

「製剤機械技術学会誌」 別刷

Vol.23 No.3
(2014)

製剤機械技術学会

溶融混練法担体としての親水性共重合体ポリ (ビニルアルコール / アクリル酸 / メタクリル酸メチル) (POVACOAT) の応用と機能性評価

Application and Functional Characterization of POVACOAT: A Hydrophilic Copolymer, Poly(Vinyl Alcohol/Acrylic Acid/Methyl Methacrylate), as a Hot-melt Extrusion Carrier

唐 星

TANG Xing

瀋陽薬科大学 薬学院薬剤系

Shenyang Pharmaceutical University, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy

■ 要旨

水溶性高分子である POVACOAT™ の、熱溶融押出し (HME)/ 固体分散体 (SD) の担体としての適用性を評価した。モデル薬物として、BCS Class II の Bifendate (DDB) を用いた。DDB と POVACOAT の組成比を変えて、2 軸混練エクストルーダで溶融混練させ SD を調製した。得られた溶融混練物は、示差走査熱量測定、粉末 X 線回折、走査電子顕微鏡法およびフーリエ変換赤外分光法により評価した。過飽和溶解度増強のメカニズムを十分に理解するために、溶解度相図の研究および DDB の過飽和溶液からの結晶化に関する検討を行った。また、10% 含有の DDB を有する押出物の貯蔵安定性についても検討した。その結果、DDB は 15% 以下の薬物負荷で無定形となること、溶解度相図では、AL-型曲線を示すこと、また、POVACOAT は過飽和溶液からの結晶化阻害効果を有することが見いだされた。溶出試験の結果から、POVACOAT を用いた DDB-SDs は高い過飽和溶解度 (溶出) を示し、そして薬物負荷量が SDs の溶出に大きな影響を与えた。10% 含有の DDB-SD は貯蔵中 (40℃ /75% RH) 無定形を維持し、安定であった。以上の結果から、POVACOAT は HME 固体分散体製剤の優れた賦形剤であると考えられる。

■ Abstract

The applicability of POVACOAT™, which is, an aqueous polymer as a hot-melt extrusion (HME)/ solid dispersion (SD) carrier was investigated. Bifendate (DDB), a BCS Class II drug was used as a model drug. DDB was hot-melt extruded by a co-rotating twin screw extruder with POVACOAT. The SD formability of POVACOAT was investigated by varying the composition ratios. Solid state characterization was evaluated by differential scanning calorimetry, powder X-ray diffraction, scanning electron microscopy and Fourier transformation infrared spectroscopy. In order to have a better knowledge of the mechanism of dissolution enhancement, dissolution study, phase solubility study and crystallization study of DDB from supersaturated solutions were performed. In addition, the storage stability of the extrudate containing 10% DDB was investigated. Physical characterizations showed that DDB was amorphous up to 15% drug loading. The phase solubility study revealed an AL-type curve. Moreover, POVACOAT was found to have an inhibitory effect on crystallization from supersaturated solutions. Compared with the pure DDB and physical mixture, the dissolution rate and solubility of extrudates were significantly enhanced and the drug loading markedly affected the dissolution of

■ Keywords ■ Bifendate, hot-melt extrusion, POVACOAT, solid dispersion, solubilization, supersaturation

SDs. Furthermore, the stability test indicated that 10% DDB-SD was stable during storage (40 °C /75% RH). The results of this study demonstrate that POVACOAT is a valuable excipient for the formulation of solid dispersions prepared by HME to improve dissolution of poorly water-soluble drugs.

はじめに

医薬品開発において、ハイスループットスクリーニングの進歩により、大規模的な化合物活性の発見が可能となった。しかし、その内少なくとも50%の新規化学物質 (NCEs) は低い溶解度のために、臨床治療薬品までの開発は困難となっている。経口投与バイオアベイラビリティの高い新規化学物質 (NCEs) の数は急激に減少した^{1,3}。ただし、多数の水不溶性 NCEs の生物活性は非常に高い。その結果、水不溶性 NCEs の溶解度および溶解速度の改善は重要であり、特に生物薬剤学分類システム (BCS) クラス II のものに対しては重要である⁴。難水溶性薬物の溶解度および溶解速度を上げるために、様々な対策が取られている。たとえば固体分散体 (Solid Dispersion, SD)、可溶性塩の形成、シクロデキストリンに基づく包接化合物の使用および微粉化技術などである^{3,5}。固体分散体技術が水溶性の低い薬物の経口バイオアベイラビリティを改善するために、最も汎用された製剤技術の一つである。

漢方薬及び天然物薬品は長年使用の歴史があり、持病の治療および疾病の予防には西洋薬より優れている。漢方薬使用範囲が広められるのに連れて、薬用資源はますます貴重になっている。薬用資源を効率的に利用するため、漢方薬の有効性を高めるため、古い時代には、有効成分の溶出、吸収などあまり考慮されていなかったが、現代漢方製剤と天然薬物製剤のデザインには考えなければならない。漢方に使う生薬が含有する難溶性有効成分 (例えばテルペンノイド、フラボンなど) の溶解度、溶出率を高めるためには、固体分散体技術は現代漢方製剤によく利用されている。中国では漢方製剤の速効に達するため、固体分散体のひとつ - 滴丸 (dropping pills) という剤形がよく利用されている。例えば、2010年販売額は12.6億人民元 (206億日本円) に達する複方タンジン滴丸 (タンジン、サンシチニンジン、Borneol 三種類薬物配合) は生薬エキスを PEG6000などを添加し、加熱溶融して、冷却液に滴下、固化して得られた蠟状細丸剤である。普通の複方タンジン生薬粉末錠剤の完全崩壊には20分かかり、これに比べて複方タンジン滴丸は3分で崩壊し

狭心症病状を緩和できる。滴丸など伝統的な SD を造る方法は広く使用されたが、これらの方法は、製造スピードが遅く有機溶媒残留など問題がある⁴。

20年前に加熱溶融押出し技術 (Hot-Melt Extrusion, HME) が薬物固体分散体 (SD) の製造に使用され始めた。HME はプラスチック産業で最も汎用された加工技術の一つである²。プラスチック産業の使用経験に基づいて、望ましい薬物の放出特性を実現させる目的で、薬物研究者が薬物、ポリマー及び可塑剤を組み合わせ、ある温度で混練して押出し、整粒成形して、SD 型の薬物製剤が開発された⁶。HME は伝統的な SD 製造方法に比べて、溶媒を使用しない、連続製造ができる (より少ない処理ステップ)、良い含量均一性、分散度が高い利点があつて、多いに注目されている。

最近では、ポリビニルアルコール (PVA) 共重合体 (POVACOATTM) が優れた性能で注目されている。POVACOAT は PVA とアクリル酸およびメタクリル酸メチルと連結して、可塑剤が無くても良好なフィルム形成能力を持っているポリマーで、フィルムコーティング、カプセル基材および湿式造粒の結合剤として開発された⁷ (化学構造を Fig. 1 (a) に示す)。市販されている POVACOAT は R 型 (200000の分子量および1400の平均重合度) および F 型 (40000の分子量および500の平均重合度) がある。POVACOAT を利用して超音波法および溶融法で固体分散体を製造した報告があつた⁸。この報告は、POVACOAT を用いた高性能の固体分散体製剤の設計の可能性を示唆した。

Bifendate (Bifenil Dimethyl Dicarboxylate, DDB, Fig. 1 (b)) は生薬ゴミシの有効成分 schisandrin C を合成する過程で得られた中間化合物である。DDB は肝炎患者のアラニントランスアミナーゼ (ALT) を下げる効果が示唆されたので、開発された薬物である。しかし、DDB の溶解度は極低い (約2.5~4.0 µg/ml) ので、製剤からの溶出が制限され、DDB の経口バイオアベイラビリティは10~30% と低い⁹。消化管透過性は高いことから、DDB は BCS クラス II 薬として分類されている。

本研究では、DDB の溶解度および溶解速度を上げるために POVACOAT を基剤として、HME 法で DDB

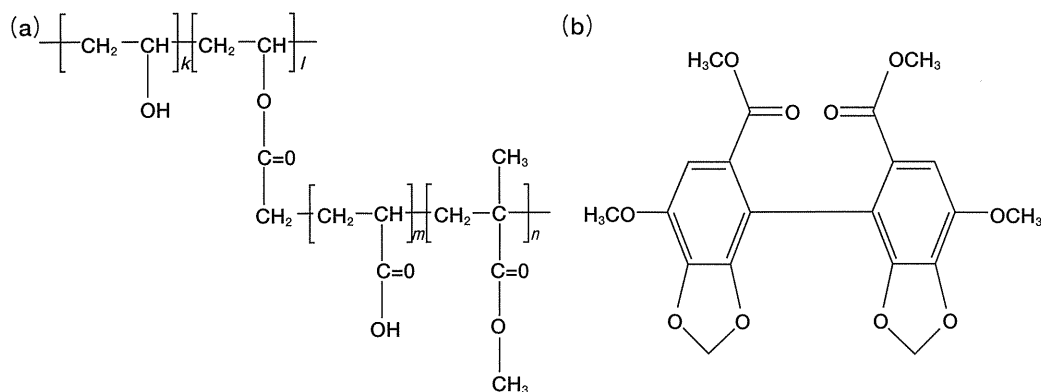


Fig. 1 Chemical structure of: (a) POVACOAT™ and (b) bifendate

のSDを造ることを試みた。

1 HMEによるDDB-SDの調製

本研究のDDB-SDの製造過程はDDBとPOVACOATの混合、HME、粉碎、篩い分け(80メッシュ通過)から成っている。使ったHMEの装置は同方向回転2軸混練エクストルーダTE-20(Coperion Keya, 南京, 中国)である。このエクストルーダは、ホッパー、バレル、ダイ、混練スクリュ、四段階ヒータから成っている。熱質量分析(TGA)の結果によって、DDBとPOVACOATは約250℃まで熱安定性を示した。主な操作パラメータはヒータZone1, Zone2, Zone3, Zone4とダイの温度が150℃, 190℃, 190℃, 190℃と130℃に設定した。スクリュ速度及び供給速度はすべての系で36 rpmに設定した。

2 物理的な特性評価

DDBの結晶性について、示差走査熱量測定(DSC)および粉末X線回折(PXRD)を用いて調べた。

HME押し出し物の表面形態を観察するために走査電子顕微鏡(SEM)観察を行った。また、フーリエ変換赤外分光法(FT-IR)が薬物/ポリマー相互作用を解明するために実施された。

SD調剤中の非晶質DDBの最大薬物負荷量を調べるために、異なった薬物負荷の調剤を調製した。熱分析の結果をFig. 2に示す。DDBの結晶は186℃で結晶の融解によって生じた鋭い吸熱ピークを示し、物理混合物も同様である。

薬物負荷が5%、10%と15%の場合、薬物結晶による融解ピークは消失しておりDDBは非晶質状態にあることを示している。

しかし、薬物負荷が20%、30%と50%の場合に吸熱ピークが186℃付近に存在することが分かる。薬物の一部は非晶質形ではなく、結晶形態であった。これは担体の薬物を溶解する能力が制限されたからであると考えられる¹⁰。

次にPXRDの結果について述べる。ポリマー、DDB、物理混合物(PM)およびSDのPXRD図をFig. 3に示す。DDBは2θ角度が12.013°、19.567°、

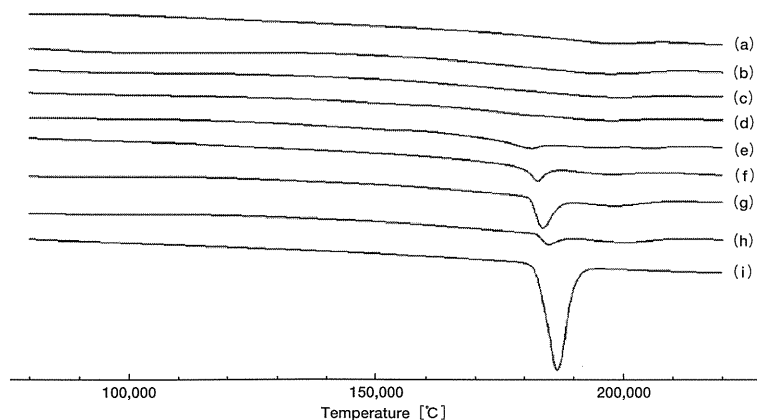


Fig. 2 DSC profiles of the bifendate-POVACOAT system: (a) POVACOAT; (b) 5% DDB-SD; (c) 10% DDB-SD; (d) 15% DDB-SD; (e) 20% DDB-SD; (f) 30% DDB-SD; (g) 50% DDB-SD; (h) 10% DDB-PM and (i) DDB

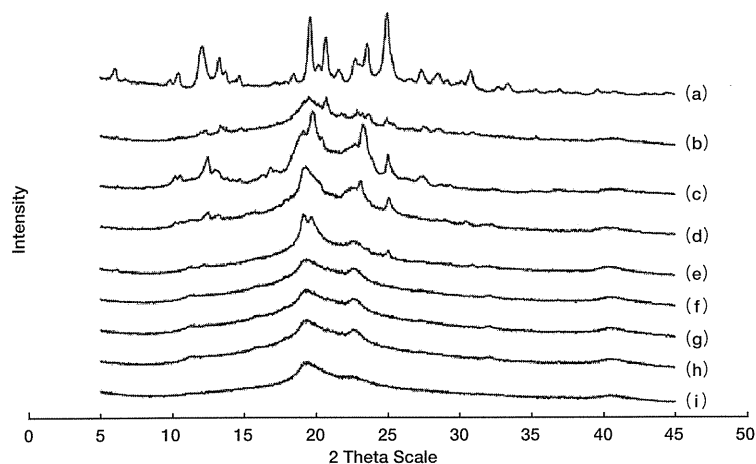


Fig. 3 PXRD patterns of the bifendate-POVACOAT system: (a) DDB; (b) 10% DDB-PM; (c) 50% DDB-SD; (d) 30% DDB-SD; (e) 20% DDB-SD; (f) 15% DDB-SD; (g) 10% DDB-SD; (h) 5% DDB-SD and (i) POVACOAT

20.669°、23.527° および 24.998° に、DDB 結晶の一連の特徴的なピークを示した。POVACOAT はアモルファス特性を示し、結晶ピークが見えなかった。物理混合物では DDB 結晶由来のピークが認められる。HME-SD の PXRD は先の DSC と同様の結果を示した。薬物負荷が 15% を超えたとき、特定の弱い回折ピークが存在した、これは薬物の一部が非晶質形態ではなく微結晶形態であることを示している。薬物負荷量が 15% 以下であったとき、DDB の検出可能な回折ピークは観察されなかった。従って薬物負荷量が 15% 以下において DDB は SD 中に非晶質状態で存在している

と考えられる。

得られた HME-SDs の SEM 観察を行った。POVACOAT と純粋な DDB (Fig. 4 a, b) は、それぞれ不規則な粒子及び立方晶構造に存在していた。物理混合物 (c) は、薬物の結晶と POVACOAT の不規則な粒子の存在を示している。HME-SD では、薬物負荷量の低い (d-f) では押し出し物の表面は滑らかで均一であった。しかし、より高い薬物負荷で (g-i) では、DDB の微結晶が明らかに観察された。この SEM 観察結果は DSC および PXRD の結果と結論をサポートしている。

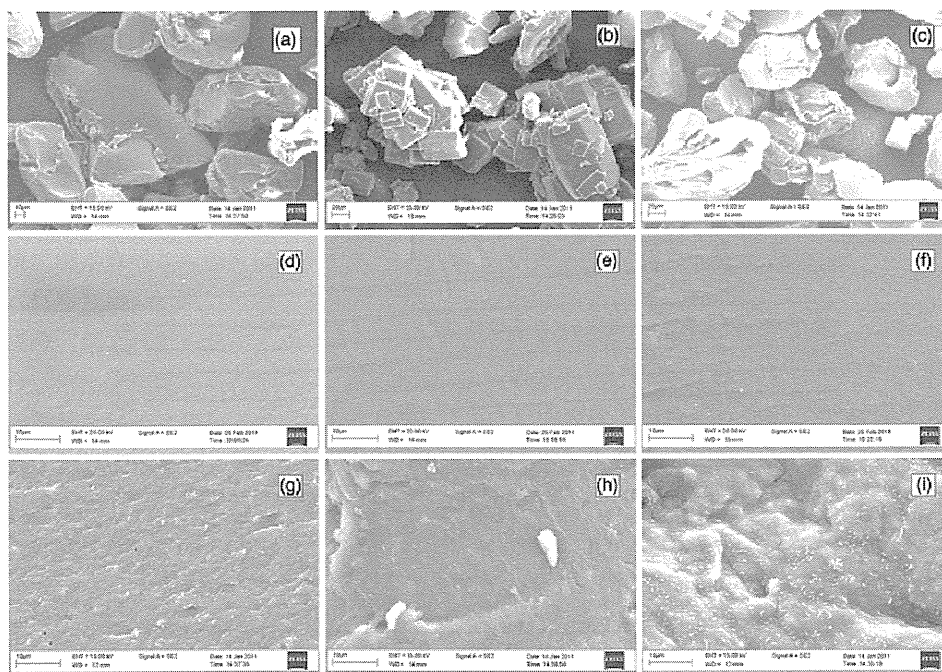


Fig. 4 SEM micrographs of the surface morphology of the bifendate-POVACOAT system: (a) POVACOAT; (b) bifendate; (c) 10% DDB-PM; (d) 5% DDB-SD; (e) 10% DDB-SD; (f) 15% DDB-SD; (g) 20% DDB-SD; (h) 30% DDB-SD and (i) 50% DDB-SD

次にFT-IRについて述べる。DDB、POVACOAT、SD（10%の薬物負荷）及び対応する物理混合物の赤外スペクトルを **Fig. 5** に示す。DDB のFT-IR スペクトルは、 1716.9 cm^{-1} で強いピークを示した。これはカルボニル伸縮に関連している。また、2つ異なったピークは 1595.9 cm^{-1} と 1638.5 cm^{-1} で観察された。これは芳香環伸縮振動に帰属される。これらの三つのピークは主な特徴的なピークで、薬物とポリマーの間の相互作用を評価する際に使用された。POVACOAT のカルボニル吸収帯は 1734.7 cm^{-1} であった。DDB と POVACOAT に比べて、物理混合物のFT-IR スペクトルは薬物と担体の総和であったが、SD のスペクトルは POVACOAT 担体と非常に類似していることが見出された。

3 溶解度相図の研究

ポリマー担体水溶液中の薬物の溶解性は、SD の溶解メカニズムを判断するのに役立つ¹¹。1.0、2.0、5.0 と10.0mg/mL の POVACOAT を含む水溶液の DDB 結晶の平衡溶解度を測定し、POVACOAT がいない場合の水中平衡溶解度と比較した。すべての溶液は、72時間後で平衡に到達できる。面白いことは、POVACOAT

は水に溶解した場合、やや乳化したエマルションが生じた。DDB は37℃での溶解度が $2.56\text{ }\mu\text{g/mL}$ であった **Table 1** に示すように、1.0（1.42倍）、2.0（1.69倍）、5.0（2.54倍）と10.0mg/mL（4.06倍）で POVACOAT が存在した場合に DDB の平衡溶解度は大幅に増加した。これらの結果は、POVACOAT は DDB の可溶化効果を有することを示している。37℃での DDB の溶解度相図は POVACOAT の濃度の関数と考えられる (**Fig. 6**)。溶解度相図は AL- 型システムに対応し、計算された傾きが1未満であった、これは薬物 - 担体 1 : 1 の相互作用の形成を示唆している^{12,13}。親水性担体は主に

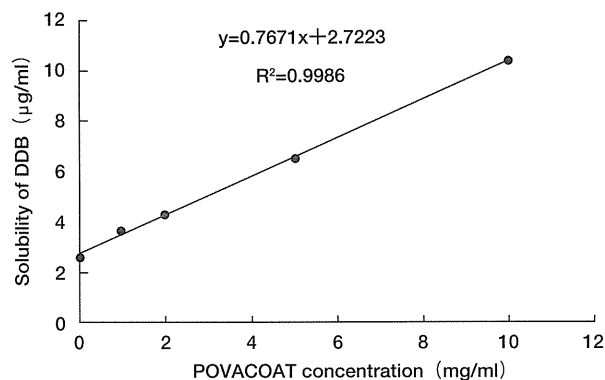


Fig. 6 Phase solubility diagram of bifendate in aqueous solutions of POVACOAT

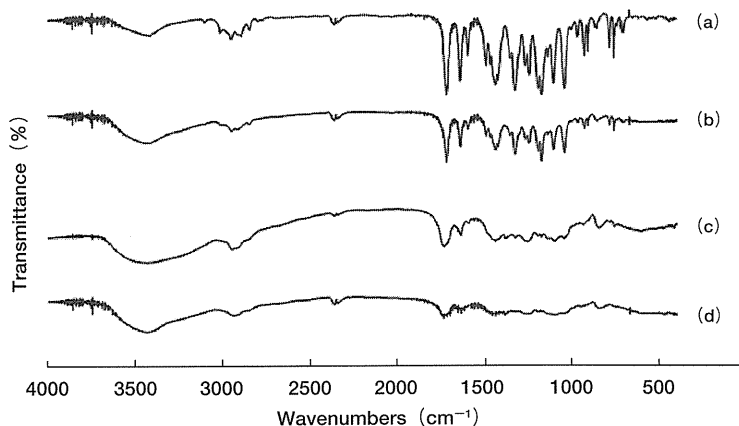


Fig. 5 FTIR spectra of: (a) DDB; (b) 10% DDB-PM; (c) 10% DDB-SD and (d) POVACOAT

Table 1 Phase solubility and thermodynamic parameters of bifendate at different concentrations of POVACOAT

Concentration of POVACOAT (mg/mL)	Concentration of DDB ($\mu\text{g/mL}$)	Sc/So	ΔG_{tr}° (J/mol)
0	2.56	1.00	0.00
1	3.64	1.42	-903.92
2	4.32	1.69	-1352.65
5	6.51	2.54	-2402.94
10	10.39	4.06	-3611.98
Ks (mL/mg)	1209.89		

静電気力（イオン - イオン，イオン - 双極子と双極子 - 双極子結合）によって溶液中の薬物分子と相互作用し、ときには、ファンデルワールス力、水素結合のような他の作用^{11,14}が働くことが知られている。

DDB が純粋な水溶液から POVACOAT の水溶液へ転相したプロセスの指標はギブスの自由エネルギーの変化値として得られる。DDB が水から POVACOAT 水溶液へ転相したギブスの自由エネルギー (DG_w^0) は以下の式を用いて計算された。

$$DG_w^0 = -2.303RT \log \frac{Sc}{So} \quad (1)$$

Sc/So は POVACOAT 水溶液と純水中 DDB のモル溶解度比である。R は一般的な気体定数、T は絶対温度である。

見かけ安定度定数の値、Ks は溶解度相図から以下の式を用いて算出した¹⁴。

$$Ks = \frac{\text{slope}}{\text{intercept} (1 - \text{slope})} \quad (2)$$

DG_w^0 と見かけ安定度定数の値は Table 1 に示す。 DG_w^0 の値が水性担体溶液の反応条件は薬物可溶化に有利か不利かを示している。負の DG_w^0 値は有利な条件を示し、薬物の可溶化が自発的である¹⁵。 DG_w^0 値は全ての濃度において負値である。これは DDB の可溶化の自発性質を明確に示す。担体濃度の増加に従ってこの値が減少傾向を示した。担体レベルが高ければ、DDB が純水から担体溶液への転相過程が有利である。

溶解性増強のメカニズムは水溶性ポリマーの改良された濡れ性、弱可溶性の複合体の形成¹¹、担体の共溶媒効果および / または POVACOAT の両親媒性構造によるミセル可溶化作用と考えられる^{14,16}。SD の分類によれば、第三世代の SD は、担体が界面活性または

自己乳化性を持ち、その溶解特性が改善できる場合を指す。したがって、POVACOAT を担体として使用した SD は、第三世代の SD に分類される。これらの第三世代の SD は難溶性薬物の最も高いバイオアベイラビリティを達成し、SD を安定化させ、薬物の再結晶を避けるのに適した SD の担体であると考えられる¹⁷。

4 POVACOAT の過飽和溶液からの再結晶抑制効果

POVACOAT の DDB の過飽和溶液からの再結晶抑制効果について、DDB の濃縮溶液（DMSO 濃縮薬物溶液）を濃度の異なる POVACOAT 水溶液に加えて DDB の溶解度の時間推移を観察した。初期 DDB 濃度は $50 \mu\text{g/mL}$ 、POVACOAT 濃度は 1.90、0.90、0.57、0.40、0.23 および 0.10 mg/mL 、これは 5:95、10:90、15:85、20:80、30:70 と 50:50 の HME-SD の溶出条件と同一になるように設定した。

Fig. 7 に示すように、ポリマーが存在しない場合に、DDB の濃度は急速に減少し、30分後で $13.64 \mu\text{g/mL}$ に達し、その後減少し続け、300分後 DDB 結晶の平衡溶解度に近い濃度としてプラトーに達した。DDB 濃度の急激な減少は、DDB がすぐに過飽和濃度から再結晶していることを示唆する。面白いことは、POVACOAT の存在する場合に、DDB の濃縮溶液を添加した後、初期薬物濃度はすべて最初の10分で $50 \mu\text{g/mL}$ のまわりに維持していた。過飽和溶液にもかかわらず、POVACOAT なしの場合に比べて、薬物濃度がすぐに減少しなかった。POVACOAT は結晶核形成を阻害または遅延すると推定される。文献に述べられているように、過飽和溶液は時には準安定帯を示す

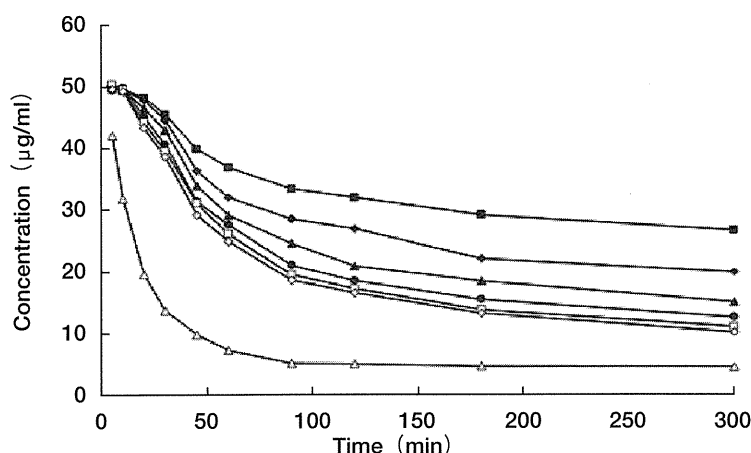


Fig. 7 Inhibitory effect of POVACOAT on recrystallization of supersaturated solution of bifendate (DDB; 50 mg/mL) in the water containing 1.90 (■), 0.90 (◆), 0.57 (▲), 0.40 (●), 0.23 (□) and $0.10 (\diamond)$ (mg/mL) of POVACOAT and in the absence of POVACOAT ($\triangle$).

る場合を
て使用し
れらの第
アペイラ
再結晶を
る¹⁷。

再結晶抑

再結晶抑
濃縮薬物
に加えて
DDB 濃度
0.57、0.40、
0、15:85、
と同一に

い場合に、
54 $\mu\text{g/mL}$
結晶の平
た。DDB
濃度から
ことは、
縮溶液を
10分で50
溶液にもか
て、薬物濃
は結晶核形
状に述べら
定帯を示す

(より高い見かけ溶解度を与える)、準安定限界までは核生成は自発できない^{18,19}。しかし10分後には水溶液中の POVACOAT 濃度の違いによる過飽和溶解度の減少傾向に大きな差が生じている。

POVACOAT の存在しない場合の速い DDB の結晶化は、過飽和溶液からの核生成と結晶成長は速く、直ちに開始できることを暗示している²⁰。

再結晶化は POVACOAT 濃度の増加するにつれて減少している、すなわち POVACOAT は結晶成長の阻害に役割を果たす。

また阻害効果はポリマーの濃度に依存し、POVACOAT の濃度が高ければ、阻害効果は強い。5 時間後の DDB の濃度は結晶 DDB の平衡溶解度 (2.56 $\mu\text{g/mL}$) より有意に高かった。全ての濃度の POVACOAT 溶液は POVACOAT なしの蒸留水に比べて、非常に顕著な再結晶阻害が認められる。

ポリマーによる結晶化と結晶成長の阻害効果は以前に観察されている^{11,19,21-23}。しかし、メカニズムは不明瞭である、たぶん DDB の再結晶化を阻害したプロセスは複雑で、ポリマー吸着^{19,21}、薬物/ポリマー相互作用¹¹、流体粘度¹¹、コロイドの保護効果⁸等が同時に関与した複雑なメカニズムであると考えられる。

5 溶出試験 (溶解曲線)

SD 化による自由エネルギーの変化によって、非晶質の SD は結晶性物質に比べて溶出速度を著しく増加させる²⁴。POVACOAT-SDs の過飽和薬物溶解度の維持および生成能力を評価するため、未処理の DDB と物理混合物と比較して非シンク条件での溶出特性評価を行った^{11,24,25}。その結果を Fig. 8 に示す。

各製剤についての重要な溶出パラメータも算出し、Table 2 に示す。初期溶出速度は最初の 5 分に溶解した DDB の濃度として計算された^{16,22}。

95% の POVACOAT を有する SD は最も高い初期溶出速度を示し、初期溶出速度は SD 中のポリマー濃度の減少と共に減少した。

Fig. 8 の溶解曲線に示すように、SD の溶出速度は物理混合物および DDB の結晶に比べかなり高かった。*in vitro* 溶出試験中に、物理混合物と DDB の結晶はゆっくりと溶出した、300分 ($C_{300\text{min}}$) での濃度は、それぞれ 1.08 と 0.86 $\mu\text{g/mL}$ であった。POVACOAT は DDB の可溶化に影響を与えたために、物理混合物の溶解度は DDB の結晶より高かった。ただし、POVACOAT の可溶化効果は短い間に溶解度を著しく増強しなかった。SD の溶解曲線では、DDB 濃度は迅速に最大過飽和濃度 (C_{max}) に達した。SD の最大 DDB 濃度は薬物負荷量、5%、10%、15%、20%、30% および 50% で、18.86、14.89、11.98、10.59、8.33 と 7.80 $\mu\text{g/mL}$ であった。これらの結果から、薬物負荷が増加すれば最大濃度は小さくなったことがわかる。溶解度および溶解速度の点では、非晶質は結晶より優れているので、薬物負荷が著しく分散度および薬物状態 (分子、無定形および/または微結晶形) に影響を与え、それが溶解度に影響を与えたと考えられる。

薬物負荷が 30% 以下の SDs からの溶出では、初期溶出速度の減少はあるが続いてバースト放出が生じている。30% 以上の負荷量ではこの第 2 段階のバースト溶出が起らない。すなわち 30% 以上の薬物負荷量の場合には、薬物粒子の形成 (すなわち再結晶薬物) が起こるためにその後のバースト放出が出来なかったものと考えられる。SD の溶解の際、結晶成長抑制

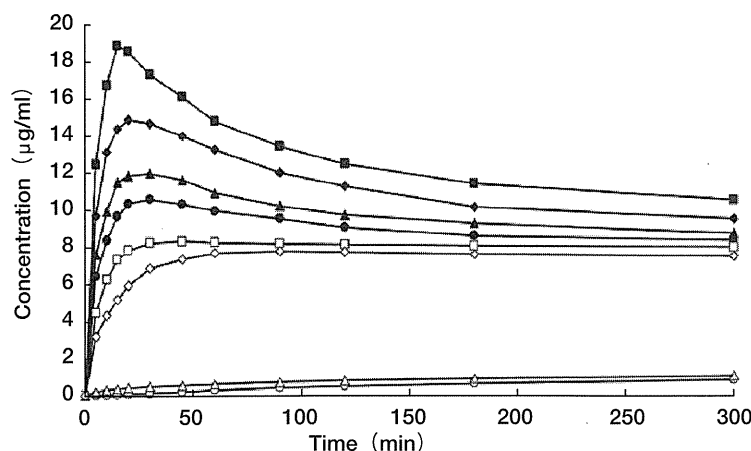


Fig. 8 Dissolution profiles of the bifendate-POVACOAT system (■, 5% DDB-SD; ◆, 10% DDB-SD; ▲, 15% DDB-SD; ●, 20% DDB-SD; □, 30% DDB-SD; ◇, 50% DDB-SD; △, 10% DDB-PM and ○, DDB).

Table 2 Summary of dissolution parameters for pure DDB and its PM and SDs.

Parameters	Initial dissolution rate (μ g/mLmin)	Cmax (μ g/mL)	Cmax/S ₀	C300min (μ g/mL)
DDB	0.00	0.86	0.34	0.86
10% DDB-PM	0.04	1.08	0.42	1.08
5% DDB-SD	2.49	18.86	7.37	10.55
10% DDB-SD	1.94	14.89	5.82	9.53
15% DDB-SD	1.52	11.98	4.68	8.76
20% DDB-SD	1.29	10.59	4.14	8.39
30% DDB-SD	0.89	8.33	3.25	8.02
50% DDB-SD	0.64	7.80	3.05	7.52

は最大限に溶解増強を達成するための重要な考慮事項であることがわかる²⁶。

薬物のSDsからの放出メカニズムの知識は難水溶性薬物の溶解度を上げることを理解するのに重要である。文献で述べられているように、放出メカニズムはポリマー制御溶解（高いポリマー濃度）と薬物制御溶解（高い薬物負荷）からなると定義されている^{25,27,28}。薬物負荷の増加に伴い、すなわちPOVACOATの濃度が減少するのに伴って、放出メカニズムは、ポリマー制御溶解から薬物制御溶解に変化していくものと考えられる。

6 POVACOAT-SDsの安定性

6ヶ月間（40℃、相対湿度75%）保存中のいくつかの経過時間における10%のDDB-SD溶出試験を行った。結果は省略するが、貯蔵後の溶解プロファイルは初期状態に類似していることがはっきりと観察された。最大過飽和濃度（C_{max}）は貯蔵中、相対的に一定であり、10% DDBの無定形状態は破壊されておらず10% DDB-SDが安定であることが示された。貯蔵終了後の10% DDB-SDのDSCにもイニシャルと同様に、186℃の周りの吸熱ピークは見られなかった。

おわりに

本稿では、新しい親水性PVA共重合体であるPOVACOATのHME/SDへの適用可能性について検討した。

TGA分析によってPOVACOATは約250℃以下で熱的に安定であることを示した。PXRD、DSCおよびSEMの研究は15%の薬物負荷以下のSDs中、DDBは非晶質形態で存在したことを示した。しかし高薬物負荷の場合には薬物の一部が結晶形態で存在している。溶解度相図の研究は、AL-型曲線を明らかに示し薬物

の溶解度が担体濃度に伴って直線的に増加することを示した。DDBが水からPOVACOAT水溶液へ転相した、ギブスの自由エネルギーは負値で、これは転相の自発性を実証した。さらに、POVACOATは薬物の過飽和溶液から結晶化抑制効果を有することが見出された。

過飽和溶解度とその維持はポリマーの濃度に強く依存した。すなわち、薬物負荷量がSDからDDBの溶解に影響を与えていることが、結論づけられた。安定性試験結果は、無定形のSD（10% DDB-SD）が貯蔵中安定であったことを示した。この研究の結果は、POVACOATがHMEで調製した固体分散体制剤の優れた賦形剤であることを示している。

本稿は、*Drug Dev Ind Pharm, Early Online 1-10 (2013)*に掲載された筆者らの論文を基に、製剤機械技術学会誌、「研究・技術の解説」としてまとめたものである。

参考文献

- 1) Kerns EH. High throughput physicochemical profiling for drug discovery. *J Pharm Sci* 2001;90:1838-58.
- 2) Repka MA, Shah S, Lu J, et al. Melt extrusion: process to product. *Expert Opin Drug Deliv* 2012;9:105-25.
- 3) Singh A, Worku ZA, van den Mooter G. Oral formulation strategies to improve solubility of poorly water-soluble drugs. *Expert Opin Drug Deliv* 2011;8:1361-78.
- 4) Srinarong P, de Waard H, Frijlink HW, Hinrichs WL. Improved dissolution behavior of lipophilic drugs by solid dispersions: the production process as starting point for formulation considerations. *Expert Opin Drug Deliv* 2011;8:1121-40.
- 5) Fahr A, Liu X. Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs. *Expert Opin Drug Deliv* 2007;4:403-16.

- 6) Coppens KA, Hall MJ, Mitchell SA, Read MD. Hypromellose, ethylcellulose, and polyethylene oxide use in hot melt extrusion. *Pharm Technol* 2006;30:60-71.
- 7) Fujii T, Noami M, Tomita K, Furuya Y. PVA copolymer: the new coating agent. *Pharm Technol Eur* 2008;20:32-9.
- 8) Uramatsu S, Shinike H, Kida A, et al. Application of poly(vinyl-alcohol/acrylic acid/methyl methacrylate) (PVA copolymer) as a solid dispersion matrix. 1st Asian Pharmaceutical Science and Technology Symposium ABSTRACT BOOK; 2007:280-2.
- 9) Zhipeng C, Jiabi Z, Hongxuan C, et al. Distribution of liposomal bifendate in liver following intravenous injection in mice. *J Drug Target* 2010;18:627-36.
- 10) Jijun F, Lili Z, Tingting G, et al. Stable nimodipine tablets with high bioavailability containing NM-SD prepared by hot-melt extrusion. *Powder Technol* 2010;204:214-21.
- 11) Abu-Diak OA, Jones DS, Andrews GP. An investigation into the dissolution properties of celecoxib melt extrudates: understanding the role of polymer type and concentration in stabilizing supersaturated drug concentrations. *Mol Pharm* 2011;8:1362-71.
- 12) Higuchi T, Connors KA. Phase-solubility techniques. *Adv Anal Chem Instrum* 1965;4:117-212.
- 13) Aggarwal AK, Singh S. Physicochemical characterization and dissolution study of solid dispersions of diacerein with polyethylene glycol 6000. *Drug Dev Ind Pharm* 2011; 37 : 1181-91.
- 14) Ahuja N, Katore OP, Singh B. Studies on dissolution enhancement and mathematical modeling of drug release of a poorly water-soluble drug using water-soluble carriers. *Eur J Pharm Biopharm* 2007 ; 65 : 26-38.
- 15) Maulvi FA, Dalwadi SJ, Thakkar VT, et al. Improvement of dissolution rate of aceclofenac by solid dispersion technique. *Powder Technol* 2011 ; 207 : 47-54.
- 16) Mehanna MM, Motawaa AM, Samaha MW. In sight into tadalafil -block copolymer binary solid dispersion : mechanistic investigation of dissolution enhancement. *Int J Pharm* 2010 ; 402 : 78-88.
- 17) Vasconcelos T, Sarmento B, Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discovery Today* 2007 ; 12 : 1068-75.
- 18) Brouwers J, Brewster ME, Augustijns P. Supersaturating drug delivery systems : the answer to solubility-limited oral bioavailability? *J Pharm Sci* 2009 ; 98 : 2549-72.
- 19) Tajarobi F, Larsson A, Matic H, Abrahmsen-Alami S. The influence of crystallization inhibition of HPMC and HPMCAS on model substance dissolution and release in swellable matrix tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2011 ; 78 : 125-33.
- 20) Janssens S, Nagels S, Armas HN, et al. Formulation and characterization of ternary solid dispersions made up of Itraconazole and two excipients, TPGS 1000 and PVPVA 64, that were selected based on a supersaturation screening study. *Eur J Pharm Biopharm* 2008 ; 69 : 158-66.
- 21) Tanno F, Nishiyama Y, Kokubo H, Obara S. Evaluation of hypromellose acetate succinate (HPMCAS) as a carrier in solid dispersions. *Drug Dev Ind Pharm* 2004 ; 30 : 9-17.
- 22) Konno H, Handa T, Alonzo DE, Taylor LS. Effect of polymer type on the dissolution profile of amorphous solid dispersions containing felodipine. *Eur J Pharm Biopharm* 2008 ; 70 : 493-9.
- 23) Lindfors L, Forsse´n S, Westergren J, Olsson U. Nucleation and crystal growth in supersaturated solutions of a model drug. *J Colloid Interface Sci* 2008 ; 325 : 404-13.
- 24) DiNunzio JC, Brough C, Miller DA, et al. Fusion processing of itraconazole solid dispersions by kinetisol dispersing: a comparative study to hot melt extrusion. *J Pharm Sci* 2010 ; 99 : 1239-53.
- 25) Alonzo DE, Gao Y, Zhou D, et al. Dissolution and precipitation behavior of amorphous solid dispersions. *J Pharm Sci* 2011 ; 100 : 3316-31.
- 26) Kanaujia P, Lau G, Ng WK, et al. Nanoparticle formation and growth during in vitro dissolution of ketoconazole solid dispersion. *J Pharm Sci* 2011 ; 100 : 2876-85.
- 27) Craig DQM. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *Int J Pharm* 2002 ; 231 : 131-44.
- 28) Albers J, Alles R, Matthe´e K, et al. Mechanism of drug release from polymethacrylate-based extrudates and milled strands prepared by hot-melt extrusion. *Eur J Pharm Biopharm* 2009 ; 71 : 387-94.