

経肺投与用ナノ粒子含有マイクロスフェアのワンステップによる調製とその応用

東京薬大薬・尾関 哲也、岡田 弘晃

肺は、総表面積が非常に大きく、毛細血管の肺胞の周りに密集しており、薄い肺胞上皮細胞を経て直接循環血液中に薬物を入れることができるため、難吸収性薬物の投与経路として注目され、種々の研究が行われている。また、気管支喘息薬などを経肺投与により局所で薬効を発揮させることができれば、投与量の著しい減少と副作用が回避でき、patient friendly な製剤となる。新しい DDS では、ナノ粒子の応用が期待されているが、ナノスケールの粒子の表面エネルギーは著しく大きく、ナノ粒子のまま分散した状態で固体として存在することは困難であり、また、一度凝集すると再分散せず、ナノ粒子としての機能は失われる。一方、経肺投与において気管支や肺胞に送達させるには空気力学径で $0.4\sim 5.8\ \mu\text{m}$ の範囲に粒子設計する必要がある、赤血球 1 個以下のレベルでの粒子設計が必要となる。我々は、2つの液体流路と2つの気体流路を有する4流体ノズルを装着したスプレードライヤー (4-FNSD) を用いて、ナノサイズの薬物粒子を内部に分散するマイクロサイズのマンニトール (MAN) マイクロ粒子 (MS) をワンステップで容易に得るナノ粒子化技術を開発し、この粒子を経肺投与することで、難溶解性薬物の吸収性を著しく向上させることに成功した。また、結核治療用経肺投与製剤の開発を試み、肺への送達性、肺における滞留性、肺胞マクロファージによる取り込みなどを検討した。気管支喘息薬のプラニルカスト水和物 (PLH) 溶液あるいは RFP-PLGA 溶液と MAN 水溶液を4流体ノズルの2つの液路から別々に送液し、スプレードライすることにより、PLH ナノ粒子含有 MAN MS (PLH/MAN)、RFP-PLGA ナノ粒子含有 MAN MS ((RFP/PLGA)/MAN) を調製した。ラットを用い、PLH/MAN MS について経肺投与による *in vivo* での吸収性について検討した。その結果、いずれの PLH/MAN 組成比の場合も速やかな PLH 吸収性を示し、投与後 6 時間においても吸収が持続した。また、これら PLH/MAN マイクロ粒子の経肺投与した場合の投与後 6 時間までの単位投与量当りの血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-6hr}/Dose) を、PLH 原末を経口投与した際の AUC_{0-6hr}/Dose と比較したところ、PLH/MAN = 1/10 においては約 100 倍となり、PLH/MAN マイクロスフェアを経肺投与することにより、きわめて高い吸収性を示すことが判明した。*in vivo* 肺胞マクロファージによる取り込み評価において、(RFP/PLGA)/MAN は RFP/PLGA マイクロ粒子と比較して高い RFP 取り込みを示した。*in vivo* 蛍光イメージングの結果から、(RFP/PLGA)/MAN MS の肺胞マクロファージ内への薬物取り込みが増加したのは、RFP/PLGA ナノ粒子が肺胞において長時間滞留性し肺胞マクロファージによる認識を受けやすいためと考えられた。

【謝辞】 日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤 C17590041)