機能性ナノ粒子を安定に搭載した吸入粉末剤の創製

名城大学薬学部
薬物動態制御学研究室

奥田知将

Development of inhalable dry powder particles stably containing functional nanoparticles

Tomoyuki Okuda

Drug Delivery Research, Faculty of Pharmacy, Meijo University

プロフィール

三重県鈴鹿市出身。2003年3月に岡山大学薬学部総合薬学科を卒業、2005年3月に同大学大学院自然科学研究科博士前期課程を修了。木村聡城郎教授の指導の下、アミノ酸併用による低粘膜傷害性吸収促進剤の研究に従事する。2005年4月より京都大学大学院薬学研究科博士後期課程に編入し、橋田充教授の指導の下、レチノイドのがん治療効果改善に向けた腫瘍内滞留型微粒子製剤の開発に取り組む。2008年3月に博士(薬学)を取得後、4月より名城大学薬学部薬物動態制御学研究室助教に就任し、岡本浩一教授と協同して吸入剤を中心にDDS研究を幅広く展開し、現在にいたる。

2016年に日本薬学会東海支部学術奨励賞を受賞。

主な研究テーマは、機能性核酸およびナノ粒子を安定に含有した吸入粉末剤の開発、肺内送達性に優れた吸入粉末剤の粒子設計、吸入剤評価に適した培養細胞評価系の構築、吸入剤および用時調製型注射剤としての応用を指向した自己組織化ナノ粒子粉末製剤の開発、*in vivo* イメージングを応用した吸入剤評価。

趣味は、古着屋とラーメン屋巡り。

生体内安定性に乏しい新規DDS材料の医療応用に向けて、吸入製剤化のアプローチに興味のある方はぜひメールでご連絡ください。

(tokuda@meijo-u.ac.jp)

(おくだ ともゆき)

1. はじめに

薬物を封入して生体内分布を時間・空間的に制御するナノ粒子の医療応用は、DDSを体現する『夢の薬物キャリア』として多くの研究者を魅了し、盛んに研究・開発が進められてきた。このようなナノ粒子の実用化に向けた新規開発戦略として、筆者らは肺を標的とする『吸入粉末製剤化』に焦点をあてて研究を展開している。吸入粉末製剤化することで、ナノ粒子を肺に直接かつ非侵襲的に送達できるとともに、相互作用する生体成分が少ない肺内では機能をより発揮しやすいと考えられる。

筆者らは中空多孔性に富む粉末微粒子を簡便に調製可能な噴霧急速凍結乾燥(SFD)法の吸入剤応用に向けて処方・調製条件の最適化を進め、患者の吸入パターンや吸入器の性能に依らず優れた肺送達性を発揮する粉末微粒子の調製に成功している¹⁾。本稿では、この技術を基盤としてこれまでに開発してきたナノ粒子を搭載する吸入用粉末微粒子の研究成果を紹介したい。

2. 核酸/ポリカチオン複合体を搭載した吸入粉末剤の開発

治療用核酸の生体内安定性および細胞内移行性の改善にあたり、静電的にナノ複合体を形成するポリカチオンのベクターとしての有用性が数多く報告されている。筆者らは天然ポリカチオンであるキトサン

をベクターとしてプラスミドDNA(pDNA)やsmall interfering RNA(siRNA)の吸入粉末剤開発を進めてきたが^{2,3)}、以下では東京大学大学院工学研究科の片岡一則教授らが開発した生分解性合成ポリカチオンPAsp(DET)およびそのポリエチレングリコール(PEG)修飾体PEG-PAsp(DET)を用いたpDNAの吸入粉末剤開発について紹介する⁴⁾。

調製した粉末微粒子を水に溶解して再形成した複合体の*in vitro* 遺伝子発現効果について、PAsp(DET)では粉末微粒子化前の複合体と比べて効果が顕著に低下したのに対し、PEG-PAsp(DET)では効果がより維持されることを見出し、ミセル構造による保護作用の可能性が示された(図1a)。一方、肺内投与後の*in vivo* 遺伝子発現効果について、PAsp(DET)を含む粉末微粒子が、その同組成溶液およびPEG-PAsp(DET)を含む粉末微粒子・同組成溶液よりも優れた効果を示すという*in vitro*での結果と相反する興味深い結果が得られている(図1b)。

3. リボソームを搭載した吸入粉末剤の開発

水溶性・脂溶性の両薬物を封入できるリボソームは、最も汎用性が高い脂質ナノ粒子である。筆者らはリボソーム吸入粉末剤の開発に着手し、賦形剤としてシクロデキストリン(CyD)を用いることでリボソーム

図1 PAsp (DET) および PEG-PAsp (DET) を含む pDNA 粉末微粒子の (a) *in vitro* および (b) *in vivo* 遺伝子発現効果⁴⁾

の粒子径を維持する粉末微粒子の調製に成功した。このような CyD によるリポソームの粒子径維持効果について、① CyD の種類、② リポソームを構成するリン脂質の種類、③ リポソーム内水相中の CyD の有無、製造工程での④ 試料溶液濃度および⑤ 噴霧圧の影響を受けない一方、① リポソームを構成するコレステロールの含量、② 粉末微粒子中のリポソームと CyD の組成比、③ 昇華時の温度の影響を受けることを明らかにした。臨床使用実績のある抗がん剤ドキソルビシン (DOX) 内封リポソームについて同様に吸入粉末製剤化にあたり、内水相の塩を最適化することで粉末微粒子化による DOX の内封率の低下および放出性の増大を抑えられることを見出した。さらに、調製した粉末微粒子はもとの DOX 内封リポソームと同様の *in vitro* 抗がん作用発現パターンおよび *in vivo* 肺内滞留性を示し、粉末微粒子化後もリポソームの機能が十分に保持されていることを明らかにした。

4. 最近のナノ粒子搭載型吸入粉末剤の開発

筆者らが考案した自己組織化ナノ粒子では、凍結乾燥機で昇華可能な水と有機溶媒の混合溶媒を用いて調製した粉末微粒子が、吸入後に肺内で溶解して自発的にナノ粒子を形成・機能することを目指している。これまでに siRNA を主薬として自己組織化ナノ粒子の形成に適した粉末微粒子の調製を試み、PEG 誘導体をナノ粒子成分に加えることで、水で溶解した際に平均粒子径が約 200 nm の均一性に優れたナノ粒子を形成して、*in vitro* 遺伝子発現抑制効果を発揮することを見出している。また、水中であらかじめ形成した自己組織化ナノ粒子の肺内投与による siRNA の *in vivo* 肺内滞留性および構造安定化が粉末微粒子の投与でも同様に認められたことから、『肺内で自発的にナノ粒子を形成する』という当初の目的を部分的に証明できたと考えている。

機能性ナノクリスタルは、難水溶性薬物の結晶核を高分子界面活性剤

で被覆したナノ粒子である。従来のナノ粒子と比べて、薬物の内封率および生体内での放出制御能の向上が期待できる。筆者らは、極少量の PEG 誘導体を用いて難水溶性抗がん剤であるパクリタキセル (PTX) の機能性ナノクリスタル化 (nPTX) に成功するとともに、水に溶解後にもとの nPTX と同様の粒子径および *in vitro* 抗がん作用発現パターンを示す粉末微粒子の調製を達成できた。

5. おわりに

以上、多種多様なナノ粒子の吸入粉末剤開発を推進してきたが、今後さらに研究を展開していくとともに、実用化を通じてナノ粒子の医療応用に貢献できれば幸いである。

文献

- 1) Otake H. *et al.*, *Pharm. Res.*, 33, 922-931 (2016).
- 2) Mohri K. *et al.*, *J. Control. Release*, 144, 221-226 (2010).
- 3) Okuda T. *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.*, 36, 1183-1191 (2013).
- 4) Okuda T. *et al.*, *Pharmaceutics*, 7, 233-254 (2015).