

## 噴霧急速凍結乾燥法 (Spray Freeze Drying) により調製した複合粒子の溶出性

近藤真弘,\* 丹羽敏幸, 檀上和美

## Dissolution Characteristics of Composite Particles Using a Spray Freeze Drying

Masahiro KONDO,\* Toshiyuki NIWA, and Kazumi DANJO

Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tenpaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan

(Received November 1, 2010; Accepted January 7, 2011; Published online January 25, 2011)

A spray freeze drying (SFD) method, using a spray nozzle, liquid N<sub>2</sub> and a lyophilizer, was developed to prepare composite particles of a poorly water-soluble drug. The resultant particles were found to have a porous structure. The purpose of the present research was to prepare a sustained release formulation using the SFD technique. Tolbutamide (TBM) and Eudragit S were used as model drugs and pH-dependent carrier, respectively. Eudragit S is a polymer that is soluble at or above pH 7.0. Morphological evaluation of the composite particles revealed that they had a porous structure with a significantly larger specific surface area than bulk TBM. The physicochemical properties of the particles were found to be dependent on the drug to carrier ratio, with the crystallinity of the TBM decreasing as the proportion of Eudragit S increased. Dissolution tests in solutions of pH 1.2 and pH 6.8 showed that the release profiles of TBM from the SFD composite particles were improved compared to bulk TBM, through the use of the pH-dependent carrier. On the other hand, following compression of the composite particles, sustained release was observed in a solution of pH 6.8, whereas almost no dissolution occurred in a solution of pH 1.2.

**Key words**—spray freeze drying (SFD); Tolbutamide; Eudragit S; composite particle; sustained release

## 緒 言

多くの新規化合物は疎水性や分子量の増大などの影響<sup>1)</sup>により水溶性が低く、これらを理由に開発の初期段階に候補から外れている。難水溶性薬物はしばしば、経口投与製剤の場合、バイオアベイラビリティが低く、十分な効果を発揮することが困難である。このため、難水溶性薬物の溶解性を向上させる新規技術の開発が必要となってきた。難水溶性薬物の溶解性改善方法はこれまでに様々な手法が報告されており、粉碎、結晶多形、塩形成、熔融法、<sup>2-4)</sup>共沈法、<sup>5,6)</sup>凍結乾燥法 (FD)、噴霧乾燥法 (SD)、<sup>7)</sup>表面改質法などがある。これら手法の中には水溶性添加剤を利用した複合粒子の調製も含まれ、既に難水溶性薬物の溶解性改善やコントロールドリリースとして報告されている。<sup>4,8-12)</sup>

Gambotz ら<sup>13)</sup>は液体窒素の蒸気中に噴霧した微液滴を通過させた後凍結乾燥させる方法を開発し、筆者らは、改良した噴霧急速凍結乾燥法 (Spray

Freeze drying: SFD) によって難水溶性薬物の溶解性改善を試みたところ、多孔質な粒子を得ることができ、薬物の溶解速度を改善することが可能であった。<sup>14)</sup>得られた粒子は比表面積が未処理原薬と比較して大きく、結晶性が低下しており、この要因により溶解速度を改善できたと考えられた。

溶液の噴霧、急速冷却、凍結乾燥を用いた研究は近年急速に進展し、難水溶性薬物の溶解性改善の研究報告が増加している。しかしながら、これらの方法を用いた難水溶性薬物の徐放化検討を行った報告は見当たらない。経口固形製剤は、消化管内において溶解することが必須であるが、一方では徐放性を持たせ投与回数を減少させることによる Quality of Life (QOL) の向上が要求される。

本研究の目的は SFD を利用した難水溶性薬物の徐放化の可能性を探ることである。検討の第一段階として SFD 法での複合粒子作製によって溶解性改善効果を物理化学的測定によって確認し、第二段階では徐放性の検討を行った。徐放性の付与には pH 依存性高分子であるメタクリル酸コポリマー S (EUDRAGIT® S 100) をキャリアーとして用いた。

メタクリル酸コポリマー S はおよそ pH 7.0 以上で溶解する陰イオンポリマーである。中性付近で溶解するメタクリル酸コポリマー S を用いることで、腸管における徐放化が可能であると考えた。現在までに Sadeghi ら<sup>15)</sup>はアミノアクリル酸コポリマー RS, メタクリル酸コポリマー S, L の混合系をインドメタシンにコーティングし、大腸へのターゲティング製剤を調製したことを報告している。また, Basit ら<sup>16)</sup>は、メタクリル酸コポリマー S と RS を用いた回腸における薬物放出を目指した製剤を調製したことを報告している。ここでは、Eu-S を SFD 法での粒子設計に用い、調製した SFD 複合粒子の物理化学的性質を検討するとともに、SFD の徐放化の可能性を検討した。

## 実験の部

**1. 試料** 本研究では難水溶性のモデル薬物としてトルブタミド（和光純薬工業、以下、TBM と略記）を用いた。pH 依存性キャリアーとしてオイドラギット S (EUDRAGIT® S 100, メタアクリル酸コポリマー S, 以下 Eu-S と略記) を使用した。Eu-S はエボニック デグサ ジャパン株式会社から提供されたものである。

### 2. 試料溶液と複合粒子の調製

**2-1. 試料溶液の調製** TBM と Eu-S の精製水への溶解度は低いため、試料溶液調製時の溶解には 1% アンモニア水を用い、試料溶液とした。試料溶液は、TBM : Eu-S = 1 : 1, 1 : 3, 1 : 5 の質量比で同一濃度になるように調製した。薬物とキャリアーの混合比率を Table 1 に示した。試料溶液は 2.0% とした。

**2-2. SFD 複合粒子の調製** はじめに試料溶液を、噴霧乾燥機 (SD-1000, 東京理科器械) にて 2 流体ノズルを使用し、溶液温度が室温、圧縮空気が 30 kPa, 試料溶液送液速度が 20 ml/min で液体

窒素中に噴霧し、懸濁液とした。次に、あらかじめ棚温度を  $-35^{\circ}\text{C}$  に設定した凍結乾燥機 (FD-550, 東京理科器械) に懸濁液を入れた後、 $-35^{\circ}\text{C}$  で液体窒素を蒸発させた後に減圧した。乾燥時間は 24 時間、最終乾燥温度が  $30^{\circ}\text{C}$ 、最終圧力が 6.67 Pa 以下とした。

**2-3. 物理混合物の調製** SFD 複合粒子との比較として TBM と Eu-S を 1 : 1, 1 : 3, 1 : 5 の質量比で振動混合した物理混合物 (Physical Mixture, P.M.) を調製した。調製法は、粉末を入れたサンプル瓶を振とう機 (Scientific Industries, Vortex-Genie 2) によって一定振動で 5 分間振とうさせる方法で行った。

**2-4. モデル錠の作製** 調製した SFD 粉末の 1 : 1, 1 : 3, 1 : 5 について、精密万能試験機オートグラフ (AG-5000D, 島津製作所) を用い、錠剤直径が 8 mm, 圧縮圧力 50 MPa, 圧縮速度 10 mm/min で平型モデル錠を調製した。

## 3. 複合粒子の評価

**3-1. 走査電子顕微鏡 (SEM) による粒子形態の観察** 試料は、絶縁性粘着両面テープを貼り付けたサンプル台にのせ、プラチナ蒸着 (JFC-1600 Auto fine coater, JEOL) 後、走査電子顕微鏡 (JSM-6060, JEOL) によって粒子形態を観察した。

**3-2. 平均粒子径及び粒度分布の測定** 平均粒子径及び粒度分布は、レーザー回折・散乱式粒度分布測定器 (LMS-30, セイシン企業) により乾式法で測定した。

**3-3. ガス吸着法による比表面積の測定** 比表面積は、アルゴンガス吸着分析装置 (NOVA-1000, ユアサアイオニクス) を用いて吸着実験を行い、BET 比表面積を求めた。

**3-4. 示差走査熱量分析 (DSC) 及び粉末 X 線回折装置による結晶性の測定** 試料の熱量測定は、示差走査熱量計 (DSC-60, 島津製作所) により測定した。試料は約 5 mg をアルミニウムパンに量り取り、昇温速度  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 、測定範囲  $30\text{--}200^{\circ}\text{C}$  で行った。試料の X 線回折測定は、粉末 X 線回折装置 (RAD-2VC, リガク) を用いて測定した。X 線の条件は、Cu  $K\alpha$  線, Ni フィルター, 電圧 30 kV, 電流 20 mA, 走査範囲は  $5\text{--}45^{\circ}/2\theta$ , スキャンスピードは  $5^{\circ}/\text{min}$  とした。

**3-5. 薬物相互作用の測定** 薬物とキャリアー

Table 1. Composition Ratio of TBM/Eu-S System

	1 : 1	1 : 3	1 : 5
TBM bulk (g)	4.00	2.00	1.33
Eu-S (g)	4.00	6.00	6.67
1% Ammonia water	add	add	add
Total (ml)	400	400	400

の相互作用は、FT-IR スペクトル測定 (FT/IR-4100typeA, JASCO) により検討した。

**3-6. 薬物放出性の測定** 調製した複合粒子及びモデル錠の薬物放出性は、日本薬局方第 15 改正溶出試験第 2 法 (パドル法) により行った。試験試料は、TBM 10 mg 相当量で行った。モデル錠の試験にはシンカーを使用した。試験液には日本薬局方溶出試験第 1 液 (pH 1.2), 第 2 液 (pH 6.8) 各 900 ml を使用し、液温  $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$ , パドル回転速度は 50 rpm で行った。試験液は減圧超音波により脱気処理したものを使用した。薬物量は溶出試験液を一定時間毎に採取し、高速液体クロマトグラフィー (LC-10, 島津製作所) により定量した。

### 結果と考察

**1. 原末と複合粒子の外観と粒子径** Figures 1 (A)-(G) に試料粒子の SEM 写真を示した。TBM

原末の表面は滑らかであった。Eu-S 原末は球形粒子であり、拡大写真である (C) からは表面にナノサイズの微粒子を持つことがわかる。調製したすべての SFD 複合粒子 [(D)-(G)] は、多くの細孔を持った粒子になっており、この細孔は凍結乾燥した際に溶媒が昇華して発生したものと考えられる。TBM と Eu-S の各混合比における粒子形態に大きな違いはなかった。(E) の拡大図である (G) からは、細孔やひだ状の構造が表面だけでなく、粒子内部まで広がっていることが示唆された。複合粒子の粒子径を Table 2 に示した。調製した粒子はいずれも原末である TBM と Eu-S の粒子径を下回り、微粒子化されたことが確認できた。今回調製した試料溶液は、濃度が 2.0% と希薄なため、噴霧時の抵抗が小さく微液滴化が容易だったものと考えられた。

**2. 複合粒子の比表面積** 試料粒子の比表面積は、アルゴンガス吸着法により測定した。比表面積

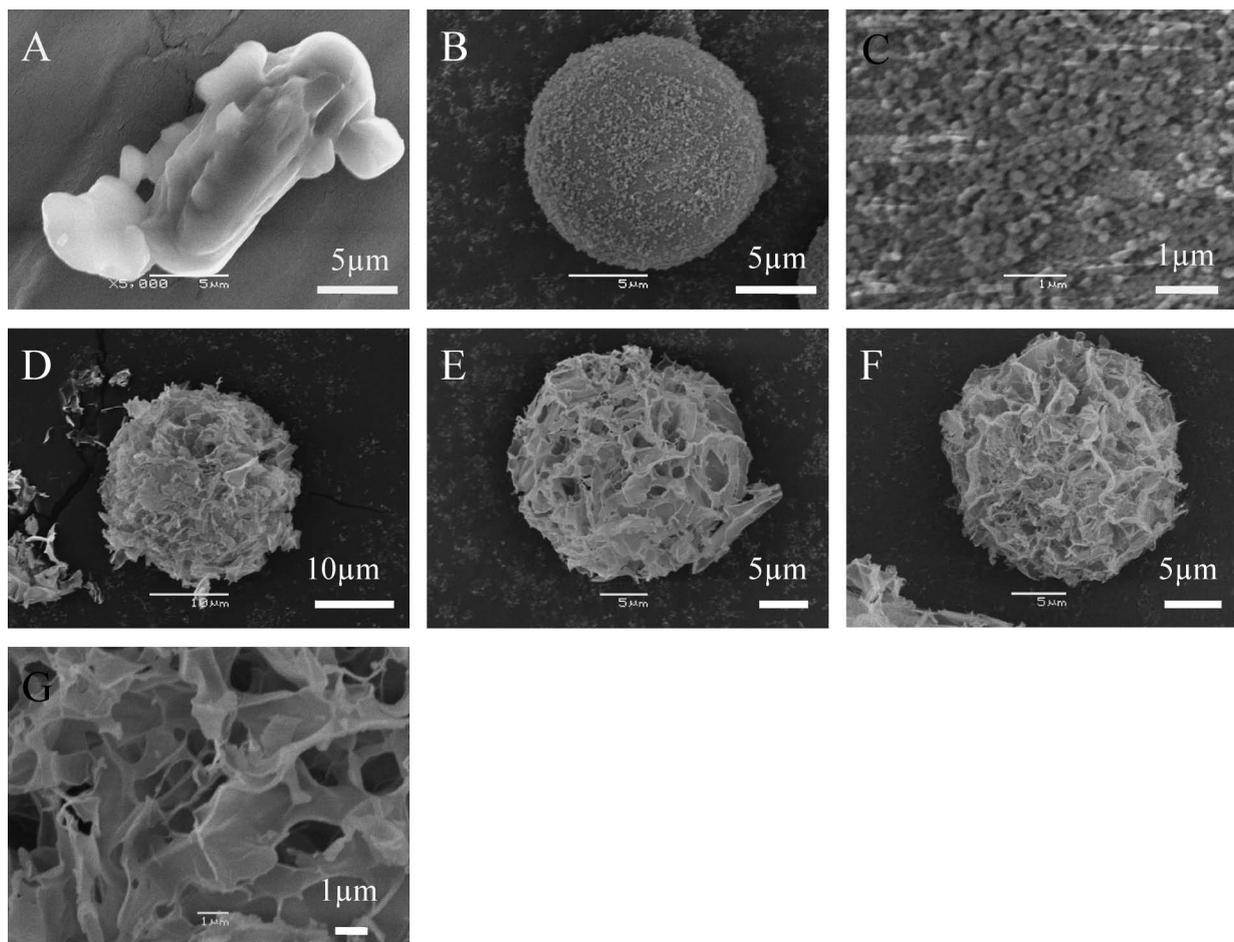


Fig. 1. SEMs of Samples

A; TBM bulk, B and C; Eu-S bulk, D; TBM : Eu-S=1 : 1 SFD, E and G; TBM : Eu-S=1 : 3 SFD, F; TBM : Eu-S=1 : 5 SFD.

Table 2. Physicochemical Properties of Samples

	Particle size ( $\mu\text{m}$ )	Specific surface area ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	SFD/ TBM bulk
TBM bulk	32.9	0.04	—
Eu-S	35.7	22.40	—
1 : 1 SFD	26.1	29.74	774
1 : 3 SFD	27.8	41.41	1035
1 : 5 SFD	25.3	43.84	1096

測定結果は Table 2 に示した。TBM は表面が滑らかであることから比表面積は小さく  $0.04 \text{ m}^2/\text{g}$  であったが、Eu-S 原末の粒子は Fig. 1(C) から確認できるように、ナノサイズの微小粒子が凝集して1つの粒子を形成しているために内部にも空洞があると考えられ、Eu-S 原末の比表面積は  $22.40 \text{ m}^2/\text{g}$  と非常に大きいものであった。しかしながら、調製した複合粒子はいずれの混合比率においても Eu-S 原末以上の比表面積を持つ粒子であった。これは、SEM 写真からも確認できるように、表面の細孔に加え、内部に存在すると考えられる細孔やひだ状構造によるものと考えられる。また TBM 原末と比較して複合粒子の比表面積はキャリアー含量の増加に伴い顕著に増加した。前報<sup>14)</sup>の結果より、TBM 単独での SFD 複合粒子は TBM 原末と比表面積が大きく変わらないことから、Eu-S をキャリアーに用いた場合も TBM の含量が低くなるほど、すなわち、キャリアー含量の増加に伴い多孔性の維持が容易になる傾向があると考えられた。TBM : Eu-S = 1 : 5 において比表面積は TBM 原末の 1000 倍であった。

**3. 複合粒子の結晶性** TBM-Eu-S 複合粒子の結晶性は、粉末 X 線回折測定と DSC により測定を行った。粉末 X 線回折の結果は、Fig. 2 に示した。比較に 1 : 1, 1 : 3, 1 : 5 の物理混合物を示した。原料である TBM は結晶性に富み、多くの回折ピークが観察でき、高分子である Eu-S は鋭いピークは確認できなかったことから結晶性が極めて低いことを示唆した。TBM 原末 A 及び物理混合物 C-E は、ほぼ同じ X 線回折パターンを示した。物理混合物の回折ピークがキャリアー増加に伴い小さくなっていくのはキャリアーによる希釈効果であり、TBM の結晶性には変化がないと考えられる。一方、SFD 試料の F-H は回折ピークの減少が顕著にみられ、結晶性が低下していることを確認できた。Eu-

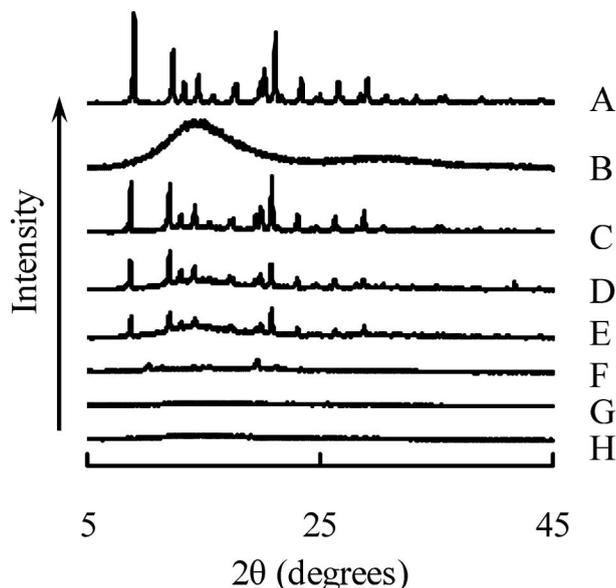


Fig. 2. Powder X-Ray Diffraction Patterns of Samples

A; TBM bulk, B; Eu-S bulk, C; TBM : Eu-S = 1 : 1 P.M., D; TBM : Eu-S = 1 : 3 P.M., E; TBM : Eu-S = 1 : 5 P.M., F; TBM : Eu-S = 1 : 1 SFD, G; TBM : Eu-S = 1 : 3 SFD, H; TBM : Eu-S = 1 : 5 SFD.

S 含量が多くなることで Eu-S の回折パターンに近づき、ピークの高さの減少がみられた。このことよりキャリアーである Eu-S の含量が増加するに伴い結晶性は低下し、複合粒子におけるキャリアー含量が 75% 以上 (G, H) では完全にピークはなくなり非晶質化したと考えられた。また 1 : 1 の SFD 複合粒子では原末とは異なる X 線回折パターンを示しており、原料の  $8^\circ$  付近及び  $20^\circ$  付近の回折ピークが消失し、 $10^\circ$  付近及び  $19^\circ$  付近にピークが出現している。このことからキャリアーに HPMC を用いた場合と同様、SFD により TBM は多形転移したものと考えられた。<sup>14)</sup>

DSC による結晶性の測定結果は Fig. 3 に示した。DSC の測定結果は X 線回折と同様の傾向を示し、Eu-S 含量が増加するに伴い吸熱ピークは低下した。F でみられるダブルの吸熱ピークは多形転移した試料を測定したために出現したと考えられる。

物理混合物も結晶性は多少減少している結果を得たが、これは混合によって薬物が Eu-S 中に分散したことによると推測された。TBM : Eu-S = 1 : 1 の SFD 複合粒子は結晶性が残っているが、これは複合粒子中で薬物分子が無配向になるためのキャリアー量が十分出なかったことを示している。1 : 3, 1 : 5 では吸熱ピークが確認できず、非晶質化した

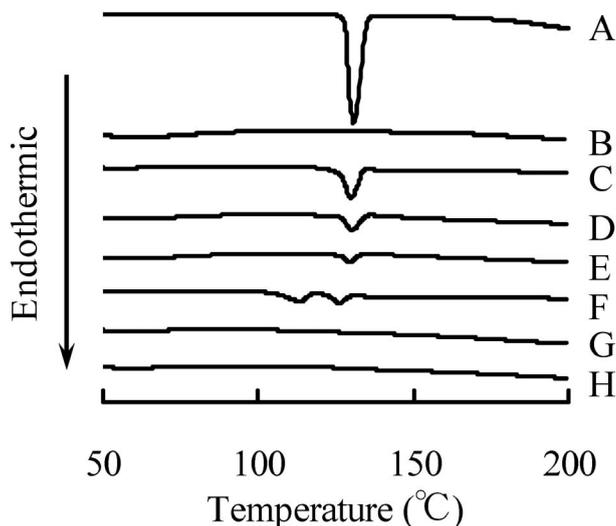


Fig. 3. DSC Profiles of Samples

A; TBM bulk, B; Eu-S bulk, C; TBM : Eu-S=1 : 1 P.M., D; TBM : Eu-S=1 : 3 P.M., E; TBM : Eu-S=1 : 5 P.M., F; TBM : Eu-S=1 : 1 SFD, G; TBM : Eu-S=1 : 3 SFD, H; TBM : Eu-S=1 : 5 SFD.

ものと考えられた。すなわち、薬物分子が固体分散体を形成したことを示唆した。

これらのことからキャリアーに Eu-S を用いた場合はキャリアー含量を 75% 以上にすることで非晶質化し、固体分散体を調製できることが確認できた。

**4. FT-IR 測定による相互作用の検討** 上述した結晶性の測定に加え、FT-IR スペクトル測定により固体分散体形成による薬物とキャリアーの相互作用状態を確認した。試料には TBM bulk, Eu-S, TBM : Eu-S=1 : 5 SFD を用いた。

FT-IR スペクトル測定の結果を Fig. 4 に示した。ここで TBM の  $1700\text{ cm}^{-1}$  付近の CO 伸縮振動及び、 $1660\text{ cm}^{-1}$  付近の NH 変角振動、 $3330\text{ cm}^{-1}$  付近の NH 伸縮振動、また、Eu-S の  $3250\text{ cm}^{-1}$  付近の OH 伸縮振動に着目し解析を行った。

複合粒子中の TBM の CO 伸縮振動についてみると大きな変化はないが、NH 変角振動についてみると、1 : 5 の SFD 複合粒子は  $60\text{ cm}^{-1}$  程度高波数側にシフトしている。また Eu-S の OH 伸縮振動について、調製した複合粒子は  $20\text{ cm}^{-1}$  程度低波数側にシフトしている。また、TBM 原末の NH 伸縮振動 ( $3330\text{ cm}^{-1}$ ) が 1 : 5 の SFD 製剤ではほぼ消失していることより、SFD 法を用いた TBM-Eu-S 複合粒子において、TBM の NH 基と Eu-S の OH 基が水素結合によって相互作用していることが示唆された。この測定結果は、薬物とキャリアーは単純混

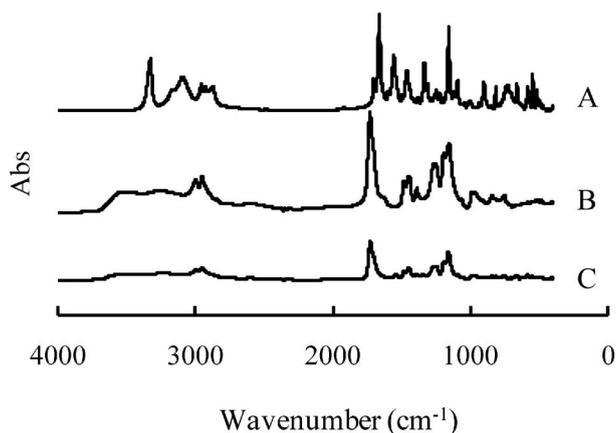


Fig. 4. FT-IR Spectrum of SFD Samples

A; TBM bulk, B; Eu-S, C; TBM : Eu-S=1 : 5 SFD.

合状態ではなく、相互作用した固体分散体であることを支持するものであり、キャリアーの性質によって薬物の物理化学的性質が変化するものと考えられる。

**5. 試料粒子の薬物放出性** 調製した複合粒子の薬物放出性の評価は、消化管液を想定した pH 1.2 と pH 6.8 の試験液を用いて行った。各試料の溶出試験の結果は Fig. 5 と 6 に示した。また、70% 薬物放出時間  $T_{70}$  を算出し、Table 3 に示した。

Figure 5 に示したように、pH 1.2 下では、TBM 原末は 300 分経過後も 80% 放出に留まっているが、SFD 複合粒子は、300 分までに 90% 以上放出し、その放出速度も速くなった。 $T_{70}$  は TBM 原末が 180 分であるのに対して SFD 複合粒子は 40-90 分であった。物理混合製剤では混合することで TBM を分散させ、ぬれ性を改善したために溶解速度の向上がみられた。

Eu-S は pH 7.0 より高い場合に徐々に溶解する高分子である。したがって pH 1.2 では、Eu-S と複合体を形成している TBM は溶解しないと推測したが、SFD 複合粒子は TBM 原末よりも溶解が速いという結果を得た。これは比表面積の増大が主な理由であると考えられる。一般に比表面積が大きいほど、複合粒子は水と接触する面が多くなるため溶解速度は上昇し、特に比表面積が大きい時、瞬間的に薬物は溶出する。今回、SFD で調製した試料は緻密で多孔質な粒子であり、多くの薄い膜に薬物分子が埋没していると考えられる。この場合、薬物分子は薄い膜状の Eu-S に完全に保護されず、表面に露出して

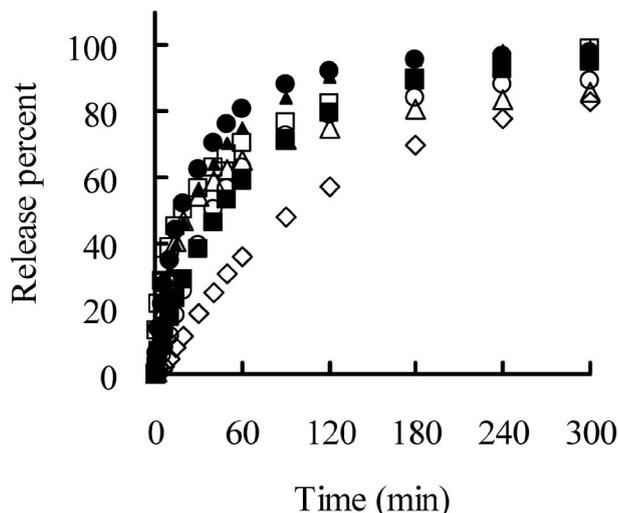


Fig. 5. Release Profiles of TBM Bulk and SFDs (pH 1.2) ( $n=3$ )

◇; TBM bulk, □; TBM : Eu-S=1 : 1 SFD, △; TBM : Eu-S=1 : 3 SFD, ○; TBM : Eu-S=1 : 5 SFD, ■; TBM : Eu-S=1 : 1 P.M., ▲; TBM : Eu-S=1 : 3 P.M., ●; TBM : Eu-S=1 : 5 P.M.

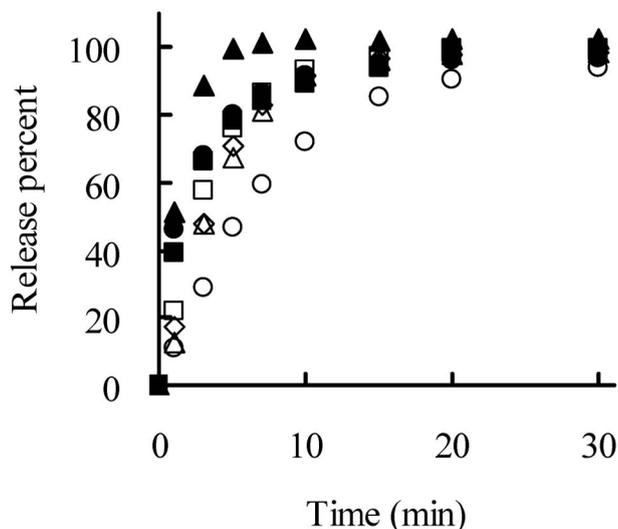


Fig. 6. Release Profiles of TBM Bulk and SFDs (pH 6.8) ( $n=3$ )

◇; TBM bulk, □; TBM : Eu-S=1 : 1 SFD, △; TBM : Eu-S=1 : 3 SFD, ○; TBM : Eu-S=1 : 5 SFD, ■; TBM : Eu-S=1 : 1 P.M., ▲; TBM : Eu-S=1 : 3 P.M., ●; TBM : Eu-S=1 : 5 P.M.

しまい、粒子内に侵入した試験液に容易に接触し溶出すると考えられた。このようにして、SFD粒子は増大した比表面積により、Eu-Sの溶解がなくともTBMを溶出することが可能になったと推測した。溶出試験初期におけるTBMの瞬間的な溶出がみられない原因は、一部試料が試験液表面に浮遊したためと考えた。

Figure 6はpH 6.8下での溶出試験の結果のう

Table 3. 70% Drug Release Time ( $T_{70}$ ) of Samples (min)

Test solution	TBM	Ratios of P.M. samples			Ratios of SFD samples		
		1 : 1	1 : 3	1 : 5	1 : 1	1 : 3	1 : 5
pH 1.2	182.0	87.6	49.9	39.4	59.9	83.8	82.4
pH 6.8	4.9	3.7	2.0	3.3	4.4	5.4	9.5

ち、初期の30分を示した。pH 6.8の環境下では、TBM, Eu-Sともに溶解性が良好であり約30分で薬物放出率100%となった。ここでSFD複合粒子が物理混合物よりも薬物放出遅延したのは、一部のSFD粒子が試験液表面に浮遊したことが原因であると考えられたが、短時間での溶出挙動の比較のため、大きな差ではないと考える。薬物放出時間はキャリアーの含量に依存しており、比表面積が増加し溶解速度が改善した場合においてもキャリアー含量依存的に変化することを確認した。

**6. 錠剤からのTBMの薬物放出性** 経口投与製剤の場合は溶出性の改善と同時に徐放性も求められる。Eu-Sは腸溶性コーティング剤として汎用されているため、本研究においても徐放化を目的に利用し、調製したSFD複合粒子の徐放性の可能性について検討した。SFD法は難水溶性薬物の溶出性向上の可能性は前述の通りであり、次段階ではその溶出性を保ちながら、薬物放出を制御することが可能であるか検討した。徐放化には、SFD複合粒子を単純圧縮する手法をとった。圧縮圧は50 MPaとし、複合粒子がぬれや水の浸入以外で安易に崩壊しないよう対策をとった。こうすることで圧縮圧の影響を低くしたまま、複合粒子の錠剤としての性質を測定できると考えた。

試料を8 mm, 50 MPaで圧縮成形したモデル錠を作製し、粉末状態と同条件で溶出試験を行った。比較用にはTBM原末を使用した。なお、作製した錠剤は溶出初期から完全にぬれさせるためにシンカーを使用した。

pH 1.2の試験液の結果はFig. 7に示したように、SFD複合粒子の錠剤は薬物放出率が300分で10%未満であり、1:3, 1:5は約2%であった。これは、Eu-SのpH依存性が発揮され、錠剤からの薬物放出を制御したためであると考えられた。上述した未圧縮の場合と比較して溶出性が低下した理由は、圧

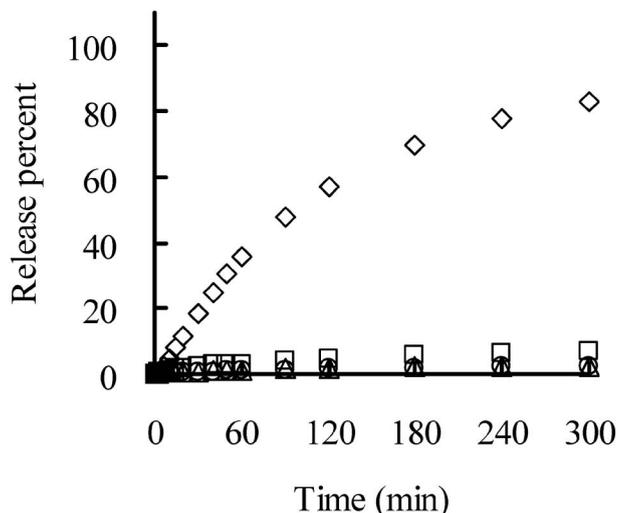


Fig. 7. Release Profiles of Compressed SFDs (pH 1.2) ( $n=3$ )

◇; TBM bulk, □; TBM : Eu-S=1 : 1 SFD, △; TBM : Eu-S=1 : 3 SFD, ○; TBM : Eu-S=1 : 5 SFD.

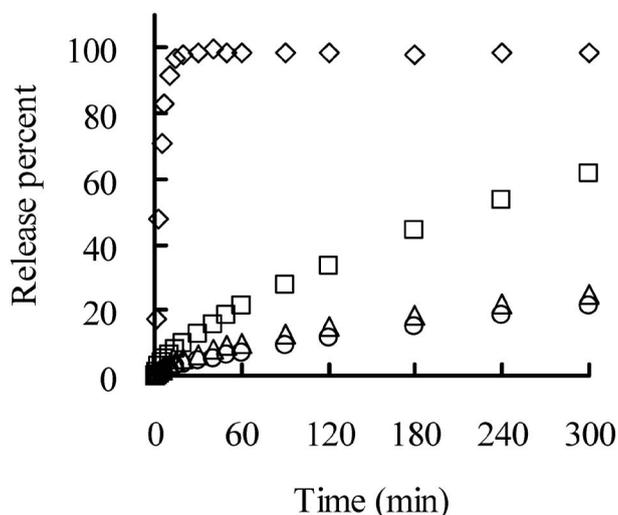


Fig. 8. Release Profiles of Compressed SFDs (pH 6.8) ( $n=3$ )

◇; TBM bulk, □; TBM : Eu-S=1 : 1 SFD, △; TBM : Eu-S=1 : 3 SFD, ○; TBM : Eu-S=1 : 5 SFD.

縮することにより複合粒子のぬれ性が低下したためと考えた。一方、pH 6.8の結果ではFig. 8に示したように、1:1のSFD複合粒子の錠剤は5時間後でも約60%までの薬物放出に留まり、1:3, 1:5ではわずかに20%台の放出率となっている。pH 6.8はEu-Sが徐々に溶解を開始するpH領域であるため、TBMがEu-S中に分子状態で分散した結果、Eu-Sの性質により徐放化したと考えられた。また、薬物放出の制御はキャリアーの含量に依存し

ており、キャリアー含量の調整による薬物放出制御の可能性を示唆した。

いずれのpHにおいても、粉末状態の結果とは異なり、使用したキャリアーの性質を十分に発揮した結果を得ることができた。しかし、キャリアー含量増加による薬物放出制御には限度があることを示唆した。すなわち1:3と1:5の測定結果には差はあるものの、非常に近い溶出挙動となっているためである。

7. 薬物放出メカニズムの検討 Kimuraら<sup>17)</sup>は自身で作製した新規錠剤について溶解メカニズムを検討している。そこで、今回は次に示す薬物放出速度式Eqs. (1)-(4)へのフィッティングを行い薬物放出メカニズムについて検討した。

#### Zero-order kinetics

$$Q_t = Q_0 - k_0 t \quad (1)$$

#### First-order kinetics

$$\ln Q_t = \ln Q_0 - k_1 t \quad (2)$$

#### Higuchi's model

$$Q_t = k_H t^{1/2} \quad (3)$$

#### Hixson-Crowell model

$$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = k_s t \quad (4)$$

Eqs. (1), (2), (4)中の $Q_t$ は時間 $t$ において残存した固体薬物量、 $Q_0$ は初期薬物量、 $k_0$ は0次薬物放出定数、 $k_1$ は1次薬物放出定数、 $k_s$ はHixson-Crowell式における薬物放出定数である。Eq. (3)中の $Q_t$ は時間 $t$ における薬物放出量、 $k_H$ はHiguchi式における薬物放出定数である。

試料にはTBM:Eu-S=1:1, 1:3, 1:5のSFD複合粒子の圧縮成形品を用いた。各サンプルの溶出試験結果における1分から300分までのプロットを各放出モデルの式に当てはめ、薬物放出速度定数を算出した。また、 $r^2$ から最適メカニズムの推測を試みた。Figure 9はTBM:Eu-S=1:5のSFD錠のpH 6.8における溶出試験結果をEqs. (1)-(4)に適合させた結果を示した。今回は示さなかったが他の試料についてもこの結果と同様であり、それぞれの試料の薬物放出速度定数と $r^2$ を算出し、Table 4に示した。Table 4から、今回の試料ではHiguchi's model (3)の適合性が最も高いことを示した。Higuchi's modelは水溶性薬物を含むマトリックス錠からの薬物放出を表すモデルである。Eu-SがpH 1.2において不溶で、pH 6.8で溶解することを

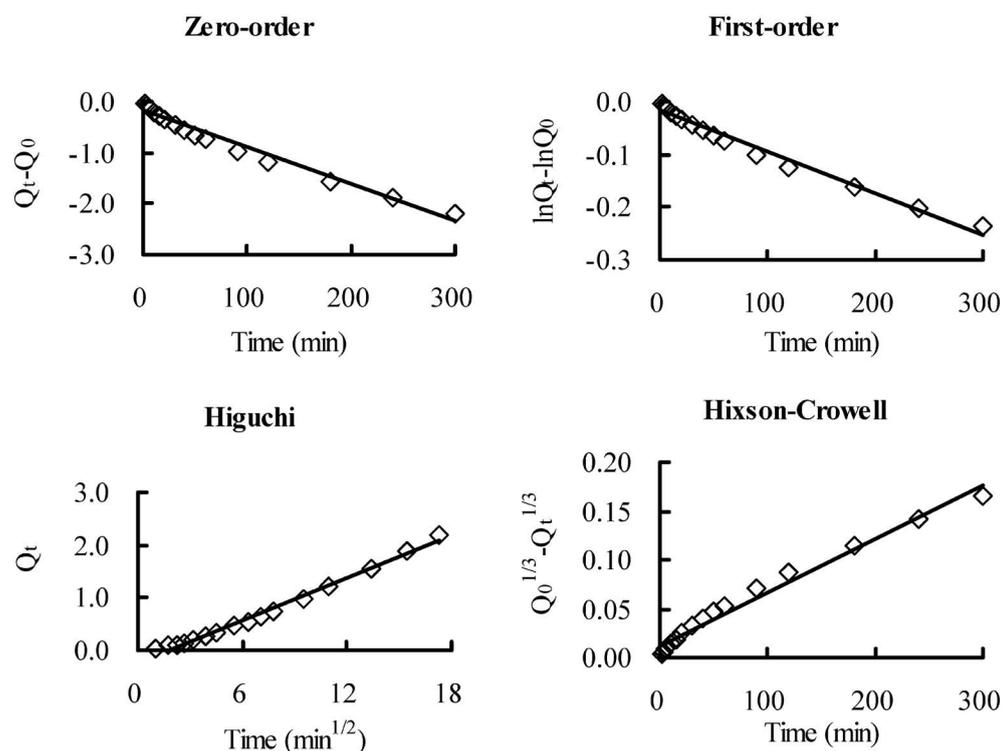


Fig. 9. Prots of Released Drug of TBM : Eu-S=1 : 5 SFD Tablet in pH 6.8 Based on Eqs. (1), (2), (3) and (4)

Table 4. Results of Release Constants, and  $r^2$ s Calculated from Eqs. (1), (2), (3) and (4)

Release model		pH 1.2			pH 6.8		
		1 : 1	1 : 3	1 : 5	1 : 1	1 : 3	1 : 5
Zero-order	$k_0 (10^{-3} \text{ mg/h})$	2.450	0.768	0.727	21.40	8.290	7.230
	$r^2$	0.923	0.913	0.943	0.976	0.951	0.975
First-order	$k_1 (10^{-3} \text{ h}^{-1})$	0.240	0.077	0.073	3.070	0.924	0.784
	$r^2$	0.928	0.914	0.944	0.998	0.966	0.984
Higuchi	$k_H (10^{-1} \text{ mg/h}^{1/2})$	0.464	0.146	0.140	3.924	1.545	1.326
	$r^2$	0.998	0.994	0.996	0.991	0.999	0.991
Hixson-Crowell	$k_S (10^{-3} \text{ mg}^{1/3}/\text{h})$	0.174	0.055	0.052	1.940	0.640	0.548
	$r^2$	0.926	0.914	0.943	0.994	0.962	0.981

考慮すると、このことから、pH 1.2 では不溶性マトリックスに分散している薬物が拡散速度に依存して放出される。一方、pH 6.8 ではマトリックスを形成している高分子と薬物が同時に溶解して薬物が放出されると考えられる。固体分散体を形成しているために、水と接触した TBM は瞬間的に溶出するものと考えられ、その溶出の制御を Eu-S が担っていると考えられる。薬物放出速度定数をみると、Higuchi's model (3) だけでなく、全体的にキャリア含量依存的に小さな値となり、徐放化を示唆している。しかし、キャリア含量には上限があるこ

とも示唆した。

## 結 論

SFD を用いることにより、微粒子化、比表面積の増大、固体分散体の形成による結晶性の低下が可能となり、複合粒子は未処理原末と比較して溶解性が向上した。この場合、徐放性は強く発揮されないが、複合粒子を圧縮した場合、比表面積の効果を抑制し、オイドラギットの持つ pH 依存性が発揮され、薬物放出を制御することが可能性であった。

以上より、SFD 法によって調製した複合粒子

は、粉末状態では速溶性であるが、圧縮成型することによって徐放化の可能性を示唆した。

#### REFERENCES

- 1) Leuner C., Dressman J., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **50**, 47–60 (2000).
- 2) Chiou W. L., Riegelman S., *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1505–1510 (1969).
- 3) Prabhu S., Brocks D. R., Betageri G. V., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **27**, 413–418 (2001).
- 4) Hasegawa A., Taguchi M., Suzuki R., Miyata T., Nakagawa H., Sugimoto I., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 4941–4950 (1988).
- 5) Kondo N., Iwao T., Hirai K., Fukuda M., Yamanouchi K., Yokohama K., Miyaji M., Ishihara Y., Kon K., Ogawa Y., Mayumi T., *J. Pharm. Sci.*, **83**, 566–570 (1994).
- 6) Sinswat P., Gao X., Yacaman M. J., Williams R. O. III, Johnston K. P., *Int. J. Pharm.*, **302**, 113–124 (2005).
- 7) Chen R., Tagawa M., Hoshi N., Ogura T., Okamoto H., Danjo K., *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 1066–1070 (2004).
- 8) Yuasa H., Takahashi H., Ozeki T., Kanaya Y., Ueno M., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 397–399 (1993).
- 9) Asada M., Takahashi H., Okamoto H., Tani-no H., Danjo K., *Int. J. Pharm.*, **270**, 167–174 (2004).
- 10) Takahashi H., Chen R., Okamoto H., Danjo K., *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 37–41 (2005).
- 11) Chen R., Takahashi H., Okamoto H., Danjo K., *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 1486–1490 (2006).
- 12) Chen R., Okamoto H., Danjo K., *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 948–953 (2006).
- 13) Gombotz W. R., Healy H. S., Brown L. R., U.S. Patent 5019400, 1990.
- 14) Kondo M., Niwa T., Danjo K., *Chem. Pharm. Bull.*, **57**, 657–662 (2009).
- 15) Akhgari A., Sadeghi F., Afrasiabi Garekani H., *Int. J. Pharm.*, **320**, 137–142 (2006).
- 16) Ibekwe V. C., Fadda H. M., Parsons G. E., Basit A. W., *Int. J. Pharm.*, **308**, 52–60 (2006).
- 17) Tanaka N., Imai K., Okimoto K., Ueda S., Tokunaga Y., Ohike A., Ibuki R., Higaki K., Kimura T., *J. Control. Release*, **108**, 386–395 (2005).