

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	印刷工学技術とナノ粒子設計技術の融合による革新的経肺 DDS プラットフォーム開発				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部 薬剤学分野・准教授	氏名	佐藤 秀行
	研究分担者	所属・職名	薬学部 薬剤学分野・教授	氏名	尾上 誠良
		所属・職名	薬学部 薬剤学分野・助教	氏名	山田 幸平
		所属・職名	株式会社リコー	氏名	森谷 樹
		所属・職名	株式会社リコー	氏名	森永 匡彦
		所属・職名	フダン大学・教授	氏名	Wei Wu
		所属・職名	シドニー大学・教授	氏名	Hak-Kim Chan
		所属・職名	プリンストン大学・教授	氏名	Robert K.Prud'homme
発表者	所属・職名	薬学部 薬剤学分野・准教授	氏名	佐藤 秀行	

**講演題目**

Mucosal drug delivery 技術の戦略的応用による Cyclosporine A の薬物動態制御

**研究の目的、成果及び今後の展望**

印刷工学技術を応用した Fine droplet drying (FDD) 工法は、インクジェットヘッドを液滴形成技術として応用することで、均一な液滴形成による精密な粒子製造が可能である。我々は、これまでの検討で FDD 工法が得意とするシングルミクロンサイズの粒子設計により、ペプチド医薬の経肺的薬物送達を指向した新規製剤開発への有用性を報告してきた。今回、FDD 工法による吸入用微粒子に対し、機能性ナノ粒子を搭載することで FDD 工法による機能性吸入用微粒子設計を試みた。モデル化合物として難水溶性ペプチドである Cyclosporine A (CsA) を選択し、ナノ粒子搭載型吸入粒子の設計に先立ち、搭載する機能性ナノ粒子の設計、物理化学的特性評価ならびに機能性ナノ粒子をラット気道内投与後における粒子の局在を明らかとすべく、イメージングによる解析を行った。ナノ粒子の作成には析出法の一種である Flash NanoPrecipitation (FNP) 法を用い、粒子基剤として Polystyrene-co-Polyethylene glycol (PS-PEG) および PS-co-Polyacrylic acid (PS-PAA) を使用することでそれぞれ、粘液透過性ナノ粒子 (CsA/PEG) および粘液付着性ナノ粒子 (CsA/PAA) の設計を試みた。Multi-inlet vortex mixer を使用した FNP 法により、平均粒子径 150-200 nm 程度の均一な CsA 含有ナノ粒子の作成に成功し、それぞれ使用した基剤の親水部分に由来する表面電荷を有していたことから粒子表面に PEG および PAA が主に分布していると推察する。いずれのナノ粒子も良好な分散性を有しており、pH1.2 および 6.8 条件下における溶出試験において速やかな分散特性を示した。人工粘液を使用した粘液透過性試験において、CsA/PEG および CsA/PAA はそれぞれ粘液透過性および粘液付着性を有することが示唆された。さらに、これらの粒子に対し、蛍光物質を封入したナノ粒子懸濁液を作成し、ラット気道内投与後における肺内粒子動態評価を行った。その結果、CsA/PEG 粒子は CsA/PAA 粒子と比較して気道粘液層の深部まで到達しており、肺内においてより長時間滞留する特性を有していることを確認した。すなわち、粘液透過性ナノ粒子を応用することで、より効率的な薬物曝露の達成を可能とするであろう。現在、FDD 工法を粒子化に対して応用することでナノ粒子搭載型吸入用微粒子として作成し、実際の薬物を封入した製剤について鋭意検討を実施している。本研究により導き出される経肺 DDS プラットフォームは低分子医薬品のみならず、投与経路の限られる中～高分子医薬品に対する新しい投与形態を提示するものとなることを期待する。