

論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 小澤 洋介 (Ozawa, Yosuke)

本論文は、汎用される剤形でありながら製剤設計の難易度が高いクリーム剤に着目し、品質管理の分野において応用が進んでいる顕微分光イメージング技術を駆使して、新たな評価手法の構築について検討した研究成果である。クリーム剤は、局所外用剤の中でも使用感に優れた剤形として、アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患に使用されているが、複数の水性および油性成分からなるエマルジョンであるため、熱力学的に不安定である。製剤を設計する際の評価方法としては、基本的に外観観察やレオロジー特性ならびに安定性試験であり、経験に基づく試行錯誤が標準的といえる。

申請者は、他の外用剤と比較して複雑な内部構造を有するクリーム剤について製剤設計を行うとともに、顕微モードの全反射減衰赤外分光 (ATR-IR) 法を用いた成分分布の解析ならびに乳化型の判別について検討した。また、高解像度が期待できる共焦点ラマン分光法により、製剤中における有効成分や添加剤の分布を可視化することについて試みた。

まず、外用剤に汎用されている有効成分の中では難水溶性のプレドニゾ

ロン (PRD) 及びフルコナゾール (FLC) の製剤化処方について検討した。PRD あるいは FLC の良溶媒としてベンジルアルコール (BA) を見出し、その他の油性添加剤とも流動パラフィン (MO) 以外は良好な相溶性を示した。BA を有効成分の溶剤として様々な製剤処方を調製した結果、MO およびミリスチン酸イソプロピル (IPM)、あるいはセバシン酸ジエチル (DES) を配合することで、良好な乳化状態を保持できるクリーム剤を調製できた。そこで、有効成分と添加剤の IR スペクトルを測定し、BA では 1009 cm^{-1} 、PRD では 1611 および 1651 cm^{-1} 、FLC では 1502 および 1618 cm^{-1} 付近に、他の構成成分とは異なる特徴的な吸収ピークを認めたことから、有効成分や BA との識別が可能であることを示した。

これらのクリーム剤について、顕微 ATR-IR 法を用いてイメージング測定を行った結果、油性成分が MO および IPM である製剤処方において、IPM に特徴的な吸収ピーク (1732 cm^{-1} 付近) からなるドメインが乳化状態でいう内相側に認められた。その一方、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のドメインは外相側に認められたことから、当該クリーム剤の内部構造が水中油型であることを視覚的に証明した。これまでクリーム剤の型判別に用いられてきた色素法や希釈法のような試験法と比較して、本法は試料を回収できる非破壊的な方法であることに加えて、構成成分の特定かつ製剤中での分布を評価できる方法であることから、製剤設計に際して有用な情報の提供が期待できる。

油性成分が DES であるクリーム剤については、その特徴的な吸収ピーク (1734 cm^{-1} 付近) および BA に由来する吸収ピークを用いて、両成分の製剤中における分布が一致している、つまり製剤中で共存しているという知見を得ることができた。また、上述した製剤と同様に水中油型と判別できたことから、本法の汎用性を実証した。

次に申請者は、有効成分のような配合量の少ない測定対象物の分布を評価するために、共焦点ラマン顕微分光法によるイメージングを行った。その結果、BA および薬物が内相に、水が外相に分布していることを明らかとした。クリーム剤は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を評価するのに適していると結論づけた。

これら一連の研究で得られた成果、すなわち顕微 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、および (ii) クリーム剤の型を明らかにできたこと、(iii) 共焦点ラマンイメージングにより有効成分の検出に成功したことは、これまで困難であったクリーム剤の成分分布を可視化できる画期的な技術であり、クリーム剤の開発および品質管理の技術レベルを向上させる有用な研究といえる。以上の結果から、申請者の研究は、博士（薬学）の学位を授与するのに相応と判断する。

令和 3 年 2 月 27 日

主査 明治薬科大学 教授

深水 啓 朗 印

副査 明治薬科大学 教授

小笠原 裕 樹 印

副査 明治薬科大学 准教授

下 川 健 一 印