

22R-pm16S

オキシレスベラトロールの製剤開発に適した結晶形態の探索

○小山 遼太郎¹, 津野 直哉¹, 鈴木 夢央¹, Varin TITAPIWATANAKUN²,
Boonchoo SRITULARAK², Kittisak LIKHITWITAYAWULD², 深水 啓朗¹ (1明
治薬大,²チュラーロンコーン大学)

【目的】オキシレスベラトロール (ORV) は抗炎症作用などが報告されている天然物由来の化合物である。ORV は固形製剤としての開発に適した原薬形態に関する検討についてはまだ不十分である。近年、医薬品原薬の化学構造を修飾することなく、熱や光に対する安定性および溶解性など種々の物性を改善し得るコクリスタル (共結晶) が注目されている。そこで本研究では、ORV の物性の向上を目的とし、コクリスタルの設計を試みた。

【方法】ORV と 67 種類のコフォーマーをそれぞれモル比 1:1 で混合し、物理的混合物 (PM) とした。これらを溶媒促進粉碎 (LAG) 法、スラリー (Slu) 法および溶媒留去 (SE) 法で処理した。結晶状態の評価には粉末 X 線回折 (PXRD) を用いた。PM と得られた混合物の回折ピークを比較し、新規のピークが得られたものについてはさらにラマン分光、熱分析 (TG-DTA) および赤外分光 (IR) による各試料のキャラクタリゼーションおよび製剤学的評価として溶出試験を行った。

【結果および考察】LAG 法による探索スクリーニング試験の結果、6 種類 (イソニコチンアミド、ニコチンアミド、尿素、ベタイン、プロリンおよびエチルマルトール) の組み合わせにおいて、PM と比較して PXRD パターンおよび低波数ラマンスペクトルに明瞭な変化が認められた。また、TG-DTA および IR による評価の結果、それぞれの単体と比較して、結晶性複合体の形成に特徴的な変化が観察された。溶出試験の結果、コフォーマーが水溶性の場合では溶解度が上昇し、難水溶性の際には溶解度の低下が認められた。このことから、新たに形成された複合体ではコフォーマーの物性が反映されていると考えられ、その選択により ORV の物性を調節できることが示唆された。