

## 難溶性薬物封入脂質ナノ粒子製剤の調製と物理化学的特性に関する研究 ○舟越 由香<sup>1</sup>, 岩尾 康範<sup>1</sup>, 野口 修治<sup>1</sup>, 板井 茂<sup>1</sup>(<sup>1</sup>静岡県大院薬)

【目的】近年、難溶性薬物の溶解性改善を目的とした粒子径 100 nm 以下のナノ粒子製剤が、製剤学分野において注目を集めている。本研究では、ロール混合粉碎法と超高压乳化分散法を用い、種々の難溶性化合物を 2 種類のリン脂質に封入した脂質ナノ粒子を調製し、物理化学的性質よりその有用性を評価した。【方法】薬物 40 mg および脂質 (HSPC:DPPG=5:1, mol/mol) 1000 mg を物理混合、ロール混合粉碎し、Speed Stabilizer を用いて蒸留水 200 mL 中に粗分散させた。粗分散液を超高压乳化分散機 Microfluidizer<sup>®</sup> M-110E/H に適用し、脂質ナノ粒子懸濁液を調製した。モデル薬物として nifedipine (NI) を封入した粒子を調製後、孔径 200 nm のフィルターを通過した試料を回収し、平均粒子径、ゼータ電位、薬物回収率、薬物内封率、溶解度の測定および粒子形状の観察を行った。また、難溶性を示す cinnarizine, griseofulvin, ibuprofen, indomethacin, nalidixic acid, naproxen, phenytoin, reserpine を封入した粒子を調製し、物理化学的性質を比較した。【結果・考察】NI 封入粒子においては、超高压乳化分散処理を 100 回適用することで澄明な脂質ナノ粒子が得られ、動的光散乱法より平均粒子径 48.0 nm、ゼータ電位 -57.2 mV を示した。透過型電子顕微鏡写真から、懸濁液中に粒子径約 50 nm を示す球形粒子の存在が確認できた。NI 回収率 73%のうち、約 99%の薬物が粒子へ内封されており、原末と比較して溶解度の増加が認められた。他の薬物においても平均粒子径約 40-120 nm の脂質ナノ粒子が調製でき、その粒子径は冷暗所で保存時、2ヶ月間維持された。また、調製した脂質ナノ粒子に凍結乾燥操作を行うことで、さらに長期間の保存安定性を付与できる可能性が示唆された。今回用いたすべての薬物において原末の溶解度に依存せずに同程度まで溶解性が改善でき、本法の有用性が示唆された。