

氏名(生年月日)	きもと まりこ 木本 万里子 (1985年10月27日)
学位の種類	博士(薬科学)
学位記番号	博薬科 第18号
学位授与の日付	2022年3月19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	製剤中の有効成分と水溶性高分子添加剤の同時定量法構築及びハイドロゲルマトリックス型モデル徐放錠からの薬物溶出機構の解析
論文審査委員	(主査) 教授 山本 昌 (副査) 教授 武上 茂彦 (副査) 教授 安井 裕之

## 論文内容の要旨

### 序章

医薬品添加剤は「有効成分以外の物質を意味し、製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害なもの」と定義されている。これら添加剤は無害であることに加えて、多くの製剤の品質評価は分析対象が有効成分 (active pharmaceutical ingredient, API) のみであることから、添加剤の役割を過小評価しがちである。しかし、その役割は API の保存安定性の確保から、服薬性の向上、識別性の付与、徐放化、溶解性改善まで多岐にわたり、医薬品の品質・有効性・安全性の確保における医薬品添加剤の果たす役割はきわめて重要である。医薬品添加剤の中でも、とりわけ水溶性高分子の種類と活用は幅広い。水溶性高分子は化学修飾とその程度により物性が微調整されており、同じ基本構造であっても、分子量 (モノマーの重合度) の相違により、使用目的は多岐にわたる。

製剤の特性を理解するために医薬品添加剤の挙動解析が研究されているが、水溶性高分子を徐放基剤としたマトリックス型徐放性製剤におけるその溶出挙動は長年にわたり製剤研究者の注目を集めている。徐放性基剤の溶出挙動は、光学顕微鏡による観察、蛍光分析法、核磁気共鳴法、フーリエ変換赤外分光光度法などを用いて解析され、様々な角度から研究されている。しかし、水溶性高分子基剤の溶出量の経時変化から得られる情報は、製剤設計や API の溶出挙動の理解に有用であるにもかかわらず、これら高分子の溶出量を経時的に定量し、解析した報告例は少ない。こうした報告例が少ない要因として、徐放性製剤の比較は API の溶出挙動のみを指標にされる事例が多いこと、また、定量操作が煩雑であるためと考えられる。

本研究では、添加剤として汎用される水溶性高分子を用いた徐放錠をモデル製剤として、API と水溶性高分子の2成分を迅速かつ同時に定量する分析法の構築を目的とした。最初に2成分同時定量法を確立し、開発した分析法の妥当性を検証した。その後、溶出試験における API と高分子の溶出挙動について、構築した分析法を用いて評価し、API の溶出メカニズムについて考察した。

### 第1章 有効成分及び水溶性高分子の同時定量法の構築

API 及び水溶性高分子の定量法の構築のため、API として cilostazol (CLZ)、水溶性高分子として分

分子量 100 kDa の hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) を含むモデル徐放錠を想定し検証した。最初に、溶出した CLZ はフローセルによる UV 検出器を用いる自動測定とし、高分子を別の測定法で定量することを試みた。高分子の分析にはサイズ排除クロマトグラフィー (size exclusion chromatography, SEC) と示差屈折率検出器が利用される場合が多いが、溶出試験における製剤由来の高分子濃度を考慮すると示差屈折率検出器による検出では感度が不十分と予想された。そこで、数 ng の検出感度があると思われる荷電化粒子検出器 (charged aerosol detector, CAD) の利用を検討した。CAD と SEC 用カラムを組み合わせた高速液体クロマトグラフィーを用いて、溶出試験液を想定した試料溶液を分析・評価した結果、CAD による HPMC の検出は良好であった。しかし、1 検体に 20 分の分析時間を要し、多検体を処理する分析法としては不適切と考えられた。そこで、より迅速かつ簡便な分析法とするため、超高速液体クロマトグラフィーとタンパク質分析用 SEC カラムを用い、さらに、API 検出用のフォトダイオードアレイ検出器と CAD を併用して、2 成分の同時定量の可能性を検討した。その結果、CLZ と HPMC の分離及び検出が可能となり、分析時間の短縮に成功した。次に、この分析法が他の水溶性高分子に適応できるか否かを確認することを目的として、高粘度グレード (分子量 5,000 kDa) の polyethylene oxide (PEO) を用いて検討したところ、PEO 由来のピークは認められず、検出は不可能であった。その原因は、SEC カラムの排除限界を上回る分子量の PEO が検出器内へ短時間に大量に流入することにより、スプレードライ効率が悪くなり、大きな液滴のまま検出器外へ排出され、荷電化に至らなかったことにあると考察した。そこで、SEC カラムにより対象高分子を十分に保持・分離する必要があると考え、高分子量用 SEC カラムを追加し、検証した。その結果、PEO の検出が可能となり、分析法を改善することができた。以上の検討結果を踏まえ、本 UHPLC システムを 2 成分の同時分析法として確定した。

次に、粘度グレードの異なる HPMC や HPMC の修飾体及び hydroxypropylcellulose (HPC) 等の汎用的な水溶性高分子の検出に本法が応用できることを確認した。さらに、API に CLZ、高溶解性の propranolol hydrochloride (PRO) 及び ranitidine hydrochloride (RAN) をそれぞれ含有し、徐放基剤として分子量 600 kDa の PEO を用いた 3 種の製剤の溶出試験を想定した分析法バリデーションを実施することで、本分析法の妥当性を検証した。API 及び水溶性高分子両者の定量性が担保されることが明らかとなり、2 成分の同時定量分析法として妥当であることが確認された。

## 第 2 章 モデル徐放錠の溶出試験における有効成分と水溶性高分子の溶出メカニズムの解析

本章では第 1 章で提示した分析法をモデル徐放錠の溶出試験に適用し、各製剤の溶出挙動を解析した。モデル製剤として、API に CLZ、高溶解性の PRO 及び RAN をそれぞれ含有し、徐放基剤として分子量 600 kDa の PEO を用いた 3 種の製剤を用いた。溶出試験の結果、各製剤は含有する API の溶解度に依存した溶出挙動を示した。また、PEO の定量により、PRO の溶出・拡散速度が PEO と一致したことが明らかとなった。RAN は PEO のゲル層中の拡散を律速とする溶出 (拡散型溶出) であったことが示された一方、CLZ は PEO の浸食による溶出 (浸食型溶出) を示すことが明らかとなった。次に、高粘度グレードの PEO (分子量 5,000 kDa)、HPMC (分子量 800 kDa)、HPC (分子量 1,000 kDa) を用いた製剤群についても評価したところ、上述の結果と同様に水溶性の PRO、RAN はいずれの製剤でも著しい拡散型溶出を示し、難溶性の CLZ は浸食型溶出を示した。CLZ を含有するモデル徐放錠では、高分子の溶出が CLZ よりも速いという現象が共通して観察された。本現象の詳細を検討するために、製剤のラマン分光分析、外観観察及び成分の粒子径測定により検証した結果、試験液中で錠剤最外層に形成されるゲル層内に CLZ の凝集塊が生成していることが認められ、その大きさに依存して、2 成分の溶出プロファイルの差が生じる可能性が示唆された。同時に、生成する CLZ の凝集塊の大きさは高分子の粒子径に依存すると考えられる結果を得た。本検討で確認した API の拡散型・浸食

型の溶出挙動は、その溶解度に依存するという公知の事実と一致することが確認できたことに加え、API と高分子の同時定量によって、形成したゲル層からの API の拡散及び浸食の程度や製剤界面における溶出挙動を考察するために、有用な情報を得ることができた。

## 結論

本研究では、迅速かつ簡便に API と水溶性高分子を同時定量する分析法を構築した。また、本法をマトリックス型モデル徐放製剤の溶出試験に適用し、溶出メカニズムの考察に有用な情報を得ることができた。本法はマトリックス型徐放剤をはじめ、水溶性高分子を含有する製剤の処方設計において、様々な情報を得るための強力なツールとして活用されることが期待される。

# 審査の結果の要旨

## 緒言

一般に、医薬品添加剤は、有効成分の保存安定性の確保、徐放化、溶解性改善などの様々な目的で用いられており、医薬品の有効性・安全性の確保において重要な役割を果たしている。しかしながら、製剤からの有効成分の溶出は数多く検討されているが、これら医薬品添加物の溶出量を経時的に定量し、解析した報告例は少ない。こうした医薬品添加物の製剤からの溶出量の経時変化が評価出来れば、製剤設計や主薬の溶出挙動の機構解析に有用であり、医薬品添加物の溶出量などの測定が望まれている。

そこで、著者は、医薬品添加剤として汎用される水溶性高分子を用いた徐放錠をモデル製剤として、主薬である有効成分と医薬品添加物である水溶性高分子の2成分を迅速かつ同時に定量する分析法を構築した。また、本定量法を用いてハイドロゲルマトリックス型モデル徐放錠からの薬物溶出機構を解析した。

## 審査結果の要旨

### 第1章 有効成分及び水溶性高分子の同時定量法の構築

有効成分としてシロスタゾール、水溶性高分子として分子量 100 kDa のヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を含むモデル徐放錠を想定し検証した。本研究では、シロスタゾールはフローセルによる UV 検出器を用いる自動測定とし、高分子を別の測定法で定量することを試みた。また、超高速液体クロマトグラフィーとタンパク質分析用サイズ排除クロマトグラフィーカラムを用い、さらに、有効成分検出用のフォトダイオードアレイ検出器と荷電化粒子検出器を併用して、2成分の同時定量の可能性を検討した。その結果、主薬であるシロスタゾールと医薬品添加物であるヒドロキシプロピルメチルセルロースの分離及び検出が可能となり、分析時間の短縮に成功した。

次に、この分析法が他の水溶性高分子に適応できるか否かを確認するため、分子量 5,000 kDa のポリエチレンオキシドを用いて検討したところ、高分子量用サイズ排除クロマトグラフィーカラムを追加して検証した結果、ポリエチレンオキシドの検出が可能となり、分析法を改善することができた。

以上の検討結果を踏まえ、本分析法を用いることにより、有効成分と医薬品添加物の2成分の同時分析法の確立に成功した。

### 第2章 モデル徐放錠の溶出試験における有効成分と水溶性高分子の溶出機構の解析

本章では第1章で提示した分析法をモデル徐放錠の溶出試験に適用し、各製剤の溶出挙動を解析し

た。モデル製剤として、有効成分にシロスタゾール、高溶解性のプロプラノロール及びラニチジンをそれぞれ含有し、徐放基剤としてのポリエチレンオキシドを用いた3種の製剤を用いた。

溶出試験の結果、ポリエチレンオキシドの定量により、プロプラノロールの溶出・拡散速度がポリエチレンオキシドと一致したことが明らかとなった。また、ラニチジンはポリエチレンオキシドのゲル層中の拡散を律速とする溶出（拡散型溶出）であったことが示された。一方、シロスタゾールはポリエチレンオキシドの浸食による溶出（浸食型溶出）を示すことが明らかとなった。

さらに、シロスタゾールとポリエチレンオキシドの溶出性の違いについて詳細に検討するために、製剤のラマン分光分析、外観観察及び成分の粒子径測定により検証した結果、試験液中で錠剤最外層に形成されるゲル層内にシロスタゾールの凝集塊が生成していることが認められ、その大きさに依存して、2成分の溶出プロファイルの差が生じる可能性が示唆された。

## 結論

本研究では、迅速かつ簡便に有効成分と医薬品添加物である水溶性高分子を同時定量する分析法を構築した。また、本法をモデル徐放製剤の溶出試験に適用し、有効成分の溶出メカニズムの考察に有用な情報を得ることができた。

本法は徐放製剤をはじめ、水溶性高分子を含有する製剤の処方設計において、様々な情報を得るための強力なツールとして活用されることが期待される。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬科学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。