

結核治療を目的とした経肺投与用リファンピシン含有マイクロ粒子の調製

溝江 拓人¹, 鈴木 美穂¹, 猪又 久美子¹, 村越 勇人¹, 尾関 哲也¹, 岡田 弘晃¹
(¹東京薬大薬)

【目的】近年、結核が再興感染症として注目されている。結核治療では数種の薬物を大量に長期間内服する必要があり、肝障害などの重篤な副作用がしばしば問題となる。経肺投与により結核薬を肺結核の患部へ直接送達させることで、投与量の減少、全身性副作用の低減が可能となると考えられる。我々は、これまでに4流体ノズルスプレードライ法によりナノサイズのポリマー粒子が担体中に分散したマイクロ粒子を一操作で容易に調製でき、さらに分散するナノ粒子の粒子径をコントロールできること、ナノ粒子化することにより難溶性薬物の溶解性を著しく向上できることを報告している。そこで、本研究では、抗結核薬であるリファンピシン(RFP)をマンニトール(Man)担体中に分散させた経肺投与用粒子を設計し、肺結核治療に有効な粒子設計を試みた。

【方法】抗結核薬のRFPはアセトン/酢酸エチル混液に、Manは水に溶解した。これらの溶液を4流体ノズルの2つの液路から別々に送液し、溶液濃度を変えることにより、RFPとManの組成比が1/5、1/10、1/20であるRFP含有マイクロ粒子を調製した。調製した粒子の観察はSEMを用いて行い、画像解析を行うことにより調製した粒子の粒度分布を評価した。RFPの溶出性はJP14収載のパドル法により評価した。In vitro吸入特性は、吸入用デバイスにJethaler(日立製作所)、吸入機器にカスケードインパクターを用いて評価した。

【結果・考察】いずれのRFP/Man組成比の場合も、幾何平均粒子径で約1~5 μm のRFP含有マイクロ粒子を調製可能であった。Manの比率が増大するほど粒子形状が球形になることが観察された。RFP原末に比べ、RFP含有マイクロ粒子からのRFP成分の溶出速度は大きかった。In vitro吸入特性評価の結果、治療域である肺に約40%のRFP含有マイクロ粒子が送達可能であり、さらにマクロファージが存在する肺胞にも約8%送達可能であることが示唆された。以上の結果、4流体ノズルスプレードライ法により、肺に効率よく送達できるマイクロ粒子が調製でき、結核治療に有用なRFP含有マイクロ粒子の設計が可能であることが示された。