

界面活性剤との混合粉碎による難溶性薬物の粒子分散型複合粒子形成とその溶出挙動に関する考察

万有製薬 技術開発研究所 製剤研究所
竹内公人、 山田昌樹

[目的] 界面活性剤はその優れた濡れ特性から固形製剤における難溶性薬物の溶解補助剤、溶出促進剤として利用されている。しかしながら、界面活性剤と薬物との粉体/粉体系混合の検討は比較的少ない。NB-818 は万有製薬で開発されたジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤であるが、水に極めて難溶である（溶解度：約 0.3 mg/ml）。そこで、この化合物をモデル薬物として、担体にアニオン性界面活性剤ラウリル硫酸ナトリウム(国産化学 日局品、以下 SLS)および非イオン性界面活性剤シヨ糖脂肪酸エステル(リョートーシュガーエステル P-1670、三菱化成フーズ、以下 SEFA)を用いて混合粉碎し、薬物の分散状態及びその溶出挙動について検討した。

[実験] 混合粉碎物は、NB-818 と各界面活性剤を、1:1 ~ 1:9 の重量混合比で振動ポールミル(MM-2:三田村理研工業)を用い、15分~24時間粉碎して調製した。また、乳鉢中でスパーテルを用いて軽く混合して物理混合物を調製した。得られた試料について、示差走査熱量(DSC)測定、粉末X線回折測定、溶出試験、走査型電子顕微鏡(SEM)観察を行った。溶出試験は試験液に精製水を用い、日局溶出試験法第2法(パドル法)により行った。

[結果・考察] NB-818 と SLS および SEFA とを 24 時間混合粉碎し、DSC 及び粉末X線回折測定を行ったが、混合粉碎物中での薬物の結晶性変化はほとんど見られなかった。しかし、これら混合粉碎物では、薬物の溶出特性は著しく改善され、物理混合物と比較して極端な過飽和現象が観察された。SLS との混合粉碎物は速やかに溶解し添加量が薬物の 3 倍量比で溶出率は最大 60% になったが、更に添加量を増やすと逆に溶出率は下がり、9 倍量比では数%程度しか溶出しない特異な挙動を示した。一方、SEFA との混合粉碎物は薬物を徐々に放出し、SEFA 添加量が薬物の 2 倍量比以上で薬物溶出率はほぼ 100% に達した。SEFA を用いて薬物溶出に及ぼす混合粉碎時間の影響を調べたところ、溶出量は粉碎時間と共に増し、6~8 時間粉碎で 24 時間混合粉碎物と比較して溶出挙動に有意な差は見られなくなった。混合粉碎物の形態を SEM 観察したところ、粉碎の進行とともに薬物が一次粒子又は Minor Cluster として界面活性剤粒子中に分散していく様子がみられ、混合粉碎により粒子分散型複合粒子を形成していることが示唆された。

界面活性剤の NB-818 に対する可溶化能を調べたところ、粒子複合化に要した量の界面活性剤の添加では薬物の可溶化は認められなかった。一方、過飽和状態の薬物の結晶析出挙動に及ぼす界面活性剤の影響を調べたところ、粒子複合化に用いた量では SLS は結晶析出を促進させ、SEFA では逆に結晶析出を抑制する傾向が見られた。結果として、これら粒子分散型複合粒子の溶出時に薬物が飽和溶解度以上に溶けるのは、薬物の微粒子化により有効表面積が増大し、界面活性剤が薬物表面を被覆することで溶解時に可溶化作用が強まることに起因すると考えられた。即ち、薬物と界面活性剤との混合粉碎により調製された粒子複合物は試験液に投入されると、薬物表面に界面活性剤の高濃度溶液層が形成されて薬物は可溶化して過飽和状態になる。可溶化された薬物は拡散層から溶液部に移行する過程で共存する界面活性剤により結晶析出が促進されると、薬物の溶解量は抑えられ減少する。一方、結晶析出が遅延されると過飽和状態は維持され溶解量は著しく増加すると考えられた。

Title: Formation of composite particles by mixed grinding with surfactant for improving the dissolution of poorly soluble drug - Dissolution behaviors and mechanism

Kimito Takeuchi/ Banyu PR&D

Summary

Poorly soluble drug, NB-818 (approx. 0.3 mg/ml in water), was co-ground with an anionic surfactant, sodium lauryl sulfate (SLS), or a nonionic surfactant, sucrose esters of fatty acids (SEFA), at the various weight ratios by means of a vibration ball mill for 24 hours. Differential scanning calorimetry and powder X-ray diffraction measurements indicated that the crystallinity of drug was not almost changed through mixed grinding with surfactants. The resulted ground mixture showed significantly improved dissolution as compared with physical mixture. A supersaturation phenomenon of NB-818 was observed although NB-818 in the ground mixture existed in a crystalline state.

In the ground mixture with SLS, the apparent maximum of dissolution rate was obtained at the weight ratio of 1:3. An excessive addition of SLS, however, caused the reduction of dissolution rate. In the ground mixture with SEFA, on the other hand, the complete drug dissolution was obtained at the weight ratio of 1:2 and above. The concentration of NB-818 released from the ground mixture with SEFA reached a maximum in successive procedure of mixed grinding for 6 hours and above. The scanning electron micrographs of ground mixtures indicated that individual drug particles were dispersed as primary particles or minor clusters inside surfactant particles through the mixing process. These results suggested that crystalline NB-818 powder, which was existed in a agglomerate state, deaggregated by mixed grinding with surfactant, and composite particles was formed.

To clarify the dissolution mechanism of the composite particles with surfactants, the solubilization behavior of NB-818 by each surfactant was investigated. The crystallization behavior of NB-818 from supersaturated solution containing surfactant was also examined. The increase of drug solubility was not observed unless the surfactant concentration became remarkably high. At the final concentrations of both SLS and SEFA after the complete dissolution of composite particles, NB-818 was not solubilized but its crystallization behavior from supersaturated state was significantly affected. SLS promoted the crystallization of NB-818. On the contrary, SEFA inhibited the crystallization.

Considering these circumstances, the dissolution process of drug in the composite particle with surfactant was postulated as follows. That is, when the composite particle with surfactant was added to aqueous medium, surfactant concentration became high immediately in the vicinity of NB-818 drug particles and NB-818 was solubilized. After that, both solubilized drug and surfactant were diffused toward the bulk solution through the diffusion layer. The drug concentration in the bulk solution was, thus, gradually increased and supersaturated. The crystallization of drug from

supersaturated state in the bulk solution also occurred simultaneously. As a result, the drug dissolution profiles of composite particles were significantly dependent on the crystallization rate of drug in the bulk solution.