

耐吸湿性に優れ吸入時に崩壊・膨潤する 吸入粉末剤

| | | |
|------|------------------|-----|
| 研究者 | 薬学部 | 薬学科 |
| 名前 | 岡本 浩一 | |
| | OKAMOTO HIROKAZU | |
| 専門分野 | 製剤学, 製剤設計学 | |

| | |
|------|---------------------------------------|
| 主な経歴 | 平成元年 アップジョンファーマ シューティカルズ社 |
| | 平成元年 薬学博士(京大) |
| | 平成10年 名城大学薬学部 |
| 所属学会 | 日本薬学会、日本薬剤学会、日本DDS学会、粉体工学会、製剤機械技術学会、他 |



キーワード 吸入粉末剤, 肺深部到達, 高効率吸入剤, 空気力学的粒子径, ドラッグデリバリーシステム

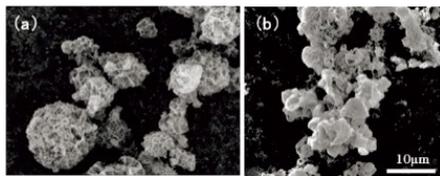
要約：3種の添加剤（ロイシン：耐吸湿性の付与、マンニトール：崩壊性の付与、トレハロース：吸湿・膨潤性の付与）を適切な比率で配合し、噴霧急速凍結乾燥製剤化することにより、①保存時の耐吸湿性に優れ、②吸入時に崩壊して肺深部に効率よく到達し、③高湿度の肺深部において短時間で吸湿・膨潤・沈着する吸入粉末剤の調製に成功した。

吸入用粒子の空気力学的粒子径(D_{a0})は1~6 μm が望ましいとされているが、幾何学的粒子径(D_g)が小さい粒子は付着凝集性が高く、分散性が乏しい。噴霧急速凍結乾燥(SFD)法によって調製した中空多孔粒子は比重が小さく、 D_a に比べ D_g は大きく、付着凝集性を抑制できる。SFD粒子は吸入時に一部崩壊するが、微細な粒子は呼吸とともに排出されやすい。崩壊で生じた微細な断片が肺深部で吸湿膨潤すれば、排出が抑制され沈着率の向上が期待できる。本研究では、耐吸湿性・高分散性賦形剤L-ロイシン(Leu)にマンニトール(Man)及びトレハロース(Tre)を組み合わせることで、保存時の耐吸湿性に優れ、吸入時に崩壊し、肺深部で膨潤するSFD吸入粉末剤の粒子設計に成功した。

LeuにManを10%まで、Treを5%まで添加した3成分系吸入粉末剤をSFD法で調製した。Andersen Cascade Impactor (ACI) で評価した吸入特性はいずれも高く、崩壊した微粒子が電子顕微鏡で観察された。ACI回収パターンを理論式にあてはめたところ、Manの増量により崩壊率が高くなることが確認された。

動的水分吸着測定装置(DVS)にて評価した吸湿性はLeuの含量が高いほど低く、ManとTreの添加で高くなった。特にTreは少量添加でも吸湿性が向上した。75%RHではほとんど吸湿せず90%RH以上で急激に吸湿する粒子が調製できた。

吸入時は短時間(5~10秒)で粒子が膨潤しなければならない。調製した粒子を37°Cの水浴上の高湿度環境下に10秒間曝露すると、粒子は膨潤した(図)。また、ACIを用いた加湿実験でも粒子が短時間に膨潤するとともに空気力学的粒子径が増大し、沈着しやすくなることが示された。



短時間高湿度曝露前後の粒子の電子顕微鏡写真
(a)高湿度曝露前 (b)高湿度曝露後

以上から、今回調製した吸入粉末剤は、保存時の耐吸湿性・分散性に優れ、吸入時崩壊して肺深部に到達し、短時間で吸湿・膨潤して肺深部に沈着する高機能吸入粉末剤のプラットフォームになると期待できる。