

27PB-pm128

添加剤ビーズを用いたコンタミレス超低温粉碎法による難溶性薬物の溶出性改善
○加藤 万貴¹, 上本 好文¹, 近藤 啓太¹, 丹羽 敏幸¹ (名城大薬)

【目的】難溶性薬物の溶解性改善の一方策として、分散媒である液体窒素中に懸濁した薬物粒子を超低温下で湿式ビーズ粉碎する超低温粉碎法を開発した。本法は、冷却下で粉碎することで粉碎時の発熱による品質の低下を防止し、脆化点以下の温度で物質が脆くなる性質を利用してサブミクロンサイズへの粉碎を効率よく行うことができる。本研究では、粉碎ビーズとして従来の硬質球(ジルコニアビーズ等)の代わりに市販の添加剤粒を用い、ビーズ自身や装置の摩耗による異物混入の回避を図った新規なコンタミレス粉碎法として構築することを目的とした。

【方法】粉碎ビーズとして市販のマンニトール球、結晶セルロース球を採用し、超低温粉碎法(粉碎装置: レディーミル RMB-04, アイメックス)にて難溶性モデル薬物のフェニトイン(PHT)を粉碎した。また、粉碎薬物粒子のぬれ性や分散性の改善のため、水溶性・膨潤性・界面活性を有する各種添加剤を粉碎系内に配合し混合粉碎を行った。得られた試料を走査型電子顕微鏡(SEM)にて観察した。湿式分散時の粒度分布をレーザー回折散乱法により測定し、添加剤による薬物粒子の分散効果を比較した。また、17改正日局溶出試験により溶出性への影響を評価した。

【結果と考察】添加剤球は粉碎工程後においても破壊されることなく元の球形状を維持し、PHT結晶のみが微細化され、添加剤粒表面に付着堆積したオーダードミクスチャー様の複合粒子が得られた。そこで粉碎ビーズを分離・除去せずに、核粒子として製品に取り込むよう発想転換した。結晶セルロース球を用いた場合、PHT結晶の80%以上が1 μ m以下の粒子となり、ナノ粉碎が達成された。複合粒からの薬物溶出挙動は、第三の添加剤成分の物性(ぬれ性、溶解性等)に依存し、溶出改善効果を付与した薬物球形粒が設計できることが示唆された。