

|         |   |
|---------|---|
| 氏名      | みやざき ゆうた<br>宮崎 雄太                               |
| 学位の種類   | 博士(薬科学)   |
| 学位記番号   | 論博薬科第75号  |
| 学位授与の日付 | 平成29年7月27日                                      |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当                                    |
| 学位論文題目  | 超臨界流体及び水中溶媒拡散法を用いた吸入粉末製剤用<br>微粒子設計に関する研究        |
| 論文審査委員  | (主査) 教授 土井 光暢<br>(副査) 教授 戸塚 裕一<br>(副査) 教授 永井 純也 |

## 論文内容の要旨

昨今、経口投与による医薬品の開発候補化合物は難水溶性で生物学的利用能 (Bioavailability: BA) が低いものが増加してきている。難水溶性化合物の溶解性を改善するため、粒子径を減少させる方法が主な手法の一つである。粒子径を減少させる方法は粉碎などの break-down 法と晶析などの bottom-up 法に分けることができる。break-down 法を応用した特許や製品は多く存在するものの、改善すべき点は多い。一方、bottom-up 法は実例が少ないものの、低エネルギー量、低コスト、低温で実施可能であるといったメリットが多い。本稿では、bottom-up 法である水中溶媒拡散法及び超臨界流体法を用いた微粒子設計に着目した。水中溶媒拡散法は有機溶媒中に溶解させたポリマーを水溶液中に滴下し、微粒子を得る手法であるが、薬物を主とした微粒子調製の報告は少ない。水中溶媒拡散法は薬物を有機溶媒に溶解させ、水中で晶析させるため、有機溶媒の残留が懸念される。有機溶媒の代替物質として超臨界流体が挙げられる。超臨界流体は臨界点以上の流体であり、液体の溶解性と気体の拡散性を併せ持つ。超臨界二酸化炭素 (supercritical CO<sub>2</sub>: scCO<sub>2</sub>) は長い間、医薬の分野で注目されているものの、scCO<sub>2</sub> の良溶媒法においては薬物の scCO<sub>2</sub> への溶解度の低さ、scCO<sub>2</sub> の貧溶媒法においてはスケールアップの問題などのため実製品に至らない。

これらの手法により薬物微粒子を得たとしても、薬物は消化管から吸収され、全身に分布されなければ薬理作用を示すことができない。消化管粘膜の透過性が低い医薬品化合物、さらには肝初回通過効果を受けやすい化合物は経口投与では十分な薬効を得られないことが多い。これらの問題を解決するため、肺から医薬品を投与する事例が出てきている。吸入製剤にはいくつかの剤形があるが、中でも吸入粉末製剤（dry powder inhaler: DPI）は携帯性、化学的安定性、吸入し易いなどメリットが多い。DPIとして肺に薬物を送達させるためには、幾何学的粒子径と粒子密度と粒子形状係数の積から算出される空気力学的粒子径を 0.5~7  $\mu\text{m}$  に調整する必要があり、その粒子径においては粒子間の付着凝集性など問題が多い。

本稿では、水中溶媒拡散法及び、scCO<sub>2</sub> を用いた新たな析出方法により、難水溶性薬物である indomethacin (IMC)、難水溶性医薬品候補化合物である ONO-2921、気管支喘息用の治療薬である budesonide (BDS) に関する微粒子設計の研究を行い、第 1 章から 5 章にそれぞれ結果・考察を記載した。

第 1 章では IMC の溶解性改善を目的とし、IMC を良溶媒に溶解させ、貧溶媒中で晶析させる水中溶媒拡散法と貧溶媒中での安定化剤として cyclodextrin を組合せることに着目した。得られたナノ粒子は IMC 原末と比較し、溶解性を大きく改善できた。これは平均粒子径が 300-500 nm と IMC 原末と比較し小さく有効比表面積が顕著に増大し、結晶形が準安定晶に転移したためと考えられる。

第 2 章では ONO-2921 をモデル薬物とし、肺を経由し全身循環させ、BA 改善を目的とした DPI の設計を企図した。水中溶媒拡散法と添加剤を組合せ、吸入効率の改善に着目した。最適な条件にて得られた粒子の薬物含有率は 80%以上であり、吸入特性は ONO-2921 原末と比較し大きく改善された。これより、高含量の薬物を効率良く肺に送達することができた。

第 3 章では scCO<sub>2</sub> の良溶媒法と貧溶媒法を組み合わせた新たな粒子調製法を考案した (scCO<sub>2</sub> combination 法)。本手法は、医薬品化合物の scCO<sub>2</sub> への溶解度の低さを克服し、連続的に粒子を得ることを可能にし、スケールアップを不要とすることが可能である。IMC をモデル薬物とし、得られたナノ粒子は IMC 原末と比較し、溶出性が大きく改善された。これは微粒子化による比表面積の増大と結晶形の転移のためと考えられる。特に高圧低温条件においては IMC の新規の結晶形を含有すると考えられるサンプルが得られた。

第 4 章では第 3 章と同様に scCO<sub>2</sub> combination 法を用い、DPI 用の微粒子設計に着目した。ONO-2921 をモデル薬物とし、高圧低温条件の scCO<sub>2</sub> から得られた粒子の吸入

特性は ONO-2921 原末と比較し大きく改善された。第 2 章との差異は添加剤を必要とせず、薬物のみから成る粒子を調製した点である。

第 5 章では BDS をモデル薬物とし、吸入効率改善を目的とした DPI の設計を企図した。scCO<sub>2</sub> combination 法に添加剤（モノグリセリド類）を適応させ、DPI 用粒子の表面を改質することに着目した。scCO<sub>2</sub> combination 法により得られた粒子の吸入特性は BDS 供給品と比較し、大きく改善された。安価で食品添加剤として汎用されるモノグリセリド類を添加することにより、更に吸入特性は改善された。

増加傾向にある難水溶性の新規医薬品候補化合物の BA 改善は喫緊の課題である。上記成果は難水溶性化合物の BA 改善に貢献できると考えられる。難水溶性化合物の溶解性を改善する方法はいくつか挙げられるが、粒子径を減少させる方法は選択肢の 1 つである。難水溶性の薬物である IMC を用い、水中溶媒拡散法と scCO<sub>2</sub> を用いた晶析法の 2 通りの方法を適応し、ナノ粒子を調製し、溶解性改善に成功した。一方、有機化合物の微粒子化には限界があり、数十 nm が限界粒子径であると言われている。すなわち粒子径を小さくすることにより、溶解性を改善し、BA を上げることには限界がある。吸収性改善を目的として、肺から医薬品を投与する事例も出てきている。DPI に関する研究は盛んに行われているが、多くは薬物をキャリア粒子に封入または付着させて送達する方法であり、大量の薬物を DPI として肺に送達可能な事例は少ない。ONO-2921 を用い、前述の 2 通りの晶析法を適応し、大量の化合物を効率良く肺に送達することができた。更に scCO<sub>2</sub> combination 法により得られる粒子表面を添加剤により表面改質することで、scCO<sub>2</sub> combination 法の応用範囲を広げること成功した。今後、薬理効果は期待できるものの、難水溶性であり BA が低い化合物の製剤化の一助になると考える。

## 論文審査の結果の要旨

近年、難水溶性・低膜透過性・肝臓で代謝されやすいため、生物学的利用能の低い薬物が増加している。難水溶性薬物の溶解性を増大させるため、粒子の微粒子化、塩への変換、結晶形の変更などに関する研究が盛んに行われている。本研究は、生物学的利用能の改善を目的とし、溶解性改善並びに吸入粉末製剤用の粒子を設計したものであり、その粒子設計はエネルギーやコストメリットに富む晶析法の一つである、水中溶媒拡散法と超臨界流体法を用いられている。作製した粒子の溶解性及び*in vitro*における吸入特性は改善されており、本研究の目的は達成されている。

水中溶媒拡散法は既知の方法であるものの、多くはポリマーを用いたキャリア粒子の設計に関する報告であり、薬物粒子に自体に関してはほとんど報告されていない。超臨界流体を用いた晶析法は既存の方法を組み合わせることにより、新規の手法を構築した。得られた粒子の粒子径や結晶性など物理化学的性質を適切に評価し、溶出性や*in vitro*吸入特性などについては従来による方法で得られている粒子と比べて改善されており、新たな粒子生成法としての可能性を示した。

第1章では水中溶媒拡散法とcyclodextrinを用いindomethacinのナノ粒子を得ることができた。粒子径の減少に伴い比表面積が増大し、溶解性も改善されていた。Cyclodextrinの包接に依らない、ナノ粒子化による溶解性改善効果は評価に値する。

第2章では水中溶媒拡散法に、各種添加剤を用いONO-2921の微粒子を得ることができた。粉末化された粒子を吸入粉末製剤に適用し、*in vitro*吸入特性を大きく改善できた。生物学的利用能の改善を目的とした経肺投与の事例は出てきているものの、経肺投与の多くは肺疾患を標的にしており、多量の薬物を肺に効率良く送達できる事例は少ない。このため、高薬物含有率の粒子を効率良く肺に送達可能である本粒子設計法は評価に値する。

第3章ではindomethacinをモデル化合物とし、超臨界流体の良溶媒法と貧溶媒法を組合せた新規粒子調製法を構築できた。超臨界流体の良溶媒法の欠点である薬物の超臨界流体への溶解度の低さと貧溶媒法の欠点であるスケールアップ困難を克服し、粒子を連続的に得ることができた。得られたindomethacinの粒子はナノ化に伴い、溶出性が大きく改善された。またindomethacinの新規結晶形も含んでいた。超臨界流体の汎用性の高い手法を考案したことは評価に値する。

第4章では上記、超臨界流体法によりONO-2921の吸入粉末製剤用の粒子を設計した。

得られた粒子の*in vitro*吸入特性は薬物原末と比較し、大きく改善できた。添加剤を用いず、薬物のみから成る粒子を効率良く肺に送達できる本章の成果は評価に値する。

第5章では第4章で得られた知見を汎用的にさせるため、添加剤を用い、**budesonide**の吸入粉末製剤の設計を行った。添加剤には安価で食品添加剤として汎用されるモノグリセリド類に着目した。吸入粉末製剤の研究で汎用されるリン脂質と同様にモノグリセリド類により、*in vitro*吸入特性を改善できた。*In vitro*吸入特性の改善が添加剤中の長鎖のアルキル鎖によると仮説を立てて研究を進め、そのメカニズム解明したことは評価に値する。

新薬研究が進み、難治性疾患の実用化が進む一方、医薬品開発の成功確率は低下し続ける。それに伴い、生物学的利用能の低い薬物においても製剤学的な工夫により、医薬品化されることが求められている。難水溶性のモデル薬物である**indomethacin**を用い、晶析法により粒子径を減少させ、比表面積を増大し、溶解性を改善することに成功した。一方、有機化合物である薬物の限界粒子径は数十nmであり、粒子径を減少させ溶解性を改善することには限界がある。本研究では、**ONO-2921**をモデル薬物とし、多量の薬物を効率良く肺に送達することを達成できた。また超臨界流体法と添加剤を組合せ、汎用性を上げることに成功した。薬理効果は期待できるものの、生物学的利用能の低く開発困難な化合物の製剤化に本研究成果は役立つと考えられる。

上記の論文は、博士(薬科学)論文として適当と判断する。