吸入剤の粒子設計

Particulate Design for Inhalation Dosage Forms

竹内 洋文, 山本 浩充, 川島 嘉明

Hirofumi Takeuchi, Hiromitsu Yamamoto, Yoshiaki Kawashima

Keywords : Inhalation, Dry powder inhalation, Pulmonary administration, Particulate design, Peptide drug

1. はじめに

医薬品化合物は、体内の目的部位に送達されて初めて薬効を示す。目的部位が皮膚などの場合は直接投与（局所投与）できるが、それ以外の場合は体内の目的部位に送達する必要がある。その際、薬物はいったん、全身血流に入りその後目的部位に送達される。

体内に薬物を送り込む投与法はいくつかあるが、投与される側にとって最も理想的と考えられるのは、経口投与であろう。経口投与された薬物は消化管（主と

して小腸）で吸収され血液の中に入り、肝臓を経て全身循環する。しかし、経口投与製剤においては、消化管内における吸収性、また、吸収された薬物は血流にのって全身に運ばれる前に、肝臓を通る（肝初回通過効果）ことによって代謝を受ける可能性があることに留意する必要がある。薬物によっては、これらの要因によって著しく送達効率が落ちる場合がある。

一方、注射による投与は、これらの点を考慮する必要がなく、特に血管内に直接注射する場合は、100%が体内に送り込まれる。その代わりに、注射には痛みが伴うこと、病院等に出向く必要があることからコンプライアンス（服薬遵守）が低下することが危惧される。

本稿で述べようとする吸入剤による薬物投与は、この両者の欠点を補い得る投与法と位置づけることができる。すなわち、若干のテクニックを習得する必要があるが、自ら投与できることからコンプライアンスは確保しやすく、一方、吸収性に関しては、肺を吸収部位と考えた場合は、肺胞は小腸に匹敵する有効吸収面積を持ち、また、上皮細胞は消化管のそれよりもはるかに薄く（1μm以下）吸収には有利である。また、血液は肺静脈から心臓、全身へと循環するため、肝初回通過効果も回避できる。このような観点から、吸入剤は、従来からの気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器系疾患の治療薬ばかりでなく、近年は、消化管からの吸収が望めないペプチド性薬物、新規に開発された難吸収性薬物の投与手段としても注目を集めている。

2. 吸入剤

医薬品に関する公定書である日本薬局方（第14改訂）¹⁾においては、吸入剤という剤形の定義はなく、

2001年11月26日受付

岐阜薬科大学製剤学教室

〒502-8585 岐阜市三田洞東5-6-1 TEL 058-237-3931

< 著者紹介 >

竹内洋文

昭和59年京都大学大学院薬学研究科博士後期課程修了。薬学博士。岐阜薬科大学助手、講師を経て平成3年より同大学助教授。この間、平成1-2年アルバータ大学客員研究員。専門：製剤学／粒子設計工学（研究キーワード：DDS、リポソーム、ナノスフェア、粘膜付着、難吸収性薬物、医薬品添加剤）。

山本浩充

平成6年岐阜薬科大学大学院博士前期課程修了、平成7年より同大学助手。薬学博士。専門：製剤学／粒子設計工学、球形晶析法を利用した機能性高分子微粒子製剤の研究。現在、高分子微粒子を用いた経口投与製剤、粉末吸入剤の設計について研究。

川島嘉明

昭和44年京都大学大学院薬学研究科博士後期課程修了。薬学博士。同年岐阜薬科大学助手。昭和58年より同大学教授。専門：製剤学／粒子設計工学、主に薬物送達システムのための粒子設計法の開発に従事。

剤形の一つであるエアゾール剤 (Aerosols) の用途の一つとして吸入について記述がある。その定義は以下のようである。

エアゾール剤は、医薬品の溶液、懸濁液等を、同一容器又は別の容器に充てんした液化ガス又は圧縮ガスの圧力により、用時噴出して用いるように製したものである。本剤は、外用塗布、空間噴霧、吸入、内服などの目的に用いられ、噴出形態にはこれらの目的に応じて霧状、粉末状、泡沫状、ペースト状などがある。

エアゾール剤を吸入剤として用いるためには、適当な噴出剤 (プロペラント) を用いて一定量噴出しミスト化する必要がある。この目的のためには、一般に加圧式定量噴霧式吸入器 (pressured metered dose inhaler : pMDI) が用いられる。容器内で薬物はプロペラント中に溶解あるいは懸濁状態で存在し、大気中 (口腔内) に噴出された時直ちに、ミストを形成すると同時にプロペラントが気化するため薬物微粒子が生成する。プロペラントとして適度な沸点を有し、人体に無害なことからフロンが用いられてきたが、大気中でオゾン層を破壊することから全廃が決定された。

その他、吸入剤としてのミスト、粒子を発生する方法としては、i) 薬物を溶液、懸濁液としてアトマイザーあるいはネブライザーを用いて溶液をミスト化する、ii) 適切な粒子径の粉末医薬品をドライパウダー吸入器 (dry powder inhaler : DPI) を用いて分散させる方法がある。i) については、近年ポータブル式のネブライザーが開発されてはいるが、一般には装置がかさ高く、病院での利用に限定される。ii) は吸入気流を利用して粒子を分散させる手法であり、デバイスは動力を必要とせず小型であり、エアゾール吸入剤に代わる手法として近年特に注目を集めている。

我が国において利用されているドライパウダー吸入剤の代表として、クロモグリク酸ナトリウム (インタール、藤沢薬品) を挙げることができる。それに用いられているデバイス、スピナーの構造を図1に示す。薬物はカプセルに封入されており、デバイス内部にセットできるようになっている。スリーブの押し込みにより内蔵された針 (①) が連動し、装着されたカプセル (②) 側面に穴がけられる。そして、吸入によりカプセルが回転すると共にカプセル外に放出され、デバイスから薬物粒子が分散する仕組みになっている。巧妙に工夫された装置であるが、カプセルからの粒子の排出は完全ではなく、改善の余地が指摘されている。

世界に目を転ずれば、図にその一部を示すが、種々

図1 スピナーの概観と構造

図2 ディスクヘラー (左) とタービュヘラー (右)²⁾

の粉末吸入デバイスが開発されている²⁾。特に、数回分の投与量をディスクにセットしたディスクヘラー (Diskhaler and Rotadisk)、巻き取り方式でさらに多くの投与量を内封したディスク (Diskus)、薬物粒子の貯蔵庫を有するタービュヘラー (Turbuhaler)、イーザーヘラー (Easyhaler) 等興味深い装置が数多くある (図2)。近年、我国においても、吸入デバイスを開発しようというメーカーが現れ、研究開発が行われている³⁾。

3. 吸入剤の評価法

吸入された粒子は、その粒子径に依って到達できる部位が異なることが知られている。すなわち、0.5～7 μ m の粒子径であれば、気管支あるいはさらに先端の肺胞部に到達でき、それよりも大きい粒子では慣性力により咽喉等に衝突してしまい目的部位までたどり着くことができない。また、それ以下のサイズでは肺胞部に沈着することなく呼気と共に排出されてしまう。

ここに言う粒子径は、いわゆる空気力学径である。従って、吸入剤粒子の粒子径の評価は、同じく空気力学径に基づく慣性力による分級を利用した機器の利用が妥当と考えられる。この原理に基づく評価法としては、ツインインピンジャー (twin impinger)、カスケードインパクター (cascade impactor) (図3) が良く知られている。前者においては、A～Dのステージ1、E～Hのステージ2間の50%分離粒子径は約6.4 μ mであり、後者においては、各段に示す分離径を有する。これらの装置を用いると、どの程度の割合の粒子が目的部位に到達し得るかを推定することがで

図3 ツインインピンジャー（左）と
カスケードインパクト（右）

きる。カスケードインパクトを用いる評価においては、口腔、咽頭に付着することなく吸入される粒子の割合を respirable fraction と呼び、重要な評価の指標となる。

これらの装置はアメリカ薬局方 (USP)、イギリス薬局方 (BP) にも収載されている確立されたものであるが、基本的には、pMDI のための評価法であり、DPI に適用できることを保証する研究はほとんど見当たらない。そこで、我々は、モデル薬物粒子（オウゴンエキスパウダー）を用いて、この点を検討した。その結果、いずれの装置も、DPI での測定結果は、すでに報告されている pMDI での結果とほぼ一致し、吸入特性評価に使用できることを明らかにした⁴⁾。

これらの装置を使って粉末吸入剤の特性を評価をする際には、先端部にデバイスを装着し吸引する。評価は吸入特性ばかりではなく、デバイス内に残存する粉末量も含まれ、実際の吸入剤の実用化を考えると極めて重要である。

4. ドライパウダー吸入剤粒子の設計

薬物結晶をそのまま吸入するためには、その一次粒子径を空気力学径 $0.5 \sim 7 \mu\text{m}$ にする必要がある。一

般に良く知られているように、この程度まで微細化すると粒子の付着凝集力は極めて大きくなる。このことは、ハンドリング性の著しい低下を招き、また、吸入時においてもカプセルなどの粒子が貯蔵される場所、あるいはデバイス内への粒子の残留をもたらす。これらの微粒子の欠点を克服する有用な手段は造粒であるが、吸入剤粒子の場合は、気流による衝撃により一次粒子に再分散する必要がある、通常の造粒のような大きな結合力を与えることができない。

4. 1 薬物結晶の表面改質による吸入特性の改善

我々は、微細化した薬物結晶の付着凝集性をコントロールし、吸入特性を向上させることを目的として、薬物粒子の表面改質を検討した^{5~7)}。モデル薬物は、平均粒子径約2.1 μm のプラシカスト水和物を用いた。この粒子は疎水性で帯電性が強い特徴を有する。改質用微粒子としては、流動化剤として用いられるコロイダルシリカ (Aerosil200)、および我々の調製したヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-55) ナノパーティクルを用いた。また、混合-表面改質法としては、単純混合、シータコンポーザによるせん断混合、懸濁液の凍結乾燥 (FD)、噴霧乾燥 (SD) を行った。

デバイスとしてスピンヘラー、分級器としてツイインピジジャーを用いて評価したところ、その含量、改質方法によりその程度は異なるものの、いずれの場合も未改質品に比べて改質品は、肺吸入割合（respirable fraction）に相当するステージ2への到達割合が大きく増大した。図4にはコロイダルシリカで改質した場合の結果を示す。シートコンポーザの場合、添加量の増大とともにステージ2への到達率が増大しており、10%以上の添加で極めて大きな値を示している。凍結乾燥によって分散させた場合より著しく高く、せん断混合により疎水性薬物表面に親水性シリカが均一に分散したことを示唆している。

図4 コロイダルシリカで表面改質したプランルカスト水和物のツインインピンジャーによる吸入特性評価

Statistical significance : *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

図5 乳糖キャリアの粒子特性が吸入特性に及ぼす影響

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$: significant difference compared to without carrier by Student's unpaired t-test

4.2 キャリアー法による吸入特性の改善

薬物結晶の分散性を高めるために、キャリアを用いることが一般的に行われている。キャリアとしては乳糖が良く知られており、吸入用グレードが各メーカーから供給されている。Pharmatose325M, PulmoLac400, Lactochem Mirofine 等である。これらの乳糖と薬物を混合することにより、相対的に粒子径の大きい乳糖表面に微細化された薬物結晶が附着し、二次粒子を構成する。こうすることにより、薬物単独の場合より粉体二次物性は向上し、また、吸入時の薬物結晶の一次粒子への分散性も向上すると考えられている。なお、キャリアの乳糖は大部分が咽喉等に沈着するものと考えられる。

このようなキャリアー法が有効に機能するためには、キャリアー粒子と薬物結晶の付着、分離をうまく制御する必要がある。我々はこの課題に関して知見を得るため、種々の乳糖を使い薬物結晶（ブランルカスト）の吸入特性をツインインピンジャーを用いて比較した⁸⁾。使用した乳糖は図5に示すとおりであるが、その粒子径はいずれも、吸入剤用乳糖 Pharmatose325M に揃えた。図に示すとおり、吸入剤用乳糖 325M を用いた場合の respirable particle fraction (RPF) は大きい。噴霧乾燥で調製した球状乳糖を結晶化させた乳糖 (G) はさらに良好な値を示した。透過法から求めた乳糖粒子の比表面積と RPF が相関があったことから、マクロ的には球状であり、粒子表面にミクロな突起があるような構造がキャリアーとして望ましいと結論された。ミクロな突起はキャリアーと粒子の接触面積を減少させることにより、気流中での粒子の分離に有利に働いていると推定できる。

図6 ネブライザー法によるナノスフェアの投与システム

5. 高分子微粒子を用いるペプチド性薬物の経肺投与

ペプチド性薬物は、一般に少量で顕著な薬効を示す反面、分解しやすく吸収性が悪い。従って、通常は注射による投与方法が選択されている。微粒子キャリアを用いて、このペプチド性薬物を体内に投与する試みは早くから注目されており、我々もペプチド性薬物の生分解性高分子ナノスフェア、リポソームなどの種々の微粒子内への封入、あるいは、その微粒子を用いた経口投与による薬物の吸収改善に関する研究を行ってきた^{9~13)}。

5.1 ネブライザー法によるペプチド経肺投与

すでに検討を重ねてきた方法で調製したペプチド性薬物（インスリン、カルシトニン）封入 PLGA（ポリ乳酸グリコール酸）ナノスフェア水性懸濁液を、ネブライザーを用いて経肺投与する検討を行った¹⁴⁾。まず、ネブライザーによるエアゾール化を検討したところ、粒子がサブミクロンサイズであれば水溶液と同様な粒度分布のエアゾールを発生しうることが分った。このエアゾールをスパーサーを介してレスピレーターによりモルモットの肺内に送達した（図6）。その結果、エアゾールは肺内に均一に分布・沈着し、効率よくナノスフェアを送達でき、薬理効果をあらわすことが明らかとなった。図7に示すとおり、カルシトニン (CT) 水溶液を同様に投与した場合とその薬理効果を比較すると、その効果が大きくなること分った。特に、ナノスフェア表面を粘膜附着性ポリマーであるキトサン (CS) で修飾するとその効果が有意に持続し、その有用性が明確になった¹⁵⁾。

5.2 高分子微粒子の粉末吸入によるペプチド経肺投与

高分子微粒子粉末をドライパウダー吸入剤として利用することも有効な手法と考えられる。Langer 等は

図7 カルシトニン封入 PLGA ナノスフェア投与後のモルモット血中カルシウム濃度の変化
□; CT solution △; Non coating ○; CS coating, mean $\pm$ SD, *: $P > 0.05$, **: $P > 0.001$

インスリンを封入した多孔質のマイクロスフェア（粒子径 $5\mu\text{m}$, $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ ）を開発し、優れた肺内への到達性と徐放化による96時間以上にわたる血中グルコース濃度低下効果を持続させることに成功した¹⁶⁾。多孔性の粒子を用いる利点としては、粒子密度が小さいため空気力学径が小さくなること、さらに、多孔性の粗大粒子は微細粒子に比べ取り扱いやすく分散しやすいことなどが挙げられる。

我々は、このような多孔性粒子による粉末吸入製剤の設計手法の一つとして、ナノスフェア懸濁液を凍結乾燥することで、粒子密度の低いナノスフェアの二次凝集体を形成させる方法を開発した¹⁷⁾。この粉末化ナノスフェアは、濡れ性及び水中への再分散性に優れており、吸入時は二次凝集体として、肺内への沈着後は分散してナノスフェアとして機能させることができる。カルシトニンを封入した PLGA ナノスフェアの凍結乾燥粉末では、針状の二次凝集体が形成され、高い肺内到達性を示した。また、この粉末化 PLGA ナノスフェアをモルモットに投与したところ、乳糖と薬物の物理混合粉末に比べ薬理効果が有意に延長した(図8)。

さらに、このナノパーティクルが形成する二次凝集体を利用して、高分子薬物の吸収性を大きく改善でき

図8 カルシトニン封入 PLGA ナノスフェア凍結乾燥粉末を経肺投与したモルモットの血中カルシウム濃度の変化
 $n=3$, mean $\pm$ SD (*: $P < 0.05$), 投与量: $500\text{IU}/\text{kg}$

る速効性製剤の設計が可能であることも明らかにした¹⁸⁾。本製剤はナノスフェアの素材として肺内で溶解するヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP) を用いたナノスフェアを調製し、ナノスフェア懸濁液に薬物モデルの FITC-デキストラン（分子量 4,400）を溶解して製造する。この HPMCP ナノスフェア凍結乾燥粉末は、中空状構造を有する二次凝集体を形成し、優れた肺深部への薬剤送達性を示す。また、一般に微細な薬物の吸入特性を向上させるために行われる粗大粒子表面上に薬物を付着させ吸入時に脱離・分散させるキャリア法に比べても、ナノスフェア粉末は多量の薬剤を肺深部へ到達できるため、高い血中薬物濃度を示した。

6. おわりに

ドライパウダー吸入剤粒子の設計には、極めてセンシティブな凝集と分散のバランスが求められる。新たな粒子設計法の開発が期待される魅力的な分野である。粉体工学の理論、センスに基づいた新たなアプローチにより、さらなる進展が期待される。ペプチド性薬物に限らず、近年の医薬品開発においては、吸収性に問題のある薬物の製剤化が大きな課題となっている。吸入剤は、その解決手段の一つとなり得よう。

引用文献

- 1) 第十四改正 日本薬局方, 厚生労働省 (2001)
- 2) Dunbar, C. A., A. J. Hickey and P. Holzner: "Dispersion and characterization of pharmaceutical dry powder

aerosols", *KONA*, No. 16, 7 (1998)

- 3) 大木久朝, 中村茂巳, 石関一則: "DPI 製剤仕様とその専用デバイス", 第17回製剤と粒子設計シンポジウム講演要

- 旨集, pp. 25-28 (2000)
- 4) Hino, T., T. Serigano, H. Yamamoto, H. Takeuchi, T. Niwa and Y. Kawashima: "Assessment of inertial separation techniques used for pressurized metered dose inhalers to evaluate respiratory deposition of aerosolized Wogon extract dry powder in vitro". *S. T. P. Pharm. Sci.*, **7**, 307-314 (1997)
 - 5) 芹ヶ野孝則, 日野知証, 山本浩充, 竹内洋文, 川島嘉明: "薬物の表面改質(複合化)によるドライパウダー吸入製剤の設計", 粉体工学会誌, **33**, 559-563 (1996)
 - 6) Kawashima, Y., T. Serigano, T. Hino, H. Yamamoto and H. Takeuchi: "Design of inhalation dry powder of pranlukast hydrate to improve dispersibility by the surface modification with light anhydrous silicic acid (AEROSIL200)", *Int. J. Pharm.*, **173**, 243-251 (1998)
 - 7) Kawashima, Y., T. Serigano, T. Hino, H. Yamamoto and H. Takeuchi: "A new powder design method to improve inhalation efficiency of pranlukast hydrate dry powder aerosols by surface modification with hydroxypropylmethylcellulosephthalate nanospheres", *Pharm. Res.*, **15**, 1748-1752 (1998)
 - 8) Kawashima, Y., T. Serigano, T. Hino, H. Yamamoto and H. Takeuchi: "Effect of surface morphology of carrier lactose on dry powder inhalation property of pranlukast hydrate", *Int. J. Pharm.*, **173**, 172-188 (1998)
 - 9) Niwa, T., H. Takeuchi, T. Hino, M. Nohara and Y. Kawashima: "Biodegradable submicron carriers for peptide drugs: preparation of DL-lactide/glycolide copolymer (PLGA) nanospheres with nafarelin acetate by a novel emulsion-phase separation method in an oil system", *Int. J. Pharm.*, **121**, 45-54 (1995)
 - 10) Takeuchi, H., H. Yamamoto, T. Niwa, T. Hino and Y. Kawashima: "Enteral absorption of insulin in rats from mucoadhesive chitosan-coated liposomes", *Pharm. Res.*, **13**, 896-901 (1996)
 - 11) Kawashima, Y., H. Yamamoto, H. Takeuchi, T. Hino and T. Niwa: "Properties of a Peptide Containing DL-Lactide/Glycolide Copolymer Nanospheres Prepared by Novel Emulsion Solvent Diffusion Methods", *European J. Pharm. and Biopharm.*, **45**, 41-48 (1998)
 - 12) Kawashima, Y., H. Yamamoto, H. Takeuchi and Y. Kuno: "Mucoadhesive DL-lactide/glycolide copolymer nanospheres coated with chitosan to improve oral delivery of elcatonin", *Pharm. Develop. Technol.*, **5**, 77-85 (2000)
 - 13) Takeuchi, H., H. Yamamoto and Y. Kawashima: "Mucoadhesive nanoparticulate systems for peptide drug delivery", *Adv. Drug Delivery Reviews*, **47**, 39-54 (2001)
 - 14) Kawashima, Y., H. Yamamoto, H. Takeuchi, S. Fujioka and T. Hino: "Pulmonary delivery of insulin with nebulized DL-lactide/glycolide copolymer (PLGA) nanospheres to prolong hyperglycemic effect", *J. Control. Rel.*, **62**, 279-287 (1999)
 - 15) 久野由雄, 山本浩充, 竹内洋文, 川島嘉明: "経肺投与を目的とした生体粘膜付着型乳酸・グリコール酸共重合体ナノスフェアの設計とその評価", 第36回粉体に関する討論会講演論文集, pp. 72-76 (1998)
 - 16) Edwards D. A., J. Hanes, G. Caponetti, J. Hrkach, A. Ben-jebria, M. L. Eskew, J. Mintzes, D. Deaver, N. Lotan and R. Langer: "Large porous particles for pulmonary drug delivery", *Science*, 276 (1997)
 - 17) 三村和樹, 山本浩充, 竹内洋文, 川島嘉明: "ペプチドの生物学的利用能の向上を目指した粉末吸入用ポリ乳酸・グリコール酸微粒子キャリアーの粒子設計とその評価", 第16回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集, pp. 191-196 (1999)
 - 18) Kawashima, Y., H. Takeuchi, H. Yamamoto and K. Mimura: "Powdered polymeric nanoparticulate system to improve pulmonary delivery of calcitonin with dry powder inhalation", Proc. of 27th Control. Release Bioactive Materials in Paris, # 0430 (2000)