

無添加ナノ化難水溶性薬剤を用いた過飽和溶解とオストワルド熟成に関する研究

(東北大多元研・サントリーグローバルイノベーションセンター) ○有田稔彦・岸上美季・中原光一

Study of supersaturated dissolution and Ostwald ripening of additive-free nano-sized poorly water-soluble drugs. (Tohoku Univ., Suntory Global Innovation Center Co.Ltd.) ○ARITA, Toshihiko; KISHIGAMI, Mizue; NAKAHARA, Koichi

Abstract : 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. Obtained fine particles showed instant and about 10% supersaturated dissolution in water. Using the fine particles, we have studied kinetics of super saturated dissolution and Ostwald ripening of the fine particles. The supersaturated dissolution was stable for at least a week at room temperature even with large temperature shock. Poor-solubility would be important to observe such supersaturated dissolution.

Keywords : Nanoparticle; Supersaturated dissolution; Ostwald ripening; Nanomedicine; Dispersed nanoparticle; Supersaturated dissolution; Solid dispersion

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。我々は、界面活性剤等の表面処理剤を用いることなくナノサイズ化された難水溶性医薬品が、ほぼ瞬間的に飽和溶解度以上の濃度まで溶解している（約 10% 程度の過飽和溶解をする）ことを報告している。そこで、本研究では、その無添加でナノサイズ化した難水溶性薬剤を用い、過飽和溶解の安定性をモニターすることで、過飽和溶解の速度論的理解と、オストワルド熟成の関係について実験・考察を行った。

ナノサイズ化薬剤（セサミン、ナプロキセン）の溶解度は、超遠心法を用いた紫外可視吸収スペクトルより評価した。（遠心分離操作をかけることで、溶液内の気泡と固体分散性を除去し、溶解した分子の濃度を評価した。）溶解度を長時間にわたり測定した結果、室温においては、ナノサイズ化による過飽和現象が 1 週間近くにわたり安定に保持されることが明らかになった。また、水に対する溶解度がより小さいセサミンの方が、過飽和溶解をより長時間にわたり保持する傾向が強いこともわかった。また、この過飽和溶解現象は、溶液を室温から 5°C 程度まで一度冷却し、再析出を促すことによってもなかなか解消されないが、十分な時間（少なくとも 1 週間以上）経過後に冷却操作を行うと解消されるやすいこともわかった。

これまで報告してきたように、ナプロキセン・セサミン等の難水溶性薬剤をナノサイズ化すると、過飽和溶解が長時間保持されることがわかった。過飽和が長時間維持されることは説明が難しいが、一定以上の時間が経過後（=十分に溶解再析出が行われた後）大きな物理的衝撃（熱など）を溶液に与えると、解消されやすくなる点は再結晶過程に似ており、この過飽和溶解現象は、医薬品の生物学的利用能を大幅に上昇させるだけでなく、オストワルド熟成等のモデル実験系としても有用でないかと考えている。

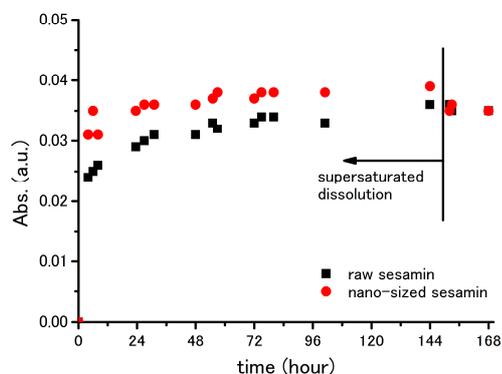


図1 微粒子化 sesamin の過飽和溶解の安定性
粒子サイズにも依存するが、20°Cで過飽和溶解が6日以上継続した。