$$

Q: 膜を透過した薬物量 S: 膜の表面積
 V: 水溶液の体積 D: 拡散定数 h: 膜の厚さ
 k: 膜移行速度定数
 K (= C₂/C₁ = C₃/C₄): 膜/水溶液間の分配係数

さらに、膜透過過程においてシンク条件 (C₂ ≫ C₃ ≒ 0) であることが仮定できる時、膜透過速度を濃度変化 -dC/dt として表すと、みかけ上次の1次速度式㉒で表すことができる。

$$\begin{aligned} -\frac{dC}{dt} &= k \cdot C \quad (\text{ただし、} C_2 = C \text{ とする)} \quad \text{--- ㉒} \\ k \left(= \frac{D \cdot S}{V \cdot h} \right) &: \text{吸収速度定数} \end{aligned}$$

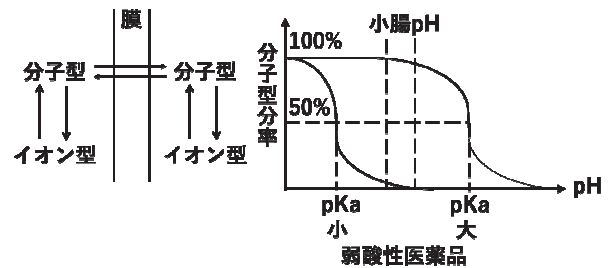
さらに受動拡散による吸収には、次の3つの特徴がある。

- ① 能動輸送とは対照的に、膜透過過程には飽和がない。
- ② 同時に複数の医薬品が膜透過する場合、医薬品間の相互作用が無ければ膜透過速度に変動はない。
- ③ 膜透過に際してエネルギー消費がない。

加えて受動拡散では脂質二重膜を通過するため、脂溶性が高い医薬品 (油/水間の分配係数 P=C_油/C_水 が大きな医薬品) が透過しやすい。また溶解した医薬品は分子型あるいはイオン型であるが、図12の通り脂溶性を示す分子型は膜透過し、水溶性

を示すイオン型は膜透過しない。そのため膜透過速度は、分子型分率やイオン型分率、化学的な脂溶性に大きく影響される。この考え方は pH-分配仮説とも呼ばれ、化学構造や分子構造が持つ物性ならびに分子型分率の検討が重要である。

図12 pH-分配仮説と医薬品の分子型分率



したがって、膜透過速度は、分子型分率を組み込んで㉑式を発展させた次の㉓式で表すことができる。

$$\begin{aligned} -\frac{dC}{dt} &= k' \cdot C_{\text{分}} = k' \cdot \beta \cdot C = k \cdot C \quad \text{--- ㉓} \\ (k &= k' \cdot \beta) \\ \beta \left(= \frac{C_{\text{分}}}{C_{\text{分}} + C_{\text{イ}}}} \right) &: \text{分子型分率} \quad k: \text{吸収速度定数} \\ k' &: \text{分子型の吸収速度定数} \end{aligned}$$

医薬品の膜透過が pH-分配仮説に従う場合、弱酸性医薬品は pKa が大きいほど、弱塩基性医薬品は pKa が小さいほど、小腸内の pH 環境下で分子型分率が大きくなるため吸収されやすい。Henderson-Hasselbalch 式より、分子型分率は次の㉔式で表され、この関係が確認できる。

弱酸性医薬品の場合

$$\begin{aligned} \log \frac{[C_{\text{イ}}]}{[C_{\text{分}}]} &= \text{pH} - \text{pKa} \quad \text{--- ㉔} \\ f &= \frac{1}{1 + 10^{\text{pH} - \text{pKa}}} \quad \text{--- ㉕} \end{aligned}$$

[C_分], [C_イ]: 分子型とイオン型の濃度 f: 分子型分率

生体内の pH 環境は一定であるため、医薬品の pKa が分かれば吸収に関して予測することができる。

6.2 非攪拌水層^{6,28)}

6.1 に加え、小腸の粘膜表面に存在する非攪拌水層を透過する際、化学構造や物性が影響を与える。小腸粘膜表面はムコ多糖類の粘液層に覆われており、

非攪拌水層は100~1000 μm程度の厚さで存在して、腸の蠕動運動でも十分に攪拌されない。そのため、医薬品の小腸からの吸収は次の2段階に分けられる。

①小腸の生体膜表面までの非攪拌水層に対する拡散過程

②小腸の生体膜を透過する膜透過過程

①の透過係数を P_w 、②の透過係数を P_m とすると、全吸収過程①+②のみかけの透過係数 P は、以下の①式で表される。

$$\frac{1}{P} = \frac{1}{P_w} + \frac{1}{P_m} \quad \text{---①}$$

図13で示す通り、脂溶性が高く膜透過性が良い($P_m \gg P_w$)場合、 $P \approx P_w$ (一定)である。一方、水溶性で膜透過性が低い($P_m \ll P_w$)場合、 $P \approx P_m$ であり、医薬品の物性で膜透過性が決まる。

また Na^+/H^+ 交換系により H^+ が消化管管腔側に汲み出され、非攪拌水層に滞留する。小腸粘膜表面近くのpHは、管腔内のpHより若干低い。そのため、弱酸性医薬品の分子型分率が上がり、予測より吸収速度が増加する。この現象はvirtual pHと呼ばれる。

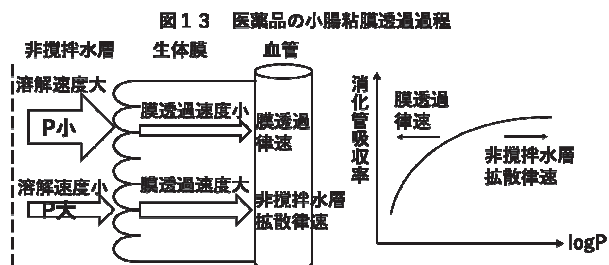


図13 医薬品の小腸粘膜透過過程

7 吸収に及ぼす製剤側の要因

経口投与された固形製剤中の医薬品が受動拡散で吸収される場合、影響を及ぼす製剤側の要因にはどのようなものがあるだろうか。これまで述べた溶解を制御する要因を組み合わせる製剤設計され、その結果吸収量も制御されるため、その要因をまとめた。

6章で述べた通り、医薬品の消化管管腔側から血液中への移行は、医薬品の消化管内における溶解過程と非攪拌水層・生体膜透過過程からなり、その遅い方が律速段階である。溶解速度よりも膜透過速度の方が遅い医薬品は膜透過が律速であり、アニオン性医薬品のクロモグリク酸ナトリウム²⁷⁾などが挙げられる。化学構造や物性などの脂溶性、pKaの検

討が必要である。

一方、溶解速度よりも膜透過速度の方が大きい医薬品は溶解が律速であり、脂溶性・難溶性であるニフェジピンなどが挙げられる。溶解したニフェジピン分子は膜透過しやすいが難溶性で、溶解量自体が極小のため、溶解度を向上させて溶解速度を制御する製剤化が肝要である。このような医薬品の場合はNernst-Noyes-Whitney式に従って製剤設計し、表面積や溶解度を増加させて溶解速度を改善することで吸収量も増加する。

溶解速度を向上させる製剤化に関しては5章で述べたが、以下にその製剤側の要因をまとめる。

①粒子径を小さくする

比表面積が増加し、溶解速度が向上する。

②医薬品を準安定型や非晶質にする

安定型より準安定型、結晶質より非晶質の方が過飽和のために溶解度・溶解速度が増加する。

③複合体や固体分散体を形成する

水溶性高分子などの添加物と分子レベルで分散・複合化した固体分散体は、安定に非晶化するために過飽和が誘導され、溶解度・溶解速度が増大する。

④溶媒和の形成

有機溶媒との溶媒和物は、医薬品の分子間相互作用を弱め、有機溶媒との溶媒和物として安定化するために溶解度・溶解速度が増加する。グリセオフルビンとクロロホルムとの溶媒和物がある。¹¹⁾

引用文献

- 1) 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律
- 2) 公益社団法人日本薬剤学会ホームページ
- 3) わかりやすい物理薬理学 第5版 辻・河島編 廣川書店
- 4) 第17改正日本薬局方製剤総則
- 5) 薬剤学 第5版 瀬崎・木村・橋田編 廣川書店
- 6) 図解薬剤学 改訂5版 森本ら著 南山堂
- 7) Martin AN, et al.: Physical Pharmacy. 4th ed., Lea & Febiger. 1993
- 8) 創薬化学 長野・夏莉・原編 東京化学同人
- 9) メディシナルケミストリー Graham L. Patrick 著 丸善出版
- 10) 化学と教育 Vol.42 No.11 773-775 1994 「溶解の温度変化を利用した溶解度測定」
- 11) 粉体工学会誌 Vol.22 No.2 1985 「溶媒和物、非晶質固体と医薬品製剤」

- 12) Caira MR.; Robbertse Y.; Bergh JJ.; Song M.; De Villiers MM. *J Pharm Sci.* 2003, 92, 2519-33.
- 13) Crowley KJ. ; Zografi G. *J Pharm Sci.* 2002, 91, 492-507.
- 14) Trigg AM.; Shefter E.; Trigg DJ. *J. Med. Chem.* 1980, 23, 1442-1445.
- 15) 有機合成化学協会誌 Vol.65 No.9 2007 「医薬品のプロセス研究における結晶多型現象への取り組み」
- 16) 薬剤学 Vol.75 No.3 2015 「製剤中における医薬品化合物の結晶・非晶質状態の評価」
- 17) 日臨麻会誌 Vol.24 No.9 「術野消毒に用いた 10%ポビドンヨードによる接触性皮炎」
- 18) 薬学雑誌 Vol.100 No.5 1980 「テオフィリンとエチレンジアミン類似化合物との固体分散体」
- 19) Chushak Y.; Bartell LS. *J. Phys. Chem.* 2000, 104, 9328-9336.
- 20) Marsac P J.; Konno H.; Rumondor A C F.; Taylar L S. *Pharm. Res.* 2008, 25, 647-656.
- 21) ファルマシア Vol.52 No.5 2016 「非晶質を利用した製剤技術」
- 22) 生体の化学 Vol.35 No.6 1984 「特集 細胞毒マニユアルー実験に用いられる細胞毒の知識」
- 23) 大阪市立環科研報告 Vol.70 2008 「医薬品の温度安定性について 外用抗真菌薬(水虫薬)の温度苛酷試験」
- 24) 最新創薬化学 下 C.G.Wermuth 編 テクノミック
- 25) 生命とくすり Vol.46 No.1 1986 「プロスタグランジン E1- α -シクロデキストリン包接化合物の安定性予測」
- 26) 最新製剤学 第3版 上釜ら著 廣川書店
- 27) 薬学雑誌 Vol.122 No.9 2002 「イオン対化合物によるクロモグリク酸の皮膚透過促進効果」
- 28) わかりやすい生物薬剤学 第4版 辻編 廣川書店

(原稿受理年月日 2018年12月5日)