

難水溶性医薬成分粒子の微細化と溶解性向上

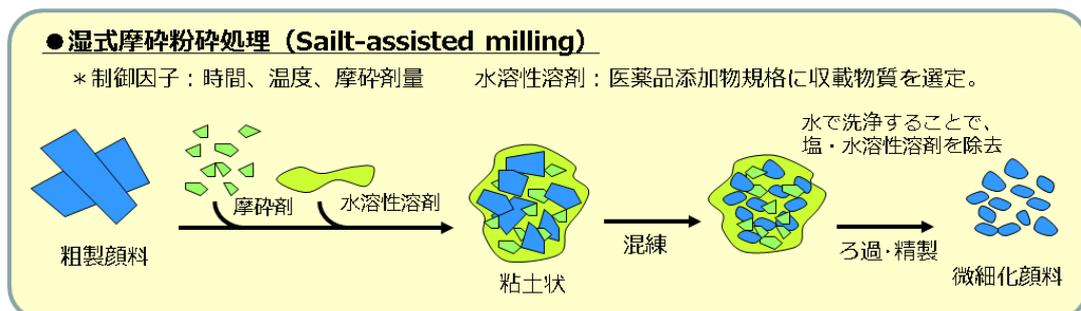
東洋ビジュアルソリューションズ株式会社 新素材研究所
○山本裕一, 藤野卓矢,

Micronization and solubility enhancement of poorly water-soluble pharmaceutical ingredient particals

Yuichi Yamamoto*, Takuya Fujino
Institute of innovative materials, Toyo Visual Solutions Co., Ltd.
400, Tenma, Fuji City, Shizuoka, 419-0205, Japan
yuichi.yamamoto@artiencegroup.com

We, TOYO visual solutions, have acquired nano-particle fabrication technology as a core competency, through the development of the organic pigments for liquid crystal display ink. This time, We applied the pigment micronization method, called salt-assisted milling, to the micronization of poorly water-soluble pharmaceutical particle size. About 3 components, We have confirmed the particle size reduction and improvement of absorbency. We consider that salt-assisted milling process can be widely applicable to poorly water-soluble particles and can serve as a novel approach for the development of nanocrystals aimed at improving absorbency.

難水溶性の医薬成分粒子に関して、溶解性・吸収性向上を図るには、粒子をナノサイズまで微細化し、比表面積を増加させることが有効である。当社は、印刷・液晶ディスプレイ用の有機顔料（結晶性粒子）の開発を通じて、粒子微細化技術をコア技術として保有しており、今回、難水溶性医薬成分粒子への応用を試みた。粒子微細化技術として、湿式摩砕粉砕法（Salt-assisted milling 法）を選択した。湿式摩砕粉砕法は、顔料・摩砕剤・水溶性溶媒を混合混練し、水洗濾過により塩・水溶性溶媒を除去することで、微細化顔料を得る手法である。顔料業界では一般的であるが、医薬・食品業界では未周知のプロセスであり、結晶性を保持した粒子微細化に適している。検討対象として、医薬/機能性食品の3成分について、実験を行った。



【実験①】 医薬成分：レバミピド

医薬成分の検討対象としてレバミピドを選択した。レバミピドと摩砕剤（塩化ナトリウム）、水溶性有機溶剤（トリアセチン）を混合し、ニーダーを用いて混練・精製濾過を行い、濾過後の含水レバミピドを凍結乾燥処理することで、微細化レバミピド粒子を得た。粒径を透過型電子顕微鏡（TEM）にて確認したところ、原末は500nm以上に対し、平均84nmまで微細化されていた。結晶性をX線解析法（PXRD）にて評価したところ、レバミピド固有のピークであり、作成した粒子が結晶性ナノ粒子であることを確認し、処理条件強化により、結晶形転位が見られた。また、Fig.2に示す通り、動物試験において吸収性向上が見られた。このように、湿式摩砕粉砕法は、医薬粒子の微細化・吸収性向上に有用であり、条件次第で結晶形転位が可能なプロセスであることが立証された。

Fig. 1. 透過型電子顕微鏡写真

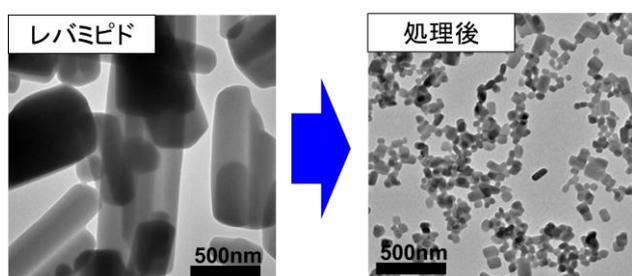
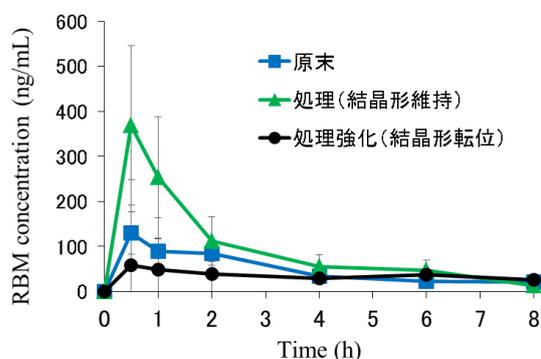


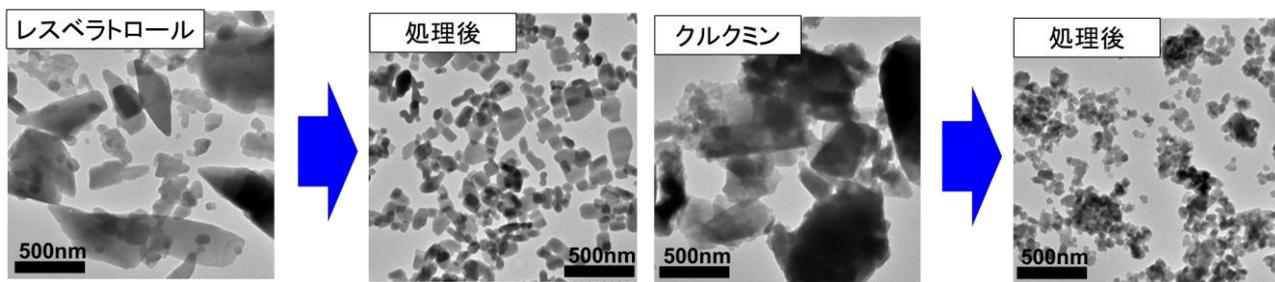
Fig. 2. ラット動物試験結果



【実験②】 機能性食品成分：レスベラトロール、クルクミンの事例

湿式摩砕粉砕処理の汎用性を確認するため、レスベラトロール、クルクミンについて、実験①と同様の手順にて、粒子作製を行った。2種とも粒子微細化が確認され、湿式摩砕粉砕処理が医薬・機能性食品成分に幅広く有効な手法であることが確認された。

Fig. 3. レスベラトロール・クルクミンの事例：透過型電子顕微鏡写真



【結言】

弊社・顔料粒子加工技術である湿式摩砕粉砕法にて、医薬結晶ナノ粒子の調製が可能であり、吸収性向上を確認した。難水溶性粒子に広く適用可能であり、吸収性向上を志向したナノ結晶固体製剤開発の新規アプローチとなりうる。

検討したい素材があれば、是非弊社までお問い合わせください。