

VCM を用いた非晶質固体分散体の調製と μ FLUX による薬物膜透過性評価

大阪医科薬科大学 薬学部 製剤設計学研究室 講師 博士 (薬学) 内山博雅先生

目的

非晶質固体分散体は、薬物を非晶質状態へと変換することで薬物の溶解性改善が可能になる。MeltPrep 社(オーストリア)の vacuum compression molding (VCM)は粉体のロスが少なく、少量の粉体により非晶質固体分散体が調製できる装置である。そこで本研究では、種々の水溶性ポリマーを用いて VCM により非晶質固体分散体の調製を試みた。更には調製した粉末からのモデル薬物の膜透過性を Pion 社(米国)の μ Flux (Rainbow R6, AuPRO 7.0)により評価した。 μ Flux は溶解と膜透過性を同時に測定できる装置であり、これまでに固体分散体やナノ粒子において検討が行われている。薬物の溶解性や膜透過性に対して、調製に用いたポリマーの影響を検討するとともに、界面活性剤の添加やドナー側への薬物添加量が、薬物の溶解性および膜透過性に及ぼす影響を検討した。

実験

モデル薬物にはカルベジロール (CVD) を、水溶性ポリマーには、ポリビニルアルコール(PVA, ポパール JP-05)、ポリビニルピロリドン K-30 (PVP), ヒドロキシプロピルメチルセルロース E (HPMC)およびヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸エステルコハク酸エステル (HPMCAS)を、界面活性剤にはショ糖脂肪酸エステル L-1695 (SE)を用いた。VCM

による固体分散体の調製は、薬物とポリマーを重量比として 1 対 3 で混合した粉末を約 500 mg 充填し、加熱温度 180°C、加熱時間 10 分で熔融し、その後室温で 20 分間冷却した。得られた粉末はその後、振動ボールミルにより粉碎した。 μ Flux の実験条件は、ドナー側に pH6.5 のリン酸緩衝液に分散したサンプルを薬物量として 100 あるいは 300 μ g/mL となるように添加し、200 rpm での攪拌条件下、ドナー側の薬物濃度および pH7.4 のアクセプター溶液 (Acceptor sink buffer)中に透過した薬物量を測定間隔 10 秒で測定した。

結果

図 1 には VCM で調製した粉末の、粉末 X 線回折測定の結果を示す。調製した粉末はいずれもハローパターンを示し、非晶質状態であった。また示差走査熱量測定によるガラス転移点の評価では、調製した粉末はいずれも単一のガラス転移点を示した。

図 2 には、CVD の添加量を 100 μ g/mL とし、調製した粉末からの CVD の溶解性および膜透過性を μ Flux により評価した結果を示す。また表 1 には、図 2 の結果から算出される膜透過速度(Flux (μ g/min/cm²))を示す。

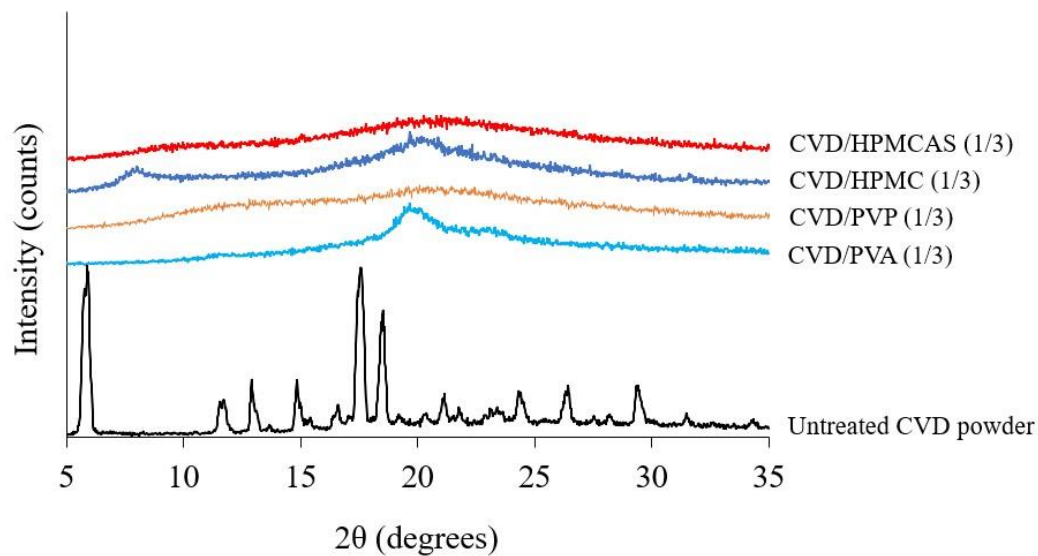


図1 VCM により調製した粉末の粉末 X 線回折測定

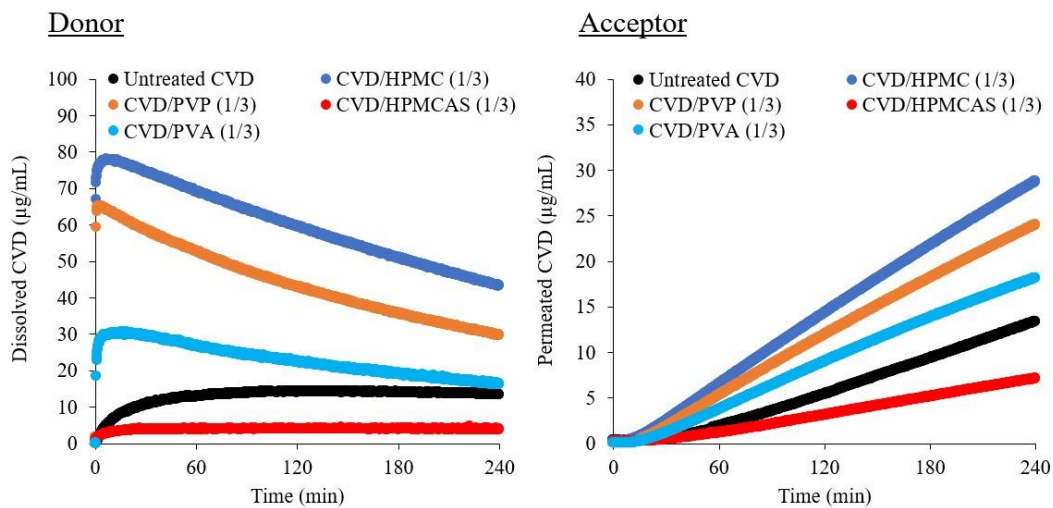


図2 非晶質固体分散体からの CVD の溶解性および膜透過性の評価
(CVD 添加量: 100 μ g/mL, 温度: 37°C, 攪拌速度: 200 rpm, 測定間隔: 10 秒)

表 1 非晶質固体分散体からの CVD の膜透過速度(FLUX)

	Untreated CVD	CVD/HPMC (1/3)	CVD/PVP (1/3)	CVD/HPMCAS (1/3)	CVD/PVA (1/3)
Flux ($\mu\text{g}/\text{min}/\text{cm}^2$)	0.567	1.263	1.077	0.322	0.850

使用した水溶性ポリマーでは、HPMC を用いた際に CVD の最も高い溶解性および膜透過性が得られた。

一方で、HPMCAS では、CVD 原末より低い溶解性および膜透過性を示した。これは、塩基性薬物である CVD と HPMCAS の間でイオン間相互作用が形成され、調製した粒子からの CVD の放出性が低下したためと考えられた。

図 3 には、VCM により調製した粉末に、界面活性剤である SE を CVD に対し

て半量物理混合した粉末を用いて μ Flux により評価した結果を示す。CVD の添加量は $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ とした。表 2 には図 3 の結果から算出される Flux($\mu\text{g}/\text{min}/\text{cm}^2$) の結果を示す。界面活性剤の添加は、ドナー側での CVD 濃度および膜透過性を高めた。中でも CVD/PVP (1/3) の処方への SE の添加は、SE を添加していない処方と比較して、CVD の膜透過速度を約 1.3 倍に増大した。

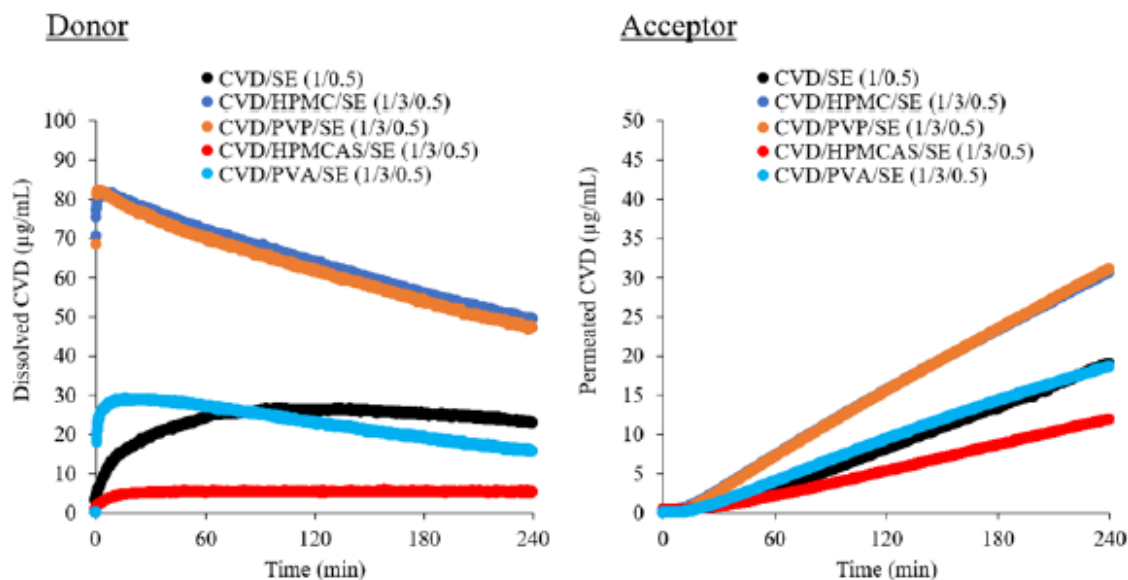


図 3 非晶質固体分散体への界面活性剤の添加が CVD の溶解性および膜透過性に及ぼす影響 (CVD 添加量: $100 \mu\text{g}/\text{mL}$, 温度: 37°C , 攪拌速度: 200rpm , 測定間隔: 10秒)

表 2 非晶質固体分散体への界面活性剤の添加が CVD の膜透過速度(FLUX)に及ぼす影響

	CVD/SE (1/0.5)	CVD/HPMC/SE (1/3/0.5)	CVD/PVP/SE (1/3/0.5)	CVD/HPMCAS/SE (1/3/0.5)	CVD/PVA/SE (1/3/0.5)
Flux ($\mu\text{g}/\text{min}/\text{cm}^2$)	0.852	1.349	1.354	0.418	0.875

溶液中での薬物濃度が非晶質溶解度以上になると相分離が起こる現象が報告されている。CVD の相分離が起こる濃度を μ Flux 付属のプローブを用いて濁度の変化から算出したところ、相分離が起こる濃度は約 170 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。そこで相分離した相が CVD の膜透過性に及ぼす影響を確認するため、CVD/HPMC (1/3) の非晶質固体分散体の処方を用いて、CVD の溶解性および膜透過性を μ Flux により評価した(表 3 および図 4)。添加量は、100 あるいは 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とし、300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 添加した場合は、ドナー側で溶解している成分(Dissolved)と相分離している成分(Dispersed)に分離して評価を行った。300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の添加では、試験時間内においてドナー側で非晶質溶解度が維持され膜透過性の向上が確認された。これは溶解している CVD が膜透過した際に、相分離している相から再溶解したためであると考えられた。

結論

VCM と μ Flux の併用による検討により、固体分散体処方のポリマー選択の検討を簡便に行うことができ、更には界面活性剤を添加した際の薬物の溶解性や膜透過性も評価可能であった。また、非晶質溶解度以上に添加した際のドナー側での溶解成分と相分離した相を分離して評価することが可能であり、相分離した相の膜透過性への寄与を評価することが可能であった。

表 3 CVD の添加量が CVD の膜透過速度(FLUX)に及ぼす影響(処方: CVD/HPMC (1/3))

Added CVD amount in donor side ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	100	300
Flux ($\mu\text{g}/\text{min}/\text{cm}^2$)	1.23	1.73

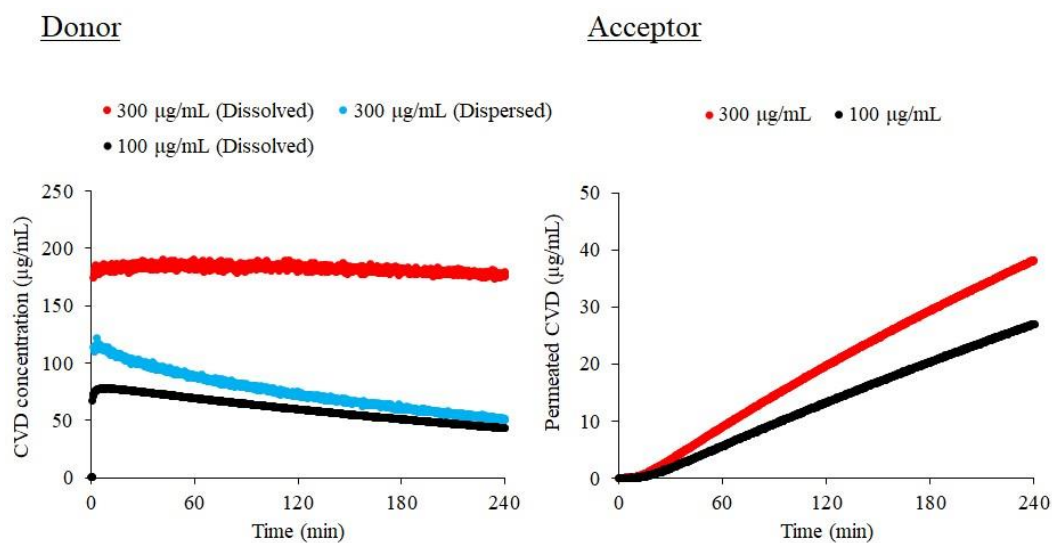


図 4 添加量の違いが CVD の溶解性および膜透過性に及ぼす影響

(処方: CVD/HPMC (1/3), CVD 添加量: 100 あるいは 300 μ g/mL, 温度: 37°C, 攪拌速度: 200 rpm, 測定間隔: 10 秒)

非晶質固体分散体調製装置

VCM



原薬スケール吸収性評価装置

μ Flux

