

平成30年 5月17日現在

機関番号：34413

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K21500

研究課題名(和文)呼吸器疾患の個別化医療を実現可能にする吸入粉末剤のカスタムメイドデザイン

研究課題名(英文) Custom-made design of inhaled dry powder could realize personalized medicine of respiratory disease

研究代表者

門田 和紀 (Kadota, Kazunori)

大阪薬科大学・薬学部・講師(移行)

研究者番号：50709516

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、数値シミュレーションを用いて肺内部での粒子挙動についての解析を行い、その疾患時応じた粒子の最適化を行った。その結果、喘息治療に対してはトラニラストを薬物として、気管支に効率的に粒子を送達することができる粒子を作製し、その肺内部での粒子物性による挙動の違いが明らかとなった。さらに、肺結核に対して使用されているリファンピシンおよびイソニアジドの薬物について、肺深部への到達性を示す値が50%以上となった。以上から、呼吸器疾患別に効果のある吸入粉末製剤を設計する可能性を見いだせた。

研究成果の概要(英文)：A synergistic study on computational fluid dynamics (CFD) simulation and sample preparation with highly branched cyclic dextrin (HBCD) as an excipient matrix for dry powder inhaler formulations were performed. Fine particles with HBCD were prepared by spray-drying. Regarding inhalational properties, HBCD formulations had higher emitted dose and fine-particle fractions than formulations of all other sugars tested. Our results confirm the feasibility of the formulation of hydrophilic and hydrophobic drug substances into a single-dosage preparation for pulmonary delivery using HBCD as an excipient. CFD analysis revealed that high inhalation performance was related to the true density and particle size of SDPs. The results on CFD simulations made a prediction about the particle behavior or deposition in pulmonary airways.

研究分野：製剤学、粉体工学

キーワード：吸入粉末製剤 数値シミュレーション 噴霧乾燥法 中空粒子

## 1. 研究開始当初の背景

近年増加する各種呼吸器疾患に対して、個別化医療を推進すべく、疾患および患者個々に合わせたカスタムメイド吸入粉末剤の粒子設計を目指した。そのために、肺のCT画像から、実際の気管支モデルを作製し、数値シミュレーションを用いて空気の流れ及び粒子挙動を予測あるいは解析し、各疾患に必要な部位に到達できる粒子特性を把握する。これまで、吸入粉末剤はカスケードインパクターによる *in vitro* での評価を行い、肺のどのステージに到達するのかを相対的な評価が一般的であったが、数値シミュレーションによる解析から、肺の気管支のどの部分に粒子が届きやすく、その時の粒子物性を把握できることが想定された。

## 2. 研究の目的

吸入粉末剤として、薬物を肺に効率良く送達させるためには、薬物粒子の空気力学的粒子径 (Aerodynamic diameter = 幾何学的粒子径  $\times$  (粒子密度 / 粒子形状係数)<sup>1/2</sup>) が 0.5-7  $\mu\text{m}$  程度であることが求められる。さらに、空気力学的粒子径によって到達部位は異なっているため、各種疾患に応じた最適な粒子設計が求められる。そこで、各疾患に応じた空気力学的粒子径を設計するために、様々な形態 (粒子密度や形状) を持つ粒子を作製する。その基剤として、食品添加剤として既に利用されている高度分岐環状デキストリン (Highly branched cyclic dextrin: HBCD) および医薬品添加剤としても使用されているデキストランについて、吸入粉末剤のマトリックス基剤として開発することを目指した。HBCD は分子量が約 40 万で水中での粒子径は 20 ~ 30nm の構造であることが推測されている。また、デキストランについては、分子量の制御が可能のため、溶液の粘度を変化させることが可能である。これら、HBCD およびデキストランを使用し、親水性・疎水性に関わらず薬物とコンポジット粒子を作製することができれば、様々な呼吸器疾患に対して有用な製剤設計を可能とする。また、数値シミュレーションを用いて、CT 画像から得られた肺内部での粒子挙動について解析を行い、疾患時に応じた粒子設計を実施する。

## 3. 研究の方法

吸入粉末剤の設計として重要なのは、粒子径だけでなく、粒子密度や粒子形状などである。特に、肺内到達率を上昇させるためには、中空粒子の設計を行う必要がある。さらに、実際の治療を行うために、気管支喘息治療薬や肺結核治療薬とその用途に応じた設計を行う必要がある。そのために、親水・疎水に関わらず、薬物との複合粒子を作製するために、水中で数十 nm の構造を有する HBCD を基

剤として噴霧乾燥法により粒子を作製した。また、粒子物性の違いによる肺内部での粒子挙動やまた患者に対して異なる吸入速度等についての影響を調べるために、数値シミュレーションを用いて肺内部での空気流れおよび粒子挙動について検討した。

## 4. 研究成果

HBCD をマトリックス基剤として、喘息治療薬であるトラニラストおよび肺結核治療薬であるリファンピシンおよびイソニアジドを薬物として、吸入粉末剤を作製した。トラニラストは喘息治療薬のため、主に気管支部位への粒子送達求められる。一方、喘息治療薬であるリファンピシンおよびイソニアジドについては、肺深部への送達求められる。そこで、噴霧乾燥法により作製した粒子の吸入特性を評価し、さらにその薬物粒子の存在状態について粉末 X 線回折を用いて確認した。また、数値シミュレーションにより、粒子特性の違いにより、肺内部での粒子挙動の違いによる到達率の違いを明らかにした。その中から、以下に代表的な 2 つの成果について記載する。

### (1) 喘息治療薬のリファンピシンおよびイソニアジド合剤設計に関する成果

HBCD の INH および RFP の合剤基剤としての有用性について調べるために、他の糖を基剤として用いた場合との薬物含量および *in vitro* 吸入特性評価結果について比較した。糖を基剤として作製したいずれの製剤においても、薬物原末に比べてかさ密度が減少していた。また、HBCD を基剤として使用した場合、INH および RFP の SDPs 中の薬物含量はほぼ 90-110%であったのに対して、他の糖を基剤として使用した場合の薬物含量が低いことが確認された。このことから、HBCD は親水性薬物及び疎水性薬物の両薬物を保持できる可能性が考えられる。さらに、HBCD を基剤とした製剤は中空の粒子を作製することが出来たため、肺深部への粒子の送達性が非常に高くなった。

### (2) 粒子物性違いによる気管支内部での粒子沈着挙動の解析

気管支喘息治療薬として期待されるトラニラストについて、粒子物性が異なる粒子を作製し、その粒子物性の違いによる肺内到達率を *in vitro* の吸入特性評価で比較した。その結果、空気力学的粒子径が小さい粒子 (粒子密度が小さくて粒子の形状が針状) の製剤の肺内到達率が高くなった。そこで、実際の肺内部での粒子沈着挙動について、CT 画像から得られた肺による粒子の沈着挙動を計算した。その結果、実験と同じく、空気力学的粒子径が小さい粒子の方が肺内到達率が高

くなった。しかしながら、肺内到達率の値自体は実験よりシミュレーションの方が低い結果となっている。原因として、シミュレーションで使用した肺モデルにおける幾何学性の違い及び凝集性等の粒子特性が関与していると考えられる。粒子特性に関しては、粒子形状の影響は考慮していない。そのため、凝集などが生じ沈着率が増加したと考えられる。今後より、正確に各疾患に応じた製剤設計を実施するためには、粒子間同士計算を行うなど工夫が必要となることが予想される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

1. H. Ueda, K. Kadota, M. Imono, T. Ito, A. Kunita, Y. Tozuka, Co-amorphous formation induced by combination of tranilast and diphenhydramine hydrochloride, *J. Pharm Sci.*, **106**, 123-128 (2017)  
doi:org/10.1016/j.xphs.2016.07.009
  2. K. Kadota, A. Senda, H. Tagishi, A. O. John, Y. Tozuka: Evaluation of highly branched cyclic dextrin in inhalable particles of combined antibiotics for the pulmonary delivery of anti-tuberculosis drugs, *Int. J. Pharm.*, **517**, 8-18 (2017)  
doi:org/10.1016/j.ijpharm.2016.11.060
  3. K. Kadota, T. Nishimura, Y. Nakatsuka, Kenji Kubo, Y. Tozuka, Assistance for predicting deposition of tranilast dry powder in pulmonary airways by computational fluid dynamics, *J. Pharm. Innov.*, **12**, 249-259 (2017)  
doi:10.1007/s12247-017-9285-x
  4. K. Kadota, A. Imanaka, M. Shimazaki, T. Takemiya, K. Kubo, H. Uchiyama, Y. Tozuka, Effects of inhalation procedure on particle behavior and deposition in the airways analyzed by numerical simulation: J. Taiwan Institute Chem. Eng., in press (2018)  
doi:org/10.1016/j.jtice.2017.11.008
- 〔学会発表〕(計 17 件)
1. Y. Tozuka, K. Kadota, Highly branched cyclic dextrin as a novel pharmaceutical excipient for pulmonary delivery, 3rd International Conference on Bio-based Polymers and Composites (BiPoCo 2016), August 28-September 1, Szeged, Hungary, (2016).
  2. K. Kadota, T. Deguchi, K. Semba, M. Fujimori, H. Tagishi, Y. Tozuka, Composite formation of quercetin and biodegradable food materials for inhalation formulations, 3rd International Conference on Bio-based Polymers and Composites (BiPoCo 2016), August 28- September 1, Szeged, Hungary, (2016).
  3. 艇 英彰、千田 安梨沙、門田 和紀、戸塚 裕一: リファンピシンとイソニアジド吸入粉末合剤の肺深部到達性向上を目指した糖基剤の選択, 日本薬剤学会第 31 年会, 岐阜, (2016).
  4. 今中 あゆみ、門田 和紀、戸塚 裕一: 幾何学構造を考慮した肺における内部圧力の変化が粒子挙動に及ぼす影響, 日本薬剤学会第 31 年会, 岐阜, (2016).
  5. 門田和紀、千田安梨沙、タギシ英彰、戸塚裕一: 肺深部への到達性向上を目指した肺結核治療薬の吸入粉末合剤設計, 第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 大阪, (2016).
  6. 中山洋平、國田彩加、門田 和紀、戸塚 裕一: アミノ酸添加による粒子形態制御したトラニラストによる粉末吸入特性の向上, 第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 大阪, (2016).
  7. 出口貴一、門田和紀、戸塚裕一: ケルセチンの経肺吸入特性に及ぼす 1 次粒子径

- の影響，第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会，大阪，(2016)。
8. 門田和紀：吸入粉末製剤へのシミュレーション技術，製剤機械技術学会第 26 回大会，大阪，(2016)
  9. 梶英彰、立川智子、門田和紀、戸塚裕一：噴霧乾燥法による糖基剤を利用した抗結核薬吸入粉末合剤の最適設計，製剤機械技術学会第 26 回大会，大阪，(2016)
  10. 門田和紀：呼吸器疾患の個別化医療に対応した吸入粉末合剤の設計，2016 年度国際粉体工業展東京、東京、(2016)
  11. K. Kadota, H. Uchiyama, Y. Tozuka: Numerical analysis on inhaled powder of fluticasone in the airways, The 7th Asian Particle Technology Symposium 30 July- 3 August, Taoyuan, Taiwan (2017).
  12. M. Hosokawa, H. Uchiyama, K. Kadota, Y. Tozuka: Preparation of inhalable powder containing betamethasone with a bio-surfactant via spray-drying, The 7th Asian Particle Technology Symposium 30 July- 3 August, Taoyuan, Taiwan (2017).
  13. 立川智子、梶英彰、内山博雅、門田和紀、戸塚裕一：肺結核治療のための高度分岐環状デキストリンを利用した中空吸入粉末合剤の開発，日本薬学会第 137 年会，仙台，(2017)
  14. 立川智子、内山博雅、門田和紀、戸塚裕一：デキストランの濃度変化を利用した吸入粉末製剤の粒子設計，日本薬剤学会第 32 年会，大宮，(2017)。
  15. 島崎美由紀、小西翔子、内山博雅、門田和紀、戸塚裕一：数値流体解析による肺内部での吸入流量変化が粒子挙動に与える影響，日本薬剤学会第 32 年会，大宮，(2017)。
  16. 小西翔子、島崎美由紀、内山博雅、門田

和紀、戸塚裕一：数値流体解析を用いた吸入粉末剤の気道内沈着に与える吸入パターンの影響、第 41 回製剤・創剤セミナー、淡路島、(2017)。

17. 門田和紀、立川智子、内山博雅、戸塚裕一：噴霧乾燥法による糖を基剤とした吸入粉末製剤のための中空粒子設計、日本薬学会近畿支部、兵庫、(2017)。

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

門田 和紀 (KADOTA KAZUNORI)

大阪薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：50709516