

28K-am03S

シロスタゾール結晶多形間におけるナノ化製剤の安定性の比較

○吉岡 千晶¹, 長井 紀章¹, 伊藤 吉将¹, 岡本 紀夫², 下村 嘉一² (¹近畿大薬, ²近畿大医)

【目的】同化学式で結晶構造の異なる物質を結晶多形といい、結晶多形間で溶解性、バイオアベイラビリティ、安定性などが異なることが知られている。これらのことから、製剤開発において結晶多形の選別は非常に重要である。今回、シロスタゾール (CLZ) の結晶多形に注目し、再結晶化法を用いた結晶選別を行うとともに、新規口腔内崩壊錠 (CLZ_{nano} OD 錠) 調製における本再結晶標品の有用性を評価した。

【方法】3種の結晶多形の混合物からなる CLZ 原末 (CLZ) を 50% ethanol に分散・溶解することにより CLZ 再結晶 (CLZ/R) を作製した。薬物ナノ粒子化は break down 法により行い、OD 錠の調製は型流し法を用いた。結晶構造、薬物粒度分布及び粒子の形状は粉末 X 線回析、DSC、レーザー散乱光粒子径測定及び走査型プローブ顕微鏡 (SPM) により行った。

【結果と考察】CLZ 原末と CLZ/R 再結晶標品を粉末 X 線回析及び DSC にて解析したところ、両者で結晶多形間の比率に違いが認められた。両標品から調製されたナノ粒子の粒度分布には有意な差は見られなかったが (平均粒子径 CLZ ナノ粒子; 73 nm、CLZ/R ナノ粒子; 63 nm)、SPM による粒子画像は、CLZ ナノ粒子では破砕状又はフットボール状の粒子が混在していたのに対し、CLZ/R ナノ粒子では球形の粒子のみが観察された。また、これら CLZ、CLZ/R ナノ粒子を用いて調製した OD 錠を精製水中に再分散後の粒子径は、CLZ/R_{nano} 錠で平均粒子径 76 nm であり、一方 CLZ_{nano} 錠で平均粒子径 2.79 μm と凝集が認められた。以上の結果、結晶多形を有する医薬品の再結晶化は再分散性の高いナノ医薬品製剤調製を可能とすることを明らかとした。