

数学的理論を用いた非晶質固体分散体制剤の溶出挙動の解析および製剤設計への応用

Analysis of Dissolution Behavior of Amorphous Solid Dispersion with Mathematical Theory and Application to Formulation Design

令和5年度 論文博士申請者 平井大貴 (Hirai, Daiki)

近年上市されている医薬品候補物質の多くは難溶性であり、その経口吸収性を改善するために溶解性の向上を目指した製剤の開発が望まれている¹⁾。難溶性薬物の溶解性を改善するための方法の一つとして、薬物の準安定形結晶及び非晶質²⁾が利用されることがある。準安定形結晶や非晶質状態の薬物は、安定形結晶の溶解度に比べて溶液中で高い薬物濃度を示すものの、溶解した薬物は結晶析出を伴い、最終的に薬物濃度が安定形結晶の溶解度に漸近する溶出挙動をとる。そのため、準安定形結晶や非晶質の潜在的な溶解度の測定や、安定形結晶への転移速度の解析は困難である。一方で、固形製剤が体内に吸収される際には崩壊、分散といった過程を経て、最終的に固体状態の薬物が分子状態へと変化し拡散する「溶解」過程を経て吸収されるため、製剤設計において溶解過程の詳細な解析は重要となる。

薬物の溶出挙動を解析する手法の1つである数理モデルには、実験にかかる手間や費用の削減や、溶解のメカニズムについて解明が可能といった利点がある。また、数理モデルを用いた溶解過程のシミュレーションや経口吸収性の予測といった試みがなされており、

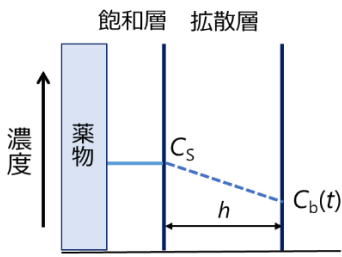
数理モデルを用いることで効率的な製剤設計が期待できる³⁾。

以上の背景を踏まえ、本研究では固液界面での飽和層における反応過程について着目し、準安定形結晶や非晶質のような界面反応を伴う薬物の溶解過程について記述できる、新規数理モデルの構築とその妥当性の評価を行った。また、非晶質製剤の一つである非晶質固体分散体 (ASD) 製剤を複数種類調製し、本モデルを用いて溶解に関するパラメータを解析及び比較することで、各製剤の溶出挙動の特徴の数値的な評価を試みた。

界面反応を伴う溶解数理モデルの構築と評価⁴⁾

拡散支配の薬物の溶解速度を示す Noyes-Whitney の式は、溶解過程における薬物濃度の増加速度が安定形結晶と薬物濃度の差に比例することを示しており、飽和層における濃度変化を想定している。一方で準安定形結晶や、ASD のような非晶質状態の薬物においては、飽和層における安定形結晶の析出、すなわち界面反応を伴い溶解することが知られている。そこで、Noyes-Whitney の式を基に固液界面反応を考慮した、溶解過程における薬物濃度 $C_b(t)$ の変化に関するモデル式を構築した。一方で、このモデルでは固液界面の表面積を一定と仮定しているが、ASD ではポリマーとの相互作用による凝集が発生するなど、固液界面の表面積を一定としてみなすことは難しい。そのため表面積が経時的に変化すると仮定したモデル式を構築し、以降はこのモデル式にて検討を行った (図 1)。Noyes-Whitney 式と新規モデル式との溶出挙動の違い及び解析パラメータのイメージ図を図 2 に示す。

界面反応を伴わない
薬物の溶解モデル (従来式)



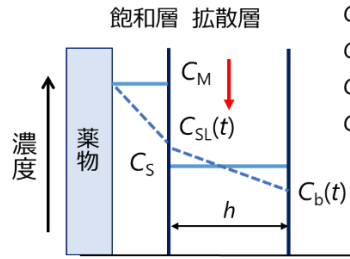
$$\frac{dC_b(t)}{dt} = \frac{DS}{Vh} \{C_s - C_b(t)\}$$

$$= k_D \{C_s - C_b(t)\}$$

— 安定形結晶薬物の
バルク溶液の薬物濃度変化

D: 拡散係数, S: 薬物の表面積, V: 溶液の体積,
h: 拡散層の厚さ, k_D : 安定形結晶の溶解速度定数 (=DS/Vh)

界面反応を伴う薬物の溶解モデル (新規式)



$$\frac{dC_{SL}(t)}{dt} = k_c \{C_s - C_{SL}(t)\}$$

— 飽和層-拡散層の境界面の濃度変化

$$\frac{dC_b(t)}{dt} = \frac{DS}{Vh} \{C_{SL}(t) - C_b(t)\}$$

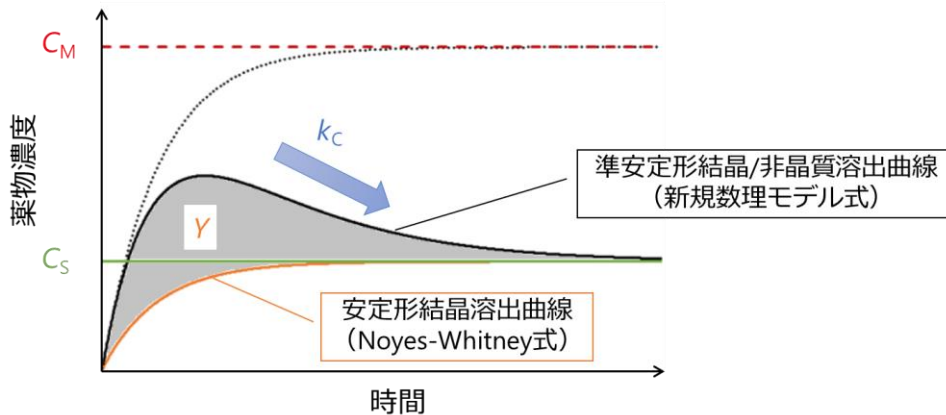
— 準安定形結晶/非晶質薬物の
バルク溶液の薬物濃度変化

$$= k_D \{C_s - (C_s - C_M) \exp(-k_c t) - C_b(t)\}$$

C_M : 準安定形結晶/非晶質の溶解度
 $C_{SL}(t)$: 飽和層-拡散層境界面の薬物濃度
 C_s : 安定形結晶の溶解度
 $C_b(t)$: 薬物のバルク濃度

k_c : 安定形結晶の析出速度定数

図 1 Noyes-Whitney の式と新規モデル式の溶解モデル図及びその比較



C_M : 準安定形結晶/非晶質の理論的な溶解度 (大きいほど溶解性が高い)
 k_c : 安定形結晶の析出速度定数 (小さいほど安定形に転移しにくい)
 Y : 過飽和に伴う溶解の増分 (大きいほど薬物を高濃度で長時間維持)
 C_s : 安定形結晶の溶解度

図 2 新規モデル式と Noyes-Whitney の式の溶出挙動の比較

溶媒留去法を用いて調製したイブプロフェン (IB) / ポリビニルピロリドン (PVP) ASD 製剤を調製し溶出試験を行ったところ、IB/PVP ASD は一度安定形結晶の溶解度よりも高い薬物濃度を示した後、安定形結晶の溶解度付近まで薬物濃度が漸近する溶出挙動を示した。この挙動に対して構築した新規数理モデルをフィッティングした結果、溶出初期から安定形結晶の溶解度付近に薬物濃度が漸近するまで、理論値が実測値と良く一致した (図 3)。

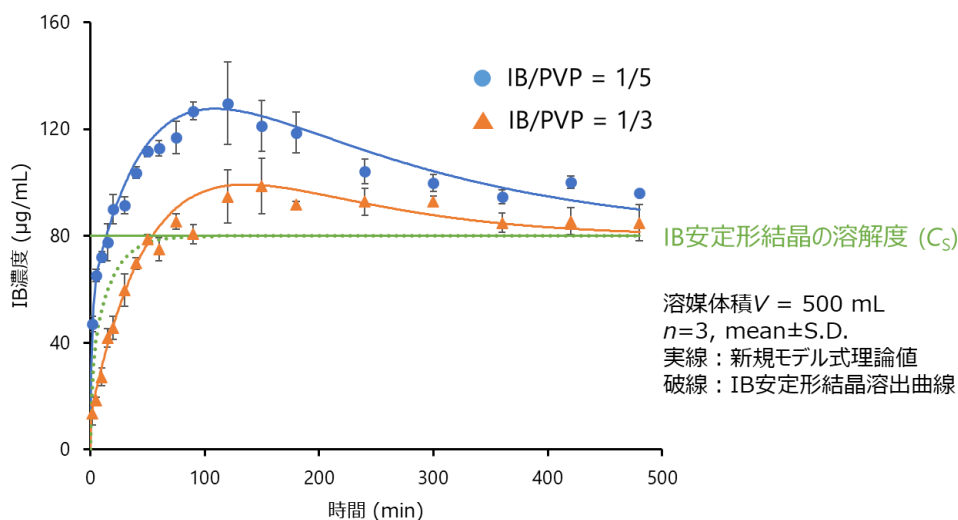


図 3 IB/PVP ASD の溶出挙動及び新規モデル式フィッティング結果

また、モデルフィッティングにより得られた溶解に関するパラメータ及び副次的パラメータから、PVP の割合を大きくした ASD 製剤の方が、理論的な溶解度 (C_M) 及び薬物を高濃度で長く維持した指標、過飽和に伴う溶解の増分 Y が大きい値を示した (表 1)。これまで IB/PVP ASD においては PVP の割合を大きくすることで高い溶解性を示すことが知られており、本モデルによるパラメータ解析が溶解性改善の評価として妥当であることが示された。

表 1 各 ASD 製剤の溶解パラメータ ($n=3$, 平均値 \pm S.E.)

IB/PVP	安定形結晶の析出速度定数 k_C (min^{-1})	理論的な溶解度 C_M ($\mu\text{g/mL}$)	過飽和に伴う溶解の増分 Y ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{min}$)
1/3	0.00309 ± 0.00103	102 ± 5	3580 ± 330
1/5	0.00509 ± 0.00102	163 ± 20	13177 ± 642

数理モデルを用いた ASD 製剤の溶解性の解析⁵⁾

薬物として IB 及びインドメタシン (IMC) を、ポリマーとして PVP、ビニルピロリドンと酢酸ビニルの共重合体であるコポビドン (VA64)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を用いて、薬物/ポリマー質量比が 1/5 となる ASD 製剤を溶媒留去法によってそれぞれ調製し、その溶出挙動 (図 4) を本モデルで解析すること

で各製剤の溶解性の特徴を評価した（図 5）。

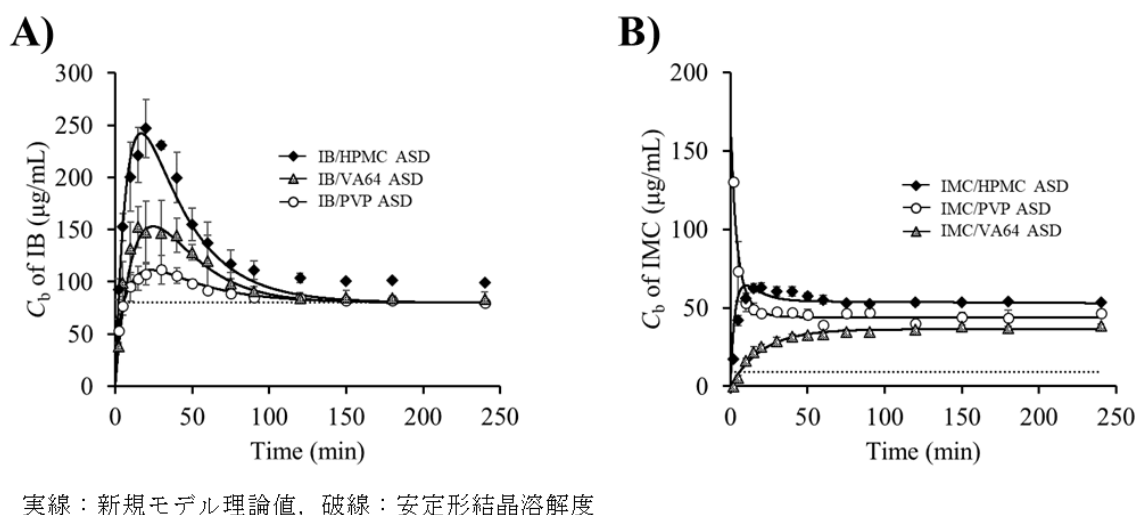


図 4 (A) IB ASD 溶出挙動，(B) IMC ASD 溶出挙動 ($n=3$, $\text{mean} \pm \text{S.D.}$)

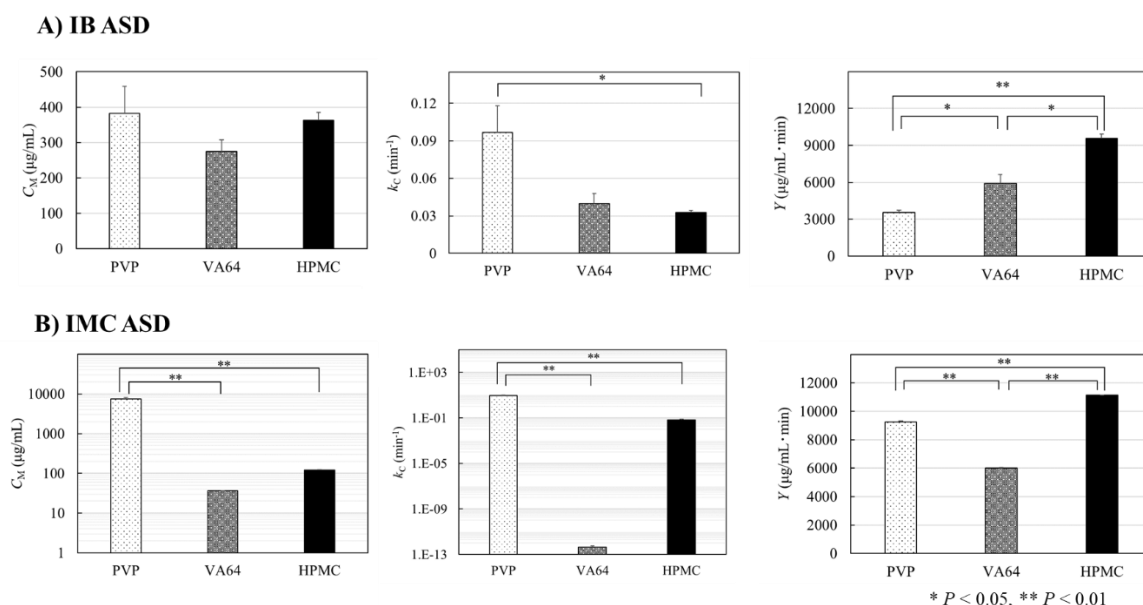


図 5 パラメータ解析結果の一部 ($n=3$, $\text{mean} \pm \text{S.E.}$)

IB ASD においてはいずれのポリマーをキャリアとした場合でも、理論的な溶解度 (C_M) には有意差を認めなかった。一方で安定形結晶の析出速度定数 (k_c) に有意差があったことから、結晶析出の抑制が溶解性の増大に寄与していることが示された。また、IMC ASD においては IMC/PVP ASD が IMC/HPMC ASD に比べ高い理論的な溶解度 (C_M) を示したものの、結晶析出速度定数 (k_c) も高い値を示した。IB, IMC いずれも HPMC をキャリアとした ASD が、過飽

和に伴う溶解の増分 Y について最も高い値を示し、薬物の溶解性を改善したことが示された。以上から、本モデルが ASD 製剤の溶解プロセスの中で、どのような因子が溶出挙動に影響し、溶解性改善にどの程度寄与するかという評価に有用であることが示された。

総括

本研究では ASD 製剤に対して溶解性の評価を可能とする溶解数理モデルを構築した。また、モデルを用いた ASD 製剤の溶出挙動の解析結果より、各パラメータが溶出挙動のプロセスに与える影響を評価した。これらの研究成果は、準安定形結晶及び非晶質の溶解性改善のプロセス並びにその製剤設計と評価等に有用であり、新規製剤の分析及びその開発に寄与するものと期待される⁶⁾。

《 参考文献 》

- 1) Kawabata Y., Wada K., Nakatani M., Yamada S., Onoue S., *Int. J. Pharm.*, **420**, 1–10 (2011).
- 2) Nielsen L., Rades T., Müllertz A., *Int. J. Pharm.*, **490**, 334–340 (2015).
- 3) Sugano K., *Int. J. Pharm.*, **405**, 79–89 (2011).
- 4) Hirai D., Iwao Y., Kimura S., Noguchi S., Itai S., *Int. J. Pharm.*, **522**, 58–65 (2017).
- 5) Hirai D., Tsunematsu H., Kimura S., Itai S., Fukami T., Iwao Y., *Int. J. Pharm.*, **625**, 122110 (2022).
- 6) Sakai T., Hirai D., Kimura S., Iwao Y., Itai S., *Int. J. Pharm.*, **540**, 171–177 (2018).