

## 14. 難治性肺疾患治療用オンデマンド微粒子キャリアの設計

戸塚 裕一

Key words: 粉末吸入製剤, 高度分岐環状デキストリン, 数値流体力学, 気道内シミュレーション

大阪薬科大学 薬学部  
製剤設計学研究室

### 緒言

吸入剤は肺局所に直接薬物を送達させることが可能な製剤であり, 近年では肺感染症やアレルギー性肺疾患等の肺を病変部位とした疾患群の治療目的のみならず, 消化管から吸収されにくい化合物の全身送達を目的とした製剤化も期待されている. 低分子量の医薬品を粉末吸入製剤として開発する際には, 薬物を直接微細化すると, 表面エネルギーの増大によって粉体が凝集し, 経肺投与に適した大きさまで微細化することは極めて困難である. そこで, 低分子量医薬品の場合, 多くはキャリア法を用いて微細化した医薬品を球形の粒子の表面に付着させた粉体を用いられている. 一方, 経肺製剤に適用できる添加剤についてはFDAなどで規制されており, 新たな素材の開発が必要となる. そこで, 本研究では, 既に食品添加剤として広く利用され, 安価で安全性の高い高度分岐環状デキストリン (HBCD) に着目し, HBCDの経肺用キャリアとしての可能性について検討した. また, 吸入用粉末剤の開発の困難な点は, 開発した試料の肺到達性の理論的予測がほとんど行われていない点にある. これまで粉末経肺製剤設計のために, 数値シミュレーションを利用した肺到達性予測を実施している報告などはほとんどなく, 粉末経肺粒子の特性によって, 気道における沈着や肺に到達するまでの軌跡などがわかれば, 肺到達性が高い微粉末経肺粒子の開発を支援することが可能となる. そこで, 数値流体力学 (Computational Fluid Dynamics: CFD) による各粒子特性の違いによる気道内での粒子沈着挙動の妥当性検証および理論的予測を行った.

### 方法

親水性薬物 (Theophylline: TEO) と HBCD (Fig. 1) を精製水に溶解し, エタノールをその溶液中に, ポンプを用いて 2 mL/min の速度で滴下し, 混合溶液 (TEO/HBCD = 1/5 (w/w)) を調製した. ここで, HBCD の特徴は①グルコース数百個のみから構成されるため安全性が高く, ②水中で 20-30 nm の球状構造を形成する, ③構造の末端はグルコースヘリックスのゆらぎ構造であるため, 医薬品分子との分子間相互作用が起こる可能性を持っていることなどがあげられる<sup>1,2)</sup>. 得られた混合溶液をスプレードライヤー (BUCHI mini Spray Dryer B-290) にて噴霧乾燥し, 噴霧乾燥粒子 (Spray-dried particles: SDPs) を得た. また, 混合溶液中のエタノール及び精製水の全量が 300 mL となるように固定し, エタノールの割合を変化させ混合溶液を調製した. 疎水性薬物 (Tranilast: TL) はエタノールに溶解させ, HBCD を精製水に溶解させ, CTZ 溶液を HBCD 溶液にポンプを用いて 2 mL/min の速度で滴下し, 混合溶液 (CTZ/CCD = 1/10 (w/w)) を調製した. 以下 TEO と同様の操作を行った. 噴霧乾燥時のスラリー調製時の粒子径が, 得られる機能性粒子の肺到達性と大きく相関することが考えられるので, 懸濁液中の粒子径変化について動的散乱により測定した. 得られた粒子については各物性評価を行い, 最終的にカスケードインパクトによる吸入特性評価を行った.

さらに, 肺内到達率との関係性を空気力学的に予測するために, CFD シミュレーションを行い, 得られた生体内での粒子挙動や粒子の沈着率の解析を行った.

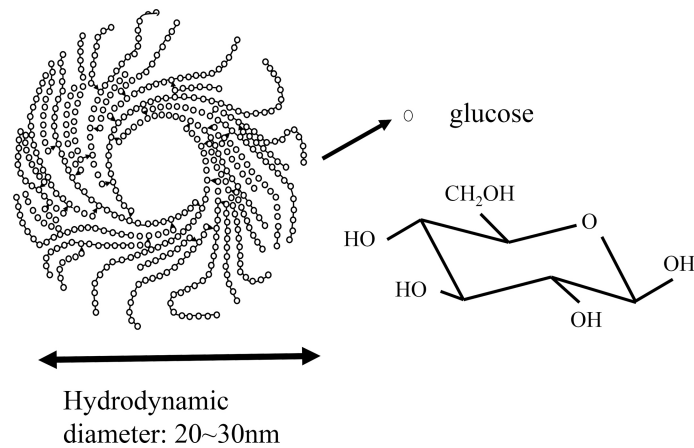


Fig. 1. A schematic representation of HBCD structure.  
Hydrodynamic diameter: 20-30 nm.

### 結果および考察

HBCD は水中で 20-30 nm の球状構造を形成するが<sup>3)</sup>, エタノールにほとんど溶解しないため, エタノール割合増大に伴い, 徐々に凝集が進行し, 結果として平均粒子径が増大したと考えられる (Fig. 2). Fig. 2 に示すようにエタノール濃度が約 35% を超えたところで, HBCD 溶液は白濁し急激に HBCD の凝集が進行することで粒子径が増大した. この現象を利用し, 疎水性・親水性薬物にかかわらず, 薬物を分子状あるいは微粒子状態で HBCD 内にコンポジット化させて複合型の機能性粒子を調製することが期待できる. さらに, 疎水性・親水性薬物ともに HBCD を基材として作製した噴霧乾燥粒子は, エタノール割合にかかわらず平均粒子径は  $7\mu\text{m}$  以下であり, 粉末経肺剤のキャリアへの適用が期待できる<sup>4)</sup>. 特に, HBCD の懸濁状態が始まったエタノール割合 35% の時, 均一な微粒子が得られていることが確認された.

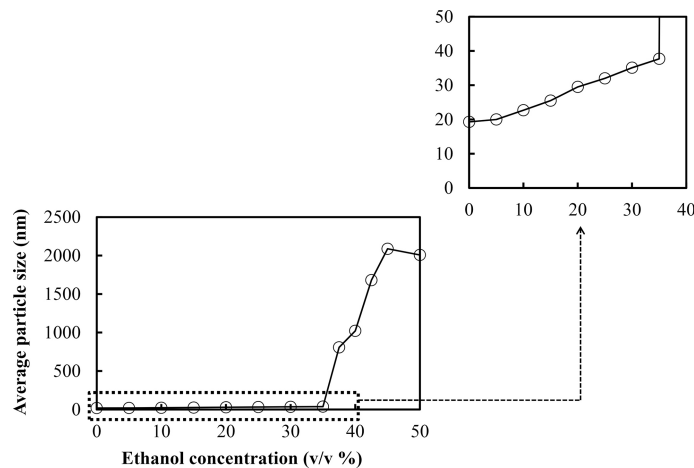


Fig. 2. Changes in the average particle size of HBCD as a function of the ethanol concentration in mixed solution.  
Ethanol was added into HBCD solutions.

そこで, モデル薬物に TL を使用し, カスケードインパクトによる吸入特性評価を行った. その結果, エタノール濃度 30% で作製した粒子の肺到達率が小さくなった (Fig. 3). この原因として, エタノール濃度 30% で作製した DPI 製剤は空気力学径がその他の製剤に比べて大きくなったためであると考えられる.

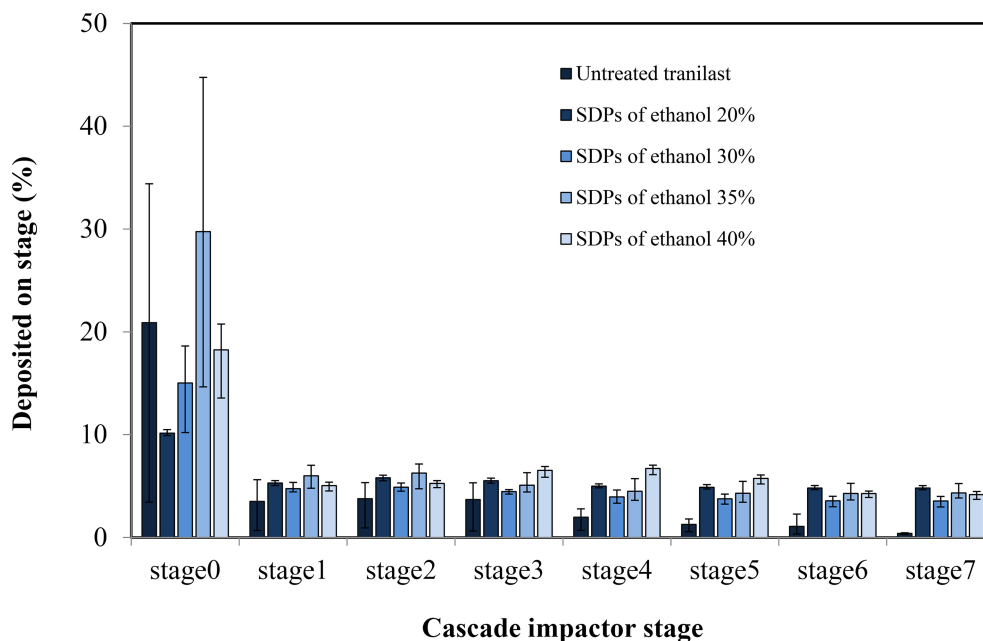


Fig. 3. Anderson cascade impactor deposition profile of TL.

An FPF of SDPs prepared at 30% ethanol concentration was lower than that of SDPs prepared at other ethanol concentrations. Mean  $\pm$  SD, n=3.

最も肺到達率が高い製剤と最も肺到達率が低い製剤について、気道内での粒子挙動シミュレーションを行った (Fig. 4). その際、異なるエタノール割合によって作製した噴霧乾燥粒子について空気力学径を算出し、その値を基に気道内シミュレーションを行った。その結果、空気力学径が小さい粒子は肺深部への到達率が高くなり、空気力学径が大きい粒子は遠心力が強いため、咽頭部への沈着率が高く、肺深部への粒子の到着率が低くなった。

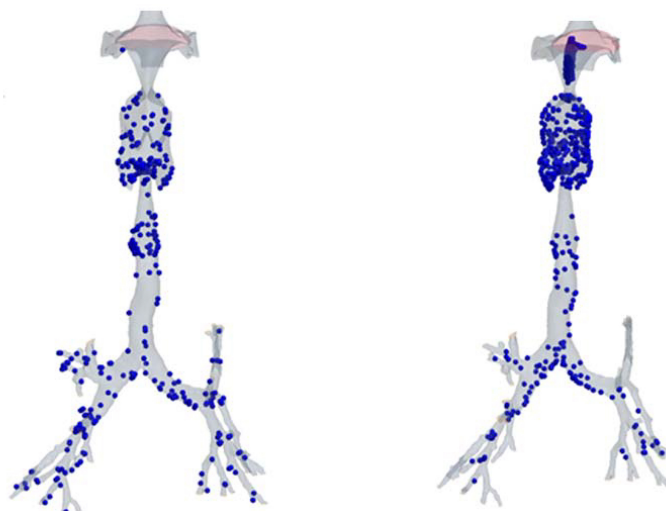


Fig. 4. Deposition location for steady-state inhalation calculated by CFD simulation. Calculated results used in particle properties.

### 共同研究者

本研究の共同研究者は大阪薬科大学薬学部製剤設計学研究室の門田和紀である。

## 文 献

- 1) Sato, H., Fujimori, M., Suzuki, H., Kadota, K., Shirakawa, Y., Onoue, S. & Tozuka, Y. : Absorption improvement of tranilast by forming highly soluble nano-size composite structures associated with  $\alpha$ -glucosyl rutin via spray drying. *Euro. J. Pharm. Biopharm.*, **92** : 49-55, 2015.
- 2) Fujimori, M., Kadota, K., Shiono, K., Shirakawa, Y., Sato, H. & Tozuka, Y. : Enhanced solubility of quercetin by forming composite particles with transglycosylated materials. *J. Food Eng.*, **149** : 248-254, 2015.
- 3) Kadota, K., Senda, A., Ito, T. & Tozuka, Y. : Feasibility of highly branched cyclic dextrin as a carrier in dry powder inhalers, *Euro. J. Pharm. Sci.*, **79** : 79-86, 2015.
- 4) Kadota, K., Nishimura, T., Hotta, D. & Tozuka, Y. : Preparation of composite particles of hydrophilic or hydrophobic drugs with highly branched cyclic dextrin *via* spray drying for dry powder inhalers. *Powder Technol.*, **283** : 6-23, 2015.