

難水溶性薬剤の薬効向上へ向けた無添加ナノ粒子化による過飽和溶解と固体分散 Supersaturated dissolution and solid dispersion of poorly water-soluble drugs by additive-free nano-sizing to increase medicinal benefits.

岸上美季¹, 有田 稔彦², 真鍋 法義², 中原 光一¹

KISHIGAMI, M.¹; ARITA, T.²; MANABE, N.²; NAKAHARA, K.¹

¹618-0001 大阪府三島郡島本町山崎 5-2-5 サントリー技術開発センター
サントリービジネスエキスパート株式会社 価値フロンティアセンター

TEL: +81-75-962-5601, FAX: +81-75-961-2900, E-mail: Mizue_Kishigami@suntory.co.jp

²980-8577 仙台市青葉区片平 2-1-1 東北大学 多元物質科学研究所

TEL: +81-22-962-5601, FAX: +81-75-961-2900, E-mail: tarita@tagen.tohoku.ac.jp

Additive-free nanoparticles of poorly water-soluble drugs and supplements were prepared by rapid expansion of liquid carbon dioxide solution through a long dielectric nozzle. Triboelectric repulsive force between particles would be generated during the particles passing through the dielectric nozzle and the electric charge suppressed agglomeration and flocculation. Because of the increased surface/volume ratio, the nanoparticles showed instant and supersaturated dissolution in addition enhanced solid dispersion in water.

近年見出される医薬品や栄養補助食品の多くは難水溶性であるため、ナノサイズ化による比表面積の増大や非晶質化による、溶解速度や見かけの溶解度の向上が盛んに研究されている。難水溶性医薬品のナノ粒子化は、超臨界法 (RESS) や粉碎法などによって研究されているが、医薬品を界面活性剤等の添加物で被覆することや、(助) 溶剤の使用が服用者の健康に悪影響を及ぼすことがある。そこで我々は、有害な添加物や溶剤を使用することなく難水溶性医薬品のナノサイズ化を行い、飽和溶解度を上昇させることを目的に研究を行った。生体に無毒かつ、低温ながら高溶解力を持つ液体二酸化炭素を用い、薬剤の液体二酸化炭素溶液の急速拡散法を行った。その際、ノズル通過時に摩擦電気を発生させやすくし、静電反発力を利用して粒子の凝集抑制を試みた。

ナノサイズ化医薬品の評価は、粒子径・結晶子径・溶解度を測定することで行った。得られた医薬品粒子の粒子径および形状を電子顕微鏡で観察した結果、いずれも平均粒径 100nm 以下の粒子であった (図参照)。粉末 X 線回折により、粒子の多くが非晶質化されていることが示唆された。この非晶質化されたナノサイズ化医薬品は、

原末と比較して溶解速度が飛躍的に向上し、ほぼ瞬間的に飽和溶解度以上の溶解を示す(約 10%程度の過飽和溶解をする) ことが、超遠心法を用いた紫外可視吸収スペクトルにより明らかとなった。ナノ粒子の状態で水中に分散する固体分散分の薬剤を含めると、例えばセサミンの場合、飽和溶解度の数倍の濃度で分散できることもわかった。本手法により、セサミン・ナプロキセン・テオフィリン・オメプラゾール・ニフェジピン等の医薬品および栄養補助食品の非晶質ナノサイズ化に成功しており、幅広い薬剤への応用も期待できる。以上、無添加で非晶質かつナノサイズの医薬品粒子を得た結果、ナノ粒子は固体分散するばかりでなく、飽和溶解度以上の濃度まで瞬間的に溶解することがわかった。本ナノ化薬剤により、医薬品や栄養補助食品の生物学的利用能向上が期待される。

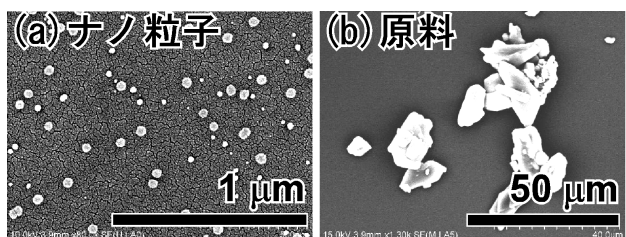


図 原料と本手法によるセサミン粒子との SEM 像の比較