

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06504

研究課題名（和文）処方設計リデザインによる高度肺到達性キャリア粒子プラットフォームの開発

研究課題名（英文）A redesigned pulmonary formulation platform: Preparation of carrier particles with advanced alveolar transportability

研究代表者

戸塚 裕一（Tozuka, Yuichi）

大阪医科薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：50312963

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：高分子多糖類であるフィトグリコーゲン、およびデキストランに着目し、薬物と添加剤との間で複合粒子（コンポジット粒子）を作製し、粒子径や形状などの粒子物性を制御した粒子設計を試みた。主に、噴霧乾燥法によりマトリックス型の機能性を持った粒子を設計した。効率的な成果を得るために、実験計画法を用いて、複合粒子作製のための噴霧乾燥法によるDPI製剤の重要な因子を特定した。その結果、疎水性薬物であるリファンピシンとフィトグリコーゲンを含む複合粒子を噴霧乾燥により調製し、粒子物性の制御および吸入特性の向上に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

経肺投与製剤は、薬効の発現が早く、気管支喘息などの肺局所治療だけでなく、全身性疾患治療にも応用可能である。経肺投与製剤のうち、吸入粉末剤は携帯性に優れ、吸入しやすい利点を有するが、現行市販品の製剤処方による吸入粉末剤は気管支までの到達が限度であり、薬物を肺深部炎症部位に直接到達可能なキャリアの開発には至っていない。

薬物と添加剤との間でコンポジット粒子を作製する場合には、粒子径や形状などの粒子物性を制御した粒子設計が課題であり、本研究成果で得られた、医薬品添加剤による高度肺到達性の可能性を持ったコンポジット粒子作成法は、吸入粉末剤設計の新たな可能性を示している。

研究成果の概要（英文）：Phytoglycogen (PyG) was used as a multi-functional additive that enhances pulmonary delivery of drugs. Dry powder inhaler (DPI) formulations of an antitubercular drug, rifampicin, were fabricated by spray drying with PyG. Extra-fine particle fraction (eFPF, the fraction of particles with aerodynamic size <2 μm) is an essential metric to evaluate the deep lung delivery of DPIs. The product of spray-drying has the potential to be applied in DPI formulations regarding its controllable size. By using a design space compiled from response surfaces, the most critical factor controlling inhalation properties was gas flow rate. The fine particle fraction of the porous particle batch reached nearly 60%, whereas in the formulation containing wrinkled carrier particles, eFPF was 25.0%. The inclusion of PyG dramatically improved the inhalation performance of porous and wrinkled powder formulations.

研究分野：製剤学、物理薬剤学

キーワード：吸入粉末剤 コンポジット粒子 噴霧乾燥法 実験計画法 フィトグリコーゲン マトリックス デキストラン 噴霧凍結乾燥法

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

近年、医薬品開発において、低分子化合物の開発難易度が上昇し、経口投与以外による投与経路を利用した製剤開発が期待されている。経肺投与製剤は、薬効の発現が早く、気管支喘息などの肺局所治療だけでなく、全身性疾患治療にも応用可能である。経肺投与製剤のうち、吸入粉末剤 (Dry powder inhaler: DPI) は携帯性に優れ、吸入しやすい利点を有するが、現行市販品の製剤処方による吸入粉末剤は気管支までの到達が限度であり、薬物を肺深部炎症部位に直接到達可能なキャリアの開発には至っていない。

実際に *in vitro* 評価において肺深部到達率を示す値である、eFPF 値 (extra-fine particle fraction 値) は 2~3% にも満たないものが多い。また、一つの基準として、FPF 値 (fine particle fraction 値) は、気管支以降の到達率を示す値であるが、FPF 値のみが高いキャリア作製の報告は、これまでも多数見受けられるが、ほとんどが気管支周辺まで到達するのが限界であり、肺深部到達性を示す eFPF 値が 15% 以上を示す研究例は、知る限りではほとんど報告されていない。高い eFPF 値を示すキャリア作成は、かなりの困難を極めるチャレンジである。

2. 研究の目的

薬物を肺深部炎症部位に直接到達可能なキャリアの開発を目指して、グルコース重合体であるフィトグリコーゲンを用いて、肺深部到達率の高いキャリア微粒子の調製の可能性を見出したため、このシース微粒子を肺深部に沈着させるために *in silico* 粒子設計技術を組み合わせ、有効性の高い新たなプラットフォーム開発を行う。

3. 研究の方法

(1) 噴霧乾燥技術を用いた最適粒子調製条件のアルゴリズム構築

フィトグリコーゲンを微粒子担体として作製し、種々の医薬品 (難水溶性医薬品および親水性医薬品) の肺内到達性に関してアンダーソンカスケードインパクトによる *in vitro* 評価を行った。その際、実験計画法による粒子設計プランおよび応答局面法を用いた最適な粒子設計について実施した。

空気力学的粒子径を自在に制御した粒子作製のために、噴霧乾燥時の液滴径、乾燥時間・噴霧前の溶液前駆体物性が関与する粒子設計法の確立のため、膨大な処方検討からデータを集積し、得られた粒子物性データをもとにデータマイニングにより要因解析を行い、調製条件の最適化のために常に解析結果をフィードバックして、汎用性の高いデータウェアハウスを確立する。

(2) 微粒子キャリアの形態学的解析と特性予測

フィトグリコーゲンの噴霧乾燥条件の違いに基づく形態学的な評価を申請者が行い、海外連携研究者と共に形態学的な解析および特性予測を行った。挑戦的研究であるため、まずは医薬品の非存在下での、フィトグリコーゲン単独の形態学的変化の特性をつかむことまでを目標とし、フィトグリコーゲンの分子量や構造特性のモルフォロジーへの影響について精査した。

4. 研究成果

薬物と添加剤との間で複合粒子 (コンポジット粒子) を作製し、粒子径や形状などの粒子物性を制御した粒子設計を目的として、生体適合性および安全性の高い添加剤の可能性を広げるために、高分子多糖類であるフィトグリコーゲンに着目し、薬物との複合粒子調製を試みた。フィトグリコーゲンはグルコースが高度に枝分かれし、溶液中で樹状のような構造を持つことが知られている。

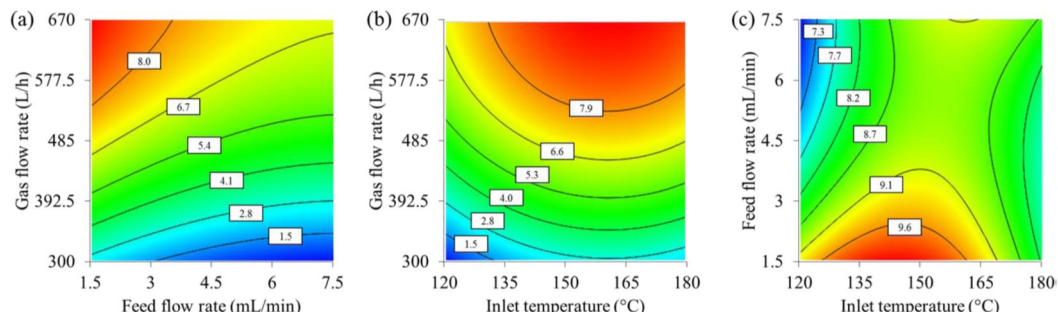


図 1) Contour plots of the extra-fine particle fraction as a function of (a) feed flow rate and gas flow rate with an inlet temperature at 120°C, (b) inlet temperature and gas flow rate with a feed flow rate of 7.5 mL/min, and (c) inlet temperature and feed flow rate with the gas flow rate at 670 L/h.

実験計画法を用いてフィトグリコーゲンを基剤とした吸入粉末製剤について噴霧乾燥工程の最適化および肺胞への送達性向上条件について検討した。特に、噴霧乾燥工程における因子のうち、乾燥温度、送液速度、気流速度が製剤の粒子物性に与える影響について検討し、気流速度が吸入粉末製剤の粒子径に与えた影響が最も統計的に高かった。

さらに、実験計画法から応答曲面を生成し、肺胞への送達性を最も向上させたフィトグリコーゲン基剤の吸入粉末製剤を調製するための因子を最適化した。フィトグリコーゲンを添加剤として用い、噴霧乾燥法によりマトリックス型の機能性を持った粒子を設計した。その結果、図2)に示すように、疎水性薬物であるリファンピシンとフィトグリコーゲンを含む複合粒子を噴霧乾燥により調製し、粒子物性の制御および吸入特性の向上に成功した。

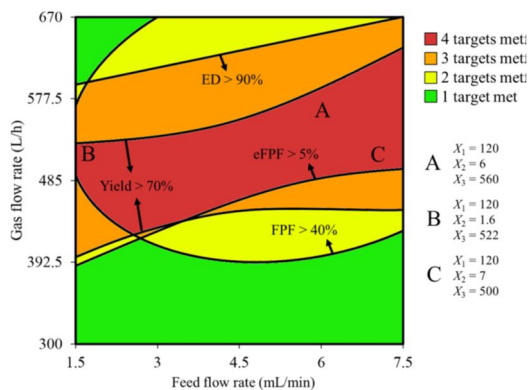


図 2) The predicted design space for levofloxacin hydrate/phytglycogen/L-leucine spray-dried particles. The inlet temperature was fixed at 120°C. Three process parameter combinations marked as A, B, and C were chosen from the red “four targets met” zone and were evaluated to validate the credibility of the design space.

これらの知見を基に、フィトグリコーゲンをプラットフォームとする、多孔質粒子及び大きなリンクル粒子を作製した。図3)には粒子の形状写真を示したが、多孔質粒子と比較して、リンクル粒子は、肺胞までより効率的に薬物を送達することに成功した (eFPF : 25.0%)。

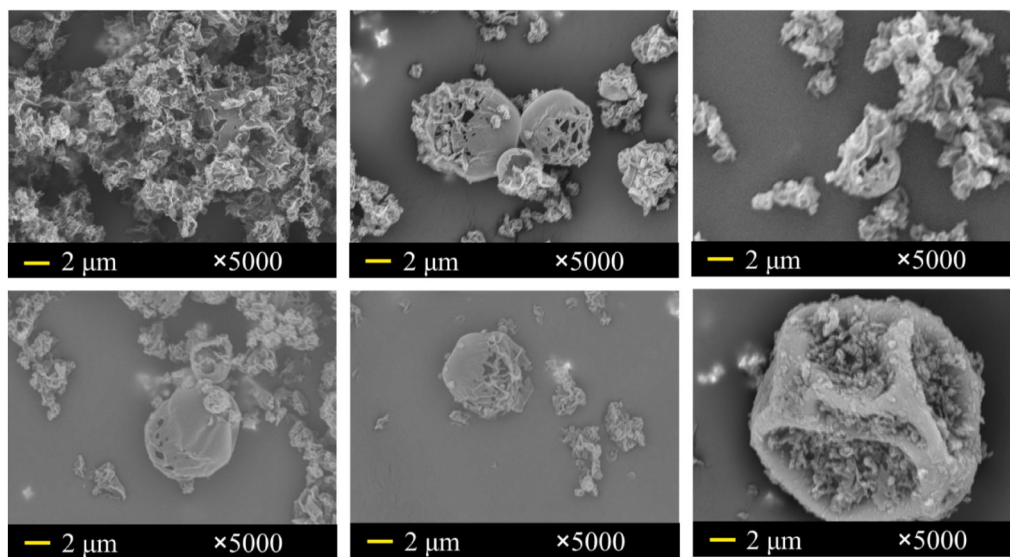
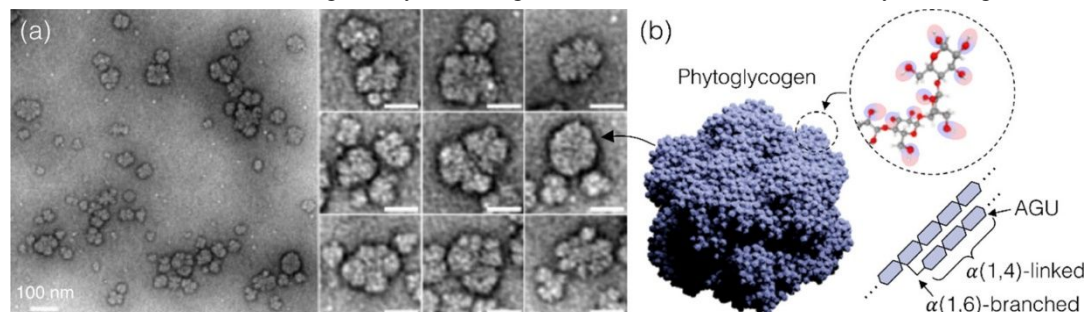
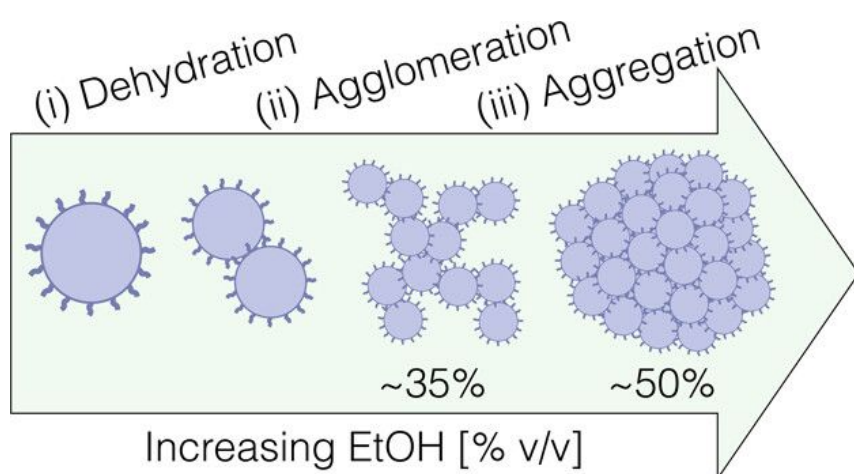


図 3) Scanning electron microscope images of spray-dried particles of (a) rifampicin only and rifampicin and phytglycogen (1/5, w/w) prepared in solvents containing (b) 10%, (c) 20%, (d) 30%, (e) 40%, and (f) 50% ethanol by volume

一方、フィトグリコーゲンの噴霧乾燥条件の違いに基づく形態学的な評価に関して形態学的な解析および特性予測を行った。噴霧乾燥法によりマトリックス型の機能性を持った粒子が設計可能であり、フィトグリコーゲンを含有する水・エタノール混合液中からの処理を行うことから、小角X線散乱法 (Small-angle X-ray scattering: SAXS) 及び 動的光散乱法 (dynamic light scattering



(DLS) measurements) により、エタノール含量と粒子径の関係性について検討した。その結果、下図に示すような知見が得られ、低エタノール含量下及び高エタノール含量下での粒子形状・粒子径の違いについて明らかとした。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 T. Kamarainen, K. Kadota, J. Y. Tse, H. Uchiyama, S. Yamanaka, Y. Tozuka	4. 巻 38
2. 論文標題 Modulating Pore Space Architecture of Ice-Templated Dextran Microparticles Using Molecular Weight and Concentration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 6741-6751
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.langmuir.2c00721	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 J. Y. Tse, A. Koike, K. Kadota, H. Uchiyama, K. Fujimori, Y. Tozuka	4. 巻 167
2. 論文標題 Porous Particles and Novel carrier particles with enhanced penetration for efficient pulmonary delivery of antitubercular drugs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Euro.J. Pharm.Biopharm.	6. 最初と最後の頁 116-126
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejpb.2021.07.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 T. Kamarainen, K. Kadota, J.Y. Tse, H. Uchiyama, T. Oguchi, H. Arima-Osonoi, Y. Tozuka
2. 発表標題 Aggregation of phyto glycogen in water-ethanol mixtures characterized by small-angle X-ray scattering and dynamic light scattering measurements, The 7th International Conference on the Characterization and Control of Interfaces for High Quality Advanced Materials
3. 学会等名 The 7th International Conference on the Characterization and Control of Interfaces for High Quality Advanced Materials (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Kamarainen, J.Y. Tse, H. Uchiyama, K. Kadota, Y. Tozuka
2. 発表標題 Ice templated dextran microparticles by spray freeze drying: Influence of molecular weight and concentration
3. 学会等名 粉体工学会2022年度春期研究発表会シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 門田和紀、謝 晉頤、T. Kamarainen、内山博雅、戸塚裕一
2. 発表標題 噴霧乾燥法による新規キャリア粒子による吸入粉末製剤の設計
3. 学会等名 粉体工学会第 56 回技術討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Kamarainen, H. Uchiyama, K. Kadota, Y. Tozuka
2. 発表標題 Image analysis routines toward pore characterization of spray freeze dried dextran microparticles
3. 学会等名 粉体工学会第 56 回技術討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 J. Y. Tse, G. Nemoto, H. Uchiyama, K. Kadota, Y. Tozuka
2. 発表標題 Composite spray freeze-dried particles for functional food with improved dissolution properties by enhanced water dispersibility
3. 学会等名 8th Asian Particle Technology Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 入船三奈子、謝晉頤、小池敦資、内山博雅、門田和紀、藤森功、戸塚裕一
2. 発表標題 新規キャリア粒子による肺深部への高効率な到達性を実現した抗結核薬吸入粉末剤の設計
3. 学会等名 日本薬学会第36年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 戸塚裕一、門田和紀 他多数	4. 発行年 2021年
2. 出版社 情報機構	5. 総ページ数 401
3. 書名 医薬品におけるDDS技術と製剤開発への応用	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	門田 和紀 (Kadota Kazunori) (50709516)	大阪医科薬科大学・薬学部・准教授 (34401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------