

ネブライザーを用いた siRNA 吸入製剤開発のための基礎検討

○田原 耕平<sup>1</sup>, 橋本 わかな<sup>1</sup>, 戸塚 裕一<sup>1</sup>, 豊福 秀一<sup>2</sup>, 竹内 洋文<sup>1</sup>(<sup>1</sup>岐阜薬大,  
<sup>2</sup>大塚製薬)

【目的】 Small interfering RNA (siRNA) は、標的 mRNA に対し配列特異的に RNA 干渉を示すことから肺癌、慢性閉塞性肺疾患などの難治性肺疾患への適用が期待されている。siRNA を吸入剤として実用化するためには、吸入デバイスの選択、製剤の安定性、肺深部への送達効率を考慮した製剤を設計する必要がある。我々はこれまでに、ステアリルアミンを一定量含むリポソームが、肺上皮細胞に対して高い siRNA 導入効率及び安全性を示すことを見出した。本研究では siRNA 吸入リポソーム製剤の設計を視野に入れ、ネブライザー噴霧後の siRNA 安定性、吸入特性を中心に評価した。【方法】ネブライザーはジェット式、超音波式、メッシュ式の三種類を用いた。ネブライザー噴霧後の吸入特性は、アンダーセンカスケードインパクター (ACI) 及びエアロダイナミックパーティクルサイザー (APS) により評価した。APS は 2 点間のレーザーを通過する粒子の時間を測ることで空気力学的粒子径を算出し、粒度分布を数秒間で計測することが可能である。ネブライザー噴霧後の siRNA の安定性をアガロース電気泳動にて評価した。【結果・考察】濃度の異なる Naked siRNA 溶液の吸入特性を評価した。ACI により評価したところ、濃度が高い siRNA 溶液ほど、空気力学的粒子径の中央値 (MMAD) が低くなる傾向が見られた。APS で同様な評価を行ったところ、同様な傾向が観察された。この結果より、評価に際して多量の siRNA を必要とする ACI 評価に代わり、コスト・労力がかからない簡便な APS 評価法が利用できると判断された。また、リポソームの吸入特性評価においても APS が有効であることが示された。siRNA の安定性に関しては、長時間のネブライザー噴霧においても、siRNA は分解されずエアロゾル化に伴う剪断力に対して安定であることが分かった。