

## 安定な薬剤微粒子コロイドの調製

高温高压流体技術研究所

黄 锦涛

### 【緒 言】

超臨界流体を用いた微粒子の作製法がよく研究されている。微粒子の表面積はバルク体より極めて大きく、粒子付着性の増大、微粒子の凝集や結晶成長などがよく見られる。Rapid Expansion from Supercritical to Aqueous Solution (RESAS)法は、界面活性剤を含む水溶液中で水難溶性薬剤微粒子を分散できるため、数年前から注目されている。本研究は、モデル薬のリドカインについて、毒性のない親水性界面活性剤（Tween-80又はショ糖脂肪酸エステル）を含む水溶液中で回収した微粒子の挙動を観察し、これら分散剤の効果を検討した。さらに、上記水溶液のpH値を調整して微粒子表面に帯電させ、静電気による凝集防止効果を確認した。

### 【実 験】

#### (1) RESAS法による微粒子の作製

超臨界CO<sub>2</sub>圧力15MPa, 超臨界CO<sub>2</sub>温度50℃, ノズル内径100μm, ノズル温度50℃、リドカイン溶解濃度0.1wt%、純水回収。作製直後、微粒子のサイズは220±61nmだったが、静置一日後、50μm-10mmの針状結晶体が発見された（図1）。リドカイン微粒子は相当強い凝集・成長傾向があることが確認できた。

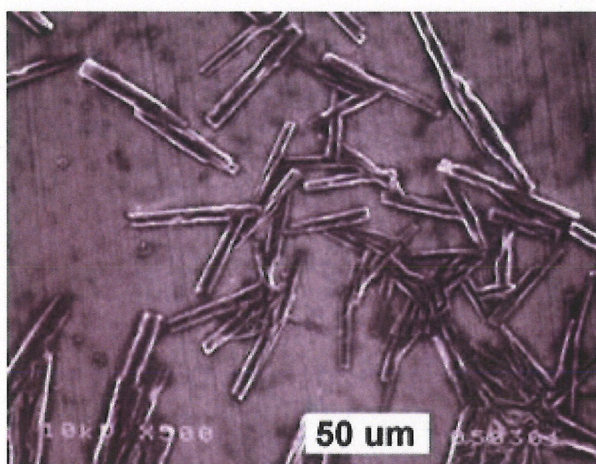


図1：針状結晶体

#### (2) 界面活性剤の添加効果

親水性の高い、毒性の極めて少ない非イオン性界面活性剤ショ糖脂肪酸エステルS-1570（三菱化学、HLB=15, LD50>20000 mg/kg、ミセルサイズ約9-15nm）を回収液に添加し、微粒子の分散効果をテストした。作製直後粒子サイズは170±42nm、静置一日でも441±134nmだった。粒子がよく分散していることが分かった（図2）。しかし、三日間以上静置すると、粒子は大幅に凝集した。

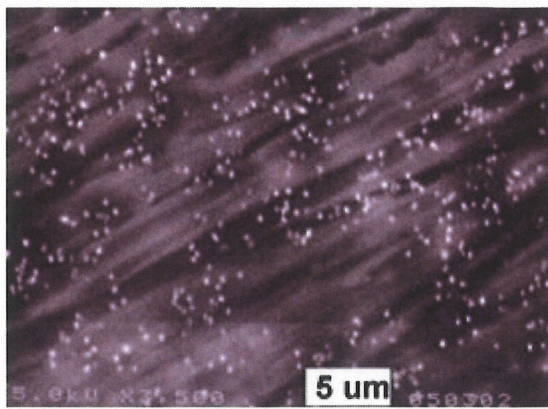


図2：単分散微粒子

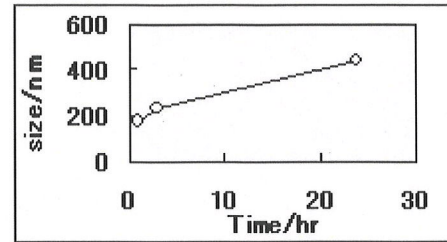


図3：サイズの時間依存性

### (3) pH調整の効果

微粒子を帯電させて、静電的な斥力があって、微粒子の凝集防止効果を狙うために、前記実験で作製したリドカインコロイドのゼータ電位を測定した。pH < 4 又は pH > 8 の時、静電相互作用が強いことがわかった(図4)。微量なKOHを回収液に添加してpH=8.5に調整して、RESASによる微粒子の作製を行った。その結果、作製したリドカインコロイドを約3ヶ月放置しても、図5示すように分散していることが観察された。

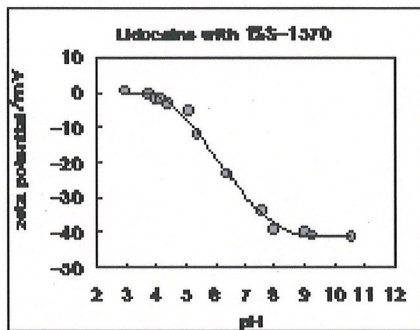


図4：ゼータ電位

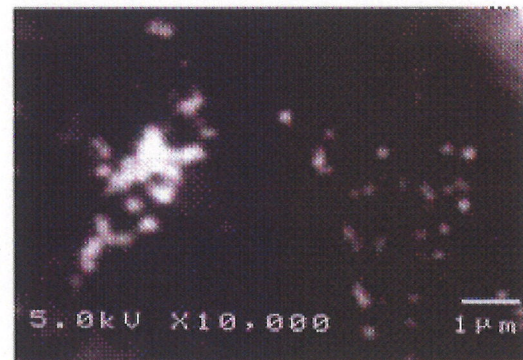


図5：放置3ヶ月後

### 【結 論】

RESAS法の回収液に界面活性剤の添加及びpHの調整によるリドカイン粒子同士の凝集を防止するのに有効であると認めた。しかし単純に界面活性剤を入れる場合、リドカイン粒子の凝集過程を緩和することができるが、十分に停止することが出来ないと認識した。リドカイン微粒子にたいしては、pHの調整によって静電作用を最大限に利用したほうが、もっと安定なコロイドを得られることを証明した。