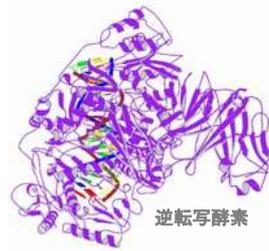
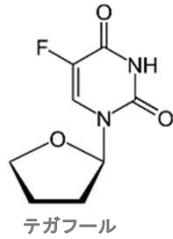


鈴鹿医療科学大学 講義 2020.7.9

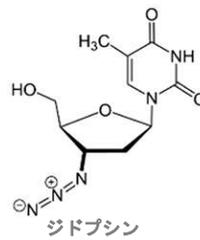


# 化学者が眺めた 薬の工夫



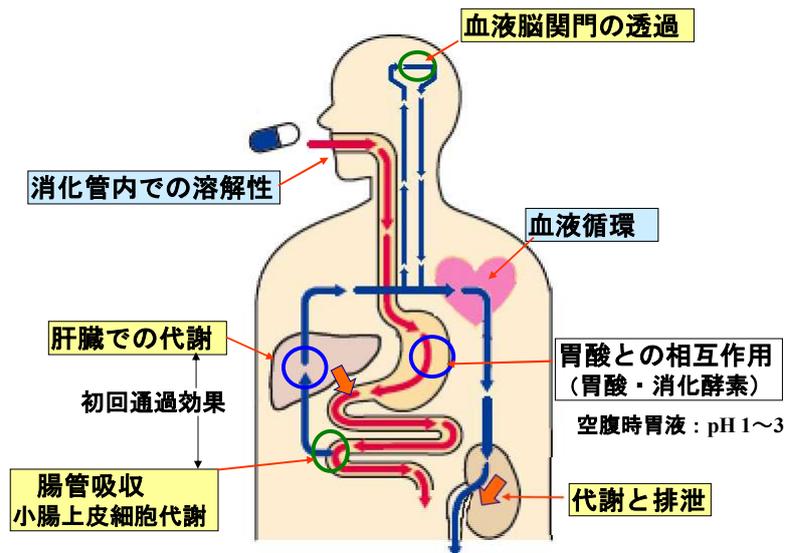
白坂哲彦

満屋裕明



梶本興亜

## 薬の吸収・分配・代謝・排泄



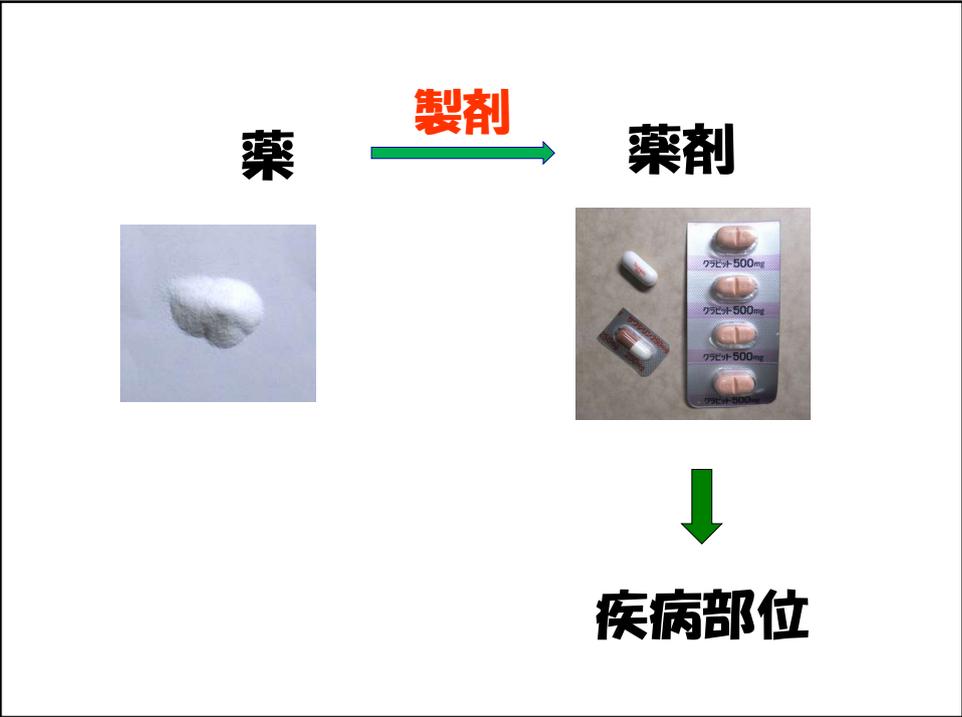
## 薬が役割を果たすためには

- 薬の有効成分を作る
- 有効成分を正確に患部に送る  
(Drug delivery)

1. 薬の形態を工夫する  
(製剤)
2. 薬自体を工夫する  
(Prodrugなど)

### 1. 薬の形態を工夫する

- a. 薬剤の形態を工夫して放出制御
  - ・粒径制御 — 溶解性
  - ・コーティング利用 — 透過性
  - ・口腔崩壊錠 — 唾液などで素早く崩壊
- b. 経皮吸収薬
  - ・脂溶性制御
  - ・放出制御膜



CC(=O)OC1=CC=CC=C1C(=O)O  
 アセチルサリチル酸 (アスピリン)

$Mg_6Al_2(CO_3)(OH)_{16} \cdot 4H_2O$

■成分(1錠中) アセチルサリチル酸 .....330mg 合成ヒドロタルサイト(ダイバツファ-HT) .....100mg ※添加物としてトウモロコシデンプン、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、マクロゴール、青色1号を含有する。  
 ※ピリン系の成分は、含まれておりません。

添加物：1錠は540mg、薬成分は430mgなので、110mgは添加物

トウモロコシデンプン  
 ステアリン酸Mg  
 ヒドロキシプロピルメチルセルロース  
 酸化チタン  
 マクロゴール  
 青色1号

## 錠剤添加物

賦形剤: 形を与える

崩壊剤: 崩壊・分散の促進 → 易溶

結合剤: 粉体粒子間の結合

滑沢剤: 粉体流動性の改善

コーティング剤: 苦味消し、  
保存性、溶解制御

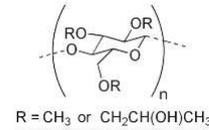
着色剤 ————— 酸化チタン、青色2号

トウモロコシデンプン

マクロゴール  
(ポリエチレン glycol)

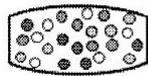
ステアリン酸Mg

ヒドロキシプロピル  
メチルセルロース



## テオフィリン：喘息治療薬

### テオロング：徐放性製剤



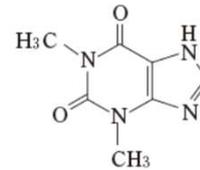
スパスタブ型

- 速放性顆粒
- ◎ 徐放性顆粒1
- 徐放性顆粒2
- ⊙ 徐放性顆粒3

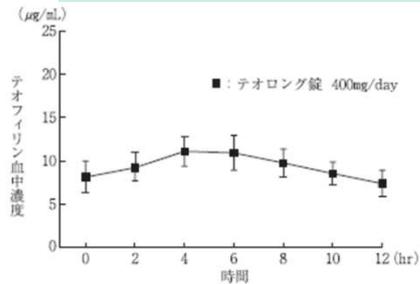
販売名	剤形 識別コード	外形			性状
		表	裏	側面	
テオロング錠50mg	徐放錠				白色徐放顆粒による斑点模様を有する
	TE50	直径(mm)・質量(mg)	135	厚さ(mm)	

1錠中にテオフィリン50mgを含有し、斑点模様を有する白色徐放錠である。  
添加物としてエチルセルロース、含水二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、硬化油、ステアリン酸カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

テオフィリンは、気管支平滑筋を弛緩させる環状アデニン酸(cAMP)の、  
エステラーゼによる分解を阻害する。今は小児には使わない。



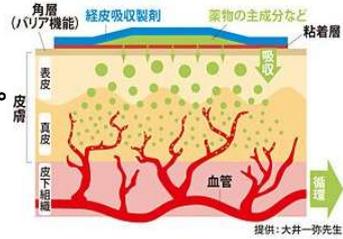
8µg/ml 以下では有効性が低く、  
20µg/ml以上では中毒症状を起こす。



テオロング錠 1回200mg、1日2回反復投与時の定常状態での朝服薬後12時間までの血中濃度推移

## 経皮吸収テープ

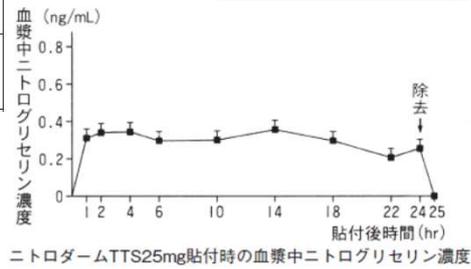
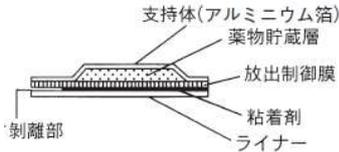
- ① 薬物の血中への移動速度を一定に保てる。
- ② 肝初回通過効果の回避
- ③ 消化管に対する副作用の回避
- ④ 嚥下困難な患者への投与
- ⑤ 薬物投与中の確認が容易
- ⑥ 剥がすことで、薬物投与の中断が可能



### ニトロダームTTS25mg : ニトログリセリン(狭心症)

成分・含量  
1枚(薬物放出有効面積: 10cm<sup>2</sup>)中にニトログリセリン25mgを含有する。

添加物  
乳糖、無水ケイ酸、ジメチルポリシロキサン、バッキングフィルム、ポリ塩化ビニルフィルム その他2成分



## 実用化されている主な経皮吸収薬剤

分子量200-400のものが透過しやすい。  
適度な脂溶性が必要。

適応症状	薬剤	製品名	持続時間
狭心症	ニトログリセリン	ニトロダーム	1日
狭心症	硝酸イソルビド	フロントールテープ	1-2日
気管支喘息	ツロブテロール	ホクナリンテープ	2-3日
疼痛緩和	フェンタニル	デュロテップ MT	3日
禁煙	ニコチン	ニコチールTTS	1日
高血圧	ピソプロロール	ピソリテープ	1日
尿失禁	オキシチン	オキシロール	4日
パーキンソン病	ロチゴチン	ニュープロハッチ	1日

## 2. 薬自体を工夫する

### a. 吸収性・膜透過性の改善 — 脂溶性

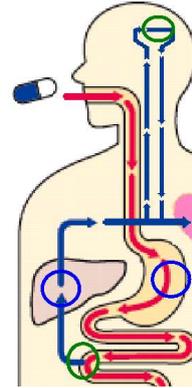
- ・置換基の変換  $-OH \rightarrow -OCH_3$  など
- ・トランスポーターの誘導
- ・脳関門の通過

### b. 肝初回通過の利用 — プロドラッグ

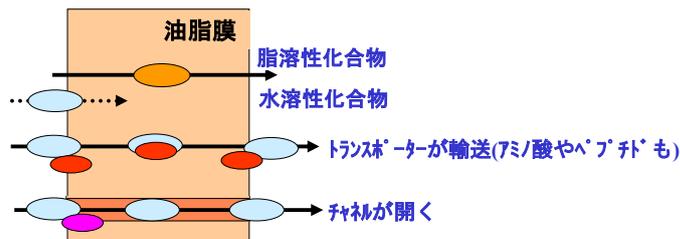
- ・肝臓の加水分解酵素などの利用

### c. 薬剤併用による増強効果

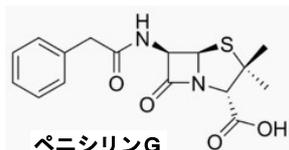
- ・肝臓での加水分解の抑制
- ・副作用の軽減



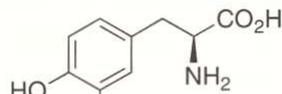
## 水溶性薬の膜通過



## トランスポーターによって膜通過



抗生物質  
腸管膜通過



ドパミンの前駆体：パーキンソン病治療薬  
血液脳関門通過



## B. アシクロビル：ヘルペス治療薬

**バラシクロビル**

トランスポーターの利用  
プロドラッグ

エステルで  
肝臓で分解

ウイルス特異的  
↓  
ウイルス由来チミジンキナーゼ TK

リン酸化  
↓  
アシクロビル三リン酸

間違っ取り込むと  
DNA複製不可

アシクロビルをパリンのエステルとすることにより、腸内でアミノ酸のオリゴマーを取り込む際のペプチドトランスポーター (PEPT1) が関与して腸吸収の効率を上げる(20%→70%)。

デオキシアノシン三リン酸

ゲートルド・エリオン

## C. 5-FU (5-フルオロウラシル)：抗がん剤

腫瘍縮小  
胃がん 46.5%  
膀胱がん 32%

ガン細胞内でチミジルの合成を阻害し、DNAを生成させない。

ウラシル

5-チミジル酸

RNA

DNA

脂溶性の向上                      薬剤併用  
**5-Fu** → **テガフル** → **TS-1**

- ・ 5-Fuは注射薬・錠剤として用いる。  
 血中濃度は10-20分で半減。
- ↓
- ・ テガフルの経口投与では、**吸収後CYP2A6によって5-Fuに変換され**、  
 血中濃度は**数時間**に伸びる。
- ↓
- ・ 白坂は、**肝臓での5-Fuの分解を抑制するギメラシルと消化管への副作用を軽減させるテラシルカリウム**をテガフルに混合することで、副作用が少なく、有効性の高い「TS-1」を開発した。

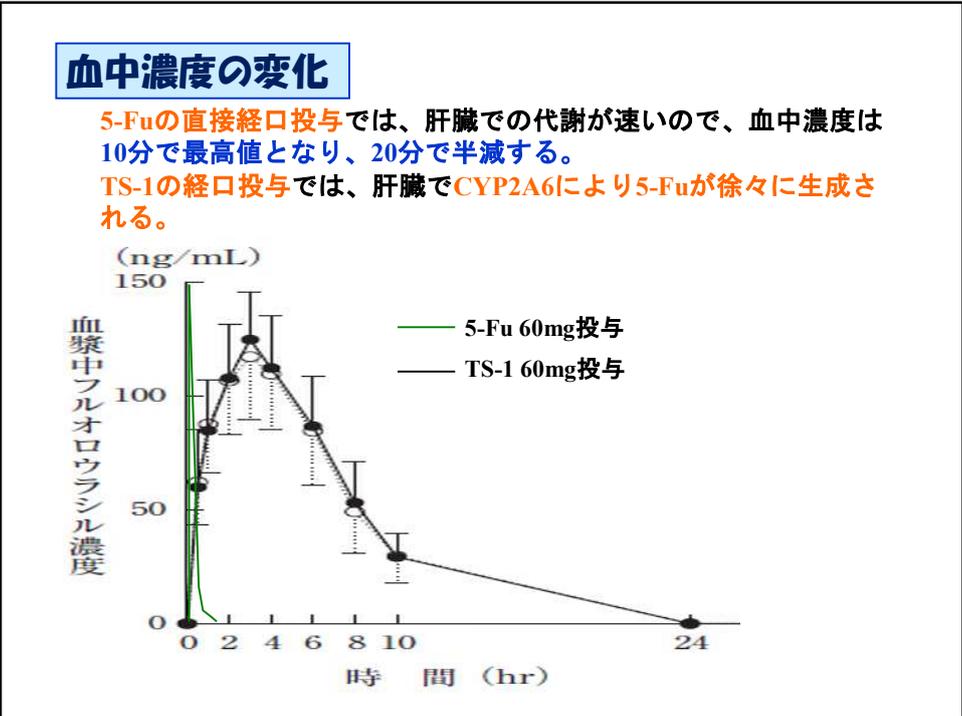


白坂哲彦(1940-)

Fc1c[nH]c(=O)n1C2CCOC2  
 テガフル

Oc1c(O)c(Cl)cn1  
 ギメラシル

[K+].[O-]C(=O)c1c[nH]c(=O)n1  
 オテラシルカリウム



## 口腔内崩壊錠 (OD錠) : 口中で唾のみでも溶ける

**有核錠** : 内部の薬剤に接触しない

内核

薬用成分(テガフル : キメラシル : オラシルカリウム = 1 : 0.4 : 1)

外核

賦形剤 : 乳糖、結晶セルロース (主成分)

崩壊剤 : クロスカビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、  
部分アルファ化デンプン (少量)

結合剤 : ヒドロキシプロピルセルロース (少量)

滑沢剤 : ステアリン酸Mg (少量)

糖衣・芳香・着色剤 : アスパルテム、香料、  
黄色三二酸化鉄、青色2号 (微量)

薬剤粉末の粒径は100-50 $\mu$ m程度。

20秒程度で、口腔内で崩壊する。

(嚥下困難などの高齢者向き)

外殻第2層

内核

外殻第1層

表面	裏面	側面
直径 (mm)	厚み (mm)	質量 (mg)
7.5	3.5	約146



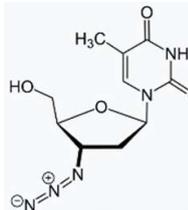
## d. ジドブジン AZT : HIV治療薬

AZT 100mg

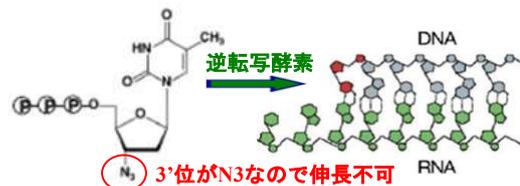


ジドブジンはエリオンと満屋が競合的に1987年に開発した最初のエイズ治療薬。

1982年 新しい疾患としてAIDSと命名された。



リン酸化



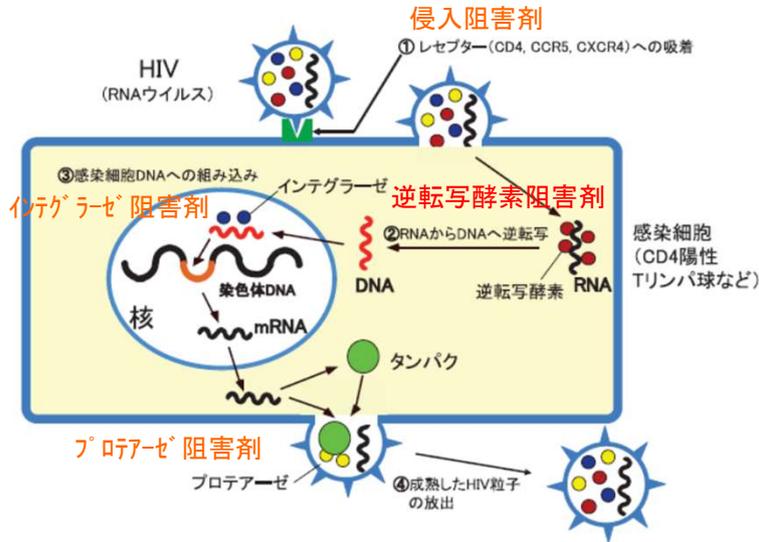
満屋裕明 1950- ガーハート・エレン

1992年 2剤併用療法の開始

2006年 世界の感染者6500万人、死亡者2500万人と推計される。

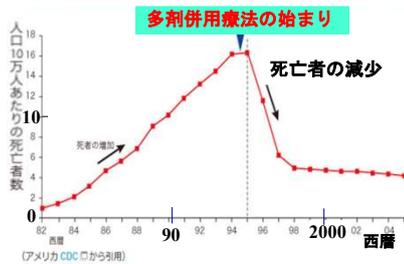
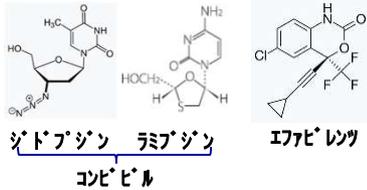
2010年- 3薬併用療法や種々の薬の開発で、HIVは薬を飲み続けることで緩解する病となった。

## HIV治療薬の攻略作戦



## 多剤併用効果

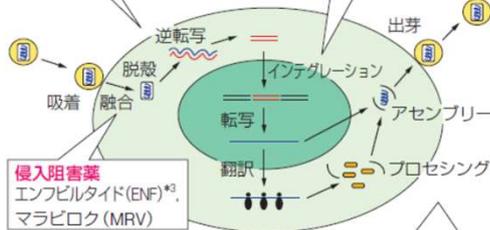
- ・最低3剤を用いるのが良い。
- ・合剤もできている。
- ・初期治療に最適な組み合わせ。



**核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)**  
 ジドブジン (AZT), ジダノシン (ddI), サニルブジン (d4T), ラミブジン (3TC), アバカビル (ABC), テノホビル (TDF, TAF)\*<sup>1</sup>, エムトリシタビン (FTC)

**非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)**  
 ネビラピン (NVP), エファビレンツ (EFV), エトラビルン (ETV), リルビビルン (RPV)

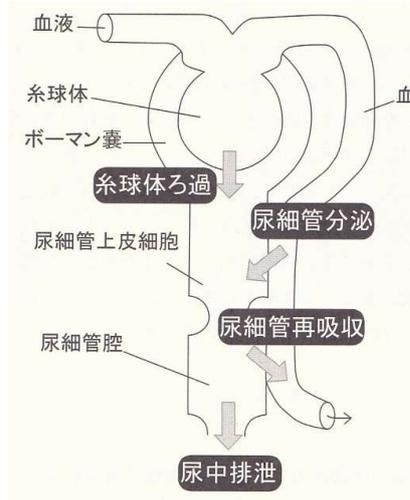
**インテグラーゼ阻害薬\*<sup>2</sup>**  
 ラルテグラビル (RAL), ドルテグラビル (DOL)



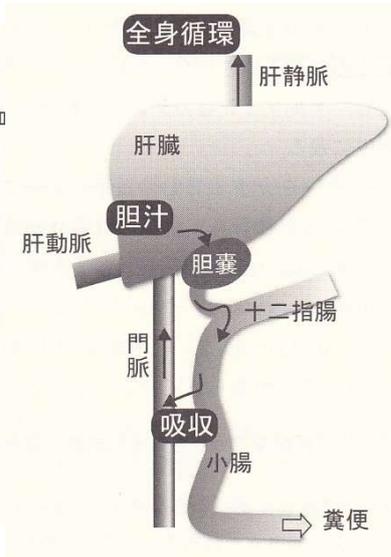
**プロテアーゼ阻害薬 (PI)**  
 サキナビル (SQV), リトナビル (RTV), インジナビル (IDV), ネルフィナビル (NFV), ロピナビル (LPV), アタザナビル (ATV), ホスアンブレナビル (FAPV), チプラナビル (TPV)\*<sup>3</sup>, ダルナビル (DRV)

# 薬の排泄

## 腎排泄

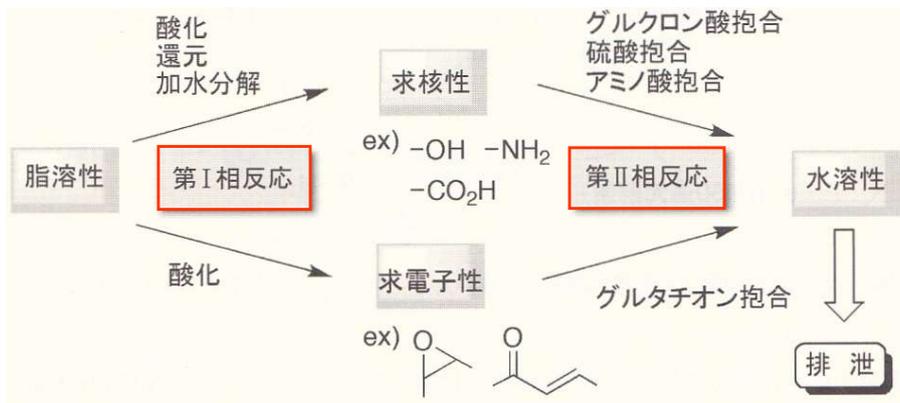


## 胆汁排泄



# 排泄のための代謝

## 第I相と第II相反応



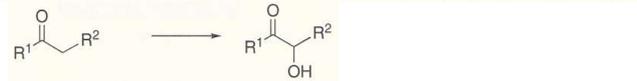
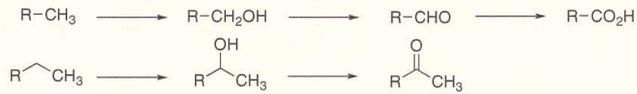
周東 智「有機医薬分子論」より抜粋引用

## 第I相反応

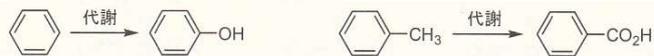
脂溶性化合物 → (酵素) → 極性のある水溶性化合物

酸化代謝：多くがCYP(P450)による酸化

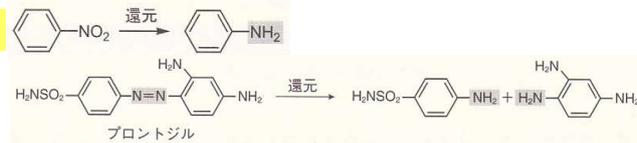
脂肪族



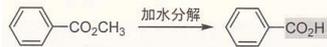
芳香族



還元的代謝



加水分解代謝

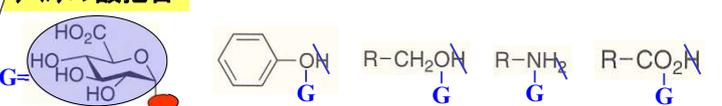


## 第II相反応

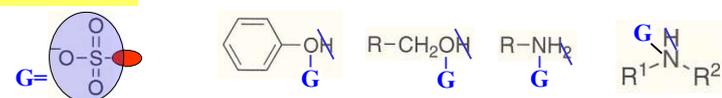
極性分子を付加することで、更に水溶性を上げる。

グルクオン抱合

求核性基へ  
↓  
Nu

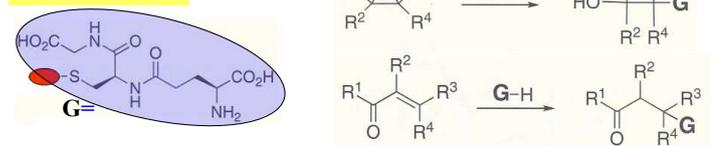


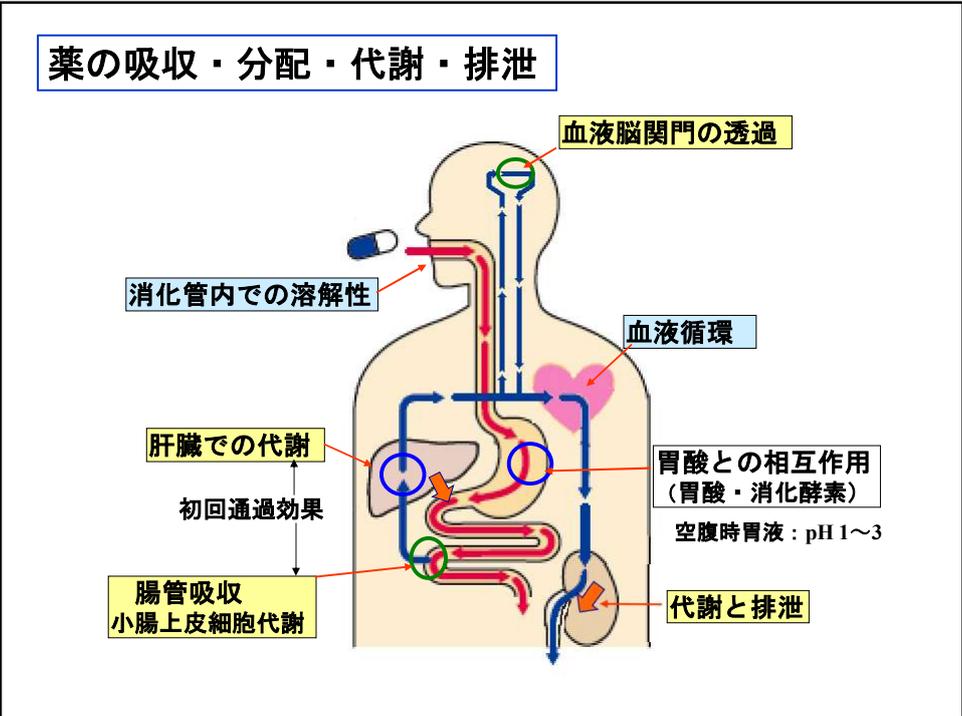
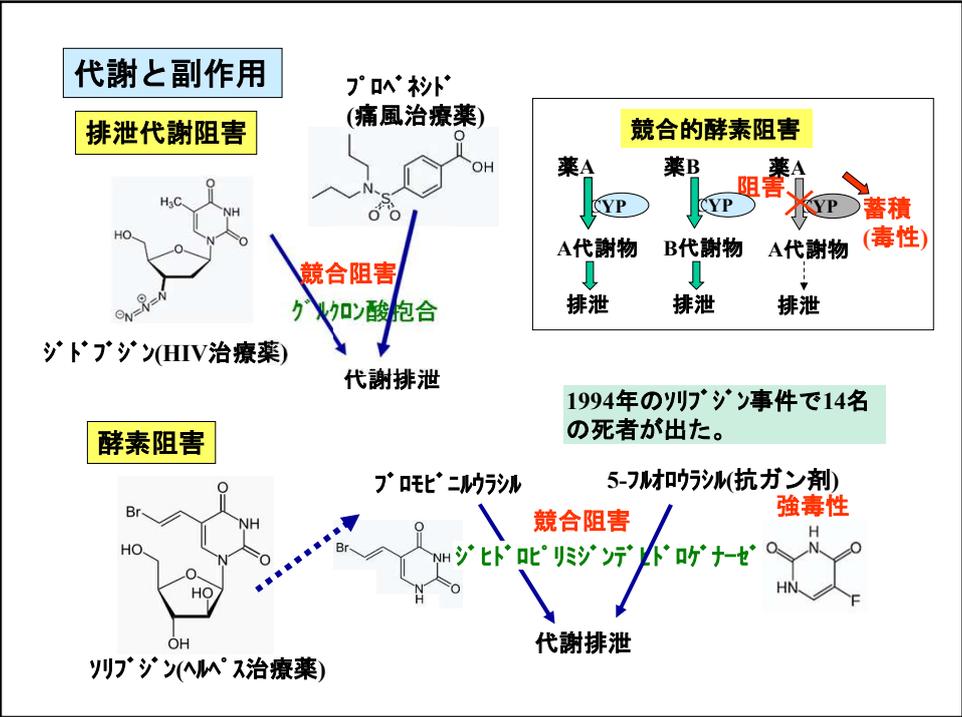
硫酸抱合



求電子性基へ  
↓  
E

グルタチオン抱合





**ご静聴有り難う。**

**薬には、治療原理の工夫のほかに、薬をうまく病巣に運ぶための多くの工夫が必要です。人と関わる仕事もあります。皆さんの仕事は無限です。**

**皆さんには多くの未来があります。人々に幸せを贈れる人になって下さい。**