

## 29-0775 W115-4

ナノ粒子化による難水溶性喘息治療薬の粉末吸入製剤の設計

○小川 真裕<sup>1</sup>, 山本 浩充<sup>1</sup>, 竹内 洋文<sup>1</sup>, 川島 嘉明<sup>1</sup> (<sup>1</sup>岐阜薬大)

【目的】難水溶性薬物は、一般にバイオアベイラビリティが極めて低い。本報告では、球形晶析法を応用して難水溶性喘息治療薬である YK-113 をナノ粒子化し、溶解性を改善すると同時に吸入特性を向上させた粉末吸入製剤の設計を企図した。

【方法】ナノ粒子の調製は水中エマルジョン溶媒拡散法により行った。YK-113 をメタノール・水混液に溶解し、糖あるいは糖アルコール水溶液中に 2ml/min で滴下した。得られたナノ粒子懸濁液を凍結乾燥または噴霧乾燥により粉末化した。ナノ粒子粉末の物性（粒子径、粒子密度、濡れ性）及び Twin impinger を用い *in vitro* における吸入特性を評価した。薬物の溶解性は、フランツ型セルを用いて評価した。モルモットを用いた薬理効果の評価は、ナノ粒子粉末を経気管支投与し、ヒスタミンに対する拮抗作用を経時的に測定することにより行った。

【結果及び考察】水中エマルジョン溶媒拡散法により、粒子径約 322.4nm の単分散のナノ粒子が得られた。溶出試験の結果、原末に比べナノ粒子では、溶解度並びに溶解速度が有意に向上した。これは、ナノ粒子化することによる比表面積の増大、非晶質化、ナノ粒子調製時に用いた分散安定化剤の粒子表面への吸着による濡れ性の向上によるものと考えられた。ナノ粒子粉末の *in vitro* の吸入特性は、肺深部有効部位の指標となる Stage2 への到達率が原末に比べ高くなった。これはナノ粒子が二次凝集体を形成することによって粒子密度が低くなり、慣性力によるスロート及び Stage1 への沈着が減少したためである。ナノ粒子はモルモットを用いた抗ヒスタミン作用についても原末に比べ作用発現時間が早く、強いヒスタミン拮抗作用を示した。これはナノ粒子化による溶解性及び吸入特性の改善効果によると考えられた。