外用クリーム剤の処方設計における振動分光イメージングの有用性

Feasibility of Vibrational Spectroscopic Imaging on the Formulation Design of Topical Creams

平成 29 年度入学　小澤洋介（Ozawa, Yosuke）

指導教員　深水啓朗

アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患の治療に局所外用剤が使用される．その中でクリーム剤は構成する成分の数が多く，熱力学的に不安定であるため，処方設計が難しい．処方設計におけるクリーム剤の評価方法としては HPLC を用いた含量測定法などがあるが，個々の成分の製剤中での分布を評価するものではない．近年，製剤設計，品質管理の分野において，様々な分光技術を用いた顕微イメージングシステムが有用な分析ツールとなっているが，外用剤に関する報告は少ない．我々は，顕微全反射減衰赤外分光（ATR-IR）法により，液滴分散型軟膏である Almeta®軟膏及びそのジェネリック品のイメージング測定を実施し，顕微 ATR-IR 法が半固形製剤にも応用できることを報告している．[1] 本研究では，軟膏剤と比較して多くの成分から構成され，複雑な内部構造を有するクリーム剤について，難水溶性薬物の製剤設計を行うとともに，顕微 ATR-IR 法ならびに共焦点ラマン分光法を用いて，有効成分や添加剤の製剤中における分布の可視化を試みた．[2]

１．クリーム剤の処方設計

本研究における有効成分として，外用剤に汎用されているプレドニゾロン（PRD）及びフルコナゾール（FLC）を使用した．PRD あるいは FLC を含有するクリーム剤を処方設計するにあたり，添加剤への PRD 及び FLC の溶解性を評価したところ，ベンジルアルコール（BA）が PRD 及び FLC に対して高い溶解性を示すことが分かった．また，BA とその他の外用剤に汎用されている添加剤との相溶性について試験した結果，無極性の流動パラフィン（MO）及び水とは相溶しなかったが，その他の添加剤とは相溶した．しかしながら，BA 及び BA に溶解した PRD あるいは FLC は，クリーム剤中で油相と水相のいずれにも，あるいは独立した第 3 相として存在する可能性があり，製剤中での分布を予想することは極めて困難であると考えられた．本研究で検討した製剤処方のうち代表的な例を **Table 1** に示す．Cream 01 及び 02 は MO 及びミリスチン酸イソプロピル（IPM）を，Cream 03～05 はセバシン酸ジエチル（DES）を含有するクリーム剤である．

Table 1 Formulation of model creams (%).

Cream	01	02	03	04	05
PRD	0.10	–	0.10	–	–
FLC	–	0.10	–	0.10	2
MO	20	20	–	–	–
IPM	5	5	–	–	–
DES	–	–	10	5	10
BA	2	2	10	5	10
ﾓﾉｽﾃｱﾘﾝ酸ｸﾞﾘｾﾘﾝ（MGS）	2	2	2	2	2
ﾎﾟﾘｵｷｼｴﾁﾚﾝｾﾁﾙｴｰﾃﾙ（POC）	1	1	1	1	1
ｸﾞﾘｾﾘﾝ（GLY）	5	5	–	5	–
その他	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

２．顕微 ATR-IR イメージングによるクリーム剤の成分分布の確認

有効成分及び添加剤の IR スペクトルを標準スペクトルとして測定した（**Fig. 1**）．特徴的な吸収ピークが，BA(f)では 1009 cm^{-1}，PRD(a)では 1611 cm^{-1} 及び 1651 cm^{-1}，FLC(b)では 1502 cm^{-1} 及び 1618 cm^{-1} 付近に，それぞれ認められた．これらのピークは，クリーム剤に含まれる他の添加剤では認められず，有効成分及び溶解剤の識別が可能であることが示された．

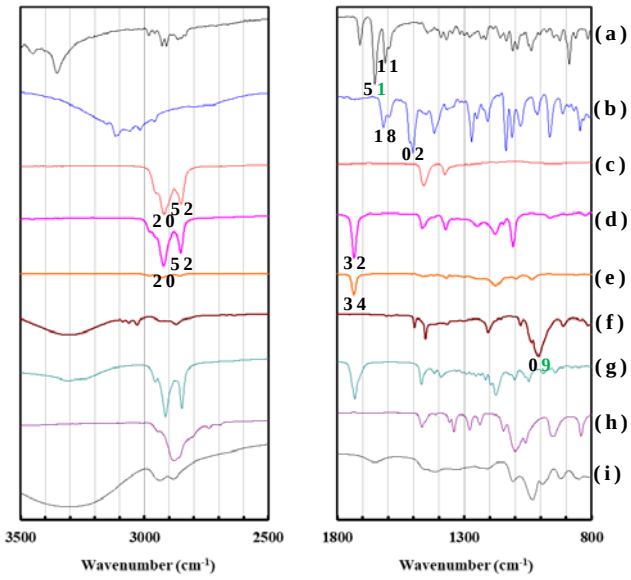

Fig. 1 IR spectra of pharmaceutical active and inactive ingredients; (a) PRD, (b) FLC, (c) MO, (d) IPM, (e) DES, (f) BA, (g) MGS, (h) POC and (i) GLY.

次に，顕微 ATR-IR 法により各種クリーム剤中に含まれる成分の分布を評価した．油成分が MO 及び IPM であるクリーム剤（Cream 01 及び 02）について，IPM(d)に特徴的な吸収ピーク（1732 cm^{-1} 付近）を選択したイメージング結果では赤く表示されるドメインが内相側に認められ（**Fig. 2a** 及び **c**），当該クリーム剤が水中油型のクリーム剤であることが明らかとなった．従来から，クリーム剤の型の判別は色素法などにより行われているが，本法は成分特異的かつ非破壊の

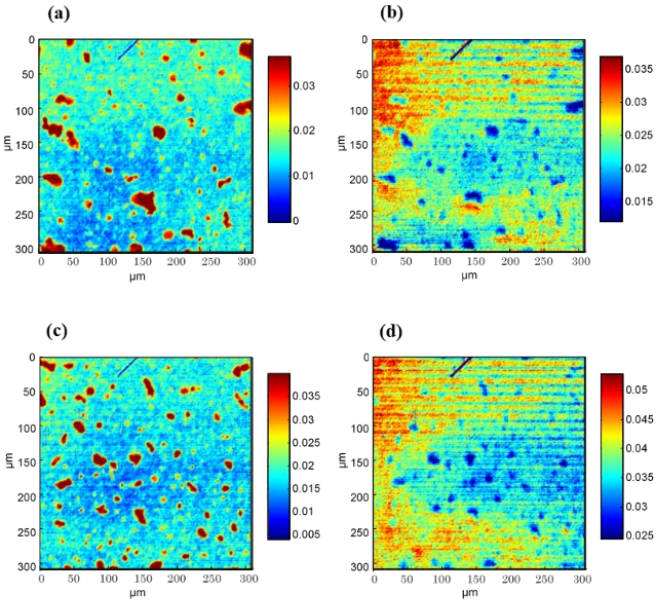

Fig. 2 Microscopic ATR-IR imaging distribution of oily components in cream 01 and 02; (a) 1732 cm^{-1} and (b) 1009 cm^{-1} domain in cream 01, (c) 1732 cm^{-1} and (d) 1009 cm^{-1} domain in cream 02, which indicated IPM and BA, respectively.

方法であり，クリーム剤の型の判別法として有用であると考えられた．一方，溶解剤である BA に特徴的な吸収ピーク（1009 cm^{-1} 付近）を選択したイメージングでは赤く表示されるドメインが外相側に認められた（**Fig. 2b** 及び **d**）．

続いて，油成分が DES であるクリーム剤について，顕微 ATR-IR 法によりクリーム剤中の各成分の分布を確認したところ，DES に特徴的な吸収ピーク（1734 cm^{-1} 付近）を選択したイメージングでは赤く表示されるドメインが内相側に認められ（**Fig. 3a** 及び **c**），このクリーム剤も水中油型のクリーム剤であることが分かった．また，BA に特徴的な吸収ピーク（1009 cm^{-1} 付近）を選択したイメージングについても赤く表示されるドメインが内相側に認められ（**Fig. 3b** 及び **d**），当該クリーム剤については DES と BA の分布が一致した．この結果から，DES は MO に比べて極性が高いことから DES と BA が相溶し，油相を形成しているものと考えられた．以上より，顕微 ATR-IR 法によるイメージングは，クリーム剤中の成分の分布を評価する有用なツールであると考えられた．一方，油成分が DES であるクリーム剤の顕微 ATR-IR 法によるイメージングにおいて，有効成分である PRD あるいは FLC と溶解剤である BA の分布が一致しなかった．そこで，溶解剤として BA，有効

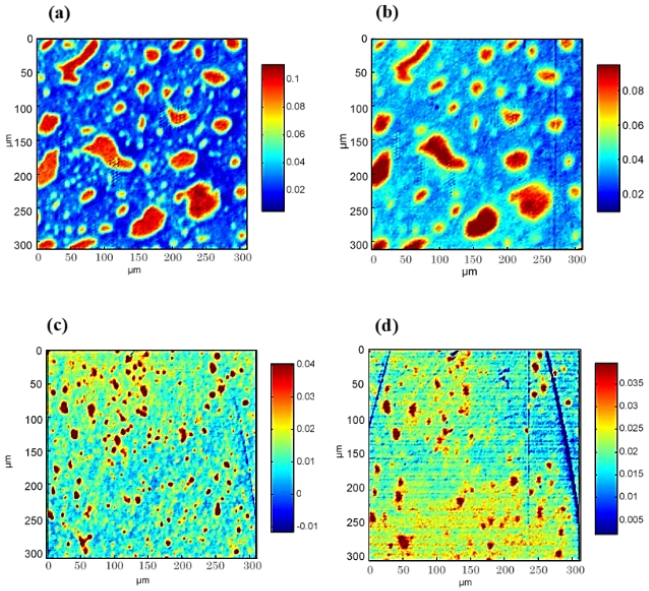

Fig. 3 Microscopic ATR-IR imaging distribution of oily components in cream 03 and 04; (a) 1734 cm^{-1} and (b) 1009 cm^{-1} domain in cream 03, (c) 1734 cm^{-1} and (d) 1009 cm^{-1} domain in cream 04, which indicated DES and BA, respectively.

成分として PRD を含有するクリーム剤（Cream 03）を強制分離させて油相と水相に分け，HPLC 法によりそれぞれの相の PRD 及び BA を測定した結果，PRD 及び BA はともにその多くが油相に分布していた（**Table 2**）.

Table 2 Contents of PRD and BA in water and oil phase of cream 03.

強制分離した Cream03 の各層	外観	水分含量（%）	推定される相	PRD 含量 (%)	BA 含量 (%)
上層	液体	54.8	水相	0.03	4.4
下層	半固形	28.1	油相	0.25	21.4

有効成分の分布の結果が，顕微 ATR-IR 法と HPLC 法で一致しなかった理由としては，顕微 ATR-IR 法で油相中の有効成分を検出できていない可能性が考えられたため,油相の構成成分である DES と BA の混液中に PRD を溶解させ，その溶液の IR スペクトルを確認したところ，PRD に由来する 1611 cm^{-1} 及び 1651 cm^{-1} 付近のピークが DES と BA の混液中で減弱するデータが得られた．したがって,有効成分のような配合量の少ない~~成分や~~測定対象物を溶かす溶媒の種類及び使用量によっては，十分なピーク強度が得られず，顕微 ATR-IR 法では検出できない場合があることが示唆された.

３.共焦点ラマンイメージングによるクリーム剤の成分分布の確認

FLC，BA 及び DES を用いたクリーム剤（Cream 05）の共焦点ラマン顕微分光法によるイメージングを行ったところ，BA 及び FLC が内相に，水が外相に分布している様子が認められた（**Fig. 4**）．顕微 ATR-IR 法では観察できなかった有効成分の分布を視覚化できたことから，共焦点ラマン顕微分光法は，クリーム剤中の成分の分布を評価する強力なツールとなることが示唆された.水中油型クリー

ム剤は外相である連続相に多量の水を含むため，(i) ラマンスペクトルは IR と比較して水分の感度が低い，(ii) 連続相の水の影響は 2 次元よりも 3 次元の方が受けにくいという理由から，共焦点ラマン分光法が水中油型クリーム剤の成分分布の評価に適しているものと考えられた．

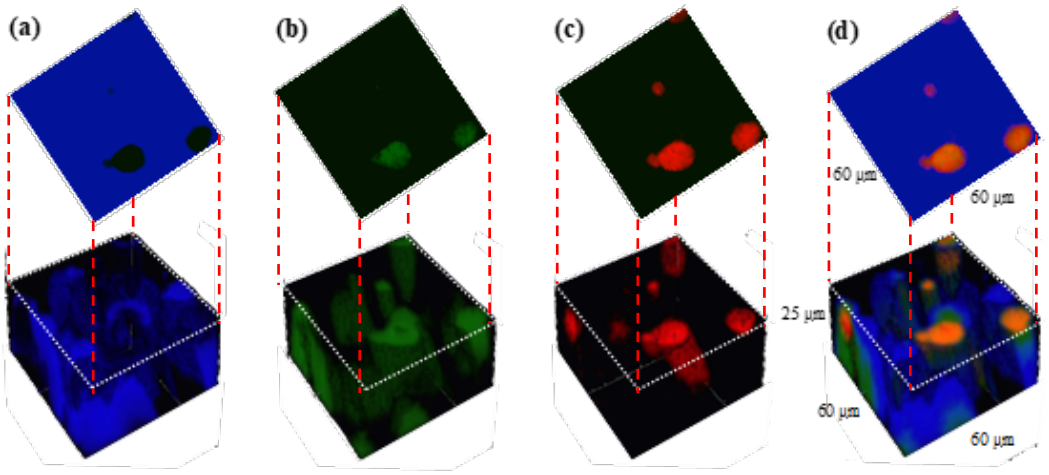

Fig. 4 Confocal raman imaging distribution of components in cream 05; (a) water, (b) BA, (c) FLC and (d) overlay image (a) to (c).

総括

顕微 ATR-IR イメージングにより，非破壊で (i) クリーム剤に含まれる添加剤の分布，(ii) クリーム剤の型を明らかにすることができた．また，共焦点ラマンイメージングにより，(iii) 剤形中に存在する有効成分の分布ならびに状態の分析に成功したことから，半固形製剤の処方設計に活用することのできる振動分光イメージングを利用した，新たな評価法を確立することができた．

引用文献

1) Yamamoto Y., Fukami T., Koide T., Suzuki T., Hiyama Y., Tomono K., *Int. J. Pharm.*, **426**, 54-60 (2012).

2) Ozawa Y., Watanabe Y., Ando D., Koide T., Fukami T., *Chem. Pharm. Bull.*, accepted (2021).