

学術交流・研究推進プロジェクト 成果報告書

研究代表者 所属 製剤設計学研究室
職・氏名 教授・戸塚 裕一

研究テーマ:

ミューチュアル・コアモルファス型合剤創製技術の確立

研究期間:

2022 年 4 月 1 日 ~ 2024 年 3 月 31 日

研究担当者:

<本学>

研究代表者 戸塚 裕一(大阪医科薬科大学・薬学部・教授)

研究分担者 内山 博雅(大阪医科薬科大学・薬学部・講師)

研究分担者 箕浦 克彦(大阪医科薬科大学・薬学部・准教授)

<共同研究機関>

研究分担者 小口 敏夫(山梨大学・大学院総合研究部・教授)

研究分担者 東 顕二郎(千葉大学・薬学部・准教授)

研究目的:

現在、開発段階において約 90%の医薬品候補化合物が難水溶性を示すことが知られている。薬物の非晶質化、包接化合物の形成やミセル中への可溶化などの製剤化技術が、難溶性薬物の溶解性改善を目的として検討されている。中でも結晶薬物の非晶質化は、経口吸収性の改善に有効な手段である。しかしながら、非晶質状態の薬物は、保存期間や製造過程において結晶へ転移するリスクがある。近年、複数の化合物を同時に非晶質化するコアモルファス技術が盛んに研究されている。コアモルファス技術において、化合物間の水素結合やイオン性相互作用などの分子間相互作用が薬物の非晶質状態を安定化することが報告されている。コアモルファスはコフォーマーの種類に応じて、コフォーマーにアミノ酸や有機酸などを用いる薬物-添加剤コアモルファスと、コフォーマーに薬物を用いる薬物-薬物コアモルファスの 2 種類に大別される。中でも薬物-薬物コアモルファス技術は薬理学的に関連した複数の薬物を同時に非晶質化出来ることから、複数の薬物の溶解性を同時に改善することが期待でき、合剤への応用が注目されている。しかし、薬物-薬物コアモルファス粒子中の薬物の溶解性や膜透過性、経口吸収性などは十分に明らかにされていない。そこで、本研究では、薬物-薬物間のコアモルファス形成を試み、難溶性薬物の溶解性および経口吸収性改善が可能かを検討した。

研究内容および研究成果:

[研究内容] 本研究では、薬物-薬物間のコアモルファス形成を試み、コアモルファス形成が示唆された 2 種類の製剤について、薬物の溶解性、膜透過性および経口吸収性改善が可能かを検討した。非ステロイド性

抗炎症薬のインドメタシン (IMC) とスリンダク (SLD) 間のコアモルファス形成、および高血圧治療薬のテルミサルタン (TMS) とアムロジピン (AML) 間のコアモルファス形成を検討した。それぞれ異なる比率で混合した物理混合物をボールミルにより乾式粉碎した。調製した粒子の結晶性を粉末 X 線回折 (PXRD) 測定や示差走査熱量 (DSC) 測定により評価し、分子間相互作用様式をフーリエ変換赤外分光 (FTIR) 測定や固体核磁気共鳴 (NMR) 測定により評価した。溶出試験や並行人工膜透過性試験により粒子からの薬物の溶解性や膜透過性を評価し、さらにラットを用いた動物実験により経口吸収性について評価した。

[研究成果] IMC-SLD の粒子について PXRD 測定を実施したところ、IMC/SLD 粒子中の IMC および SLD が非晶質状態であることが示された。また、DSC 測定の結果から、IMC/SLD 粒子は単一のガラス転移温度 (T_g) を示し、2 つの薬物は単一の非晶質相を形成していることが明らかとなった。FTIR 測定において、IMC-SLD 粒子中の、IMC のカルボニル基と SLD のカルボキシル基に由来するピークは、それぞれ低波数側にシフトし、IMC と SLD 間に水素結合が形成されたことが示唆された。以上から、IMC-SLD 粒子中において、IMC と SLD はモル比 1:1 で水素結合を介したコアモルファス状態を形成していることが示唆された。IMC および SLD の溶解性を評価すると、IMC-SLD コアモルファス粒子中の IMC および SLD は薬物原末に比べて高い溶解性を示し、IMC および SLD の溶解性が改善可能であった。IMC と SLD の膜透過性を評価すると、IMC と SLD 間のコアモルファス形成は、IMC や SLD のみかけの膜透過係数には影響せず、溶解度の増大分がそのまま膜透過量の増大につながるということが明らかとなった。

続いて、TMS-AML 粒子の PXRD 測定の結果から、ボールミル粉碎を行った TMS/AML 粒子は、検討したいずれの比率においても非晶質状態であることが確認された。DSC 測定においては、いずれの試料も単一の T_g を示した。Gordon-Taylor 式を用いて算出した理論値と比較すると、TMS/AML (1:1) 粒子の T_g は、理論値と比較して 20°C 以上高い値を示し、TMS と AML の間にイオン間相互作用が形成されていることが示唆された。TMS と AML 間の分子間相互作用を評価するため、 ^{13}C NMR 測定を行ったところ、非晶質 AML のアミノ基の α 位およびアミノ基の β 位にあるメチレン基のピークは、大きく高磁場側にシフトしており、AML のアミノ基は、TMS/AML (1:1) 粒子中でプロトン化されたと推察された。また、TMS と AML を共に粉碎することで、TMS のカルボキシル基の炭素に由来するピークが大きく低磁場側にシフトしており、TMS のカルボキシル基を介してイオン間相互作用が形成していると推察された。以上の結果より、AML のアミノ基と TMS のカルボキシル基の間におけるイオン間相互作用を介してコアモルファス塩を形成していると考えられた。生理的条件を模擬した溶解-膜透過試験では TMS と AML のコアモルファス塩は、AML の膜透過量をほとんど変化させることなく、TMS の溶解性と膜透過性を改善した。経口吸収性を評価したところ、AML の経口吸収性にほとんど影響を与えず、TMS-AML 粒子は TMS 原末の約 4.1 倍の AUC を示した。

以上の結果から、IMC-SLD および TMS-AML の薬物-薬物コアモルファス形成が可能であり、それぞれ異なる分子間相互作用様式によりコアモルファス状態を形成していることが示唆された。また、コアモルファス状態を形成する際の分子間相互作用様式は薬物の溶解性や膜透過性にも影響する可能性が示唆された (Figure 1)。水素結合を介したコアモルファス粒子中の IMC および SLD は溶解後、速やかにフリー体へと解離するため、薬物の膜透過性は変化せず、溶解性の改善が膜透過量の改善に直結することが明らかとなった。一方で、イオン間相互作用を介した TMS と AML のコアモルファス塩は水中においても薬物間の複合体が維持されることで、薬物の膜透過性を改善し、TMS の経口吸収性が改善可能であったと考えられる。コアモルファス技術を用いて難溶性薬物の経口製剤を設計する際は、薬物の溶解性や膜透過性に応じ

た相互作用様式を選択する必要があると考えられた。

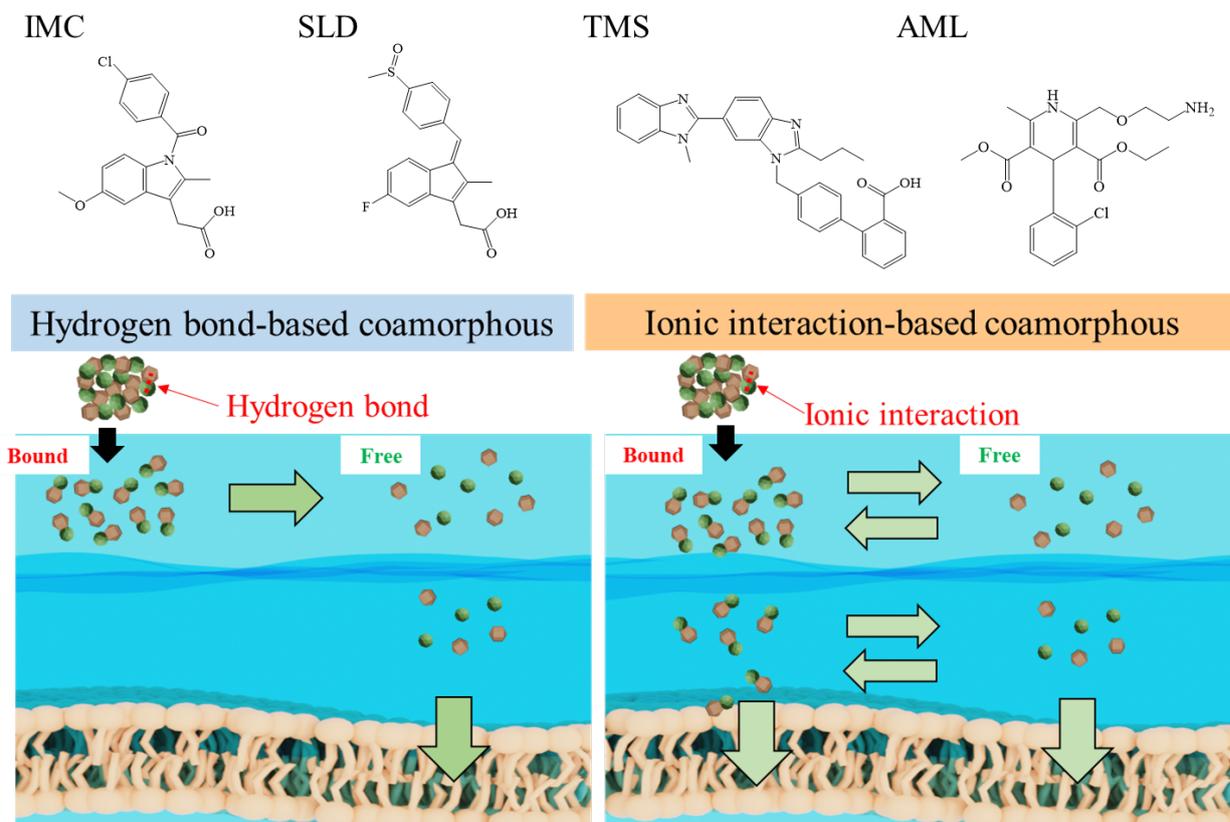


Figure 1 Scheme of permeation of drug dissolved from coamorphous particles.

成果発表:

<原著論文>

- Hatanaka Y., Uchiyama H., Kadota K., Tozuka Y.: Effect of solubility improvement via an amorphous composite of indomethacin and sulindac on membrane permeability. *Chem. Pharm. Bull.*, **71**, 257-261 (2023)
- Hatanaka Y., Uchiyama H., Kaneko S., Ueda K., Higashi K., Moribe K., Furukawa S., Takase M., Yamanaka S., Kadota K., Tozuka Y.: Designing a novel coamorphous salt formulation of telmisartan with amlodipine to enhance permeability and oral Absorption, *Mol. Pharm.*, **20**, 4071-4085 (2023)

<学会発表>

- イオン間相互作用を介した非晶質複合体の薬物溶解度と膜透過性の関係性評価, 畑中友太, 内山博雅, 門田和紀, 戸塚裕一, 第 47 回製剤・創剤セミナー, 2022 年 9 月 8 日
- Telmisartan-Amlodipine コアモルファス形成による難溶性薬物の吸収性改善. 畑中 友太, 内山博雅, 門田和紀, 戸塚裕一, 日本薬学会第 143 年会, 2023 年 3 月 27 日