

K318

超臨界溶体急速膨張法によるテオフィリンの微粒化に対する操作因子の影響

(信州大・工) ○(正) 内田 博久*・坂部 淳一・(耐圧硝子工業) 杉本 宣裕・伊藤 真義

1. 緒言 医薬分野では、バイオアベイラビリティ(生物学的利用能)の飛躍的向上やドラッグ・デリバリー・システム(DDS)に対する有用性から薬物のナノ粒子化が注目されている。例えば近年の新薬開発では、スクリーニングによる候補薬物の多くが高分子量を有するため水溶解性が低くなり、薬物のバイオアベイラビリティが大幅に低下するという問題が生じている。難水溶性薬物の溶解性改善の方法の一つとして、物理的粉碎や晶析により薬物結晶を微細化し、表面積を増加させ溶解度を向上させる試みがあるが、工業レベルで適用可能な粒子創製技術がまだ無いのが現状である。我々は、超臨界二酸化炭素を用いた溶体急速膨張(RESS)法による薬物の微粒化技術の確立を目的として、これまでRESS法によるRS-(±)-イブプロフェンの微粒化について検討し、ナノレベルの粒子創製が可能であることを報告し、さらに微粒化に及ぼす操作因子の影響を明らかにした^{1,2)}。本研究では、RESS法による微粒化技術の汎用性の検討を目的として、RS-(±)-イブプロフェンよりも超臨界二酸化炭素に対する溶解度 y_2 が3桁程度低いテオフィリン($y_2 \approx 10^{-6}$)³⁾のRESS法による微粒化を試みた。さらに、溶質溶解温度および溶質溶解圧力が微粒化に及ぼす影響を検討した。

2. 実験

2.1 実験装置および実験方法

本研究では、流通型に基づく実験装置を用いた。実験装置および実験方法は、前報^{1,2)}と同様である。超臨界二酸化炭素は溶質溶解容器を通り、溶質を飽和溶解する。そして、溶質溶解温度と同じ温度の粒子生成直前部を通過後、微細ノズル($D = 50 \mu\text{m}$, $L = 50 \mu\text{m}$)を通して大気圧まで減圧し、粒子が析出する。粒子は、所定の温度に調整した捕集セル中のメンブレンフィルター(孔径 $0.1 \mu\text{m}$)上に吸引捕集される。得られた粒子は、走査型電子顕微鏡(SEM)、X線回折装置(XRD)および示差走査熱量計(DSC)により分析した。SEMの画像解析により結晶形態、平均粒径および粒径分布を求め、XRD及びDSCにより結晶構造および結晶性を検討した。

実験はTables 1および2に示した溶質溶解温度(313.8, 323.9, 338.6 K)と溶質溶解圧力(14.0–22.0 MPa)で行った。

2.2 実験結果および考察

微粒化前ならびに微粒化後の粒子の代表的なSEM写真をFig.1に示す。RESS法により、微粒化前(平均粒径 $71 \mu\text{m}$)から微粒化後は平均粒径 $200 \sim 300 \text{ nm}$ に大きく減少(約 $1/300$)させることが可能であることがわかった。また、結晶形態は、微粒化前は針状結晶であるが、微粒化後は球状、柱状もしくはダンベル状結

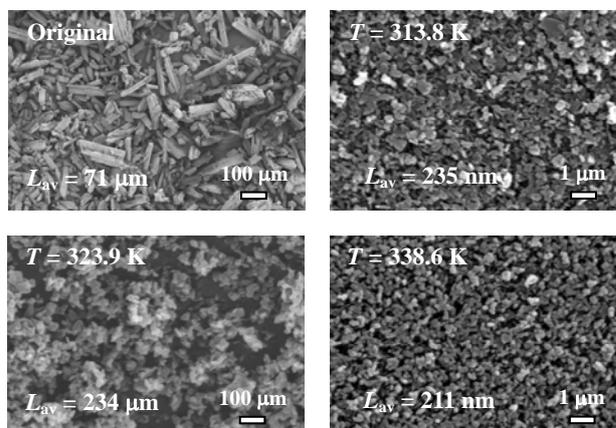


Fig.1 テオフィリン粒子[左図:微粒化前, 右図:微粒化後(溶質溶解圧力 22.0 MPa, ノズル温度 343.2 K, 捕集部温度 265.2 K)]

Table 1 溶質溶解温度が微粒化に及ぼす影響

Run No.	微粒化前	1	2	3
溶質溶解温度 [K]		313.8	323.9	338.6
平均粒径 [nm]	71000	235	234	211

溶質溶解圧力 22.0 MPa K, 粒子生成直前部温度: 溶質溶解温度と同じ温度, ノズル温度 343.2 K, 捕集部温度 265.2 K

Table 2 溶質溶解圧力が微粒化に及ぼす影響

Run No.	微粒化前	1	2	3	4	5
溶質溶解圧力 [MPa]		14.0	16.0	18.0	20.0	22.0
平均粒径 [nm]	71000	313	268	241	215	220

溶質溶解温度 313.8 K, 粒子生成直前部温度 313.2 K, ノズル温度 323.2 K, 捕集部温度 265.2 K

晶のような結晶形態であることが観察された。また、微粒化に及ぼす溶質溶解温度および溶質溶解圧力の影響をそれぞれTables 1および2に示す。これより、平均粒径は溶質溶解圧力の上昇に伴い減少し、溶質溶解温度の変化にはほとんど影響を受けないことがわかる。これは、既報^{1,2)}のRS-(±)-イブプロフェンの微粒化と同じ傾向であり、超臨界二酸化炭素中のテオフィリンの溶解度³⁾の増加、つまり過飽和度の増加に伴い平均粒径が減少していると考えられる。よって、過飽和度が大きい場合に核発生が優先的に起き、粒径の小さな粒子が生成するという一般的な結晶成長理論がテオフィリンについても成立していることが明らかになった。

[引用文献] 1) H. Uchida, *Pharm. Tech. Japan*, **24**, 2111 (2008); 2) H. Uchida et al., *Proc. 9th Int. Symp. Supercrit. Fluids*, P078 (2009); 3) M.D. Saldaña et al., *J.Agric. Food. Chem.*, **47**, 3804 (1999).

* E-mail: uchida@shinshu-u.ac.jp