

湿式粉碎処理したシリビンの微粒化に伴う溶解性ならびに吸収性向上

(東洋ビジュアルソリューションズ(株), *大阪医科薬科大学・薬学部)
○山本裕一[†], 唐木田直人, 藤野卓矢, 内山博雅*, 門田和紀*, 戸塚裕一*

1. はじめに

シリビンはポリフェノール類の1種であり、抗酸化作用が知られているが、水への溶解性が低く吸収性に課題がある。溶解性向上を図るには、粒子をナノサイズまで微細化し、比表面積を増加させることが有効である。当社は、印刷・着色用の有機顔料を取り扱っており、顔料粒子の微細化技術をコア技術として保有している。今回、シリビン粒子の微細化へ応用し、水溶性および吸収性向上を試みたので、その結果を報告する。

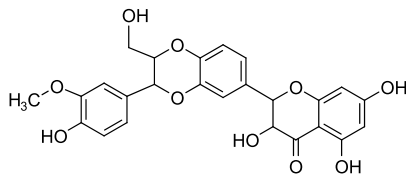


Fig. 1. シリビンの化学構造

2. 実験方法

2.1 微細化シリビン粒子の作製・評価

シリビン、塩化ナトリウム、水溶性有機溶媒を混合し混練機にて湿式摩砕粉碎処理を行った。混練物を水へ懸濁及び溶解・濾過を行うことで、塩化ナトリウム・水溶性有機溶媒を除去して、微細化シリビン粒子を作製した。作製した微細化シリビン粒子の粒子径は透過型電子顕微鏡 (TEM) 像より測定し、結晶性は粉末X線回析法 (PXRD) により評価した。

2.2 水性分散体の作製・水溶性の評価

前記シリビン粒子と水・分散助剤を混合し、ジルコニアビーズを用いてビーズ分散処理を行い、水性シリビン分散体を作製した。得られた水性分散体を遠心分離し、上清2mLを0.2 μmフィルターで濾過し、濾液中のシリビン量を液体クロマトグラフィ質量分析法 (LCMS) で測定することで、水へのシリビンのみかけ溶解度を評価した。

2.3 動物試験による吸収性評価

前記水性シリビン分散体を凍結乾燥後、蒸留水に懸濁し、経口ゾンテにより50 mg/kgをラットに投与した。投与から0.5, 1, 2, 4, 6時間後にそれぞれ500 μLの血液を採取し、アセトニトリルでタンパク質を除去した後、遠心した上清をLCMSで測定することで動物への吸収性を評価した。

3. 結果

TEM像より、湿式粉碎前は平均130.5 nmであったのに対し、湿式粉碎後は65.7 nmと粒子が微細

化していることを確認した (Fig.2)。水性分散体のみかけ水溶解度は、湿式粉碎なしが37 μg/mLに対し、湿式粉碎ありが205 μg/mLであり、湿式粉碎処理が水に対する溶解性向上に寄与していることが確認された。一方、PXRD解析から、湿式粉碎処理したシリビン粒子の回析ピーク強度は減少しているものの、ブロードでないことが確認されており、シリビン粒子は結晶性を維持していることが示唆される。動物試験による吸収性評価の結果をFig.3に示すが、湿式粉碎処理を施し、微細化したシリビン粒子を用いることで吸収性が向上していることが確認された。また、結晶性を維持しながら微細化することで投与2hrでも吸収性は200ng/mLを達成していることから、徐放性を保持することが確認された。

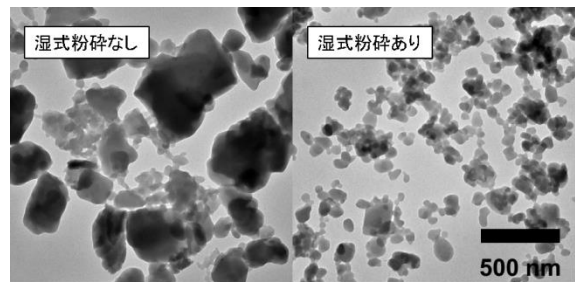


Fig. 2. シリビン粒子のTEM像

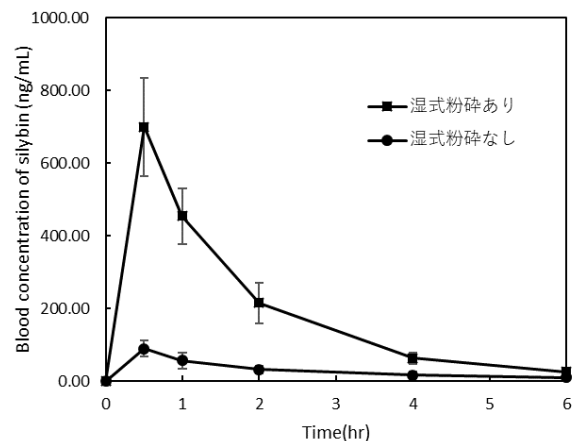


Fig. 3. 動物試験 吸収性結果

4. 結論

湿式粉碎処理にて微細化したシリビン粒子は、原末シリビンに比べ水への溶解性が改善され、動物試験においても吸収性向上効果が立証された。