乳糖の部分溶解度パラメターの測定とその溶解度評価への適用

前田秀栄,^{*,a} 仲井由宣,^a 米持悦生,^b 小口敏夫,^b 山本恵司^b
株式会社ツムラ,^a 千葉大学薬学部^b

Determination of Partial Solubility Parameters of Lactoses and Its Application to Solubility Evaluation

Shuei MAEDA,^{*,a} Yoshinobu NAKAI,^a Etsuo YONEMOCHI,^b
Toshio OGUCHI,^b and Keiji YAMAMOTO^b

*Pharmaceutics & Pharmaceutical Technology Laboratory, Tsumura & Co.,^a
3586 Yoshiwara, Ami-machi, Inashiki-gun, Ibaraki 300-11, Japan
and Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University,^b
1-33 Yayoi-cho Inage-ku, Chiba 263, Japan*

(Received October 21, 1994)

Partial solubility parameters of lactose packed into a glass column were calculated from adsorption energies of *n*-decane, acetonitrile and ethyl alcohol determined by gas-solid chromatography. Three kinds of crystalline lactoses, α -lactose monohydrate, anhydrous α -lactose (desiccated) prepared by desiccation with methyl alcohol, and anhydrous α -lactose (heated) prepared by heating, were used. It was characterized from the results that the partial solubility parameter, δ_p , due to dipole interaction, of anhydrous forms had two-fold value than that of the hydrous form. In addition, it was suggested that the affinity of lactose for water vapor and the solubility of lactose for water were able to be evaluated using the three dimensional plot of partial solubility parameters and the interaction radius calculated from partial solubility parameters. It was shown that the appropriate information for the evaluation of physicochemical properties of active ingredients and excipients in the formulation study could be obtained from the data determined using partial solubility parameters.

Key words—solubility parameter; α -lactose; gas-solid chromatography; adsorption energy; interaction radius

乳糖は、経口固形製剤の添加剤として広く用いられており、日本薬局方には α -乳糖 1 水和物が収載されている。National Formulary (NF)¹⁾には無水乳糖も収載され、 α -乳糖 1 水物、 α -無水乳糖、 β -無水乳糖、非晶質乳糖が各種製法により製造され、それぞれの特性を活かし各種の剤形に使用されている。

Nickerson らは、乳糖に対する香り成分の吸着特性を検討するために、 α -無水乳糖及び β -無水乳糖などに対するアルカン類、ケトン類及びアルコール類の吸着熱を気-固クロマトグラフィー法により測定し、^{2,3)} 乳糖の種類により有機溶媒の吸着エネルギーが異なることを示した。Kesselring らは、固体状態の医薬品又は添加剤の部分溶解度パラメターを求める間接的方法として、気-固クロマトグラフィー法により測定した吸着エネルギーから算出する方法を提案し、 α -乳糖 1 水和物の部分溶解度パラメターを算出した。⁴⁾ その結果、得られた部分溶解度

パラメーターにより、保存雰囲気に対する医薬品添加剤又は医薬品との相互作用の予測及び固体状態の医薬品における主薬の安定性について評価できる可能性を示した。著者らは既に、同様の方法により、多孔性ガラス粉体 (CPG) の部分溶解度パラメーターを測定し、CPG の多孔性による特性は、細孔径に依存するということが部分溶解度パラメーターにより推察されることを報告した。⁵⁾ さらに、結晶化度の異なるセファレキシン結晶の部分溶解度パラメーターを測定し、医薬品の溶解性と結晶化度の関係を、溶解度パラメーターから算出される作用半径から検討した。⁶⁾

加熱による得られる α -無水乳糖は、温度によって、吸湿に対する安定性が異なることが知られている。⁷⁾ 例えば、130°C以上の加熱下ではアルコール溶媒から脱水して得られる α -無水乳糖と同様、吸湿に対して安定な α -無水乳糖が得られるが、100—130°Cの加熱条件では非常に吸湿性のある α -無水乳糖が得られると報告されている。⁸⁾ これら調製法の異なる α -無水乳糖の部分溶解度パラメーターについては、未だ報告されていない。そこで本報では、最も一般的に用いられ、物理化学的に安定な特性を示す α -乳糖 1 水和物の部分溶解度パラメーターを測定すると共に、メチルアルコール懸濁液中で脱水して調製した α -無水乳糖及び130°C以上の加熱処理により得られる α -無水乳糖の部分溶解度パラメーターを測定した。さらに、各乳糖試料の物理化学的特性である水蒸気吸着特性並びに溶解度と得られた部分溶解度パラメーターの関連性について検討を行った。

実 験 の 部

試料 α -乳糖 1 水和物は、DMV 社 (オランダ) 製を用いた。部分溶解度パラメーターを求めるために分子プローブとして *n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、*n*-オクタン、*n*-ノナン、*n*-デカン、アセトニトリル、エチルアルコールの各試薬特級品を精製せずに用い、無水乳糖の調製用溶媒として 99.6% メチルアルコールの試薬特級品を使用した。

Table I に、実験で使用した分子プローブの溶解度パラメーターとモル比容積の値を示した。⁹⁾ なお、 δ_d は分散の相互作用、 δ_p は双極子-双極子相互作用及び δ_h は水素結合の寄与を示す部分溶解度パラメーターである。

α -無水乳糖の調製 α -無水乳糖は、次の 2 種類の方法により調製した。99.6% メチルアルコールに α -乳糖 1 水和物を重量比 20 対 1 の割合で分散させ、メチルアルコールの沸点である 64.6°C の還流条件下で 3 時間反応させた後溶媒を除去し、残留物を 60°C、3 時間減圧乾燥したものを α -無水乳糖 (メチルアルコール処理) とした。一方、 α -乳糖 1 水和物を内径 3 mm のガラ

TABLE I. Partial and Total Solubility Parameters and Molar Volume of Molecular Probes

	δ_d	δ_p	δ_h	δ_t	Molar volume
	(cal/cm ³) ^{1/2}				(ml/mol)
<i>n</i> -Pentane	7.0	0	0	7.0	116.2
<i>n</i> -Hexane	7.2	0	0	7.2	131.6
<i>n</i> -Heptane	7.4	0	0	7.4	147.4
<i>n</i> -Octane	7.6	0	0	7.6	163.5
<i>n</i> -Nonane	7.7	0	0	7.7	180.0
<i>n</i> -Decane	7.7	0	0	7.7	195.9
Acetonitrile	7.5	8.8	3.0	11.9	52.6
Ethyl alcohol	7.7	4.3	9.5	13.0	58.7

ス製カラムに充填し、窒素気流下において 140°C、50 分間加熱処理したものを α -無水乳糖（加熱処理）とした。

粉末 X 線回折測定 理学電機製、粉末 X 線回折測定装置 RINT1100 [Cu-K α 線, Ni フィルター, 電圧 40 mV, 電流 40 mA] を使用し, 2°/min の走査速度で測定した。

熱分析 熱重量測定 (TG) 及び示差熱分析 (DTA) は, セイコー電子工業製 TG/DTA220 を用い窒素気流下で, 昇温速度 5°C/min で測定した。

比表面積の測定 Micromeritics 社製 ASAP2000 を使用し, N₂ ガス吸着等温線に BET 式を適用し算出した。

水蒸気吸着平衡測定 日本たばこ産業製, 吸着平衡測定装置 EAM-01 を用い, 25°C においてあらかじめ設定した複数の相対蒸気圧条件下で, 平衡状態における試料の重量を測定し, 試料の乾燥物重量を基準として吸着した水蒸気量を算出し, 水蒸気吸着等温線を作成した。

溶解度パラメーターの測定 島津製作所製 GC-7A, GC-12A 及び GC-R1A ガスクロマトグラフを用い, Kesseling らの方法⁴⁾ に準じて分子プローブの吸着エネルギーを測定した。溶解度パラメーターは, *n*-デカン, アセトニトリル及びエチルアルコールの吸着エネルギーの値を用いて算出した。カラム温度及びコンディショニング温度は, α -乳糖 1 水和物が結晶水を失わないと報告されている 80°C を最高温度として測定した。¹⁰⁾ なお, 測定は各試料に付き 2 回以上測定し, 平均値を基に溶解度パラメーターを算出した。Table II に測定条件を示した。

なお, α -乳糖 1 水和物の結晶水がコンディショニング及び実験条件において脱離しないこと及び結晶性へ影響を及ぼさないことを粉末 X 線回折測定及び TG/DTA により確認した。また, 使用するガラス製カラムの長さ, 試料重量及び試料粒度による吸着エネルギーへの影響がないことを確認した。

結 果 と 考 察

粉末 X 線回折測定

Fig. 1 に α -乳糖 1 水和物, α -無水乳糖（メチルアルコール処理）及び α -無水乳糖（加熱処理）の粉末 X 線回折測定結果を示した。

α -無水乳糖（メチルアルコール処理）及び α -無水乳糖（加熱処理）は, 無水物固有の回折パターンを示し, α -乳糖 1 水和物と比較して明らかに異なる回折パターンを示した。 α -無水乳糖（メチルアルコール処理）及び α -無水乳糖（加熱処理）は, ほぼ同様の粉末 X 線回折パターンを示したが, α -無水乳糖（加熱処理）の方が, 全体的に低い回折強度を示した。N₂ ガス吸着法による測定では, α -乳糖 1 水和物, α -無水乳糖（メチルアルコール処理）及び α -無水乳糖（加熱処理）の比表面積は, それぞれ 0.58, 2.0 及び 0.40 m²/g であり, α -乳糖 1 水和物と α -無水乳糖（加熱処理）の比表面積に大きな差異はなかつ

TABLE II. Chromatographic Conditions

Column	Glass; 3 mm i.d.
Column length	110, 160, 210 cm
Carrier gas	Nitrogen gas
Column temp.	40—80°C
Injection temp.	40—80°C
Conditioning	80°C, 48 h
Detector	FID

Fig. 1. Powder X-Ray Diffraction Patterns of Various Lactoses

A, α -lactose monohydrate; B, anhydrous α -lactose (desiccated); C, anhydrous α -lactose (heated).

た。一方、 α -無水乳糖（メチルアルコール処理）の比表面積は、 α -乳糖 1 水和物よりも約 3.5 倍大きい値を示した。 α -無水乳糖（メチルアルコール処理）は、脱水に際して結晶構造の再配列が行われ、比表面積は α -乳糖 1 水和物より増加すると報告されている¹¹⁾が加熱処理過程では、結晶構造の再配列は行われず、脱水における乳糖結晶の部分的な溶融や、クラックの生成などが生じると考えられた。このようなことから、加熱処理による無水物の結晶性はあまり高くないことが推察され、2 種類の無水物の粉末 X 線回折強度の違いは、異なる調製法による乳糖分子の再配列の有無、乳糖結晶の溶融による非晶質部分の生成及びクラックの形成によることと関連していると考えられた。なお、TG/DTA により 2 種類の α -無水乳糖は、結晶水を含まないことを確認した。

水蒸気吸着平衡測定

Fig. 2 に 25°C における α -乳糖 1 水和物、 α -無水乳糖（メチルアルコール処理）及び α -無水乳糖（加熱処理）の水蒸気吸着等温線を示した。

α -乳糖 1 水和物は、相対湿度が約 90% までほとんど吸湿しなかった。メチルアルコール処理により調製した α -無水乳糖は、一般的に非吸湿性であり、室温において相対湿度 50% 程度まで吸湿しないと報告されている⁹⁾が、相対湿度約 40% より徐々に吸湿し始め、相対湿度 80% を越えてからは急激に吸湿した。吸湿後の重量は、脱着過程においてもほとんど変化しなかった。また、脱着後の試料は 1 水和物に変化していることを粉末 X 線回折測定により確認した。加熱処理により調製した α -無水乳糖も同様の变化を示したが、吸湿の程度は α -無水乳糖（メチルアルコール処理）よりも著しいことが分かった。このことから、 α -無水乳糖の吸湿特性の違いは比表面積の大きさよりも、Fig. 1 の結果から推察される結晶性や粒子の微細構造と密接に関連すると推察された。

吸着エネルギー

各乳糖試料に対する分子プローブの吸着エネルギーの測定結果を Table III に示した。

非極性の飽和炭化水素である n -ノナン及び n -デカンの吸着エネルギーは、各乳糖試料間において、 n -ノナンでは、11—12 kcal/mol、 n -デカンにおいて 12—13 kcal/mol とほぼ等しい値であった。アルカン類は、他の分子プローブに比較して炭素数が多いにもかかわらず、比較的小

Fig. 2. Water Vapor Adsorption Isotherms of Various Lactoses

●, adsorption on anhydrous α -lactose (desiccated); ○, desorption on anhydrous α -lactose (desiccated); ▲, adsorption on anhydrous α -lactose (heated); △, desorption on anhydrous α -lactose (heated); ■, adsorption on α -lactose monohydrate; □, desorption on α -lactose monohydrate.

TABLE III. Adsorption Energies (kcal/mol) of Molecular Probes on Various Lactoses

	n -Nonane	n -Decane	Acetonitrile	Ethyl alcohol
α -Lactose monohydrate	11.5	12.9	8.43	13.3
Anhydrous α -lactose(desiccated)	11.3	12.6	11.7	15.6
Anhydrous α -lactose(heated)	11.1	12.4	11.6	14.0

さい吸着エネルギーを示し、Nickerson らの報告のように乳糖分子との間に作用するファン・デル・ワールス力によってのみ吸着し、炭素原子数に対して最小の吸着エネルギーを持つためと考えられた。²⁾

アセトニトリルは、極性の弱い溶媒に分類されるが、使用した分子プローブの中では最も大きな双極子モーメントを有する。また、Table I に示した δ_p 値も最も大きな値である。アセトニトリルの吸着エネルギーは、 α -乳糖 1 水和物と比較し無水物の方が、約 3 kcal/mol 大きい値であった。水素結合は、3—10 kcal/mol (通常は、5 kcal/mol) の生成エネルギーを持つと報告されている。¹²⁾ したがって、 α -乳糖 1 水和物と α -無水乳糖との吸着エネルギーの差は、結晶水の脱離により生じる無水乳糖の水酸基とアセトニトリルの窒素原子の非共有電子対が作用する特異的な水素結合の相互作用の違いによるものと考えられた。

アルコール類も、非共有電子対を持つ酸素原子を持ちアセトニトリルと同様、乳糖の水酸基と水素結合を生成する。²⁾

エチルアルコールの吸着エネルギーは、 α -無水乳糖 (メチルアルコール処理) の方が α -乳糖 1 水和物と比較し約 2 kcal/mol 高い値を示した。

Nickerson らによれば乳糖試料に対するアルコールの相互作用について、アルコールの酸素原子が乳糖の水酸基との間に 2 個の水素結合を生じる可能性を報告している。²⁾ したがって、 α -乳糖 1 水和物と無水物における吸着エネルギーの差は、1 分子の結晶水を持つ安定な水和物あるいは結晶水の脱離した無水物とエチルアルコール分子との間に生じる水素結合の相互作用及び水素結合の数の違いによるものであると考えられた。

なお、Kesselring らが α -乳糖 1 水和物を 80°C で 2 時間加熱した試料について報告した吸着エネルギーは、*n*-ノナン及び *n*-デカンにおいて本実験で得られた値よりも約 1 kcal/mol 大きい値であることを除き、アセトニトリル及びエチルアルコールの吸着エネルギーは、加熱処理して得られた α -無水乳糖 (加熱処理) のそれに近似した値を示すものであった。

溶解度パラメーター

Table III に示した *n*-デカン、アセトニトリル及びエチルアルコールの吸着エネルギーを用いて各乳糖試料の部分溶解度パラメーターを算出した。⁴⁾

Table IV に各乳糖試料の部分溶解度パラメーターを示した。

各乳糖試料の分散の相互作用を示す部分溶解度パラメーター (δ_d) は、8.2—8.6 (cal/cm³)^{1/2} であり α -乳糖 1 水和物と α -無水乳糖 (メチルアルコール処理) 及び α -無水乳糖 (加熱処理) との差はわずかであった。双極子-双極子相互作用を示す部分溶解度パラメーター (δ_p) の値は、それぞれ α -無水乳糖 (メチルアルコール処理) 及び α -無水乳糖 (加熱処理) においては調製法による違いはわずかであることが分かった。一方、 α -乳糖 1 水和物の δ_p は、 α -無水乳糖より 6—7 (cal/cm³)^{1/2} 小さい値を示した。したがって、 α -無水乳糖の δ_p の増加は、結晶水の脱離による表

TABLE IV. Solubility Parameters for α -Lactose Monohydrate, Anhydrous α -Lactose (Desiccated) and Anhydrous α -Lactose(Heated)

	δ_d	δ_p	δ_h	δ_t
	(cal/cm ³) ^{1/2}			
α -Lactose monohydrate	8.6	6.1	14.2	17.7
Anhydrous α -lactose(desiccated)	8.4	12.8	15.3	21.6
Anhydrous α -lactose(heated)	8.2	13.9	12.2	20.2

面極性の変化を示すものと考えられた。

水素結合の寄与を示す部分溶解度パラメーター (δ_h) は、 α -乳糖 1 水和物及び α -無水乳糖 (メチルアルコール処理) では、それぞれ $14.2, 15.3 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$ と近似した値を示したが、 α -無水乳糖 (加熱処理) の δ_h は、 α -乳糖 1 水和物よりも約 $2 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$ 小さな値であった。得られた各乳糖試料の部分溶解度パラメーターを比較すると、 α -無水乳糖は部分溶解度パラメーターの中の δ_p が α -乳糖 1 水和物より大きいことが特徴的であることが分かった。また、無水物の総溶解度パラメーター δ_t は、 δ_p の寄与により α -乳糖 1 水和物と比較し $2.5\text{--}3.9 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$ 大きな値となった。

このように、 α -乳糖 1 水和物と α -無水乳糖は、それぞれ特徴的な部分溶解度パラメーターを有することが明らかとなり、各乳糖試料の持つ物理化学的な特性と関連することが考えられた。そこで、得られた部分溶解度パラメーターと物理化学的特性の 1 つである溶解度との関連性について検討した。

Hildebrand らは、正則溶液理論に溶解度パラメーターを導入し、2 種類の分子が分散力によって相互作用する場合の内部エネルギー変化 (混合エネルギー変化, ΔE^M) を次のように求めている。¹³⁾

$$\Delta E^M = (x_1 V_1 + x_2 V_2) (\delta_1 - \delta_2)^2 \phi_1 \phi_2$$

ここで、 x はモル分率、 V は分子容、 δ は溶解度パラメーター、 ϕ は体積分率を表し、添字の 1 及び 2 はそれぞれ溶質、溶媒分子を表す。式より、 δ の差が小さいほど混合エネルギー変化は小さく、分子間相互の溶解性は大きいことを示している。Hansen らは、さらに分子間相互作用を分散、双極子-双極子相互作用及び水素結合に分け、溶質と溶媒との溶解性を評価するために部分溶解度パラメーターから計算される作用半径 (r) を用いることを提案した。¹⁴⁾

Fig. 3 に各乳糖試料と水の部分溶解度パラメーターの三次元座標を示した。X 軸に δ_d を、Y 軸に δ_p を、Z 軸に δ_h を取り、各乳糖試料及び水の部分溶解度パラメーターの座標を示した。なお、水の部分溶解度パラメーターは、 $\delta_d=6.0$, $\delta_p=15.3$, $\delta_h=16.7 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$ の値をそれぞれ用いた。⁹⁾

各乳糖試料の中で α -乳糖 1 水和物は、水の座標から最も遠い位置にある。一方、 α -無水乳糖 (メチルアルコール処理) 及び α -無水乳糖 (加熱処理) は、結晶水の脱離により δ_p の値が大きくなり水の占める位置に近づき、水に対する親

Fig. 3. Partial Solubility Parameter δ_d - δ_p - δ_h Locations for Lactose Samples and Water

○, water; ●, α -lactose monohydrate; ◐, anhydrous α -lactose(desiccated); ●, anhydrous α -lactose(heated).

TABLE V. Interaction Radius and Solubility of α -Lactose Monohydrate and Anhydrous α -Lactose(Desiccated)

	r	Solubility (at 25°C)
	$(\text{cal/cm}^3)^{1/2}$	$(\text{g}/100 \text{ g water})^8$
α -Lactose monohydrate	10.9	8.6
Anhydrous α -lactose(desiccated)	5.6	35

和性に関連することが示された。各乳糖試料の水に対する r を算出したところ α -乳糖 1 水和物、 α -無水乳糖（メチルアルコール処理）及び α -無水乳糖（加熱処理）の r は、それぞれ 10.9、5.6 及び 6.4 (cal/cm³)^{1/2}であった。 α -無水乳糖（メチルアルコール処理）及び α -無水乳糖（加熱処理）の r は、 α -乳糖 1 水和物と比較すると 40—50% 小さい値となり、水に対する親和性や溶解性が α -乳糖 1 水和物と比較して高いこと及び Fig. 2 に示した水蒸気吸着平衡測定結果とも関連することが示された。

Table V に、 α -乳糖 1 水和物と α -無水乳糖（メチルアルコール処理）の r 値と既に報告されている 25°C における水に対する溶解度を示した。⁸⁾

なお、 α -無水乳糖（加熱処理）は、徐々に吸湿して水和物に変化するため、溶解度を測定することは困難であった。

α -乳糖 1 水和物の溶解度は、 α -無水乳糖（メチルアルコール処理）の溶解度の約 1/4 の値であり、Fig. 3 に示した三次元座標及び r の値と水に対する親和性及び溶解度は密接に関連することが示され、Hansen らが提案した部分溶解度パラメーターの拡張性が示された。このように、乳糖試料の 1 水和物と無水物との物理化学的性質の違いが部分溶解度パラメーターを用いて矛盾無く説明できること及び製剤設計時に必要な情報である添加剤や主薬の物理化学的特性が評価できることが示された。

引用文献

- 1) The National Formulary (NF XVII)., United States Pharmacopeial Convention, Inc., 1990, p. 1942
- 2) S. L. McMullin, R. A. Bernhard, T. A. Nickerson, *J. Agric. Food Chem.*, **23**, 452 (1975).
- 3) K. F. Ehler, R. A. Bernhard, T. A. Nickerson, *J. Agric. Food Chem.*, **27**, 921 (1979).
- 4) N. H. Phuoc, R. P. T. Luu, A. Munafo, P. Ruelle, Ho Nam-Tran, M. Buchmann, U. W. Kesselring, *J. Pharm. Sci.*, **75**, 68 (1986).
- 5) 仲井由宣, 山本恵司, 小口敏夫, 米持悦生, 前田秀栄, 江川広明, 薬誌, **110**, 34 (1990).
- 6) H. Egawa, S. Maeda, E. Yonemochi, T. Oguchi, K. Yamamoto, Y. Nakai, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 819 (1992).
- 7) C. F. Lerk, A. C. Andreae, A. H. de Boer, P. de Hoog, K. Kussendrager, J. van Levering, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 856 (1984).
- 8) K. D. Kussendrager, Abstracts of Papers, Lactose-Symposium, Tokyo, Osaka, 1984, pp. 3—28.
- 9) A. F. M. Barton, "Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters," CRC Press, Boca Raton, FL, 1983, pp. 153—161.
- 10) 日本公定書協会編, 第 12 改正日本薬局方, 広川書店, 東京, 1991, p. D-711.
- 11) S. G. Lim, T. A. Nickerson, *J. Dairy Sci.*, **56**, 843 (1973)
- 12) F. Brescia, J. Arents, H. Meirlich, A. Turk, "Fundamentals of Chemistry," A Modern Introduction, Academic Press., New York, 1966, p. 297.
- 13) J. H. Hildebrand, R. L. Scott, "Regular Solutions," Prentice-Hall, Inc., New Jersey 1962, p. 93.
- 14) C. M. Hansen, *J. Paint Tech.*, **39**, 505 (1967).