

難水溶性薬物の溶解性及び吸収性を改善する目的で、非晶質固体分散体からの薬物の過飽和溶解を利用した製剤開発が検討されている。薬物に適した添加剤を用いることで、薬物濃度を一定時間溶解度以上に保持した過飽和溶液の形成が可能である。一方、過飽和溶解による溶解性改善が、必ずしも吸収性改善につながるとは限らない。過飽和溶解からの結晶化過程及び膜透過に適した状態で溶解している薬物が吸収性改善に寄与する。また、実際の薬物吸収は消化管環境下で起こる。過飽和製剤の消化管環境下での膜透過性の評価が、過飽和溶解と吸収性との関連予測及び処方最適化に寄与する。本研究では、胆汁酸及び脂質を含む人工消化管溶液中におけるヒプロメロースアセテートサクシネート (HPMC-AS) の薬物結晶化抑制作用を評価した。さらに、薬物過飽和溶液からの薬物結晶化に伴う分子状態の変化を溶液 NMR 測定により追跡し、過飽和状態における薬物分子状態を評価した。その結果、HPMC-AS による薬物結晶化抑制及び胆汁酸や脂質が形成する複合ミセルによる可溶化は、お互いの作用を阻害することなく薬物の溶解性及び吸収性を改善すること、薬物結晶核形成時の HPMC-AS と薬物の凝集体形成が安定な薬物過飽和形成に寄与することを明らかとした。

消化管モデル溶液中における HPMC-AS による薬物結晶化抑制作用の模式図

