

23P-pm10

ニフェジピン-ケトコナゾール間のコアモルファス形成による溶解性改善に関する研究

○畑中 友太¹, 内山 博雅¹, 門田 和紀¹, 戸塚 裕一¹ (¹大阪薬大)

[目的] コアモルファス技術は、当量の定まった 2 つの化合物間の相互作用により両化合物をアモルファス状態として維持することが可能であり、最終製剤の小型化による服用性の向上や製造コスト削減、合剤化への応用が期待されている。本研究では、難溶性化合物である Nifedipine (NIF) と Ketoconazole (KTZ) の間でコアモルファス形成を試み、両化合物の溶解性の向上が可能か検討した。

[方法] NIF/KTZ がモル比で、2/1, 1/1 および 1/2 となるようにエタノール/水 (50/50 (v/v)) に溶解後、噴霧乾燥法により噴霧乾燥粒子の調製を行った。調製した噴霧乾燥粒子の結晶性は粉末 X 線回折測定 (PXRD) により、ガラス転移点は温度変調示差走査熱量測定 (TM-DSC) により評価した。調製した粒子からの NIF および KTZ の溶解性は小腸模擬液を用いた溶出試験により評価した。

[結果・考察] PXRD による結晶性の評価において、いずれの比率において調製した噴霧乾燥粒子も NIF および KTZ に由来する結晶ピークを認めなかった。TM-DSC によるガラス転移点の評価では、いずれの比率の噴霧乾燥粒子も単一のガラス転移点を示した。さらに NIF/KTZ が 2/1 および 1/1 の比率において、ガラス転移点は Gordon-Taylor 式から算出される理論値に比べ高い値を示し、NIF と KTZ 間での分子間相互作用の形成が示唆された。小腸模擬液を用いた溶出試験において、NIF/KTZ 2/1, 1/1 および 1/2 で調製された噴霧乾燥粒子からの NIF の 240 分後の溶解度は、NIF 原末と比較してそれぞれ 2.9, 4.1 および 3.5 倍であった。一方で、KTZ の 240 分における溶解度は、KTZ 原末の溶解度と比較してそれぞれ 5.0, 5.8 および 4.7 倍の値を示した。以上のことから、噴霧乾燥法により NIF と KTZ の間でコアモルファス形成が示唆され、NIF と KTZ それぞれの溶解性改善が可能であった。