

クロモグリク酸ナトリウムの役割

今回は気管支喘息の症例検討資料を作成していた時の話題になります。**気管支喘息薬物治療の第一選択薬は吸入ステロイド薬(ICS)**ですが、さらに悪化した際には**長時間作用型 β 2 刺激薬(LABA)**の吸入薬が併用されます。最近ではアドヒアランス問題や β 2 刺激薬の単独使用を避けるために **ICS と LABA の配合吸入薬**がよく利用されています。その配合薬の一つに**フルティフォーム®(杏林製薬)**がありますが、今回はその製品そのものの評価ではなく、その**添加物**の話になります。

1) フルティフォーム®とは

ステロイド薬に**フルチカゾンプロピオン酸エステル**、 β 2 刺激薬に**ホルメテロールフマル酸塩水和物**を含む配合**エアゾル製剤**です。添加剤は**無水エタノール**と**クロモグリク酸ナトリウム**と**代替フロン(HFA227)**で、**懸濁液**となっており吸入前には容器を良く振り混ぜる必要がある製品です。

2) 症例検討問題の中で

実はドラッグインフォメーションという雑誌の症例問題だったのですが、その中で添加物である**無水エタノールの役割**は何かという問題がありました。答えは**懸濁化の役割**で、粒子を懸濁化させ、容器内の壁面を薬液が過剰に付着するのを防止するために微量の無水エタノールを添加しているとの記載がありました。では**クロモグリク酸ナトリウムは何のために**添加されているのだろうか？が気になります。ご存じのように**クロモグリク酸ナトリウム**は肥満細胞からヒスタミン遊離などを阻害する**抗アレルギー薬(インタール®)**の一つですが、インタビューフォームを見ても「**添加量は薬効を示さない用量である**」としか記載されていません。

3) クロモグリク酸ナトリウムの添加剤としての役割

全く見当が付かなかったので製造販売元である杏林製薬さんに確認してみたところ、次のような回答を得ました。『**2つの主成分は水に溶けにくいため懸濁液を作る際に無水エタノールとクロモグリク酸ナトリウムを混和したところ、丁度良い分散状態つまり懸濁液を作成できた**』というものでした。つまり**クロモグリク酸ナトリウムも懸濁化剤としての役割**を持っていたのでした(よくある質問だったようで速攻で回答がありました)。

4) 懸濁液とはそもそもどのような状態の液なのか

私自身、改めて問われると「ん〜」となったので、とりあえずの確認になります。**吸入薬の粒子径は $5 \mu\text{m}$ 未満**が求められているというのを念頭においての話になりますが・・・。

懸濁液とは**光学顕微鏡で見える程度の微粒子**が液体中に**分散**しているものになります。**粒子径**は一般に **$0.1 \sim 10 \mu\text{m}$** 程度の大きさになり、放置しておく**と沈殿**してくるタイプになります。ですから吸入薬は使用前によく**振りまぜて均一化**しておかないといけないわけです。

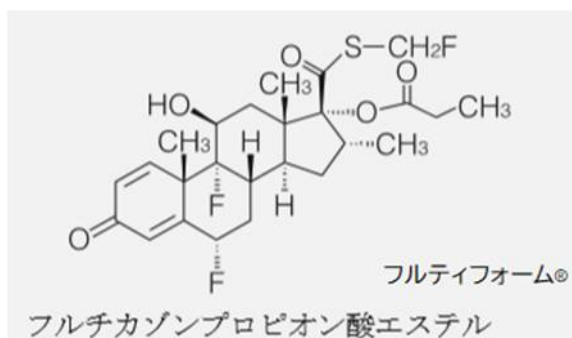
$0.1 \mu\text{m}$ 以下の微粒子は一般に**コロイド**と呼ばれ放置しても沈殿してこないタイプになります。**懸濁化剤**は**微粒子が変に集まり過ぎないように**、粒子径を少なくとも **$10 \mu\text{m}$ 未満**に保つための薬剤になります。吸入薬では **$5 \mu\text{m}$ 未満**となり、その大きさであれば肺胞まで達することが可能になります。溶液状の薬剤であれば粒子径が **$5 \mu\text{m}$ 未満**の水滴になるように噴霧する条件がつくことになります。

5) フルティフォーム®の成分と添加物の構造

製剤の成分と添加物にはどのような構造上の特徴があるのでしょうか？それぞれの構造式を以下に示します。

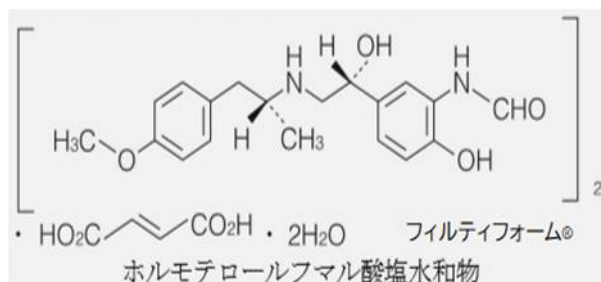
①フルチカゾンプロピオン酸エステル：

ステロイド骨格でいかにも水に溶けなさそうな**脂溶性骨格**です。水にはほとんど溶けず、エタノールに溶けにくいとあります。分配係数 **LogP** は **4.6(pH7.0)**で数字上も脂溶性を裏付けています。



②ホルモテロールフマル酸塩水和物：

こちらも水には手強そうな骨格です。水又はエタノールに極めて溶けにくいとあります。**Log P** は **0.4(pH7.4)**なのでフルチカゾンよりは**脂溶性が弱**そうな印象です。また酸解離定数もあり **pKa** が **7.9** と **9.2** の2つがあり周辺 pH次第では水素の付加効果により荷電して水溶性が強まりそうです(フマル酸塩となっている根拠か?)。

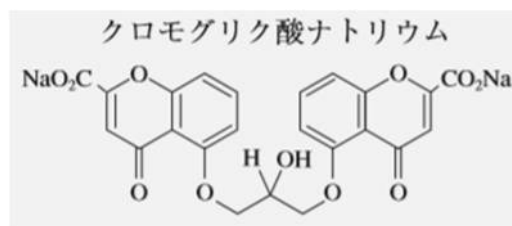


③無水エタノール：

我々がいつもお世話になっている**お酒**の主成分でもあります、構造は **CH₃CH₂OH** で**油になじみやすいエチル基(CH₃CH₂)**と**水になじみやすいヒドロキシ基(OH)**をもち水とは自由な割合で混和が可能になります。ちなみに99.5%以上精製されたものが無水エタノールと呼ばれます。

④クロモグリク酸ナトリウム：

構造的には**2塩基酸**で、1gを溶かすのに必要な水の量は8mLで**水に溶けやすい**タイプです。酸解離定数 **pKa** は**2.2**ですから水素イオンを解離しやすい酸と言えるでしょう。



6) まとめ

水に溶けにくい1種類のステロイドをエアゾル化するための技術は今ではたやすいのでしょうか。現に**キューバル®**と**オルペスコ®**はそれぞれ**単体のステロイドエアゾル製剤**ですが、添加剤**無水エタノール**だけで**無色の液体**としているようです。

フルティフォーム®の場合、①のステロイドだけだったら恐らく無色液体化ができたのですが、もう一つの難水溶性薬②を配合しようとしたため、無色透明化しようとしても単体の時とは比べものにならないくらい苦労したものの結局できず、**懸濁化製剤へと方向転換**したのではないのでしょうか。そして安定した懸濁化条件をいくつも試して**たどり着いたのがクロモグリク酸ナトリウムと無水エタノールの配合液**だったのでしょう。構造式を見比べても何故、クロモグリク酸ナトリウムが分散性に有用なのか私には分からない世界ですが、開発研究者の**エアゾル製剤にこだわった努力**、汗と涙がうかがえる製品だと思います(何故、ドライパウダー化製剤にしなかったのかの謎は残ります)。

と言ってこの製品を特段推奨するつもりは全くありません。どの製品にも開発の背後には研究者の汗と涙の努力があるからですし、何より**臨床の場での有効性、安全性、有用性で評価**されるのが医薬品だからです。せっかく世に出た薬でも副作用問題や無効性で消えていった薬はいくらでもありますから。

(終わり)