

添加剤マンニトールとガベキサートメシル酸塩が形成する複合体の物理化学的性質
○福良 奈緒美¹, 阿部 浩之¹, 大塚 誠¹(¹武蔵野大薬)

【目的】注射用凍結乾燥製剤において、マンニトールは可溶化剤として汎用されているが、その添加剤と薬剤の相互作用は、必ずしも解明されていない。マンニトール含有製剤は、安定性が劣るとの報告がある一方、マンニトールを添加することにより、安定性が改善されたとする医薬品も存在する。本研究では、ガベキサートメシル酸塩を用い、マンニトール含有の有無における各製剤間の物理化学的性質の違いについて検討することで、可溶性分子化合物の探索を行った。【方法】マンニトール添加より安定性低下が報告されているガベキサートメシル酸塩（非含有：エフオーワイ（小野），含有：プロビトール（日医工）），添加により安定化が報告されているバンコマイシン塩酸塩（非含有：塩野義，含有：小林）を試料とした。各試料をX線回折法（XRD）及び熱重量示差熱分析（TG-DTA）を行った。また、ガベキサートメシル酸塩原末にマンニトールを添加し、凍結乾燥後に同様の測定を行った。【結果と考察】測定データより、マンニトール含有ガベキサート製剤とマンニトール非含有ガベキサート製剤で結晶形が異なることが推察された。また、マンニトール非含有ガベキサート製剤にマンニトールを加えて凍結乾燥した試料は、マンニトール含有製剤と同様の結果が得られ、ガベキサートにマンニトールを添加し凍結乾燥することにより、新たな結晶が形成されることが分かった。結晶形が変化することにより、結晶を形成する薬物では、新たに形成された結晶が熱力学的に不安定な場合、製剤そのものの安定性が低下することが推察された。一方、バンコマイシン製剤においては、両者とも結晶は XRD で確認できなかった。以上より、マンニトール含有凍結乾燥製剤の安定性及び可溶性には、主薬とマンニトールが新たな結晶形成が関与しているものと推察された。