

微粒子設計によるCoQ₁₀の吸収改善

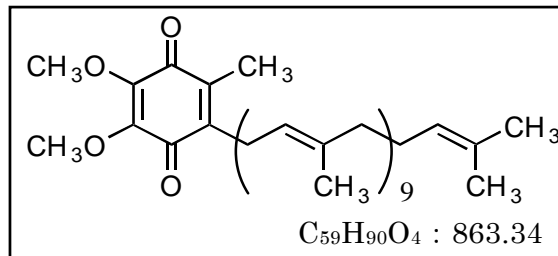
峯村 剛 (日清ファルマ株式会社 健康科学研究所)

はじめに

コエンザイムQ₁₀ (以下CoQ₁₀と略記) (図1) は、日清製粉(株) (現・日清ファルマ(株)) が1960年代より工業化研究を行い、世界に先駆けてCoQ₁₀の大量生産が可能となる工業化技術を確立した。CoQ₁₀は、2001年の食薬区分改正により食品として、また、2004年に一般名ユビデカレノンが化粧品原料として認可され、機能性食品素材や化粧品原料として注目、期待されている¹⁻⁵⁾。

CoQ₁₀の二大作用として、生体内での強力な「抗酸化作用」と、細胞の「エネルギー産生」を促進する作用が知られ、生体にとって必要不可欠な物質である。現在CoQ₁₀の市場拡大が期待されているが、商品化にあたっては、CoQ₁₀の物理化学的性質を考慮した製品設計が要望されている⁶⁾。

図1 CoQ₁₀の構造式



CoQ₁₀の吸収と微粒子設計

CoQ₁₀は、融点が約48℃、黄色～だいたい色の結晶性の粉末である。脂溶性物質であり、水にはほとんど溶けない。また、光によって徐々に分解する。脂溶性であるCoQ₁₀は、腸管で胆汁酸などにより乳化、ミセル化された後、リンパ管を経て肝臓でリポ蛋白に結合して細胞に運ばれる。従ってCoQ₁₀の吸収は、胆汁酸によって乳化され吸収されるので食後に服用したほうが吸収されやすく、空腹時にはほとんど吸収されない。このことから、腸管で容易にミセル化されることが吸収改善の大きなポイントとなる。CoQ₁₀に新しい機能性を付加し、空腹時など何時何処で摂取しても確実に吸収されるCoQ₁₀素材を開発するため、微粒子設計技術を応用した水溶化CoQ₁₀の開発を行った。

次に脂溶性物質や難吸収性物質について、吸収メカニズムや吸収改善技術について述べる。

我々が摂取する動植物油脂の長鎖脂肪酸トリグリセリド (LCT) は、胃において脂肪乳を形成し、少しずつ十二指腸に移行する。腸に移行したLCTは膵リパーゼにより加水分解を受け、その後胆汁酸によって非常に小さいミセルを形成し、絨毛を通じて腸粘膜細胞に吸収される。その後トリグリセリドに再合成されてカイロミクロンを形成し、リンパ系に転送された後、血液に入ると考えられており複雑な消化吸收経路をもつ。中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) は、LCTと異なり極めて単純である。膵リパーゼによってLCTよりも簡単に加水分解され、絨毛を経て腸粘膜に吸収される。このように油脂によって消

化吸収が異なることが報告されている⁷⁾。一般的に薬物の吸収は、薬物の投与前後に摂取される食事や、さらには製剤中の添加物によって影響される場合が多く、これらの摂取物と薬物との物理化学的相互作用や、摂取物の消化管の生理状態に影響を与えることも考えられるので十分注意、考察する必要がある。油に溶けた状態で投与されると、薬物は油から水溶液中へ分配し、水溶液から粘膜へと吸収されるものと考えられる。そのため親油性が高い油から水溶液に分配しにくく吸収が遅くなる。したがって脂溶性であるCoQ₁₀も、微粒子設計技術を応用し水溶化することにより生体内吸収性が向上できるのではないかと推察した⁸⁾。例えば合成ホルモン剤ethynylestradiolは、水性懸濁液として投与した方が、ごま油溶液として投与したときよりも吸収速度が大きいことが確認されている。

医薬品の文献では、ラット（W、オス）に界面活性剤により可溶化した³H-ubidecarenone 0.6mg/kgを経口投与したときの血中放射能濃度は、投与1時間後に未変化体換算として約60ng/mlの最高値を示した⁹⁾。経口投与におけるubidecarenoneの吸収は、主としてリンパ系を介して行われる¹⁰⁾。また、CoQ₁₀製剤の投与剤形の違いによる人血漿CoQ₁₀値におよぼす影響について、経口摂取されたCoQ₁₀は、消化管内で胆汁酸塩などにより乳化され、小腸壁より吸収されてカイロミクロンに取り込まれリンパ系などを経て、全身循環に入る¹¹⁾。

一般論として、脂肪の吸収に関し、脂肪を精乳化し粒子径を0.1~0.2μmと静注用脂肪乳剤レベルまで微細とすることにより、消化管からの吸収が迅速となり消化吸收上有意義であることが判明したとの報告がある¹²⁾。さらに、難水溶性薬物の製剤化には物理化学的性質の改善、特に溶解性の改善が強く望まれる。難水溶性薬物の溶解性改善には結晶多形、溶媒和物の利用、非晶質化、混合粉碎による微細化、表面改質による濡れ性改善、シクロデキストリンによる包接化、易溶性の塩形成など種々検討されている。難溶性薬物の吸収性改善に関し、一般的に粒子径を小さくすることが行われており、みかけ溶解速度は、Noyes-Whitneyの式によれば表面積に比例する。粒子径の細かいほうが表面積は大きく、溶解速度も速い。表面積は粒子径が小さくなればなるほど増大するので、見かけ溶解速度は粒子径によって大きく変わる。表面積が6倍になると吸収は2.5倍になるといわれているが、老人や病人などのように胆汁やリパーゼの分泌が少なくかつ、胃及び腸の攪拌機能が弱くても、吸収を向上させるためには消化管中において微粒子とすることが必要である。

近年、難水溶性薬物の粒子径をナノメートル領域の粒子にまで微粒子化することにより、製剤の機能向上を狙ったナノ粒子化が注目されている。ナノメートルサイズの粒子はマイクロメートルサイズの粒子に比べてより消化管粘膜深部に侵入すると報告されている。難水溶性薬物はナノ粒子化することによって薬物粒子自身の溶解性が著しく向上するだけでなく、これら薬物を界面活性剤や高分子などの皮膜で被覆した微粒子キャリアに封入することによっても消化管の粘膜層に深く侵入でき、その部分で薬物を放出するので、吸収されにくい薬物の吸収改善が期待できると考えられる¹³⁾。

CoQ₁₀の水溶化技術と製品特性

CoQ₁₀の水溶化を目的に、生物学的性質、物理化学的性質等のデータを基に、添加物の

選定、製造条件などの検討を行ったが、特に粉末粒子の濡れ性改善と水分散時粒度の微細化が重要な課題であった。それらの課題に対し配合、製法などの研究を行い3種類の「水溶化CoQ₁₀素材」を開発した。新規開発した水溶化CoQ₁₀素材は、多くの利点を有しておりこの特徴を生かした食品への展開が可能であり、飲料、タブレット、顆粒剤及び、各種食品にそのまま添加することができる。

「Aqua Q₁₀ L10」は、CoQ₁₀を10%含有する水溶化液で主に飲料などに配合が可能であり、水分散時の平均粒子径は約50nmとナノ粒子設計された可溶化液である。成人男子にCoQ₁₀ 60mgを単回経口投与後の血漿中濃度変化の推移を確認した結果、空腹時でも優れた吸収を示した。水分散時の粒度分布を図2に示し、ヒトでの吸収を確認した結果を図3に示す。

図2 「Aqua Q₁₀ L10」の水分散時粒度分布

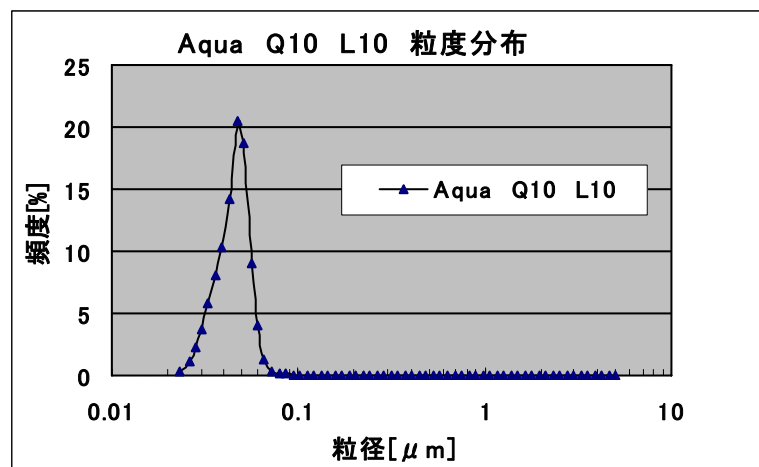
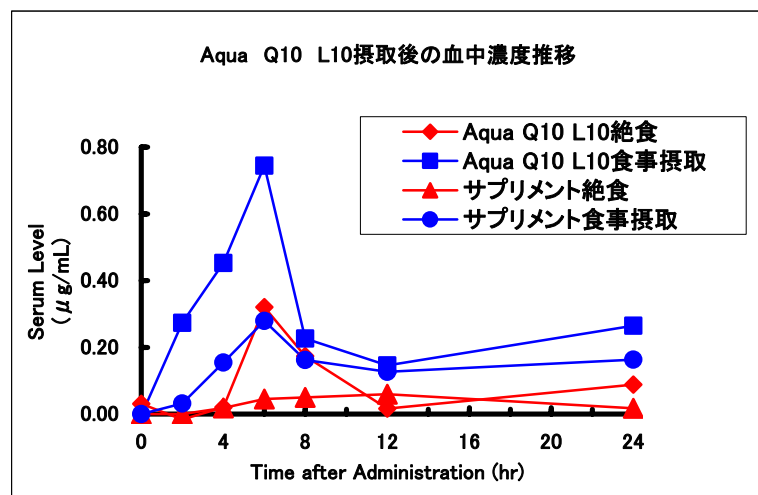


図3 CoQ₁₀ 60mg 単回経口投与後の血漿中濃度変化



「Aqua Q₁₀ P5」は、CoQ₁₀を5%含有する水溶化粉末で、様々なサプリメントにそのまま添加可能で、水分散時の平均粒子径は約0.8μmとナノ粒子設計された粉末である。製法に関して特許第3549197号として登録されており、米国でも特許が成立している。この粉末は、安定性、水への分散性及び、吸収が良いことが特徴である。この粉末の水分散時

の粒度分布を図 4 に示し、粉末の電子顕微鏡写真（写真 1）及び、ヒトでの吸収を確認した結果を図 5 に示す。成人男子にてCoQ₁₀ 60mg を単回経口投与後の血漿中濃度変化の推移を確認し、CoQ₁₀の吸収性を確認した結果、空腹時でも優れた吸収を示した。

図 4 「Aqua Q₁₀ P5」の水分散時粒度分布

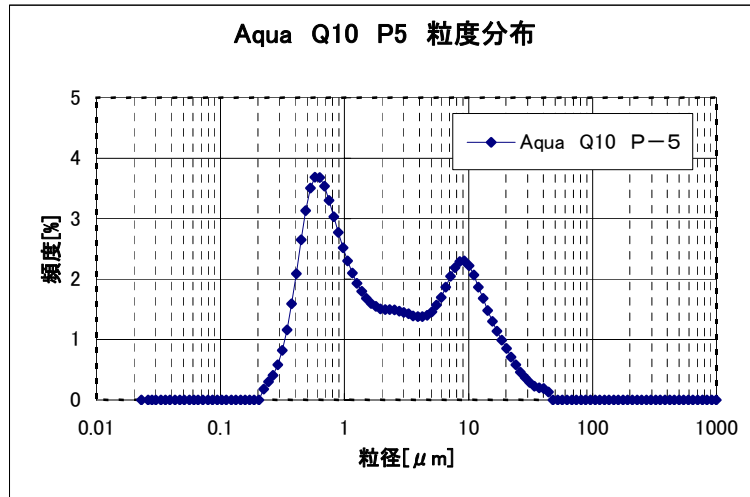


図 5 CoQ₁₀ 60mg 単回経口投与後の血漿中濃度変化

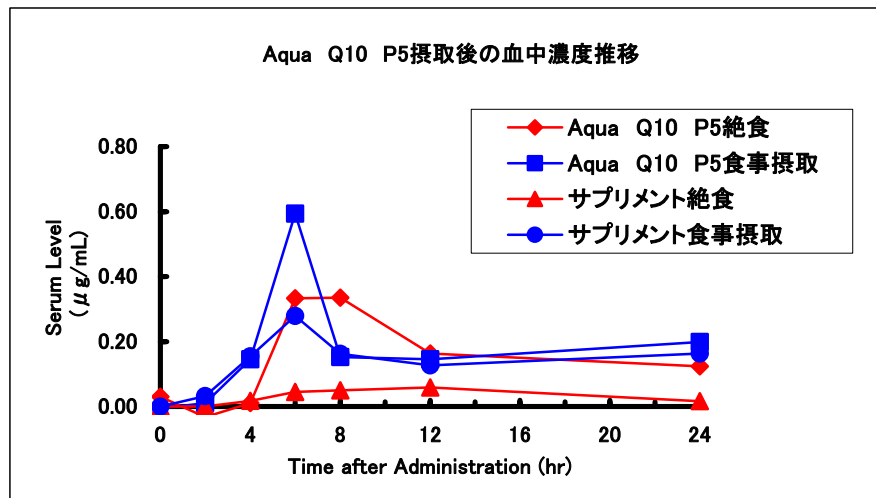
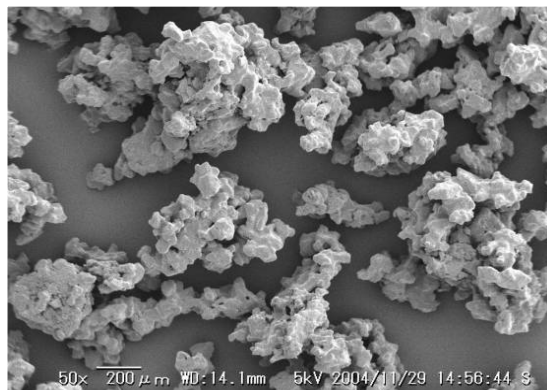


写真 1 「Aqua Q₁₀ P5」の電子顕微鏡写真



この水溶化粉末は、基剤としてアラビアガムを用いているが、これは天然の水溶性ガムであり、分子量 20 万～50 万で、ポリペプチドと多糖類部分のアラビノガラクトンが結合した構造をとっており、多糖類部分は複合多糖で塩類や塩基性のアミノ酸なども含まれている¹⁴⁾。このためCoQ₁₀の安定性を向上させるため有機酸を添加することにより安定性を高めることができた。

「Aqua Q₁₀ P40」は、CoQ₁₀を 40%含有する高濃度水溶化粉末で様々なサプリメントにそのまま添加可能であり、水分散時の平均粒子径は約 0.19 μ mとナノ粒子設計された粉末である。この水溶化粉末は、CoQ₁₀の物理化学的性質の改質による高付加価値化を目指した粉末で、ナノ粒子化（粒子設計）、表面改質（濡れ性改善）及び、非晶質化により吸収性を改善した。いわゆる消化管粘膜層浸入及び、消化管内分散性を高め、ミセル化促進を改善した水溶化粉末である。また、粉末X線回折測定結果から、結晶形が非晶質化されており吸収性の改善が示唆された。粉体特性は、打錠時のトラブルいわゆるスティッキング低減や、タブレット表面の原末由来斑点低減も可能となり、流動性の良い打錠粉末が得られ、ハードカプセルの充填性にも優れている。タブレット表面の写真写真 2 に示し、粉末X線回折測定結果を図 6 に示す。

写真 2 タブレット試作品写真

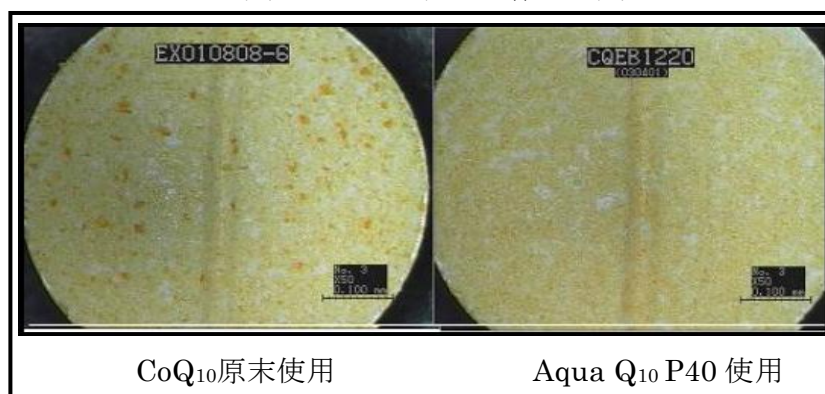
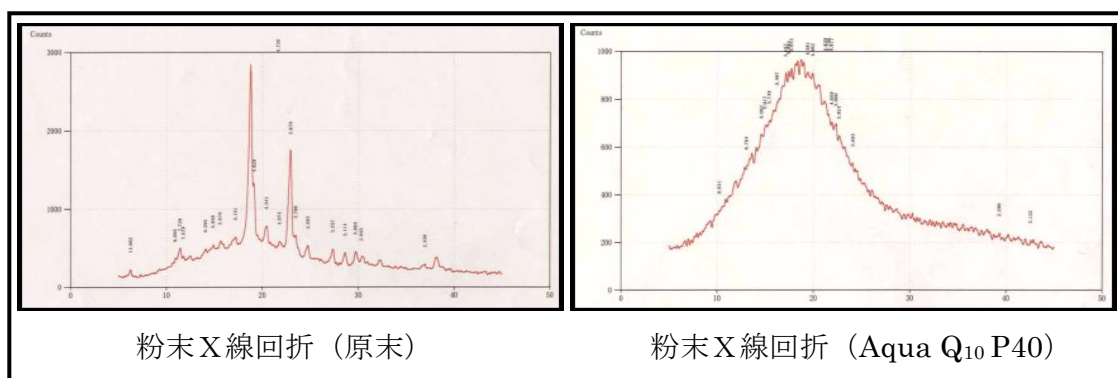


図 6 粉末 X 線回折測定結果



この高濃度水溶化粉末を用いて、例えばCoQ₁₀を高含有する小型タブレットの製品設計も可能となり、その他多くの一般食品への応用も可能である。また、優れた安定性と水へ

の分散性及び、良好な吸収性が特徴である。特にタブレットを製造する場合、加工しやすい粉体物性であり又、空腹時でも優れた吸収を示すことが示唆されている。この粉末の水分分散時粒度分布を図7、粉体物性値を表1に示し、粉末の電子顕微鏡写真を写真3に示す。成人男子にてCoQ₁₀ 60mgを単回経口投与後の血漿中濃度変化の推移を確認し、CoQ₁₀の吸収を確認した結果、空腹時でも優れた吸収を示した。「Aqua Q₁₀ P40」を用いた「水溶化CoQ₁₀ (タブレット)」と一般的な「脂溶性CoQ₁₀ (ソフトカプセル)」を用いてヒトでの吸収性を確認した結果を図8、9に示す。

図7 「Aqua Q₁₀ P40」の水分分散時粒度分布

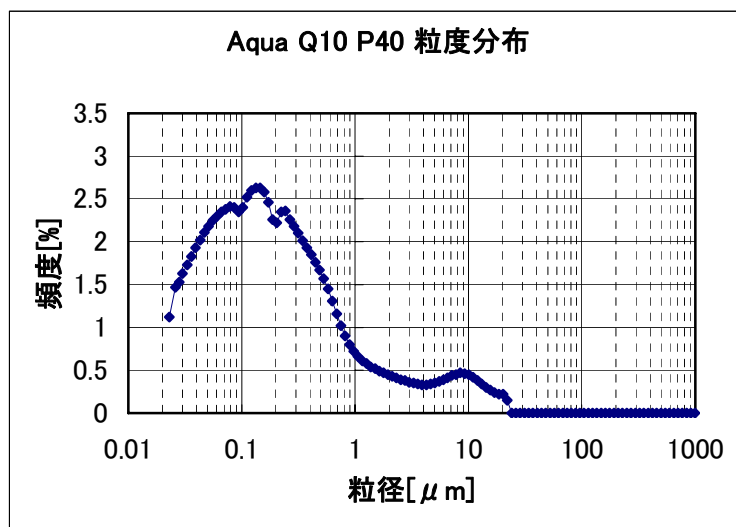


表1 「Aqua Q₁₀ P40」の粉体物性データ(実測値)

平均粒子径[μm]		見掛比重 (ゆるみ)	見掛比重 (固め)	圧縮度	安息角
水分散	粉末	[g/mL]	[g/mL]	[%]	[度]
0.19	59	0.32	0.50	36.3	50.1

写真3 「Aqua Q₁₀ P40」の電子顕微鏡写真

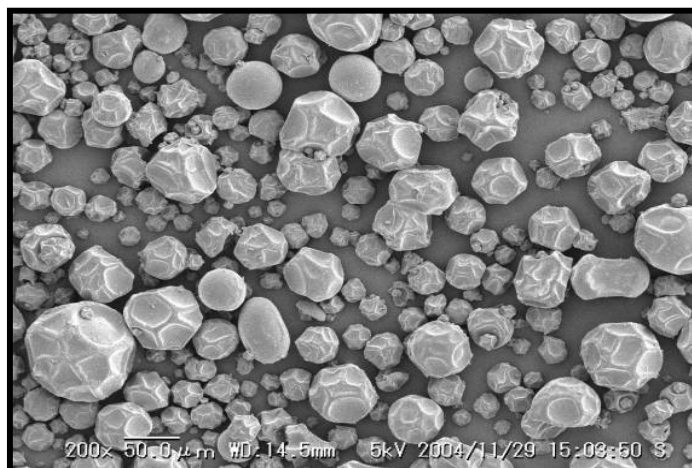


図8 CoQ₁₀ 60mg 単回経口投与後の血中濃度変化（血中濃度曲線（0-12hr））

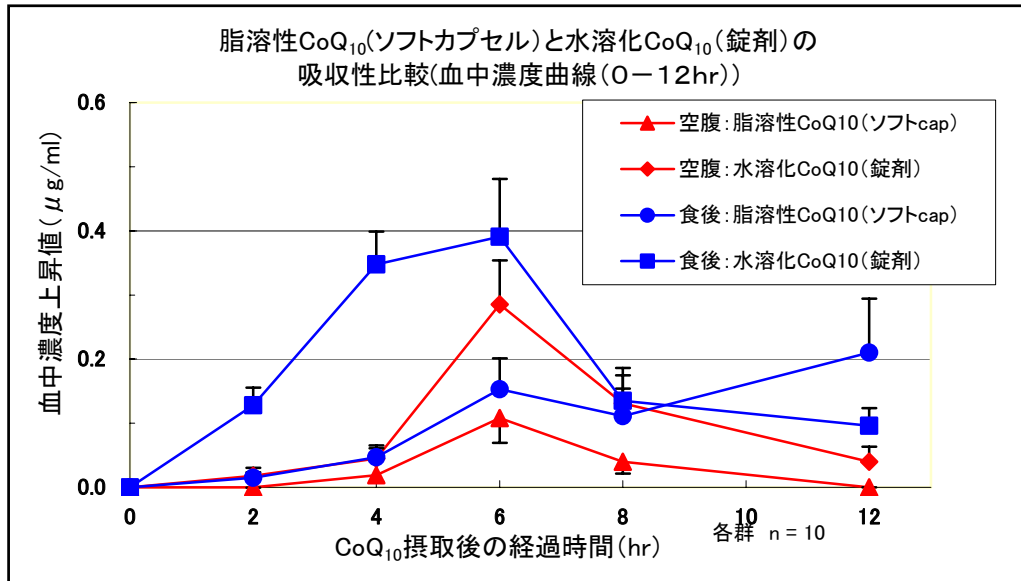
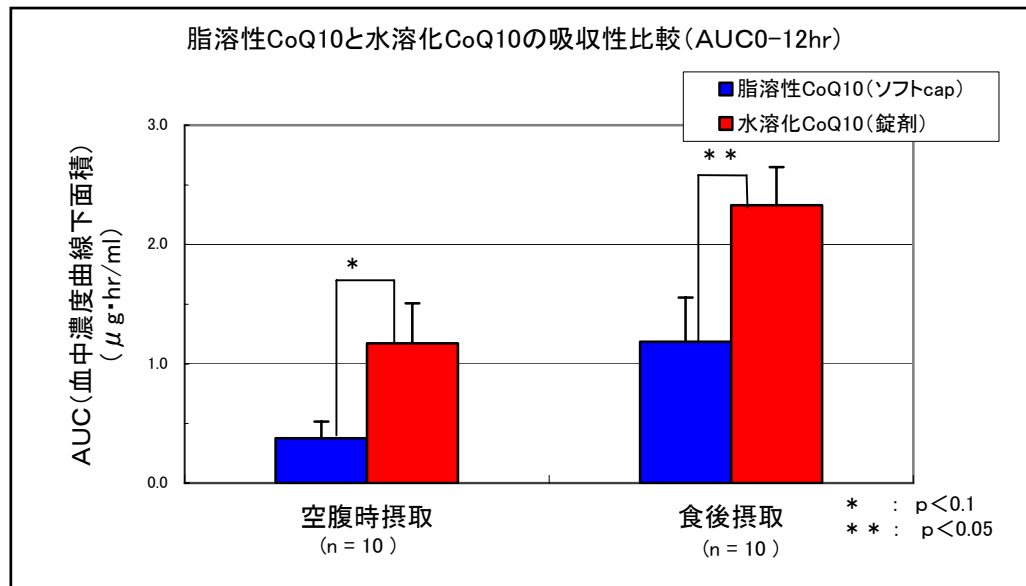


図9 CoQ₁₀ 60mg 単回経口投与後の血中濃度変化（AUC₀₋₁₂）



CoQ₁₀水溶化技術に関しては、素材の生産技術や商品化技術に関して多くの特許出願を行っている。例えば、特許第 3549197 号で水溶化粉末の製造方法、また、特許第 3618336 号でCoQ₁₀の安定化技術に関し特許査定となっている。この他、タブレット製造方法など、加工技術に関し特許出願を行っている。

まとめ

水溶化CoQ₁₀を、水に分散させた場合直ぐに微粒子状態まで分散し、容易に腸管で胆汁酸などにより乳化、ミセル化されリンパ管を経て吸収される。微粒子設計により難吸収性であるCoQ₁₀を空腹時でも確実に吸収させることが可能となった。生体内吸収性に関して

は「Aqua Q₁₀ L10」は、可溶化された乳化液の粒子径がナノオーダーであるため消化管粘膜に相溶しやすく、直ぐに胆汁酸などでミセル化し吸収されると考えられる。「Aqua Q₁₀ P5」及び、「Aqua Q₁₀ P40」は、水への溶解性・分散性が高い粉末を基剤として用いているため、水への分散・溶解性がよく、胆汁酸などで容易にミセル化され消化管粘膜層に深く進入し吸収しやすいと考えられる。高脂肪食と一緒に摂取しなくても吸収が良いため、食事の量が少ない方、低脂肪の食事をとられている方、カロリーコントロールをされている方、運動前に食事をコントロールされる方、仕事などで忙しい方及び、高齢者や高齢者で食事を制限されている方などに最適である。

「エネルギー産生の促進」「強力な抗酸化作用」の二大作用を十分発揮するため、水溶性 CoQ₁₀を利用した新しい機能性食品の開発が期待される。特にナノ粒子設計された水溶性 CoQ₁₀は、生体内への吸収が良いことから、いつ飲んでも吸収が確実に得られる新しい食品を提供することが可能である。バイオフィクターとしての基礎研究も盛んに行われており、今後の新しい展開が期待されている^{15, 16)}。

参考文献

- 1) 2002 年注目の素材CoQ₁₀, 食品と開発, Vol. 37, NO. 3, 34-35 (2002)
- 2) 山本順寛, コエンザイムQ₁₀への期待, *New Food Industry*, Vol. 44, No. 3, 1-6 (2002)
- 3) 府川秀明, 辻政弘, コエンザイムQ₁₀, 日本農芸化学会誌, 76, 58-59 (2002)
- 4) 府川秀明, 越智宏倫, 天然活性物質をベースに健康長寿へ貢献, *Food Style21*, Vol, 5, No. 12, 1-9 (2001)
- 5) 岡本正志, Aikkarach Kettawan, コエンザイムQ₁₀の医学的・健康科学的効果, *FRAGRANCE JOURNAL*, No, 8, 28-34 (2005)
- 6) 峯村 剛, 伊東奈津江, 安原さと子, 辻 政弘, コエンザイムQ₁₀含有製品と品質, *New Food Industry*, Vol. 47, No. 7, 1-12 (2005)
- 7) 伊藤正次, 中鎖トリグリセライド (MCT) の現状, 油脂, Vol. 40. No. 4, 59-61 (1987)
- 8) 村田敏郎, 有田隆一, 生物薬剤学, 南江堂, 35-42 (1975)
- 9) 藤田孟, 松浦恒雄, 高松富雄, 堤淳三, 木下健策, 片山幸一, 宮尾興平, 浜村吉三郎, 貴島静正, 白土道雄, 馬場茂雄, Ubiquione-10 の代謝に関する研究 (第1報), 応用薬理, 6, 695-706 (1972)
- 10) Katayama K., Fujita T., Studies on lymphatic absorption of 1',2'-3 H-coenzyme Q₁₀ in rats, *Chem. Pharm. Bull.*, 20. 2585-2592 (1972)
- 11) 金森伸広, 片岡和三郎, 西井諭司, 山路昭, 紀氏汎恵, 平岡栄一, 岡本正志, 紀氏健雄, ユビデカレノン製剤の投与剤形の違いによる人血漿ユビキノロン値に及ぼす影響, 薬剤学, Vol. 45, No. 2, 119-126 (1985)
- 12) 佐原雅基, 谷村 弘, 馬庭芳朗ほか, 外科と代謝・栄養, Vol.28, 259-265, (1994)
- 13) 伊藤弘一, 学位論文 微粒子形成による難水溶性医薬品の溶解性改善に関する研究,

千葉大学薬学部 (2003)

- 1 4) Goodrum, L. J. et al : *Phytochemistry*, 54, 99-106 (2000)
- 1 5) 紀氏健雄, 中村哲也, 山本順寛, 岡本正志, *Vitamin(Japan)*, Vol. 75, No. 5. 6, 263-290 (2001)
- 1 6) 峯村 剛, 久保田浩敬, 辻 政弘, コエンザイムQ₁₀の水溶化と今後の展望, *New Food Industry*, Vol. 46, No. 2, 1-9 (2004)