

異なる分子間相互作用様式を持つ薬物-薬物コアモルファスの設計と  
膜透過性評価に関する研究Study on Design of Drug-Drug Coamorphous with Different Types  
of Intermolecular Interaction and Evaluation of Membrane Permeability of Drugs畑中 友太\*  
Yuta Hatanaka

## 1. はじめに

新薬候補化合物の多くが難水溶性を示す中、医薬品原薬の溶解性や経口吸収性を改善するために塩や共結晶化、アモルファス化といった技術が検討されている。近年、原薬のアモルファス状態を安定化する新たな技術としてコアモルファスと呼ばれる技術が注目されている。コアモルファスは薬物とコフォーマーから形成される単一相の非晶質状態であり、薬物とコフォーマー間の分子間相互作用によって、非晶質状態を安定させていると考えられている。分子間相互作用様式として、水素結合、イオン間相互作用および疎水性相互作用などが報告されている。

コアモルファスは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は薬理学的に関連した2種類の薬物を同時に非晶質化できる。したがって、2種類の薬物の溶解性を同時に改善することが期待され、患者の服薬コンプライアンス向上につながる合剤への応用が注目されている。これまでにコアモルファス中の薬物の非晶質状態の安定化に分子間相互作用が重要な役割を果たすと報告されているものの、水溶液に分散した際に形成される過飽和状態や溶解後の膜透過、吸収過程に関して、詳細な検討はされていない。

本論文では、薬物-薬物間の分子間相互作用様式に着目し、薬物-薬物コアモルファス粒子の設計による難溶性薬物の溶解性および吸収性改善を試み、コアモルファス状態から溶解した薬物の溶解および膜透過機構に関する研究を行った。

## 2. 主な研究成果

## 2.1 水素結合を介した indomethacin-sulindac coamorphous の設計と評価 [1, 2]

コアモルファス形成を証明するためには、赤外分光測定や固体 NMR 測定、示差走査熱量測定などさまざまな評価を行い、分子間相互作用様式や化学量論比を推定するしかないのが現状である。本論文では、indomethacin (IMC) と sulindac (SLD) について乾式ボールミルを用いてモル比を変更した粒子を調製し、種々の物性評価を行った。結果として、IMC と SLD は 1 対 1 の比率において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を明らかにした。溶出試験を行ったところ、IMC と SLD 両化合物の溶解性改善が可能であった。溶解した IMC と SLD の膜透過性を評価すると、IMC と SLD のみかけの膜透過係数は変化せず、コアモルファス化により溶解度を上昇した分だけ膜透過量を増大可能であることが明らかとなった。

## 2.2 イオン間相互作用を介した telmisartan-amlodipine coamorphous salt の設計と評価 [3]

水素結合に比べてより強い分子間相互作用様式であるイオン間相互作用を介したコアモルファスは保存時における高い安定性を示すことが報告されている。ベンゼンスルホン酸との結晶性の塩として上市されている amlodipine (AML) を用いて、酸性官能基を有し、消化管液への溶解度および経口吸収性が低い telmisartan (TMS) との薬物-薬物コアモルファス塩の形成を試み、両薬物の溶解性や膜透過性、経口吸収性を評価した。

先ほどと同様、TMS と AML について乾式ボールミルを用いてモル比を変更した粒子を調製し、種々の物性評価を行った。TMS のカルボニル基と AML のアミノ基の間のイオン間相互作用を介して 1 対 1 の比率でコアモルファス塩を形成していることを明らかにできた。 $\mu$ FLUX™ を用いて溶解性および膜透過性を評価したところ、AML の溶解性を低下させることなく、TMS のみかけの溶解度を最大で 50 倍まで改善できることを明らかにした。また、TMS および AML のみかけの膜透過性

2024年6月30日受付  
静岡県立大学薬学部創剤科学分野  
(〒422-8526 静岡市駿河区谷田 52-1)  
Department of Pharmaceutical Engineering and Drug Delivery  
Sciences, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka  
52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan)

\* 連絡先 yhatanaka@u-shizuoka-ken.ac.jp

を改善できる可能性についても明らかにした。さらに、TMS/AML (1:1) 粒子、TMS 原末、AML 原末をそれぞれラットに経口投与し、吸収性を評価したところ、AML の経口吸収性にはほとんど影響を与えず、TMS/AML (1:1) 粒子は TMS 原末の約 4 倍の血漿中濃度-時間曲線下面積を示した。水素結合を介した薬物間のコアモルファス形成は、薬物の溶解性改善の程度に応じて膜透過量を増大させた。一方で、イオン間相互作用を介した薬物間のコアモルファス塩形成は、小腸膜表面近傍でのフリーな分子形の薬物を増大させることで膜透過性の改善に寄与し、結果として難溶性薬物の経口吸収性を改善したと考えられる。

### 3. 今後の展望

本研究では、コアモルファス形成の際に利用される分子間相互作用様式の違いにより薬物の膜透過機構が異なることを明らかにした。今後は、コアモルファス粒子の製剤化プロセスの確立や、コアモルファス構造などを詳細に明らかにすることで実用性のある経口吸収性改善技術として適用されることが期待できる。

### 4. 謝辞

本研究の遂行にあたり、終始丁寧なご指導ならびにご鞭撻を賜りました大阪医科薬科大学 薬学部 戸塚裕一 教授に心より感謝申し上げます。

### 文献リスト

- [1] Y. Hatanaka, H. Uchiyama, K. Kadota, Y. Tozuka, Improved solubility and permeability of both nifedipine and ketoconazole based on coamorphous formation with simultaneous dissolution behavior, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 65 (2021) 102715.
- [2] Y. Hatanaka, H. Uchiyama, S. Furukawa, M. Takase, S. Yamanaka, K. Kadota, Y. Tozuka, Effect of solubility improvement via formation of an amorphous composite of indomethacin and sulindac on membrane permeability, *Chem. Pharm. Bull.* 71 (2023) 257–261.
- [3] Y. Hatanaka, H. Uchiyama, S. Kaneko, K. Ueda, K. Higashi, K. Moribe, S. Furukawa, M. Takase, S. Yamanaka, K. Kadota, Y. Tozuka, Designing a novel coamorphous salt formulation of telmisartan with amlodipine to enhance permeability and oral absorption, *Mol. Pharm.* 20 (2023) 4071–4085.

(学位取得は 2024 年 3 月、大阪医科薬科大学)

#### 〈著者紹介〉



2024 年 3 月大阪医科薬科大学大学院 薬学研究科 博士課程修了、博士(薬学)。2024 年 4 月静岡県立大学 薬学部 創剤科学分野 助教に着任。  
専門：製剤学、粒子設計