薬物過飽和溶液における薬物相分離および薬物吸収への影響

千葉大学 大学院薬学研究院
製剤工学研究室

植田 圭祐

Phase separation of supersaturated drug and its effect on drug absorption
Keisuke Ueda
Pharmaceutical Technology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Chiba University

プロフィール

2011年に千葉大学薬学部を卒業後、同大学大学院博士前期課程に進学、2013年に同大学大学院博士後期課程に進学。

2014年に研究課題名「固体分散体による難水溶性薬物の溶解性改善メカニズムの解明及び処方最適化」で日本学術振興会特別研究員に採択され研究を行う。

2015年に森部久仁一教授指導の下、「HPMC-ASによる難水溶性薬物溶解性改善メカニズムの解明」という研究テーマにて博士(薬科学)を取得。同年より千葉大学大学院薬学研究院製剤工学研究室助教として勤務、現在に至る。固体分散体制剤やナノ粒子製剤による難水溶性薬物の溶解性改善機構の解明を目的としてNMRを用いた分子状態評価を中心とした研究を行っている。

(う えだ けいすけ)

1. はじめに

近年、難水溶性薬物の経口投与製剤開発を目的とし、薬物ナノ結晶や非晶質薬物などの原薬結晶と比較してエネルギー状態が高い製剤の利用が検討されている。これらの製剤を水に分散することにより、一時的に薬物過飽和溶液が形成される。疎水性の高い難水溶性薬物の吸収改善において、バルクの水中の薬物溶解量を増加させる過飽和製剤は、可溶化剤や薬物キャリアーを用いることで薬物の見かけの溶解性を改善する可溶化製剤と比較して、より有効な手段となりうる¹⁾。しかし、過飽和溶解状態にある薬物は熱力学的に不安定であり、薬物が容易に結晶化し、薬物過飽和溶解状態は時間経過に伴い解消される。薬物結晶化を抑制または遅延させ、より長時間薬物過飽和状態を維持することが、薬物過飽和製剤を利用した吸収性改善には重要である。これまでもさまざまな高分子担体が薬物結晶化抑制剤として研究されており、適切な結晶化抑制剤の選択により、長時間安定に難水溶性薬物の過飽和溶解状態を維持可能であることが示されている。しかし、薬物過飽和溶解量には限界値が存在し、バルクの水中に溶解した薬物量がある一定の濃度以上になると薬物が相分離を起こすことが報告されている。本稿では、薬物過飽和溶液における薬物相分離現象および

形成される薬物濃縮相が薬物吸収性に及ぼす影響について紹介する。

2. 水溶液中における

難水溶性薬物の相分離

薬物結晶溶解度以下の溶液中では、薬物はバルクの水中に均一に溶解している。同様に、有機溶媒からの薬物添加や非晶質薬物の分散により薬物を過飽和濃度で溶解させた過飽和溶液中でも、薬物分子はバルクの水中に単独相で溶解する(図1A)。すなわち、薬物過飽和溶液中では薬物の溶解分子状態が維持されたまま溶解薬物分子の絶対量が増加する。薬物が過飽和溶解している溶液でも、結晶化抑制剤の利用などにより薬物の結晶化を効果的に抑制することで、薬物過飽和濃度を一定時間維持することが可能となる。安定な薬物過飽和溶液を形成する製剤を用いることにより、消化管において薬物溶解量向上に比例した薬物の吸収量改善が期待される。しかし、薬物の結晶化が十分に抑制された溶液中においても、バルクの水中に溶解した薬物濃度がある一定濃度以上になると、水溶液中において薬物が相分離を起こし、薬物濃縮相が形成されることが報告されている²⁾。薬物濃縮相の形成により、バルクの水中に溶解する薬物分子は、相分離濃度付近で一定に保たれる。一方、相分離を起こした薬物濃縮相

図1 (A) 薬物濃度上昇に伴う薬物過飽和溶解状態の変化、(B) 薬物過飽和溶液からの薬物消化管吸収の模式図

はバルクの水中に溶解した薬物とは異なり、直接消化管膜を透過できないため、相分離濃度以上の薬物濃度においては薬物仕込み濃度上昇に比例した薬物吸収量改善が得られない。薬物過飽和製剤では溶解薬物分子状態が、相分離濃度前後で大きく変化するため、分子状態を加味したうえでの吸収予測が必要となる。

3. 薬物濃縮相のリザーバー能

薬物過飽和溶液において、バルクの水中に溶解した薬物に加えて薬物濃縮相が共存する溶液からの薬物膜透過について考える。薬物濃縮相が存在しない過飽和溶液ではバルクの水中に溶解した薬物が消化管膜を透過し、消化管側の薬物濃度は時間経過に伴い低下する。薬物濃縮相が共存する溶液では、薬物濃縮相は直接消化管膜を透過できない一方、バルクの水中に溶解した薬物が消化管膜を透過し消化管側の薬物濃度が低下した際に、薬物分子のリザーバーとして働く(図1B)。その結果、バルクの水中に溶解した薬物濃度が、薬物が溶解可能な最大濃度である相分離濃度付近で維持され、薬物濃縮相を形成していない溶液と比較して薬物透過量がさらに改善することが報

告されている³⁾。薬物濃縮相が形成される相分離濃度以上の濃度において過飽和溶液を安定に維持することで、難水溶性薬物の吸収量を最大化することが可能となる。一方、薬物濃縮相が共存する過飽和溶液は熱力学的に極めて不安定であり、薬物は容易に結晶化を起こす。一度結晶化を起こした薬物は、薬物濃縮相とは異なり、薬物過飽和溶液における薬物のリザーバーとしては機能しない。さらに、バルクの水中に溶解した薬物濃度も薬物結晶化により急激に低下し、薬物の膜透過改善量も減少する。結晶化抑制剤の種類や濃度、薬物仕込み濃度の最適化による薬物濃縮相の安定化が過飽和製剤を用いた薬物吸収量の最大化において重要となる。

4. おわりに

薬物濃縮相の形態や分子状態、またその安定性に及ぼす結晶化抑制剤の影響についてはいまだ不明な点が多い。筆者らのこれまでの研究において、セルロース誘導体である Hypromellose (HPMC) や Hypromellose acetate succinate (HPMC-AS) が薬物濃縮相からの薬物結晶化を有効に抑制することが

示されている。また、セルロース誘導体の親水性低下に伴い、バルクの水中から薬物濃縮相中へより多くのセルロース誘導体が分配することが認められており、疎水性の高いセルロース誘導体を利用することにより薬物濃縮相をより長時間安定に保つことが示されている⁴⁾。しかし、薬物濃縮相の安定性は薬物および高分子添加剤の相性によっても

変化しうるため、薬物濃縮相の形成を利用した難水溶性薬物の製剤設計には、より詳細な安定化機構の解明が求められている。

薬物の過飽和状態を形成しうる製剤の代表的なものとして、薬物を非晶質状態で高分子担体中に分散させた固体分散体制剤があげられる。近年、さまざまな固体分散体制剤が上市されており、難水溶性薬物の吸収性改善に大きく寄与している。薬物濃縮相の形成を考慮に入れたうえでの固体分散体制剤設計により、さらなる薬物吸収性改善が期待されるが、薬物濃縮相を形成しうる過飽和製剤設計は、いまだ課題が多く残されている。今後、より詳細な分子状態評価に基づく過飽和薬物の相分離挙動の解明およびその効率的な安定化手法の確立により、難水溶性薬物の経口吸収量の最大化が期待される。

文献

- 1) Miller, J., *et al.*, *Mol. Pharm.*, **9**, 2009-2016 (2012)
- 2) Ilevbare, G. A., *et al.*, *Cryst. Growth Des.*, **13**, 1497-1509 (2013)
- 3) Raina, S. A., *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **103**, 2736-2748 (2014)
- 4) Ueda, K., *et al.*, *Mol. Pharm.*, **14**, 2314-2322 (2017)