

【目的】 薬物非晶質ナノ粒子は比表面積の増大及び非晶質化による熱力学的なエネルギーの増大により、従来の製剤と比較して優れた薬物溶解性改善能を示す。本研究では、難水溶性薬物 glibenclamide (GLB) 及び添加剤 hypromellose (HPMC) を用いて調製した非晶質ナノ粒子の形態及び分子状態の評価を行った。

【方法】 Antisolvent 法により 2 種の方法で GLB 非晶質ナノ粒子を調製した。調製法 A では、GLB を溶解させた DMSO 溶液を HPMC 水溶液に対して注入し、nano-A 懸濁液を得た。調製法 B では GLB 及び HPMC を共に溶解させた DMSO 溶液を蒸留水に対し注入し、nano-B 懸濁液を得た。

【結果】 Cryo-TEM 測定による形態観察の結果、nano-A 及び nano-B ではそれぞれ球形の中空粒子と非球形の中実粒子が観察された。Nano-A 及び nano-B を超遠心処理して得られた沈殿の凍結乾燥試料について固体¹³C NMR 測定を行った結果、GLB は非晶質状態であると認められた。溶液¹H NMR ピーク面積から算出した GLB/HPMC の組成比は、nano-A 及び nano-B でそれぞれ 90 : 10 (w/w) 及び 86 : 14 (w/w) であった。DSC 測定及び保存安定性試験を行った結果、nano-A と比較し nano-B においてより強い GLB 結晶化抑制が認められ、これは nano-B 中の HPMC と GLB の混和性が高いためと推察された。

Nano-A の形成過程では、DMSO の水への拡散速度が薬物分子の液滴内部への拡散より速いため、先に粒子外側界面で固化が起こる。その後、DMSO の拡散と同時に水が浸入するため、中空粒子が形成された。また、界面近傍において水溶液中の HPMC が GLB ナノ粒子形成時に取り込まれ、粒子表面近傍に HPMC を含有した GLB ナノ粒子が形成されたと考察した。一方、nano-B の形成過程では、DMSO 中に HPMC が存在するため DMSO の水への拡散が遅くなり、薬物が粒子内部へ拡散する。その結果、粒子径の小さい非球形の中実粒子が形成された。また、DMSO 中に GLB と HPMC が共に溶解しているため、nano-A と比較して粒子全体に HPMC が分布した混和性の高いナノ粒子が形成されたと推察した。

安定化剤の添加様式が異なる antisolvent 法による GLB 非晶質ナノ粒子形成の模式図

