

28amF-009S

超臨界式粉碎法による難水溶性薬物の溶出改善

○坂本 陽平¹, 仲村 英也², 綿野 哲²(¹阪府大工, ²阪府大院工)

【目的】近年、薬物を微粒化することによりバイオアベイラビリティを向上させることは重要な課題である。乾式粉碎による医薬品の微粒化は適用範囲が広く、従来から広く用いられている手法であるが、粉碎の進行とともに粒子間での凝集が発生し、粉碎能が低下するという欠点がある。そこで我々は、超臨界二酸化炭素を媒体とした湿式粉碎システムを開発し、医薬品原薬（薬物）の微細化と可溶化を試みた。なお、本粉碎法は、湿式粉碎後に大気開放とすることで、容易に乾燥粉体が得られるという特徴を有している。

【方法】本手法では、ジルコニアビーズと薬物を充填した粉碎容器内に二酸化炭素を供給し、所定の温度・圧力で超臨界状態にした後、一定時間攪拌することにより薬物の粉碎を行った。粉碎操作後、粉碎容器内の二酸化炭素を排出し、粉碎物を得た。粉碎容器は内径 73.0 mm、容積 790 ml であり、容器内の温度・圧力はフィードバック制御により一定に保った状態で粉碎を行うことが可能である。実験には、種々の難水溶性薬物を用いた。

【結果および考察】粉碎条件を種々変化させて超臨界式粉碎を行い、得られた粉碎物の評価を行った。その結果、乾式粉碎に比べて超臨界式粉碎は粉碎能が高く、粉碎の進行に伴う粉碎物の再凝集作用が抑制されることを明らかとした。また、超臨界式粉碎において、低温・高圧条件下のほうが粉碎能は向上することも明らかにした。これは、低温・高圧条件下にすることにより超臨界二酸化炭素の密度が増加し、粉碎容器内の薬物の分散状態がより良好となったためと推察される。さらに、超臨界式粉碎により得られた難水溶性薬物は高い溶出挙動を示すことを明らかにした。