

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08456

研究課題名（和文）機能性吸入DDS製剤のone step調製を可能にするスプレードライ技術の研究

研究課題名（英文）Spray-drying technique to allow one-step preparation of functional DDS powder for inhalation

研究代表者

尾関 哲也（Tetsuya, Ozeki）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（薬学）・教授

研究者番号：60277259

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：吸入剤開発の大きな課題の一つとして、生産スケールの問題が挙げられる。これまでに効果的な機能性の吸入剤が多く、多くの研究者によって開発・報告されてきた一方で、それらの吸入剤のスケールアップは、幾つかの理由により実現していない。申請者は「2液混合型スプレーノズル」を発明し、薬物ナノ粒子の保存・ハンドリングを可能にする独自のスプレードライ技術を確認してきた。本研究の目的は、スケールアップ可能な本スプレードライ技術をさらに発展させ、肺疾患患者の増加を見据えた次世代型の機能性吸入DDS製剤を開発することである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この技術は、複雑な機能・構造をもつ粒子の製造に生じる余分な工程・コストを抑えるだけでなく、機能性吸入剤の開発の最大の障壁であったスケールアップの問題も解決するため、実用的な製剤技術として期待できる。研究を推進していくことにより、将来の機能性吸入剤の誕生を支える製造管理に関する研究を行うことができるのではないかと考えた。

研究成果の概要（英文）：One of the challenging issues of development of inhalation formulation is scaling up process. While unique and efficient inhalation formulations have been developed and reported by researchers in lab scale, the scaling up of these formulations was difficult due to several reasons. Our group developed two-solution mixing type spray nozzle previously. The spray nozzle can prepare nanocomposite particles that are microparticles containing drug nanoparticles, and its process is suitable for scaling up. In the current research, we attempted to develop unique inhaled formulations for pulmonary patients through 2-solution mixing type spray nozzle.

研究分野：製剤学

キーワード：吸入剤 スプレードライ法 ナノ医薬品

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

マスメディアによるPM2.5の報道にあるように、現在、世界規模の越境大気汚染が問題となっている。呼吸器疾患の患者は増加傾向にあり、慢性閉塞性肺疾患(COPD)をはじめとする重篤な疾患が増加するとされている。さらに呼吸器疾患患者の増大とニーズの拡大により、吸入剤の市場は増加傾向にあり、これまでに画期的な機能性吸入剤の開発が行われてきた。しかしながら、その多くの製剤は、生産スケールをアップさせる上で問題を抱えており、ラボスケールにおける吸入剤は問題なく調製できていても、スケールアップさせる手段や装置がなかったり、仮にスケールアップする装置があったとしても、ラボスケールと同等の吸入剤を調製できていない場合が想定されており、スケールアップに伴うギャップを埋める研究が求められている。

我々の研究グループでは、スプレードライヤーを用いた、機能性粒子の調製に関する研究を行ってきた。スプレードライヤーによる噴霧乾燥工程は、医薬品製造における単位操作の一つであり、コスト面・生産面に優れたスケールアップ可能な製造方法として広く知られている。この利点・特徴を活かして、研究を推進していくことにより、将来の機能性吸入剤の誕生を支える研究を行うことができるのではないかと考えた。

### 2. 研究の目的

2液混合型スプレーノズルを用いたスプレードライ法は、スプレードライヤー企業との共同開発により得られた成果の一つであり、我々のグループが率先して研究してきた独自の製造技術である。これまでにナノコンポジット粒子の調製をはじめとする様々な研究を行い、その応用性を探求し続けてきた<sup>1)-3)</sup>。我々の研究室では、当該年度において、2液混合型スプレーノズルを用いた各種機能性粒子の開発および、ナノメディシンに関する調査研究について報告を行った。本研究計画では、スプレードライ技術とナノテクノロジーを組み合わせ、機能性粒子の調製について検討を行ったのでその報告を行う。

### 3. 研究の方法

2液混合型スプレーノズルを用いたスプレードライ法による、ナノコンポジット粒子の形成の工程について右図に示した。スプレーノズルの主管から水溶性薬物(マンニトールなどの糖アルコール)を含む水溶液を、側管から難溶性薬物を溶解させた有機溶媒溶液(水に混和できるもの)を送液する。両溶液は、スプレーノズルの混合部位において、混合される。有機溶媒に溶解していた薬物は、水との混和により、溶解度が低下していき、晶析が始まる。薬物の結晶が完全に進行する前にスプレードライすることにより、薬物ナノ粒子含有マイクロ粒子(通称ナノコンポジット粒子)を得ることができる。

吸入剤は、空気動力学径がシングルミクロンサイズに調製することにより、肺組織治療領域に薬物を送達することができる。スプレードライヤーを用いることで該当の粒子径の吸入剤を調製することができる。

本研究計画では、2液混合型スプレーノズルを用いた粒子を調製し、各種評価を行った。

また、本研究を発展させ、吸入剤としてのナノメディシンの開発についても検討を行った。近赤外レーザーを吸収し、光温熱療法に用いたり、特定の蛍光を発することにより、粒子(もしくは化合物)の位置を特定することで、肺組織内動態が理解できるような、次世代型の吸入剤の開発について基礎的検討を行った。特に金をベースとしたナノ粒子製剤について焦点を当て、肺がんに対するドラッグデリバリーシステムについて検討を行った。

### 4. 研究成果

#### 1. 2液混合型スプレーノズルを用いたナノマトリクス粒子の調製に関する検討

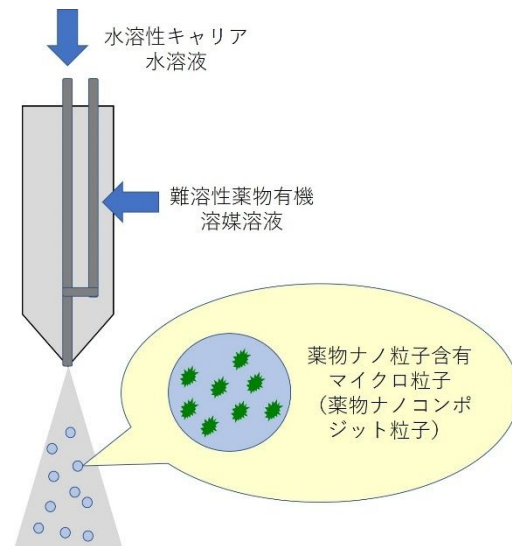
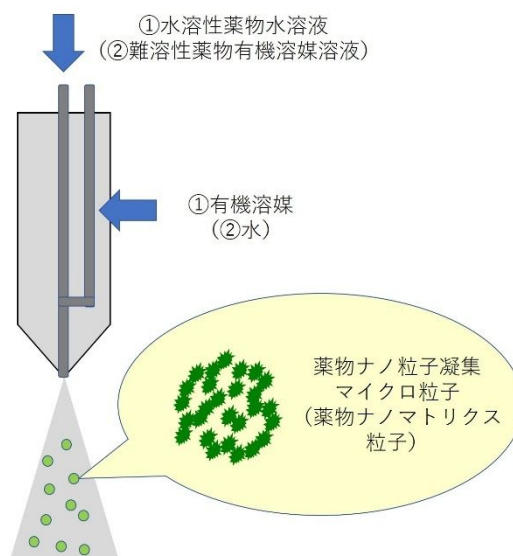


図 1: 2液混合型スプレーノズルを用いたナノコンポジット粒子形成メカニズムの図

これまでに我々の研究グループは、2液混合型スプレーノズルを用いたナノコンポジット粒子の調製を行い、様々な機能粒子について報告を行ってきた。2液混合型ノズルの新しい応用として、ナノマトリクス粒子の調製方法を検討した。これは、2液混合型スプレーノズルの流路に送液するものを変更したものであり、例えば、水溶性薬物水溶液（難溶性薬物有機溶媒溶液）を主管に、有機溶媒を（難溶性薬物有機溶媒を主管に用いるときは、水を）側管に送液し、スプレードライする（右図）。両者の溶液がスプレーノズル内で混合し、薬物溶液が溶解度の低下により晶析し始める前にスプレードライすることにより、薬物ナノ粒子が凝集したマイクロ粒子（ナノマトリクス粒子と呼称）が形成された。



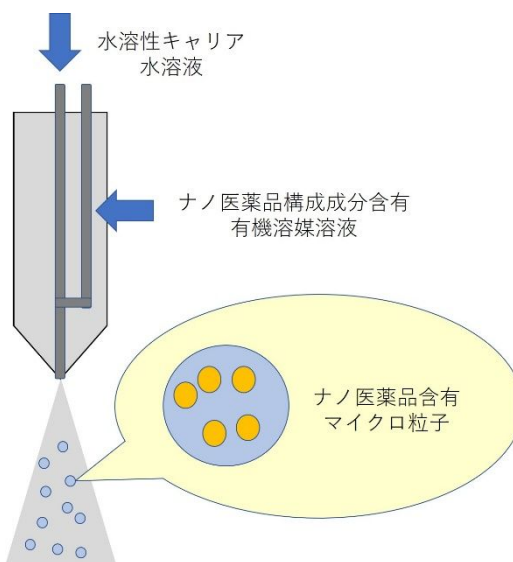
この粒子は、ナノ粒子が凝集しているため、見た目は、マイクロ粒子に多孔質の孔があいている。軽質であり、実際の粒子径（いわゆる幾何学粒子径）よりも軽質であり、より肺組織深部まで送達可能な粒子であると想定される。スプレードライの条件を検討することにより、ナノマトリクス粒子中のナノ粒子の大きさを調節でき、マトリクス粒子の間隙（さらには粒子密度）の調製も可能であることを見出した。またこのマトリクス粒子の調製における利点として、医薬品添加物を使用しないため、純度が高い薬物粒子を得ることができる。

図 2: 2液混合型スプレーノズルを用いたナノマトリクス粒子形成メカニズムの図

さらに、ナノマトリクス粒子を2液混合型スプレーノズルで作製することを最終目標として、他の吸入剤の基礎的開発を行った。生分解性ポリマーである PLGA に薬物を含有させ、さらに調製方法を検討することにより、多孔性の PLGA マイクロ粒子を作製した。上記の粒子と同様に多孔性とする事により、比較的肺組織の深部まで薬物および粒子を送達することを目的として作成した。調製過程でポロキサマーなどブロックコポリマーを含有させることにより、多孔性の PLGA マイクロ粒子を得ることができるが、調製した多孔性 PLGA マイクロ粒子を水酸化ナトリウムで処理することにより、粒子表面が改質された多孔性 PLGA マイクロ粒子を得ることができた。

## 2. 2液混合型スプレーノズルを用いた、ナノ医薬品含有マイクロ粒子の調製

ナノ医薬品（ナノメディシン）は、ナノテクノロジーと医薬品を組み合わせたものであり、現在、ドキシソルピシン封入 PEG 修飾リポソームやバクリタキセル結合アルブミンといったナノ粒子をベースとした製剤が知られている。本項目は、ナノ医薬品を含有したマイクロ粒子を2液混合型スプレーノズルで、わずか単一工程で作製することを最終目標として、検討を行った。ナノ医薬品は、ナノサイズであるため付着性が高く、水溶液で保存することは不安定であり、粉末で保存する場合においても同様である。2液混合型スプレーノズルを用いて、ナノ医薬品をマイクロ粒子内に含有させることにより、ナノ医薬品の保存に大きく貢献することが期待できる。



主管に水溶性キャリア水溶液を、側管にナノ医薬品構成成分含有有機溶媒溶液を送液し、スプレーノズル内で混合する。ナノ医薬品成分は、混合部位で自己組織化することにより、ナノ構造体を形成する。その後、ナノ構造体がスプレードライされることにより、ナノコンポジット粒子が形成される。スプレードライ条件を設定し、側管に脂質有機溶媒溶液を送液することにより、プロリポソーム（復水することにより多層のリポソームが得られる）を含有するナノコンポジット粒子の調製することに成功している。また、側管に生分解性ポリマーである PLGA の有機溶媒溶液を送液することにより、PLGA ナノ粒子を含むナノコンポジット粒子を調製することに成功している。

次に、本研究計画を進展させ、吸入後に近赤外レーザーに反応して治療効果・イメージングとしての効果を発揮するような吸入剤のナノメディシンについて、探索研究を行った。モデル用のナノメディシンとして、金ナノスターの調製を行った。金ナノスターは、その名の通り、粒子表面が突起しているナノ粒子のことであり、近赤外領域の光を吸収することができ、近赤外レーザーのエネルギーを吸入することにより、発熱してがんを死滅させることができる(光温熱療法)。金ナノスターの表面にはポリエチレングリコール(PEG)と光増感剤が結合している。PEGは肺組織内の滞留性を延長させることを目的としており、光増感剤は、近赤外レーザーを照射することにより活性化酸素を産生してがんを死滅させることができる(光線力学療法)。このため、この粒子を用いることで、光温熱療法と光線力学療法を同時に行うことができ、効果的に治療を行うことが期待できる。併用により、肺がん細胞に対し、顕著な殺細胞効果を得ることに成功した。このようなナノメディシンを含有するナノコンポジット粒子を2液混合スプレーノズルを搭載したスプレードライヤーや別のスプレードライ技術によって作製することにより、本研究の今後の発展が期待できる。

## 引用文献

- 1) Taki M, Tagami T, Fukushige K, Ozeki T. Fabrication of nanocomposite particles using a two-solution mixing-type spray nozzle for use in an inhaled curcumin formulation. *Int J Pharm.* 11(1):104-10 (2016).
- 2) Ozeki T, Akiyama Y, Takahashi N, Tagami T, Tanaka T, Fujii M, Okada H. Development of a Novel and Customizable Two-Solution Mixing Type Spray Nozzle for One-Step Preparation of Nanoparticle-Containing Microparticles. *Biol Pharm Bull.* 35(11):1926-31 (2012).
- 3) Nishino Y, Kubota A, Kanazawa T, Takashima Y, Ozeki T, Okada H. Improved Intestinal Absorption of a Poorly Water-Soluble Oral Drug Using Mannitol Microparticles Containing a Nanosolid Drug Dispersion. *J Pharm Sci.* 101(11):4191-200 (2012).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Tagami T, Ozeki T.	4. 巻 106
2. 論文標題 Recent trend of carrier-based drug delivery in clinical trials.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 2219-2226
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） <a href="https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.02.026">https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.02.026</a>	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4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小松 美穂、後藤 瑛一、田上 辰秋、尾関 哲也
2. 発表標題 肺がん治療を目的としたテムシロリムス・クルクミン共封入多孔性PLGA微粒子吸入剤の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松 美穂、後藤 瑛一、田上 辰秋、尾関 哲也
2. 発表標題 吸入剤用PLGA微粒子の多孔質化におけるパーティクルエンジニアリング
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miho Komatsu, Eiichi Goto, Tatsuaki Tagami, Tetsuya Ozeki.
2. 発表標題 Particle design of porous PLGA microparticles encapsulating poor water-soluble drug as a novel inhalation formulation of lung cancer.
3. 学会等名 12th biennial Globalization of Pharmaceutics Education Network (GPEN) Conference
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近藤康人、竹内堂朗、田上辰秋、尾関哲也
2. 発表標題 肺がん治療に向けた近赤外線レーザーと光増感剤搭載金ナノスターを併用した新しい治療様式と殺細胞効果
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 田上 辰秋, 尾関 哲也	4. 発行年 2018年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 9
3. 書名 次世代吸入製剤とデバイスの開発：第111編製剤開発、第2章分担：スプレードライ法によるナノコンポジット粒子の調製と吸収剤への応用	

1. 著者名 田上 辰秋, 尾関 哲也	4. 発行年 2017年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 3
3. 書名 Pharm Stage 「スプレードライ法を用いた固体分散体の調製」「難溶性薬物の改善、製剤化技術	

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室ホームページ(論文・著書) <a href="http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/dds/publication.html">http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/dds/publication.html</a>
---

## 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	田上 辰秋  (Tagami Tatsuaki)  (10609887)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・講師    (23903)	