

## 加熱混練熔融法への適用を企図した低ケン化度ポリビニルアルコールの 非晶質固体分散体用基材としての有用性評価

創薬・生命薬科学専攻 ドラッグデリバリーコース (製剤設計学分野) 森 由匡

現在、医薬品候補化合物の 70% 以上、上市製品の 40% 以上が難水溶性化合物であり、その溶解性を改善するため、非晶質固体分散体 (SD) 化技術が汎用されている。SD とは、アモルファス化した“固体”状態の難水溶性薬物を、基材中に分子レベルで“分散”させる製剤技術であり、薬物の溶解度ならびに経口吸収性を著しく改善可能である。SD 用基材は、製品のパフォーマンスおよびその品質 (安定性) に大きく影響を与えるため、その選定は極めて重要となる。SD 用基材は、イオン性と非イオン性に大別され、非イオン性基材は投与後に pH 変動などの生体側の影響を受けにくいと、広く用いられている。

ポリビニルアルコール (PVA) は、代表的な非イオン性基材であり、医薬品添加剤として様々な用途で使用されている。しかしながら、有機溶媒への溶解度が低いこと、ならびに準結晶性に基づく加工性の低さから、SD 用基材としては不向きであると考えられてきた。一方、近年、SD 化技術の一つである加熱混練熔融法 (Hot Melt Extrusion : HME) に PVA が用いられた研究報告を皮切りに、PVA の SD 用基材としての可能性に注目が集まっている。しかしながら、日欧米 3 極で共通して使用可能な PVA はケン化度 88% のみであり、他のケン化度の PVA の SD 用基材としての有用性は不明である。

そこで本研究は、PVA の SD 用基材としての有用性を明らかにすることを目的として、第 1 章ではまず、ケン化度 70% から 99% の計 5 つの PVA (重合度は同等) の基礎的な物理化学的特性を評価し、難水溶性モデル薬物であるインドメタシン (IND) の過飽和状態に対するケン化度の影響を検討した。また、各種 PVA と IND の分子間相互作用を、Nuclear magnetic resonance (NMR) および Nuclear overhauser effect spectroscopy (NOESY) を用いて検討した。第 2 章では、異なるケン化度の PVA と IND の混和性を、溶解度パラメータならびに示差走査熱量計 (DSC) の 2 つの手法により予測したのち、実際に HME を用いてそれらの予測精度を検証した。第 3 章では、低ケン化度 PVA (L-PVA) の加工性を改善させ、HME の連続生産性を達成させることを目的に、可塑剤であるソルビトールを混和し、処方ならびに HME のプロセス条件を最適化した。最適化には、処方成分とプロセス条件を体系的に評価可能な Combined-Mixture Process Design を適用し、各種製剤品質に及ぼす影響を統計学的に解析した。

以下に本研究で得られた主な知見を要約する。

- 1) ケン化度の異なる 5 種の PVA 水溶液の表面張力を測定した結果、ケン化度が低下するにつれ、強い表面張力低下作用が観察された。なかでも最も低いケン化度の JR-05 (70.0-74.0% hydrolyzed, L-PVA) は、顕著な表面張力の低下に加えて、濁度の上昇も認められたことから、臨界ミセル濃度 (CMC) を有する界面活性剤として作用することが示唆された。
- 2) JR-05 の IND に対する可溶化能を検討した結果、CMC 以上の濃度において、溶解度を約 12 倍向上させたことから、JR-05 は可溶化剤として作用することが示された。
- 3) ケン化度の異なる 5 種の PVA 水溶液中における IND の析出挙動を評価した結果、ケン化度が低下するにつれて、長時間に渡り IND の過飽和状態を維持した。なかでも、JR-05 の効果は顕著であった。また、過飽和維持の定量的解析を目的として、過飽和パラメータを算出した結果、ケン化度と過飽和パラメータに高い相関が認められた。
- 4) PVA のケン化度は、IND の析出物の外観 (晶癖) に影響を及ぼすが、その結晶多形には影響を及ぼさないことが示された。
- 5) IND の過飽和水溶液中における PVAs の分子間相互作用を  $^1\text{H-NMR}$  を用いて評価した結果、JR-05 は、他の高ケン化度 PVAs よりも、IND と強く分子間相互作用することが示唆された。
- 6) 水溶液中における IND と PVAs の分子間相互作用を NOESY を用いて評価した結果、IND は L-PVA の疎水基である酢酸ビニル基と分子間相互作用することが示唆された。一方、高ケン化度の PVAs では、IND との分子間相互作用は認められなかった。
- 7) Hoftzyer-Krevelen 法で IND と PVAs (JR-05 および JP-05 (87.0-89.0% hydrolyzed, 汎用グレード)) の溶解度パラメータを算出し、薬物/ポリマー間の混和性を予測した結果、JR-05 は JP-05 と比較し

て良好な混和性を示す可能性が示唆された。また、室温条件下 (25°C) における相互作用パラメータ ( $\chi$ ) を算出した結果、両 PVA において相分離リスクは内在するものの、JR-05 の方が IND の再結晶化に対して良好な安定性を示すものと推測された。

- 8) Flory-Huggins (F-H) 理論に基づき、IND と PVAs (JR-05 および JP-05) の比率を変化させた際の融点降下およびエンタルピーの変化量から  $\chi$  を算出し、薬物/ポリマー間の混和性を評価した。IND の融点付近における JR-05 の  $\chi$  は、JP-05 と比較して負の値を示し、より良好な混和性を示す可能性が示唆された。また 25°C における  $\chi$  を算出した結果、Hoftyzer-Krevelen 法で算出した溶解度パラメータの結果と同様の傾向が得られた。したがって、JR-05 は JP-05 よりも、良好な混和性 (安定性) を示す可能性が考えられた。
- 9) 液体-固体相転移曲線 (liquid-solid curve)、混和性曲線 (miscibility curve) およびガラス転移点曲線からなる F-H T- $\phi$  相図ならびにギブスの自由エネルギー相図の混和性に関する予測精度を検証した。薬物濃度 10% (w/w)、設定温度 110°C、133°C および 156°C の条件下、HME を用いて調製した溶解物の物理化学的特性を評価した。JR-05 は JP-05 と比較して、より低温度で SD を調製可能であり、IND の残存率の低下も 110°C の条件を除き認められず、良好な保存安定性と過飽和維持能を示した。
- 10) SD の物理化学的特性へ及ぼす各処方成分 (IND、JR-05 およびソルビトール) と製造条件 (スクリー一回転数、加工時温度) の影響を検討するため、Design-Expert® の混合実験計画法に製造プロセス因子を組み合わせた実験デザインを構築し、合計 36 条件の SD 溶解物を調製した。SD 溶解物の各種物理化学的特性を評価後、平均トルク値、残存結晶化度 (混和性)、残存率および過飽和条件下での溶出挙動 (AUC) に関する定量予測モデル式を作成した。棄却検定を行い、不要な構成因子を取り除くことで、定量予測モデル式の精度が改善した。
- 11) 可塑剤であるソルビトールを製剤処方の成分比率として 0 から 40% (w/w) の量で配合し、HME 加工時の平均トルク値を評価した。その結果、平均トルク値は、ソルビトールの配合割合が増加するにつれて効果的に低下した。配合比率として 16% のソルビトールを添加した際には、検討した加工時温度の範囲 (110~156°C) のいずれの条件においても、目標トルク値 (1 Nm 以下) の範囲内に管理可能であることが示唆された。
- 12) SD 中の IND の残存結晶化度を評価した結果、ソルビトールの配合割合が増加するにつれ、IND の残存結晶化度は増加する傾向が認められた。また 16% のソルビトールを添加した場合、処方中の IND の配合割合が増加する、あるいは HME の加工時温度が低温になるにつれて、IND の残存結晶化度は増加した。よって、ソルビトールの添加は、その添加量ならびに加工時温度に応じて、残存結晶化度に影響を与えることが示唆された。
- 13) SD 中の IND 残存率は、今回検討したいずれの製造条件ならびにソルビトールの配合割合においても、変化しなかった。
- 14) ソルビトールの配合割合が増加する、あるいは加工時温度が低下するにつれて、AUC は減少したことから、ソルビトールは、その添加量に応じて AUC に影響を与えることが示唆された。
- 15) 各定量予測モデル式を用いて、ソルビトールの配合量を 2%、スクリー一回転数を 20 rpm に固定した際の、目標品質特性を達成可能なデザインスペースを設定し、その堅牢性を評価した。検証用として、予測モデル式の構築に使用していない 3 条件の処方および製造条件を用いて評価した結果、残存結晶化度以外の応答因子に関しては、95% の信頼区間内の予測値が得られた。

以上述べたように、L-PVA は汎用グレードの PVA と比較して、疎水性相互作用に起因した高い過飽和維持能を有すること、また良好な混和性を示すことが明らかとなった。さらに、可塑剤としてソルビトールを組み合わせることで HME の連続生産性の課題である加工時トルクを効果的に制御可能であった。本研究で得られた知見は、L-PVA を基材とした SD の製剤設計ならびに HME の製造条件を検討する上で、有用な基礎資料となるものと考えられる。