

VCM による固体分散体処方の最適化

岐阜薬科大学 薬物送達学大講座 製剤学研究室 教授 博士 (薬学) 田原 耕平 先生

【目的】

難水溶性薬物の溶解性改善手法の一つに、薬物の固体分散体化がある。固体分散体は、熔融や溶解などの操作により薬物を分子あるいは微細粒子として担体中に均一に分散させたものである。近年、水溶性のポリビニルアルコール (PVA) を担体としてホットメルトエクストルージョン

(HME) 法やエレクトロスピンニング法などにより固体分散体を調製することで、難水溶性薬物の溶解性を改善できることが報告されている^{1,2)}。

医薬品添加剤として認可されている PVA の物性は、PVA のけん化度 (水酸基とアセチル基の比率) と重合度によって決定され、これらのパラメータが異なる様々なグレードが存在するため、適切な PVA を選択することが重要である。そこで本検討では、HME プロセスで固体分散体を製造することを想定し、真空圧縮成形によりミリグラムスケールでサンプルが調製できる MeltPrep 社製の VCM Vacuum Compression Molding を用いて、固体分散体基剤のスクリーニングを行った。

【手順】

モデル薬物としてインドメタシン (IND) を用いた。重合度とけん化度の異なる各種 PVA は三菱ケミカル株式会社製の GOHSENOL™ シリーズを用いた (表 1)。PVA 粉末と IND 粉末を 7:3 の比率で乳棒と乳鉢を用いて混合した。混合粉末を VCM に充填後、230°C で 5 分間熔融処理を行った³⁾。

VCM から PVA/IND ペレットを回収し、凍結粉

砕機により 5 分間粉碎することで粉末化処理を行った。日本薬局方における溶出試験 (パドル法) により固体分散体からの IND 溶出性を評価した。

表 1 本検討で使用した重合度とけん化度の異なる PVA

グレード名	重合度	けん化度 (mol%)
NK-05R	500	72
KL-05	500	80
EG-05P	500	88
EG-40P	2400	88
KH-20	2400	80

【結果】

VCM により調製した PVA/IND 固体分散体からの IND 溶出性の結果を図 1 に示す。PVA/IND 固体分散体において、いずれのグレードの PVA を用いた場合でも IND の溶解性改善が確認された。粉末 X 線回折法及び熱分析法により評価したところ、PVA/IND 固体分散体において IND は非晶質状態であったことから、IND の非晶質化により溶解性が向上したと考えられた。PVA グレードに応じて異なる IND 溶出パターンを示し、特に重合度とけん化度が比較的低い NK05R や KL05 を用いた固体分散体において、最も高い IND 溶出性を示した。

【結論】

PVA を固体分散体基剤として用いる場合には、適切な重合度とけん化度を選択する必要性が明らかとなった。薬物に応じて PVA グレードを適切に選択することで、目標とするリリースパターンを達成できる可能性があり、製剤設計における固体分散体基剤のスクリーニングの重要性が明らかとなった。

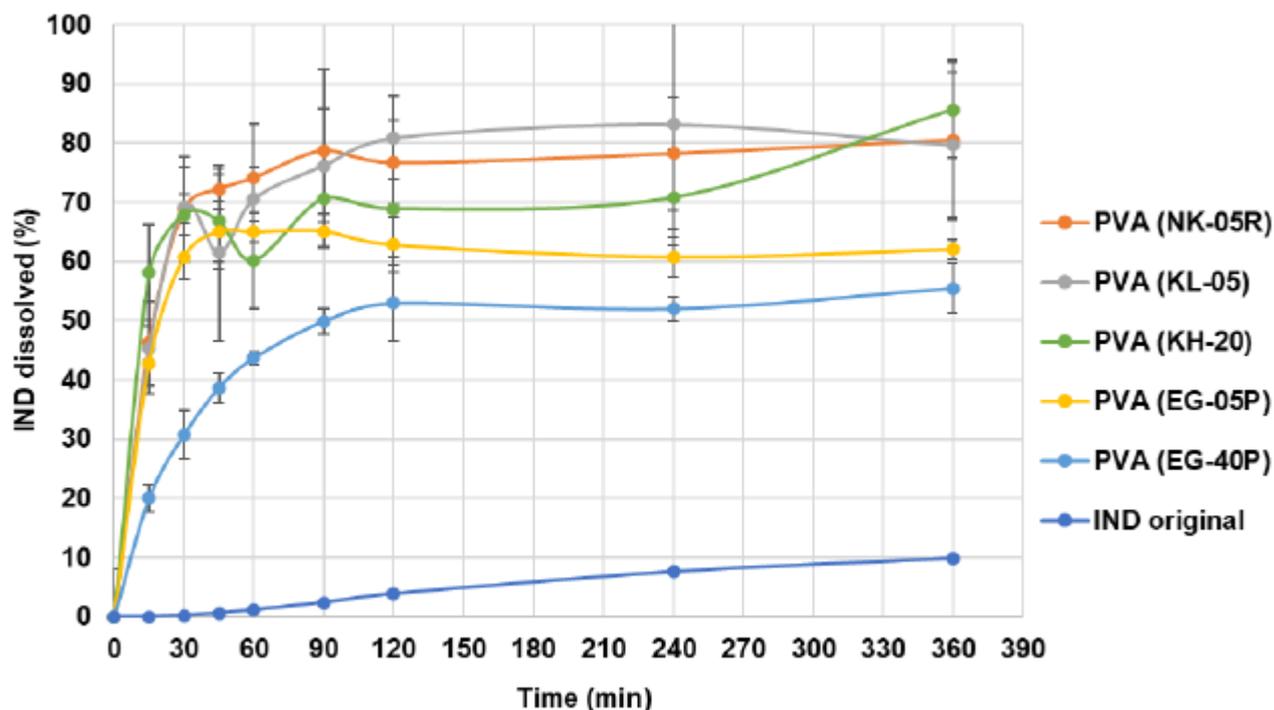


図1 VCMにより調製したPVA/IND固体分散体からのIND溶出試験結果 (n=3、平均値±標準偏差)

参考文献

- 1) Mori Y, Motoyama K, Ishida M, Onodera R, Higashi T, Arima H. Theoretical and practical evaluation of lowly hydrolyzed polyvinyl alcohol as a potential carrier for hot-melt extrusion. *Int J Pharm.* 555:124-134. 2019
- 2) Shibata T, Yoshimura N, Kobayashi A, Ito T, Hara K, Tahara K. Emulsion-electrospun polyvinyl alcohol nanofibers as a solid dispersion system to improve solubility and control the release of probucol, a poorly water-soluble drug. *J Drug Deliv Sci Technol.*102953. 2021
- 3) Shadambikar G, Kipping T, Di-Gallo N, Elia A-G, Knüttel A-N, Treffer D, Repka MA. Vacuum Compression Molding as a Screening Tool to Investigate Carrier Suitability for Hot-Melt Extrusion Formulations. *Pharmaceutics.* 12(11):1019.2020