

29Q-pm28S

¹H-NMR による難水溶性薬物結晶化抑制メカニズムの解明

○植田 圭祐¹, 東 顕二郎¹, 森部 久仁一¹, 山本 恵司¹(¹千葉大院薬)

【目的】我々はこれまでに難水溶性薬物と Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMC-AS)の固体分散体を用いることで、長時間安定な過飽和溶液が形成されること報告してきた。一方で、過飽和溶液中で薬物結晶化抑制に寄与する薬物/ポリマー間の相互作用の影響については不明である。本研究では、難水溶性薬物である Carbamazepine (CBZ)をモデルとして用い、過飽和溶液中での HPMC-AS による CBZ 結晶化抑制に寄与する分子間相互作用を ¹H-NMR 測定により評価した。

【実験】CBZ を事前に高濃度に溶解した DMSO 溶液をグレードの異なる HPMC-AS(LF 及び HF)溶液にそれぞれ添加し、一定時間ごとの CBZ 濃度を定量することで結晶化抑制作用を観察した。また CBZ/HPMC-AS 各溶液の NOESY 測定を行い、CBZ/HPMC-AS 間の相互作用を評価した。

【結果・考察】結晶化抑制検討の結果、HPMC-AS の入った溶液中では CBZ の結晶化速度が減少し、HPMC-AS による結晶化抑制作用が確認された。置換基比率の異なる HPMC-AS の結晶化抑制作用を比較したところ、LF グレードと比較して HF グレードにおいてより強い結晶化抑制作用が観察された。NOESY 測定の結果、CBZ 及び HPMC-AS の HF グレードの溶液では薬物/ポリマー間にクロスピークが観察され、相互作用の存在が確認された。一方で LF 溶液中では薬物/ポリマー間でクロスピークが観察されなかった。以上の結果から、溶液中において HPMC-AS の HF グレードは LF グレードと比較してより強く CBZ と相互作用していることが明らかとなった。NMR によって観察された相互作用の強さと結晶化抑制作用には良い相関が認められ、NMR による相互作用解析によりポリマーによる結晶化抑制作用を予測できることが示された。