



μFluxを用いた非晶質複合体からの2種の薬物の溶解性および膜透過性評価

大阪医科薬科大学 薬学部 製剤設計学研究室 講師 博士(薬学) 内山 博雅先生 畑中 友太様

目的

薬物原薬とカウンター化合物の間でのイオン間相互作用により形成される塩は、薬物の溶解性を改善する手法として創薬において使用されている。一般に薬物の対となるカウンター化合物には、金属塩や塩酸塩など水溶性の高いものが使用され、薬物とカウンター化合物の間で結晶が形成される。近年、非晶質複合体に関する報告が増大している。非晶質複合体とは、異なる化合物間での分子間相互作用により形成される非晶質形態であり、非晶質化により薬物の溶解性改善が可能になる。報告されているものの多くは、薬物に対してアミノ酸や有機酸など水溶性の高い化合物を組み合わせたものになるが、本研究では難溶性化合物間でのイオン間相互作用を利用した非晶質複合体の形成を試みた。難溶性化合物間での非晶質複合体形成が、2種の薬物の溶解性および膜透過性に及ぼす影響を、Pion社(米国)のμFlux (Rainbow R6, AuPRO 7.0)により評価した。

実験

酸性薬物としてテルミサルタン (Telmisartan: TLM)を、塩基性薬物にはアムロジピン (Amlodipine: AML)を用いた。非晶質複合体の調製は、TLMとAMLをモル比で1対1となるように混合した粉末を振動ボールミルにより乾式粉碎することで調製した。以後、物理混合物により調製したサンプルをPM (Physical mixture: PM)、乾式粉碎により調製したサンプルをGM (Ground mixture: GM)と表記する。μFluxの実験条件は、ドナー側にpH6.5のFasted state simulated intestinal fluid (FaSSIF)に分散したサンプルを添加し、200 rpmでの攪拌条件下、ドナー側の薬物濃度およびpH7.4のアクセプター溶液 (Acceptor sink buffer)中に透過した薬物量を測定した。薬物の投与量などの詳細なμFluxの試験条件は、図1に示す。

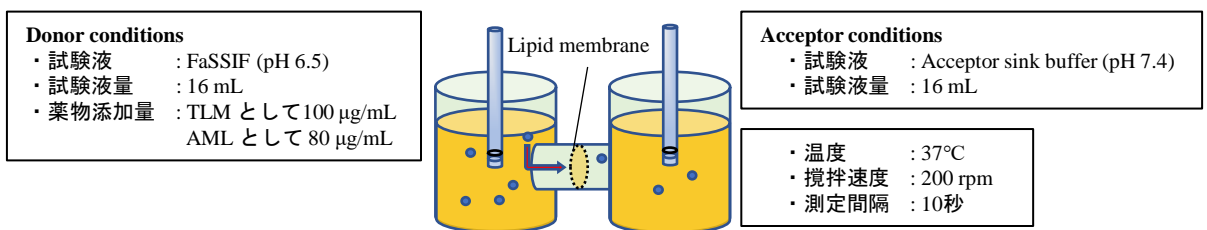


図1 μFluxの試験条件



結果

乾式粉碎により調製したサンプルは、粉末X線回折測定により非晶質状態を示した。また示差走査熱量測定によりガラス転移点を測定したところ、乾式粉碎により調製したサンプルは、Gordon-Taylor式から算出されるガラス転移点より20°C以上高い値を示し、TLMとAML間でのイオン間相互作用を介した非晶質複合体形成が示唆された。

図2には、非晶質複合体からのTLMおよびAMLの溶解性および膜透過性をμFluxにより評価した結果を示す。また表1および表2には、図2の結果から算出されるTLMおよびAMLの膜透過速度 (Flux (μg/min/cm²))の結果を示す。TLMでは、非晶質複合体を形成することで、ドナー側でのTLMの溶解性およびアクセプター

側への透過量が顕著に増大し、膜透過速度は薬物原末と比較して50倍以上の値を示した。一方でAMLは、非晶質複合体を形成することでAML原末と比較して溶解性および膜透過量ともに若干の低下を示した。ドナー側での溶解挙動の結果から、固体状態で形成された非晶質複合体は、そのイオン間相互作用を維持した状態で溶液中でも存在していると推察できる。結果として水溶性の低いTLMは、AMLとの非晶質複合体形成により溶解性改善が可能になるが、水溶性の高いAMLは非晶質複合体からの解離が律速となり溶解性が低下したと考えられた。一方で、非晶質複合体からの両薬物の膜透過は速やかに行われ、非晶質複合体から解離したフリーのTLMおよびAMLが膜透過している挙動が確認できた。

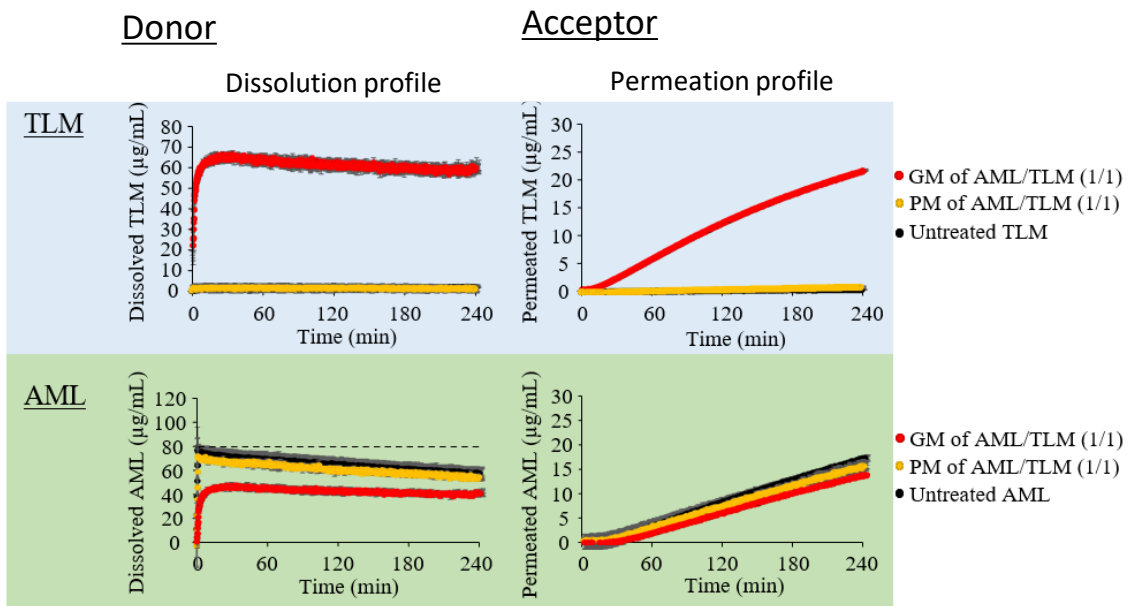


図2 薬物原末、物理混合物 (PM)および非晶質複合体 (GM)からのTLMおよびAMLの溶解性および膜透過性の評価





結論

μ Fluxにより、イオン間相互作用が溶液中で維持される非晶質複合体からの2種の薬物の溶解挙動および膜透過挙動を明らかにすることができた。塩や共結晶の形成におけるカウンター化合物には、金属塩などと比べると疎水性の高い化合物が使用されることがある。塩や共結晶からの薬物の溶解挙動および解離後の膜透過挙動を明らかにする上で、 μ Fluxは効果的なツールであると考えられる。

表1 TLM原末、物理混合物 (PM)および非晶質複合体 (GM)からのTLMの膜透過速度 (Flux)

	Flux ($\mu\text{g}/\text{min}/\text{cm}^2$)
Untreated TLM	0.018 ± 0.002
PM of AML/TLM (1/1)	0.039 ± 0.018
GM of AML/TLM (1/1)	1.051 ± 0.010

表2 AML原末、物理混合物 (PM)および非晶質複合体 (GM)からのAMLの膜透過速度 (Flux)

	Flux ($\mu\text{g}/\text{min}/\text{cm}^2$)
Untreated AML	0.792 ± 0.085
PM of AML/TLM (1/1)	0.786 ± 0.053
GM of AML/TLM (1/1)	0.629 ± 0.048

原薬スケール吸収性評価装置 μ Flux

