

## M122

## 超臨界二酸化炭素を用いた溶体急速膨張(RESS)法による薬物の粒子設計

(信州大・工) ○(正) 内田 博久\*・(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。そこで我々は、超臨界二酸化炭素を利用した溶体急速膨張(RESS)法による薬物のナノ粒子創製技術の可能性の検討を目的として、RS-(±)-イブプロフェン( $y_2 \approx 10^{-3}$ )、アセチルサリチル酸( $y_2 \approx 10^{-4}$ )およびテオフィリン( $y_2 \approx 10^{-6}$ )[ $y_2$ は超臨界二酸化炭素に対する溶質の溶解度(モル分率)]のRESS法による微粒化を試みた。さらに、過飽和度を基にしたRESS法による薬物の粒子設計手法についても提案した。

**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<sup>1)</sup>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、減圧に伴う温度低下を防止するために加熱した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の画像解析により形態、平均粒径および粒径分布、XRDにより結晶構造および結晶化度、DSCにより融点を求めた。さらに、生体に対する溶解性は日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法)により検討した。

**2.2 実験結果および考察**

RS-(±)-イブプロフェン、アセチルサリチル酸およびテオフィリンの微粒化前ならびに微粒化後の粒子のSEM写真をFigs.1-3に示す。これらの結果より、全ての薬物に対して、ナノレベルの粒子創製が可能であることが認められた。さらに、粒径分布も非常に狭いものであった。また、XRD分析により、結晶構造は微粒化前と微粒化後で変化していないことがわかった。しかしながら、融点および結晶化度は、微粒化後は微粒化前に比べるとわずかに減少していることがわかった。

また、得られた実験結果を次式で定義される過飽和度により整理した。

$$\sigma = \Delta\mu / RT = \ln(a_2 / a_2^*) \quad (1)$$

$a_2$ は溶質溶解部での溶質の活量、 $a_2^*$ は粒子回収部での溶質の活量である。平均粒径 $L_{ave}$ と過飽和度 $\sigma$ の関係の例として、RS-(±)-イブプロフェンの結果をFig.4に示した。これより、過飽和度と平均粒径の間にほぼ線形性が成立することがわかる。つまり、RESS法による薬物の粒子設計では、溶質溶解部と粒子回収部間の過飽和度に基づいた議論が可能である。

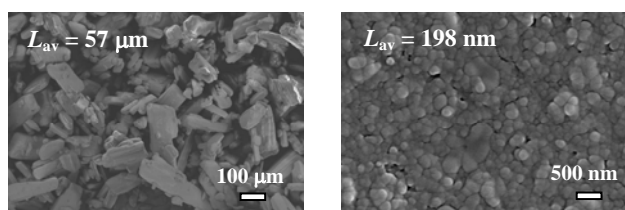


Fig.1 RS-(±)-イブプロフェン粒子[左図:微粒化前, 右図:微粒化後(溶解温度:308.2 K, 溶解圧力:20.0 MPa)]

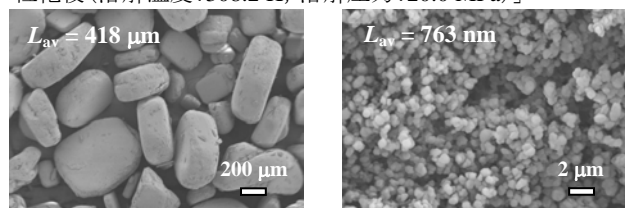


Fig.2 アセチルサリチル酸粒子[左図:微粒化前, 右図:微粒化後(溶解温度:328.2 K, 溶解圧力:20.0 MPa)]

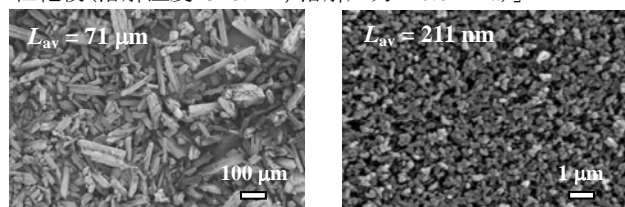


Fig.3 テオフィリン粒子[左図:微粒化前, 右図:微粒化後(溶解温度:338.6 K, 溶解圧力:22.0 MPa)]

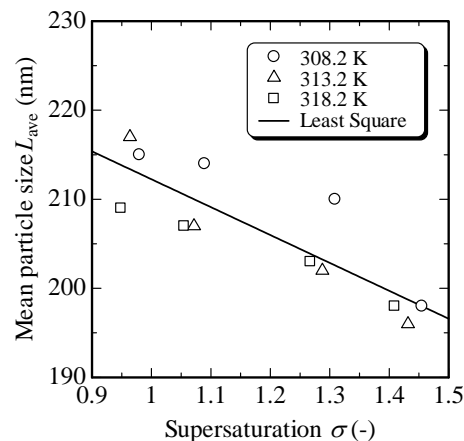


Fig.4 RS-(±)-イブプロフェン粒子に対する過飽和度と平均粒径の関係

[引用文献] 1) H. Uchida, *Pharm. Tech. Japan*, **24**, 2111 (2008).

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