

分光学的手法を用いた外用剤の製剤学的評価に関する研究

Pharmaceutical Evaluation of External Preparation

Using Spectroscopic Technique

平成 27 年度入学 東 初樹 (Azuma, Motoshige)

指導教員 深水 啓朗

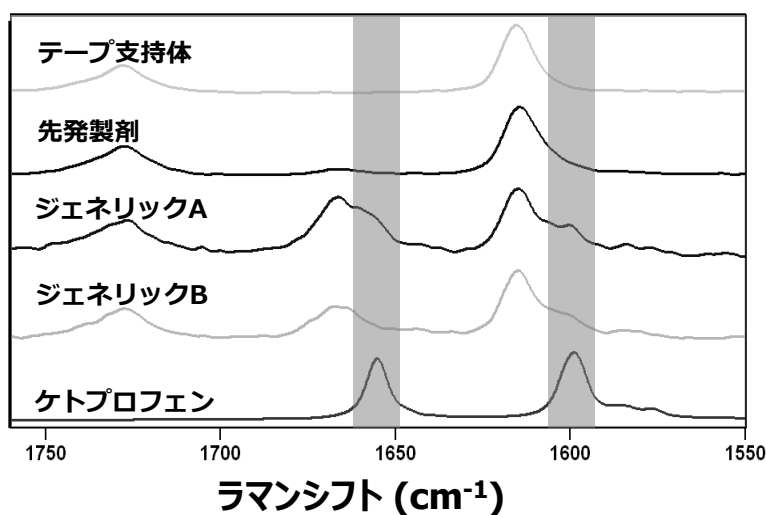
ラマン光や近赤外 (NIR) 光を利用した分光学的手法による物質の分析は、測定試料への影響が少ない波長の光を用いるために非破壊的であることや測定試料の前処理が軽微で済む等の利点を有している。また、特別な試薬や溶媒を用いないため、環境保全の観点からも推進が期待されている技術である。60 年ほど前から食品業界を中心として応用が進んでおり、果実の水分含量や糖度の推定あるいは味や食感の間接的な評価に利用されている。医薬品業界でも 30 年ほど前からその技術が導入されつつあり、医薬品原料の確認試験や混合均一性の試験などに用いられるようになってきた。しかしながら、製剤化された医薬品に適用した報告は少なく、とくにテープ剤や半固形製剤などの固形製剤以外への応用が進んでいないのが実情である。医薬品製剤への応用が進めば、原料の精製、乾燥、混合および打錠といった製剤化の工程において、リアルタイムに主薬やその他の添加物に関する化学的な情報を得ることができ、生産ラインの制御に役立てることができる。また、製剤化された医薬品への利用として、成分の検出による医薬品の自動識別などへの応用も期待できる。そこで本研究では製剤化された医薬品に対して、ラマン分光および NIR 分光を利用した分光学的な分析を適用し、その有用性について評価した。第 1 章では、ケトプロフェンを主薬とするテープ剤の中から先発 1 製剤と後発 2 製剤を対象

に、ラマン分光をはじめ種々の測定手法により主薬の分子状態を多角的に比較検討した。第2章では NIR 分光を用いて、褥瘡の治療に用いられる軟膏剤およびクリーム剤に含まれる水分定量に関する検討を実施した。軟膏剤あるいはクリーム剤の水分含有量や水分の吸収速度、ならびに吸水特性等を調べることにより、臨床現場における薬剤選択のエビデンスを構築することを目的とした。

1. ケトプロフェン含有テープ剤における主薬の分子状態に関する検討¹⁾

ケトプロフェン含有テープ剤の試験製剤としてモーラステープ（先発製剤）、ケトプロフェンテープ「パテル」（後発製剤 A）およびケトプロフェンテープ「テイコク」（後発製剤 B）を対象とし、偏光顕微鏡による観察、ラマン分光分析、粉末 X 線回折（PXRD）測定、溶出試験および皮膚透過性試験を行った。偏光顕微鏡による観察では後発製剤 A および B に、支持体の繊維組織とは異なる結晶成分の存在が示唆された。試料温度を昇温させながら偏光顕微鏡による観察を行ったところ、90°C 付近で結晶成分が消失した。この温度がケトプロフェンの融点である 94~97°C 付近と類似していたことから、観察された結晶成分は原薬であるケトプロフェンであることが推察された。さらに詳細な情報を得るために、ラマン分光分析と PXRD 測定を行った。

テープ剤を構成する各成分のラマンスペクトルを Fig. 1 に示す。ケトプロフェン原薬のラマンスペクトルは、芳香環に起因する 1597 cm⁻¹



と、C=O 基の伸縮振動に

Fig. 1 ケトプロフェン製剤、テープ支持体およびケトプロフェンのラマンシフト

起因する 1652 cm^{-1} に特徴的なピークを示す。ケトプロフェンに起因するこれらの散乱ピークは、先発製剤のスペクトルでは認められなかった。一方、後発製剤 A および B のマトリックス層中に観察された結晶成分のラマンスペクトル上では、 1600 cm^{-1} 、 1654 cm^{-1} ならびに 1658 cm^{-1} にピークが認められた。テープ剤中で結晶成分が観察されなかった領域では、これらのピークは検出されなかった。テープ剤を構成する繊維のラマンスペクトルは、 1613 cm^{-1} および 1724 cm^{-1} にピークを示す。赤外吸収スペクトルにおいては、テープ剤に含まれる添加物の影響で、原薬に由来するスペクトルのピークがシフトすることが知られている。特に COOH 基は、感圧粘着剤の構造中に含まれる OH 基と水素結合を形成することが報告されている。本試験で後発 2 製剤に観察された、 1652 cm^{-1} から 1654 cm^{-1} や 1658 cm^{-1} へのピークシフトが、ケトプロフェン中 C=O 基の相互作用に由来すると考えられた。PXRD パターンの結果は、ラマンスペクトルから得られた知見と一致した。これらの結果から、後発 2 製剤において偏光顕微鏡により観察された結晶成分は、ケトプロフェンの結晶であると結論付けられた。そこで、結晶成分の析出が薬物の皮膚透過に影響を与える可能性の検証として、溶出試験およびヘアレスマウス皮膚を用いた透過性試験を行った。溶出試験の結果、4 時間後の薬物溶出量は先発製剤が最も多く、次いで後発製剤 A、B の順だった。しかしながら、24 時間後の溶出量に関して 3 製剤間で有意な差は認められず、製剤から溶出するケトプロフェンの量は同等であると考えられた。一方、皮膚透過性試験では、先発および後発製剤の間で、透過速度および累積皮膚透過量において有意な差が認められた。3 製剤間の皮膚透過性における差異は、原薬であるケトプロフェンと、基剤を構成する医薬品添加物との相互作用だけではなく、製剤中における原薬の結晶状態の違いに起因するものと考えられた。

2. 褥瘡治療に用いられる半固形製剤の水分含量の測定および水分吸収特性の評価²⁾

褥瘡治療に用いられる半固形製剤の試験製剤としてマクロゴール軟膏、アクトシン軟膏 (ACT)、ユーパスタコーワ軟膏、ヨードコート軟膏、カデックス軟膏、ゲーベンクリームおよびオルセノン軟膏を対象とし、カールフィッシャー (KF) 法あるいは NIR 分光法を用い水分含量測定の検討や水分吸収能を評価した。KF 法による各製剤の水分添加回収試験では、一部の製剤を除いて良好な回帰直線が得られた。マクロゴールを主要な基剤とする製剤では、水分含量が 5~20% の範囲では良好な直線性が得られたものの、高水分含量においては検出の飽和が認められた。KF 試液に不溶性吸水性のポリマーを含む製剤では、測定時間を延長することで添加回収率の値が改善された。したがって、基剤によっては測定条件や適当な試薬の選定、添加剤との反応に注意が必要であるものの、KF 法により半固形製剤に含まれる水分量を測定することが可能であった。NIR 分光法による測定では、水に由来する特徴的な吸収ピークが 5200 cm^{-1} 付近に認められるため、このピークの高さ、あるいはその 2 次微分値を用いることにより相対的な水分測定が可能である。

透過法による NIR 分光の水分添加回収試験では、吸水性ポリマー基剤あるいはマクロゴール基剤において水分含量と 2 次微分値に良好な相関関係が認められた。Fig. 2 に測定の一例として ACT の 2 次微分スペクトルと水分添加回収試験の結果を示す。しかしながらクリーム性基剤では、いずれも相関性が認められなかったため、測定モードを拡散反射法に切り替えたところ、透過法で測定した場合に比べて R^2 値が改善した。これらの結果から、NIR 分光法を用いた半固形製剤中に含まれる水分量の測定は、特別な試薬を用いることなく操作が可能であるとともに、非破壊測定であ

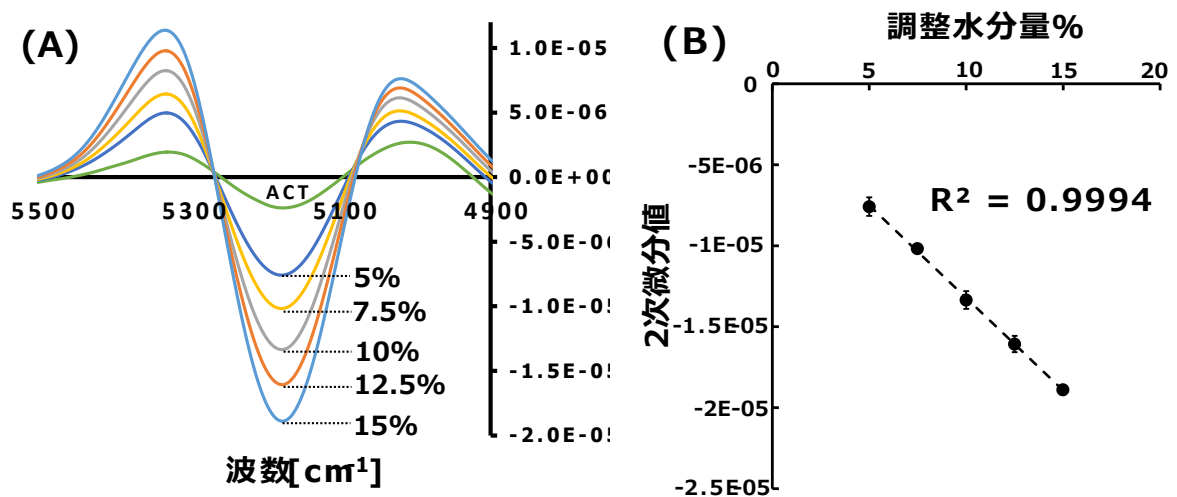


Fig. 2 ACTの NIR 分光測定結果 (A) 2次微分スペクトル (B) 水分の標準添加プロット.

るため、測定試料を回収することもできる優れた定量法であることが示唆された。

褥瘡の治療に際して選択基準の 1 つとなり得る各製剤の吸水特性について、細胞膜の透過試験に用いられる Transwell[®]を流用して試験した。吸水性ポリマーあるいはマクロゴールを基剤とする製剤では、時間の経過とともに含水量が増加した。いずれも初期に高い吸水速度を示した後、時間の経過とともに吸水量がプラトーに達した。その一方、クリーム性基剤の製剤では、ほとんど吸水が認められなかった。このことは、両クリーム剤が o/w 型製剤であり、もともと高い水分量を含有しているためであると考えられた。

総括

本研究は、製剤化された医薬品を対象として、ラマンおよび NIR 分光法を利用した分析手法の有用性評価、ならびに臨床現場における外用剤選択のエビデンス構築を目的として、種々の試験法により評価した。外用テープ剤に関しては、偏光顕微鏡による観察、ラマン分光分析、PXRD 測定、溶出試験および皮膚透過性試験を行った。その結果、先発製剤と後発製剤

との間で、マトリックス層中における原薬の分子状態が異なっていることを明らかとした。また、溶出試験では3製剤で溶出プロファイルに有意な差が認められなかったものの、皮膚透過性試験では、先発と後発製剤との間で、薬物の透過速度および累積透過率に差のあることが明らかとなった。褥瘡治療の分野で汎用される軟膏/クリーム剤に関しては、KF法およびNIR分光法による水分含量の測定、およびTranswell®を用いた吸水能試験を実施し、各製剤の吸水特性について評価を試みた。その結果、KF法を用いることにより、固形製剤のみならず、軟膏のような半固形製剤においても水分含量の測定が可能であった。さらに、NIR分光法を用いることにより、非破壊でより簡便に測定できる可能性が示された。また、Transwell®を用いた吸水試験では、半固形製剤の水分吸収速度や最大吸水量を測定できることが示され、各製剤の吸水特性を明らかとすることができた。上述の結果より、半固形製剤の直接的な水分定量法および吸水特性の評価手法が確立された。本研究で得られた成果は、薬剤師の患者に対する服薬説明の場面、あるいは他の医療スタッフ等に薬剤情報を提供する際において、有用な情報およびエビデンスになると期待できる。

参考文献

- 1) Azuma M., Fujii M., Inoue M., Hisada H., Koide T., Kemper M., Yamamoto Y., Suzuki N., Suzuki T., Fukami T., *Biol. Pharm. Bull.*, **41**, 1348-1354 (2018).
- 2) Hoshino T., Azuma M., Yamada Y., Titapiwatanakun V., Yoshimura Fujii M., Yamamoto Y., Koide T., Fukami T., *Chem. Pharm. Bull.*, accepted (2018).