



## VCMによる固体分散体処方最適化

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、溶解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<sup>1,2)</sup>。

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。

### 実験

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℃で5分間溶解処理を行った<sup>3)</sup>。

VCMからPVA/INDペレットを回収し、凍結粉碎機により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NK-05RやKL-05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。

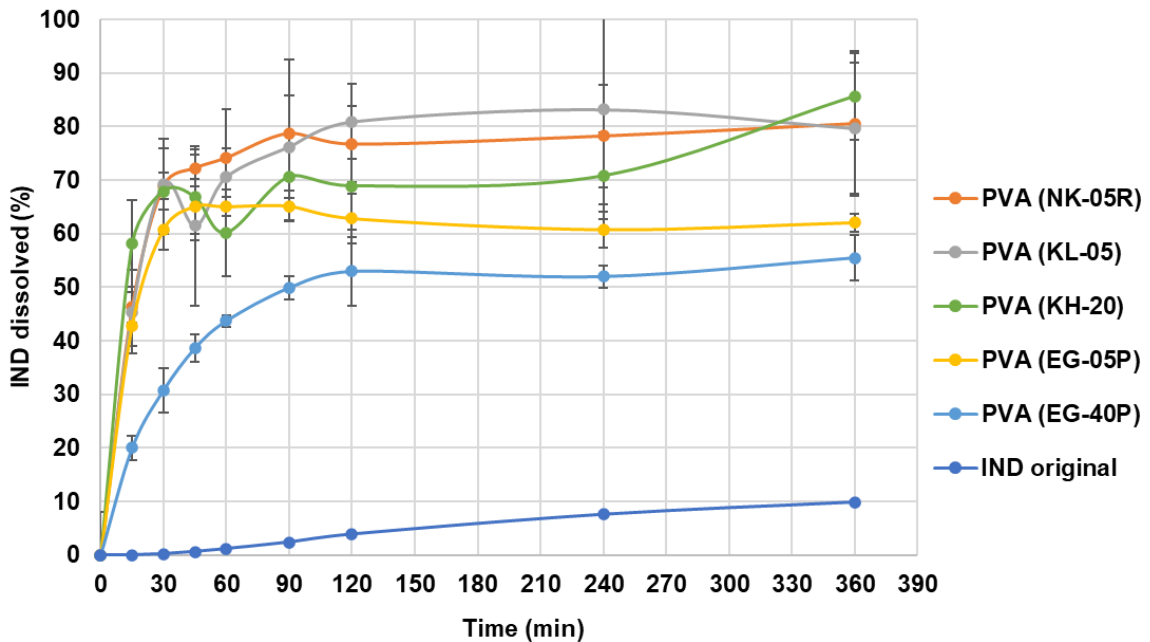


図1 VCMにより調製したPVA/IND固体分散体からのIND溶出試験結果(n=3、平均値±標準偏差)

### 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

