

博 士 学 位 論 文

内容の要旨及び論文審査結果の要旨

第 20 号

2018年3月

武蔵野大学大学院

は し が き

本号は、学位規則（昭和 28 年 4 月 1 日文部省令第 9 号）第 8 条による公表を目的として、
2018 年 3 月 16 日に本学において博士の学位を授与した者の論文内容の要旨及び論文審査の
結果の要旨を収録したものである。

目 次

氏 名	学位記番号	学位の種類	論 文 題 目	(頁)
有安 葵	博士甲第39号	博士（薬科学）	経口固形製剤の溶出性に影響する因子及びメカニズムの分光学的手法を利用した解析	・・・ 1

氏 名	有 安 葵	
学 位 の 種 類	博士（薬科学）	
学 位 記 番 号	甲第 39 号	
学位授与の日付	2018 年 3 月 16 日	
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
学 位 論 文 題 目	経口固形製剤の溶出性に影響する因子及びメカニズムの分光学的 手法を利用した解析	
論 文 審 査 委 員	主 査	武蔵野大学 教授
		三 原 潔
	副 査	武蔵野大学 教授
		大 塚 誠
	副 査	武蔵野大学 教授
		伊 藤 清 美

論文内容の要旨

経口製剤の品質・機能の中でも溶出性は、バイオアベイラビリティや PK プロファイルに直結し、最終的には有効性及び安全性を決定する、最重要の品質項目である。製剤からの薬物溶出プロセスや速度は、薬物自体の溶出性のみでなく、製剤添加剤の溶出性、添加剤処方量や製造プロセスに依存する製剤の物理化学的性質、さらには溶出する水系の環境にも依存するため、そのコントロールは非常に難しいものである。そのため、製剤からの薬物溶出のメカニズムを理解し、溶出性に影響を与える因子を特定することは、製剤開発において非常に重要である。

製剤の形態は、その発展と共に複雑多様化してきているが、従来の速放性経口固形製剤は以前主要な製剤である。その添加剤として、ステアリン酸マグネシウム（Mg-St）は頻繁に使用される滑沢剤であるが、一方、Mg-St はその疎水性により錠剤からの薬物溶出を遅らせる傾向にあることが知られている。そのため、その製剤処方量や製造プロセスについての研究が多数行われてきたが、Mg-St を含有する製剤からの薬物溶出プロセス自体を研

究した例は多くない。そこで本研究では、その薬物溶出プロセスを研究し、Mg-St による製剤溶出抑制メカニズムを調査すると共に、生体内環境を意識した酸性及び中性 pH 溶液中でのそのメカニズムの違いを調査した。

試料として、有効成分に水溶性の化合物であるメトホルミン塩酸塩を用い、Mg-St を含む製剤 (Mg-St(+)) と含まない製剤 (Mg-St(-)) を作製し、静止円盤法により一定表面積からのメトホルミンの溶出速度を測定した。その結果、Mg-St(+) 製剤からのメトホルミン塩酸塩の溶出速度は Mg-St(-) 製剤よりも低下し、試験液に Mg 塩を添加すると、Mg-St(+) 製剤の溶出速度がさらに低下することが確認された。これらのことから、疎水性である Mg-St の溶解が本錠剤の溶出の律速になっていることが示唆された。さらに以降では、非破壊分析手法である分光法を利用して、溶出プロセス途中の錠剤の分析を行い、Mg-St による製剤溶出抑制作用の調査を行った。

SEM-EDS (Scanning electron microscopy with energy dispersive X-ray spectrometry) 法による錠剤表面の観察の結果、溶出前に比較し、溶出途中の錠剤表面における Mg、すなわち Mg-St の露出量の増加が確認された。また、ATR-IR (attenuated total reflection-Fourier transform infrared spectroscopy) 法による溶出途中の錠剤表面の測定の結果、Mg-St のステアрил基由来のピークの相対的な増加が確認され (Fig. 1, 二本矢印)、Mg-St の露出量の増加を支持する結果が得られ、Mg-St の溶解が本製剤の溶出の律速になっていることが示唆された。次に、Mg-St による製剤溶出抑制作用への試験液 pH の影響について調査した。メトホルミン塩酸塩は、pH1.2~6.8 の範囲において pH に依存しない高い溶解度 (約 0.3 g/mL) を有している。Mg-St(-) 製剤からの溶出速度は pH1.2 と pH6.8 で同等であったが、Mg-St(+) 製剤の溶出速度は、pH1.2 試験液中の方が pH6.8 試験液中よりも遅い結果となった。溶出途中の錠剤表面を ATR-IR 法で測定した結果、pH1.2 試験液中で溶出した錠剤では、Mg-St に加え、フリーのステアリン酸由来のピークが確認され (Fig. 1, 黒太矢印)、Mg-St(+) 錠剤の pH1.2 試験液における溶出速度の低下への不溶性のステアリン酸の寄与が示唆された。

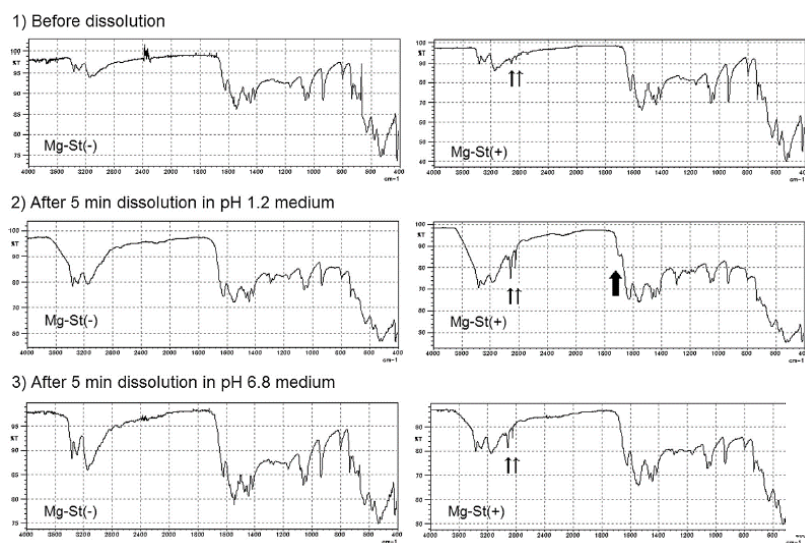


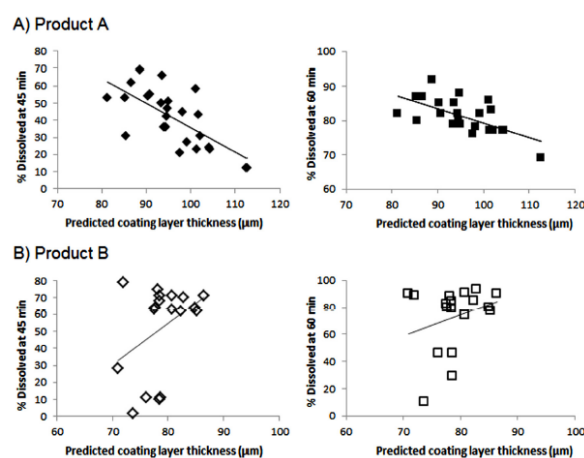
Fig.1 FTIR spectra of Mg-St (-) tablets and Mg-St(+) tablets before

以上の結果より、Mg-St による製剤溶出抑制作用は、①溶出過程における Mg-St の製剤表面露出量の増加、②Mg-St の溶解を律速とした製剤溶出の制限、及び③製剤表面での Mg-St の不溶性ステアリン酸への変化 (pH1.2 のみ) の3プロセスによって、説明可能であることが示された。Mg-St による製剤の溶出抑制メカニズムと、さらに酸性試験液中における抑制作用の促進メカニズムを、非破壊分光法の活用により、解明することができた。

以上の研究では、速放性製剤の溶出性に影響する因子である添加剤 Mg-St の、製剤溶出プロセスにおける物理化学的挙動の分光法による評価を行ったが、続いて、異なるタイプの製剤の溶出性の分光法を利用した調査を行った。製剤の溶出性のコントロールは、PK プロファイルのコントロールにもつながるが、そのようなコントロールドリリース製剤の一つに腸溶性製剤がある。これは、消化管内において胃では溶出せず、小腸で溶出するように設計された製剤である。このような機能を発揮する添加剤には複数あるが、よく使用されるものの一つはカルボキシル基グループを含む pH 依存性のポリマーである。このポリマーは、低 pH 環境下の胃内では溶解せず、中性 pH の環境下の小腸で溶出を始める性質を持つため、このポリマーを含む膜でコーティングした製剤は腸溶性の機能を持つこととなる。腸溶性コーティング錠の溶出開始時間や溶出速度はその腸溶コーティング厚に依存するため、製造プロセスにおけるコーティング厚のコントロールが重要となり、そのコントロールのために非破壊測定手法である分光法を活用することが重要となる。

そこで、続いて、腸溶性製剤の腸溶コーティングの分光法を利用した評価、及びその結果と溶出性との相関性の調査を行った。製剤のフィルム膜厚と溶出性との相関性は一般的

に知られているが、特に腸溶錠についてそれが十分に調査された報告例は少ない。本研究では、製造工程モニタリングでも汎用される非破壊測定手法の NIRS (Near-infrared spectroscopy) に加え、近年注目されている手法の X 線 CT (computed tomography) を用いて、腸溶膜厚及びその分布の評価を行い、溶出性との相関性の調査を行った。2 種類の市販のアスピリン腸溶錠について、多変量解析により腸溶膜厚予測用の NIR 検量モデルを作成後、NIRS による腸溶膜厚測定及び溶出性との相関性を調査した結果 (Fig. 2)、Product A ではその相関性が確認された ($r=0.6575$) のに対し、Product B では相関性が確認されなかった ($r=0.4001$)。これら製剤について、X 線 CT により膜厚分布を測定した結果 (Fig. 3)、Product A では錠剤中の膜厚の均一性 (intra-tablet homogeneity) が確認されたのに対し、Product B では錠剤中の膜厚の不均一性 (intra-tablet heterogeneity) に加え、錠剤間での膜厚分布傾向の不均一性も確認された。製剤の溶出過程の観察の結果、これらアスピリン腸溶錠の溶出は、錠剤サイド部分での亀裂の発生から始まる、すなわち、錠剤サイドの腸溶膜厚が溶出性を決定する重要な因子であることが確認された。これらの結果より、Product B において、NIR により得られる Macro な腸溶膜厚情報と溶出性との相関性が成立しなかった原因は、腸溶膜厚分布の不均一性、すなわち錠剤表面とサイドの膜厚の相関性の欠如にあると推察された。以上のことから、分光法による腸溶錠の溶出速度の予測性は腸溶膜厚の均一性に依存すること、NIRS のような Macro な分析を行う場合であっても、X 線 CT のような Micro な分析を行うことの重要性が示されると共に、NIR 及び X 線 CT による膜厚評価及び溶出性評価の方法を確立することができた。



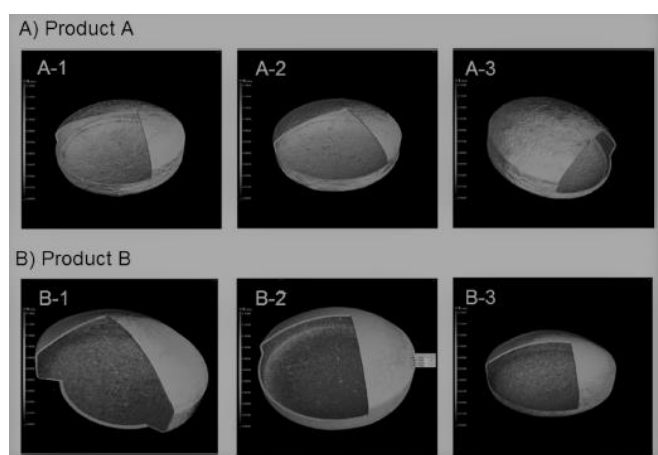


Fig.2 Relationship between drug dissolved ratio and predicted coating layer thickness

Fig. 3 Color images of distribution of coating layer thickness of each six tablets obtained by X ray-CT.

このように、二つ目の研究では、腸溶性製剤の溶出性に影響する腸溶コーティングの膜厚の分光法による評価を行い、溶出性の決定因子を特定し、溶出性との相関性を解明することができた。以上、速放性製剤あるいは腸溶性製剤につき、様々な分光法を利用した評価、解析を行うことにより、溶出性に影響を与える因子やその影響メカニズムの解明が可能となった。これらの評価・解析技術は、他の種類の製剤の溶出性の評価・解析の際にも活用可能であり、複雑多様化する製剤の開発に貢献すると共に、製剤分野の研究推進につながると考える。

論文審査結果の要旨

経口製剤の溶出性は、バイオアベイラビリティやPKプロファイルに直結する最重要の品質項目である。製剤からの薬物溶出プロセスや速度は、薬物自体の溶出性に加え、添加剤の溶出性や添加剤処方量、製造プロセスに依存する物理化学的性質に依存するため、そのコントロールは難しい。本研究は、非破壊的手法である分光法を利用して、溶出プロセス途中の錠剤を分析し、溶出性に影響する因子及びメカニズムを検討したものである。

まず、速放性製剤の溶出性に滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムが影響するメカニズムの検討を行った。静止円盤法により溶出途中の錠剤表面を、scanning electron microscopy-energy dispersion spectroscopy (SEM-EDS) 及び attenuated total reflection-Fourier transform infrared spectroscopy (ATR-FTIR)で測定した結果、ステアリン酸マグネシウムによる製剤溶出抑制作用は、溶出過程によるステアリン酸マグネシウムの製剤表面露出量の増加、ステアリン酸マグネシウムの溶解を律速とした製剤溶出の制限、製剤表面での不溶性ステアリン酸への変化の3プロセスによって説明可能であることが示された。

次に、腸溶性製剤における溶出性を非破壊的手法である分光法を利用して検討した。腸溶性製剤の溶出開始時間や溶出速度は腸溶コーティング厚に依存するため、near-infrared spectroscopy (NIRS) 及び X 線 CT を用いて腸溶膜厚及びその分布の評価を行い、溶出性との相関性の調査を行った。NIRS による腸溶膜厚測定結果と溶出性との相関性は、モデル製剤 A では良好であったが、モデル製剤 B では相関性が示されなかった。X 線 CT により膜厚分布を測定した結果、モデル製剤 B では膜厚の不均一性が認められ、それが膜厚と溶出性の相関を悪化させた原因であることが明らかとなった。

このように、様々な分光法を利用した非破壊的評価や解析を行うことにより、溶出性に影響する因子やメカニズムの解明が可能となった。こうした評価・解析手法は他の製剤にも応用可能であり、製剤開発や製剤分野の研究への貢献が期待されることから、本研究は学位論文（博士、薬科学）に値すると考える。また、申請者は、博士（薬科学）に相応しい学識を有すると考える。