

RESS法による薬剤マイクロカプセルの作製

高温高压流体技術研究所
黄 錦 涛

1. 緒 言

近年、医薬品の微粒子化が広く研究されている。全身作用の飲み薬や注射剤を微粒子化すれば、経皮吸収による皮下の局所部位へ投薬や肺からの直接投与等が可能となり、痛みや副作用を減らせる可能性があると言われている。また微粒子のコーティングは、薬品表面の性能を改良し、薬剤の徐放性、吸収性などの制御に有用であると考えられる。

多くのマイクロカプセル製造法は、薬剤の微粒子化とコーティングを分けて行うが、本研究では、RESS法によりコア薬剤の微粒子化とコーティング物質の被覆を同時に行う可能性について検討した。

2. 試 料

使用した薬剤は塩酸ロペラミド (Loperamide HCL) とN-ラウロイルサルコシン (N-Lauroylsarcosine) である。塩酸ロペラミドは止瀉剤であり、本研究のモデルコア薬剤として用いた。陰イオン界面活性剤であるN-ラウロイルサルコシンは、タンパク質に対し極めて高い親和性をもち、コーティング剤として用いた。

3. 実験方法

本製造方法は、二つの薬剤と適切な溶媒を一緒に超臨界二酸化炭素に溶解させて、微細ノズルから噴射させることにより、マイクロカプセルを形成するという方法である。溶質としての薬剤を微量の助溶剤に溶解した後、炭酸ガスと混合して超臨界流体とする。容積500ccの高圧容器に適量の薬剤溶液を入れ、圧力約20MPa、温度約50℃で2時間程度攪拌する。RESS装置のノズルは自作した直径0.1mmのキャピラリーノズルを使用した。

4. 結 果

4.1 塩酸ロペラミドの微粒子化

コア薬剤の塩酸ロペラミドのみを溶質として使用すると、RESS法で作製した微粒子の平均粒径は、約3～4マイクロメートルである。この薬剤の表面張力が高いので、きれいな球形ができ易いことが確認された。その顕微写真を図1に示す。

4.2 マイクロカプセル化

塩酸ロペラミドとN-ラウロイルサルコシンをそれぞれ対応する有機溶媒のクロロホルムとエタノールに別々に溶解した後、炭酸ガスと混合して超臨界流体とした。例として、塩酸ロペラミドとN-ラウロイルサルコシンを10:1と3:2の混合比でマイクロカプセルの試作

実験を行った。他の操作は、通常の急速膨張法による微粒子化と同じである。薬剤比10 : 1の場合に形成した微粒子および表面の被覆状況を図2に示す。

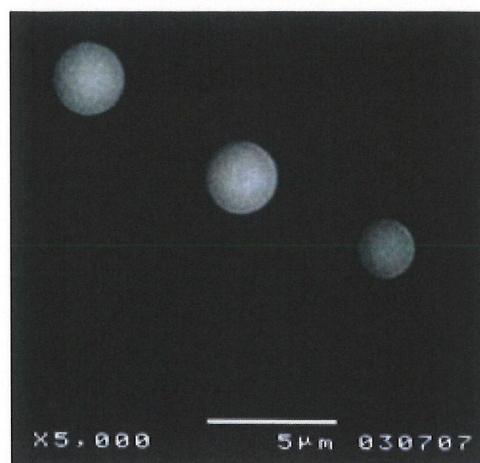


図1 塩酸ロペラミド微粒子

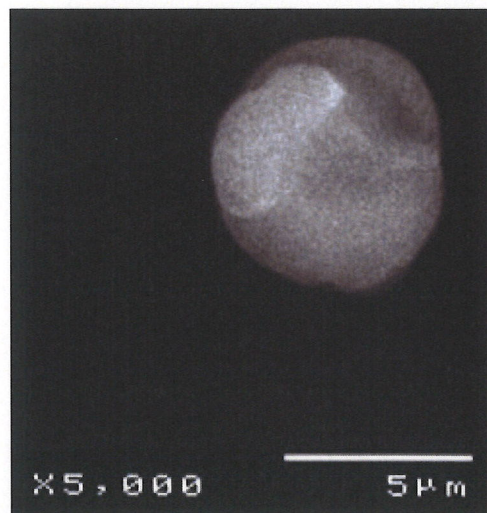
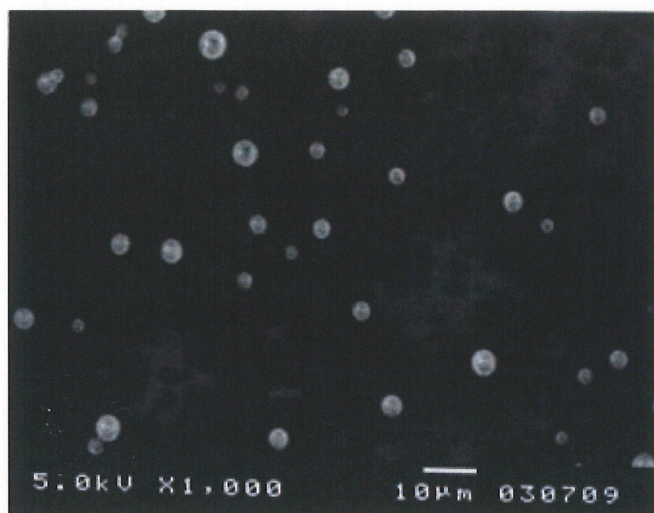


図2 被覆粒子の顕微写真

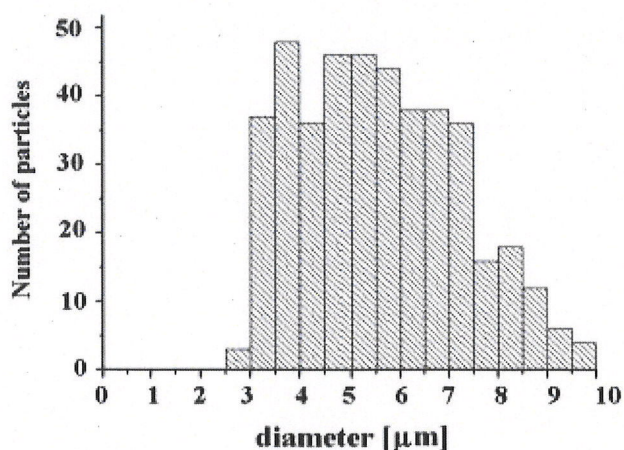


図3 被覆粒子のサイズ分布

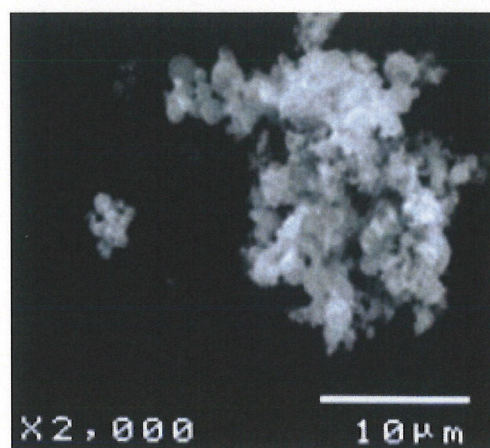


図4 接着集合した粒子塊

画像解析ソフトを用いて、SEM写真を解析して得られた粒径分布を図3に示す。代表的な粒子を選んで、アセトンでその表面を溶かすことにより、コーティングできたことを明らかにした。薬剤比が3 : 2の場合に得られた結果を図4に示す。粒子は形成されるが、コーティング剤の量が多すぎたため、粒子同士が凝着集合した形の塊状態になった。

5. 考 察

実験結果から、薬剤の濃度がマイクロカプセル化の重要な影響因子であると思われる。溶

質の析出・結晶化速度を決める支配的因子は、その溶質の過飽和度である。濃度を高くすれば過飽和度が高くなることが一般的に知られており、過飽和度の高い溶質は、低いものより早く均質核形成すると考えられる。形成したコア粒子は、析出の遅い溶質によって非均質な核表面を形成し、それによって被覆されるのではないかと考えられる。

6. 結 論

急速膨張法による、薬剤マイクロカプセルの作製について研究を行った。適当な濃度で、塩酸ロペラミドとコーティング剤であるN-ラウロイルサルコシンを超臨界二酸化炭素に溶解させて、過飽和度の差を利用して微粒子化及び被覆を一段階で作製することができた。