

# User friendly な点鼻型 OTC 睡眠薬の開発

静岡県立大学 薬学部 薬剤学分野 助教

やまだ こうへい  
山田 幸平

# User friendly な点鼻薬 OTC 睡眠薬の開発

静岡県立大学・薬学部・薬剤学分野 山田 幸平

## 【要旨】

一昨年末に睡眠薬ラメルテオンのスイッチ OTC 化が承認された。日本には睡眠障害を抱える成人が多いため、OTC 睡眠薬は画期的な選択肢の一つであろう。しかし、経口睡眠薬は睡眠障害を訴えるすべての方にとって必ずしも最適な解決策というわけではない。夜間頻尿を伴う方には飲水不要な剤形、就寝間近に食事を取らざるを得ない方には食事の影響を受けない剤形など、user friendly な製剤の開発が望まれよう。本研究はラメルテオンあるいは将来的な承認が期待される睡眠薬に適用可能な点鼻粉末製剤化戦略を提案することで、使用性に優れた製剤の開発促進を目指すものである。本研究では、難水溶性塩基性モデル薬物を乳糖、microenvironmental pH-modifier とともに粉碎し、点鼻粉末製剤を開発した。人工鼻粘液中における点鼻粉末製剤の溶出速度は microenvironmental pH-modifier の添加量に依存して増大した。モデル薬物：microenvironmental pH-modifier が 1：0.3 以上では溶出速度が同程度であったため、本点鼻粉末製剤を以降の検討に用いた。各サンプルをウサギへ鼻腔内投与した際、microenvironmental pH-modifier を含まない点鼻粉末製剤の血漿中薬物濃度は定量限界以下であったが、microenvironmental pH-modifier 含有点鼻粉末剤の最高血漿中濃度、最高血漿中濃度到達時間、生物学的利用能はそれぞれ 176 ng/mL, 13 min, 34% であった。以上より、microenvironmental pH-modifier を活用した点鼻粉末製剤は、難水溶性塩基性・酸性薬物の溶出・吸収速度増大に伴う即効性を担保しつつ、消費者（患者）が使用しやすい投与形態として有用であろう。

## 1、調査・研究目的

睡眠薬を必要とする消費者（患者）は様々な背景を有しており、例えば夜間頻尿を伴うため就寝前の水分摂取を控えたいケース、夕食の時間がどうしても不規則になってしまうケース、就寝直前まで仕事に取り組まなければならないケースなどが挙げられる。点鼻剤は使用時に飲水不要かつ食事の影響を受けないうえに、睡眠薬のような脂溶性薬物の鼻粘膜吸収は非常に速やかであるために即効性が期待できることから、user friendly な投与形態の一つとして期待できる。一方、鼻粘膜には粘液繊毛クリアランス (mucociliary clearance, MCC) が存在し、鼻粘膜に沈着した難水溶性薬物は溶解前にその一部あるいは大部分が咽頭方向へと排泄されてしまう

[1-3]. したがって、睡眠薬のような難水溶性薬物の点鼻製剤開発では溶解性改善技術の適用が必須である。

微粒子化は難水溶性薬物の溶解性改善に向けた主要なアプローチの一つであり、表面積の増大により溶解速度を増大する。一方で、デバイスから噴霧された点鼻粉末製剤の鼻粘膜沈着性を考慮すると、粒子径は少なくとも  $10\mu\text{m}$  以上に設定することが望ましい [4]。即効性を企図した睡眠薬の点鼻粉末製剤化において、上記条件を満たすマイクロ粒子化では十分な溶解速度の増大が得られない懸念があり、更なる薬剤学的工夫が求められる。難水溶性薬物が塩基性あるいは酸性である場合、その溶解度は pH 依存性であるため鼻粘液の pH を調整することで溶解性の改善が可能である。しかし、鼻粘液全体の pH 変動あるいは過剰量の酸・塩基の添加は鼻粘膜への刺激、傷害を引き起こす懸念があるため、鼻腔内の微小環境、すなわち沈着粒子周辺の pH のみを戦略的調整するアプローチ (microenvironmental pH-modification) が有効であろう [5]。本研究では OTC 医薬品としての使用実績や睡眠薬としての適用はないものの、多くの睡眠薬と同様に biopharmaceutical classification system class 2 に分類される midazolam (MDZ) を難水溶性塩基性モデル薬物として選択し、鼻粘膜吸収性改善に向けたマイクロ粒子化と microenvironmental pH-modification の複合アプローチの有用性を検証した。

## 2、調査・研究方法

### 2-1 Microenvironmental pH-modifier の選択

9 種の酸 (adipic acid, ADI; ascorbic acid, ASC; citric acid, CA; fumaric acid, FA; maleic acid, MAL; malic acid, MLI; succinic acid, SA; tartaric acid, TA; and p-toluenesulfonic acid, TS) と 2 種の両性化合物 (aspartic acid, D; and glutamic acid, E) の中で最も好ましい microenvironmental pH-modifier を決定するため、各酸・両性化合物を含有する MDZ 点鼻粉末製剤の phosphate buffer saline (PBS, pH5.6) 中における過飽和度を測定した。MDZ 点鼻粉末製剤は、MDZ (7.5 mg), 各酸・両性化合物 (2.5 mg), lactose (22.5 mg) をメノウ乳鉢と乳棒を用いて混合・微細化することで調製した。各点鼻粉末製剤を PBS (2.5 mL,  $37^{\circ}\text{C}$ ) に加えて 2 min 攪拌後、遠心分離 ( $15,000\times\text{g}$ , 5 min,  $25^{\circ}\text{C}$ ) を行って上清を回収した。MDZ 濃度を HPLC-UV (Shimadzu, Kyoto, Japan) を用いて測定した。高い過飽和度を示した点鼻粉末製剤について、加速条件下 ( $40^{\circ}\text{C}$ , 2 weeks および  $40^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}$ , 2 weeks) で保存後の残存率を測定した。

### 2-2 Microenvironmental pH-modifier の添加量

2-1 で選択した microenvironmental pH-modifier の添加量を決定するため、 $\mu\text{DISS}$  Profiler (Pion Inc., Billerica, MA, USA) を用いた溶出試験を行った。各点鼻粉末製剤 (MDZ : microenvironmental pH-modifier = 1:0, 1:0.11, 1:0.22, 1:0.33, and 1:0.67) を PBS

(20 mL, 37° C) 中に添加し, 波長 282 nm での zero interfere measurement (ZIM) 測定により溶出挙動を評価した.

### 2-3 粒度分布

MDZ 点鼻粉末製剤の粒子径は LA-950 (Horiba Ltd., Kyoto, Japan) を用いたレーザー回折により測定した. 試料は乾燥空気を用いて 0.2 MPa の圧力で噴霧した.

### 2-4 鼻腔内沈着性

日本薬局方カプセル 2 号にサンプル (27 mg) を秤取し, Jetlizer™ (Tokico System Solutions, Ltd., Kanagawa, Japan) にセットした. ヒト鼻腔モデル (Tokico System Solutions, Ltd.) に人工鼻粘液を塗布後に組み立て, アンダーセンカスケードインパクトに接続した. 流速 28.3 L/min 下, 圧縮空気ですべて 5 回噴霧した. カプセルおよびデバイス中に残存している MDZ と各ステージ上に沈着した MDZ を HPLC-UV を用いて定量した.

### 2-5 鼻粘膜吸収性

Japanese white 系雄性ウサギ (13-17 weeks, Japan SLC, Shizuoka, Japan) へ MDZ 点鼻粉末製剤を鼻腔内投与 (0.3 mg-MDZ/kg) 後, 各時間 (3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, および 120 min) にウサギの耳介静脈から血液 (500  $\mu$ L) を採取した. ヘパリン処理したチューブに血液を移し, 遠心分離 (10,000  $\times$  g, 10 min, 4° C) 後に血漿を回収した. 血漿の 3 倍量の methanol 溶液を加えて vortex および氷冷処理を行い, 遠心分離 (10,000  $\times$  g, 10 min, 4° C) 後に得られた上清をフィルターを通過した. 試料中の MDZ 濃度を HPLC-UV にて測定した.

## 3、調査・研究成果

### 3-1 過飽和度ならびに化学的安定性

MDZ に対する好ましい microenvironmental pH-modifier を選定するために各酸・両性イオンを添加した際の MDZ の過飽和度の測定を行った (Fig. 1). CA, E, FA, TA を添加した際, MDZ の過飽和度は他の酸・両性イオンを添加時と比較して高値を示した. 過飽和度測定で暫定的に選出した 4 種の microenvironmental pH-modifier 間において, MDZ の化学的安定性に有意差を認めなかった (Fig. 2). したがって, 過飽和度が最も高値であった FA 含有 MDZ 点鼻粉末製剤について以降の検討を行った.

### 3-2 溶出挙動

MDZ と FA の最適な比率を決定するために溶出試験を行った (Fig 3). MDZ : FA が

1:0.11, 1:0.22, 1:0.33 の点鼻粉末製剤では FA 添加量依存的に溶出速度が増大し, FA を含まない点鼻粉末製剤と比してそれぞれ約 9, 19, 30 倍であった. MDZ : FA が 1:0.33 の点鼻粉末製剤では, 30 sec 後に 75%, 90 sec 後に 100% の溶出を認め, これらの結果は点鼻用マイクロ粒子調製時の FA 添加が速やかな溶出に寄与することを示した. MDZ : FA が 1:0.33, 1:0.67 の点鼻粉末製剤間では FA 量の増加に伴う顕著な溶出速度の増大を認めなかったことから, MDZ : FA が 1:0.33 の点鼻粉末製剤について更なる検討を行うこととした.

### 3-3 鼻腔内沈着性

MDZ : FA が 1:0.33 の点鼻粉末製剤の粒子径をレーザー回折法にて測定したところ (Fig. 4),  $d_{50}$  は  $55\mu\text{m}$ , span factor は 1.30 であった. ヒト鼻腔モデルを用いた沈着性評価において (Fig. 5), Jet mill で調製した MDZ マイクロ粒子 ( $d_{50} = 7.7\mu\text{m}$ ) の鼻腔内沈着率は 66% にとどまり, 一部の粒子は気道・肺胞に相当するステージにまで到達していた. 一方, MDZ 点鼻粉末製剤の鼻腔内沈着率は 93% であり, 呼吸の有無にかかわらず大部分が鼻腔内に沈着すると考えられる.

### 3-4 鼻粘膜吸収性

Microenvironmental pH-modifier を含まない MDZ 点鼻粉末製剤をウサギへ鼻腔内投与した際の血漿中 MDZ 濃度は定量限界 ( $10\text{ ng/mL}$ ) 以下であった (Fig. 6). 一方, FA を含有する MDZ 点鼻粉末製剤の最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ), 最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ), 生物学的利用能 (BA) はそれぞれ  $176\text{ ng/mL}$ , 13 min, 34% であり, 良好な鼻粘膜吸収性を示した.

## 4、考察

難水溶性塩基性あるいは酸性薬物は pH 依存的な溶解度を示し, MRZ などの塩基性薬物の溶解度は中性および塩基性条件よりも酸性条件の方が高い. したがって, 人工鼻粘液中における MRZ の過飽和度は強酸に分類される TS の存在下で最も高くなると期待されるが, 本研究では FA の存在下でより高い過飽和度を示した. 人工鼻粘液中の pH 変化は限定的であり, 酸または両性イオンによって微小環境 pH が変化した後, 緩衝能によって pH が再び初期の状態に戻ったためと考える. これは酸の強さが必ずしも microenvironmental pH-modification による溶解性改善の最重要因子ではないことを示唆した. ウサギへ鼻粘膜投与した際, microenvironmental pH-modifier を含まない MDZ 点鼻粉末製剤では血漿中に MDZ が検出されなかったことから, その大部分が未溶解状態のまま MCC により排泄されてしまったと考えられる. 一方, FA を含有する MDZ 点鼻粉末製剤は良好な鼻粘膜吸収性を有しており,

鼻腔内に沈着した MDZ が速やかに溶出したことで MCC の軽減、速やかな血中濃度の立ち上がりをもたらしたと考える。すなわち、本点鼻粉末製剤化アプローチは即効性を企図した睡眠薬の新規投与形態開発に有用であると期待できる。

## 5、まとめ

消費者（患者）が飲水不要かつ食事の影響を受けずに使用できる睡眠薬の新たな投与形態として点鼻粉末製剤を選択する際、対象化合物が塩基性あるいは酸性薬物である場合には微粒化と microenvironmental pH-modification のアプローチを戦略的に組み合わせることで即効性付与に向けた速やかな鼻粘膜吸収が実現できよう。

## 6、調査・研究発表（口頭又は誌上発表）

該当なし

## 7、引用文献

- [1] N.G.M. Schipper, J.C. Verhoef, F.W.H.M. Merkus. The nasal mucociliary clearance: relevance to nasal drug delivery. *Pharmaceutical Research*, 8(7): 807–814 (1991)
- [2] E. Marttin, N.G.M. Schipper, J.C. Verhoef, F.W.H.M. Merkus. Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 29(1): 13–38 (1998)
- [3] D. Inoue, S. Kimura, A. Kiriyama, H. Katsumi, A. Yamamoto, K.-i. Ogawara, K. Higaki, A. Tanaka, R. Yutani, T. Sakane, T. Furubayashi. Quantitative estimation of the effect of nasal mucociliary function on in vivo absorption of norfloxacin after intranasal administration to rats. *Molecular Pharmaceutics*, 15(10): 4462–4469 (2018)
- [4] 牧野 悠治. 鼻腔へのドラッグデリバリー. *薬剤学*, 70(6): 318–323 (2010)
- [5] K. Yamada., T. Kihara, K. Shinsato, H. Yasui, M. Shino, H. Sato, S. Onoue. Nasal powder formulation employing microenvironmental pH-modifier for rapid absorption of mirtazapine. *Pharmaceutical Science Advances*, 3: 100068 (2025)

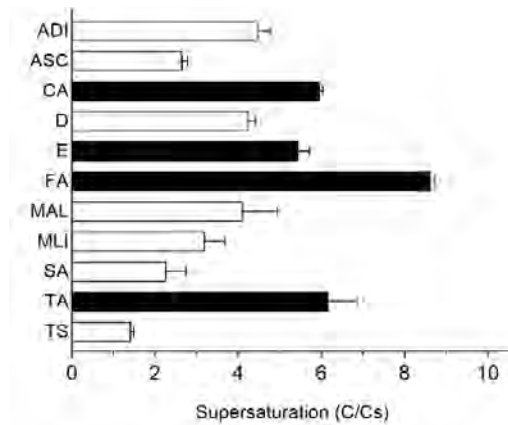


Fig. 1 Supersaturation level of nasal powder formulation of midazolam (MDZ) containing each microenvironmental pH-modifier in simulated nasal fluid. Data represent mean±S.D. of 3 experiments.

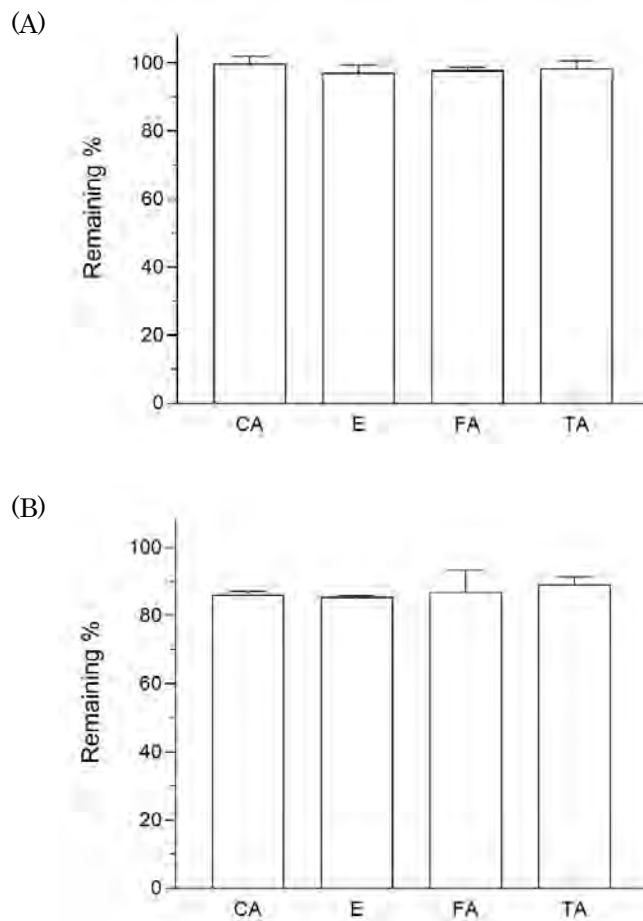


Fig. 2 Chemical stability of nasal powder formulation of midazolam (MDZ) containing each microenvironmental pH-modifier. (A) 40°C, 2 weeks; and (B) 40°C/75% RH, 2 weeks. Data represent mean±S.D. of 3 experiments.

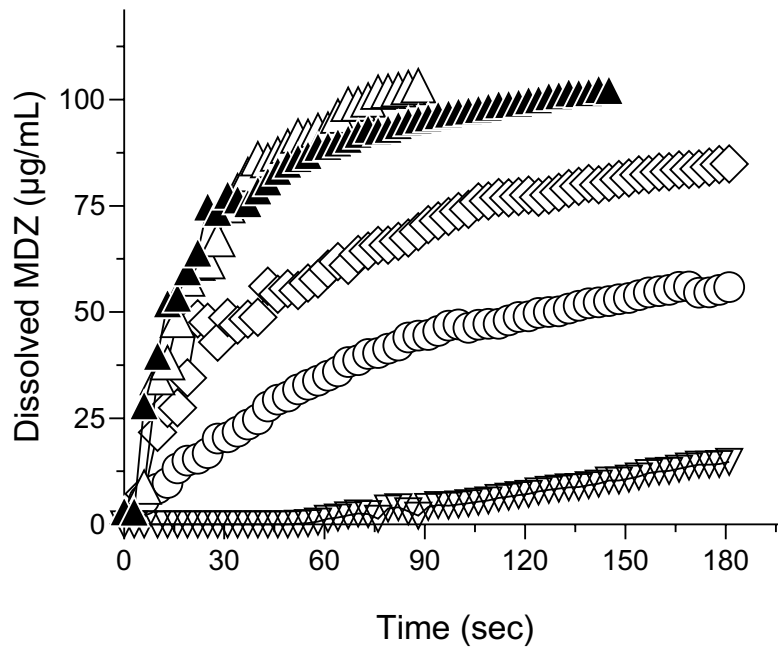


Fig. 3 Dissolution behaviors of midazolam (MDZ) nasal powder formulations in simulated nasal fluid. The ratios of MDZ : FA were  $\triangle$ , 1:0.67;  $\blacktriangle$ , 1:0.33;  $\diamond$ , 1:0.22;  $\circ$ , 1:0.11; and  $\nabla$ , 1:0. Data represent mean $\pm$ S.D. of 3 experiments.

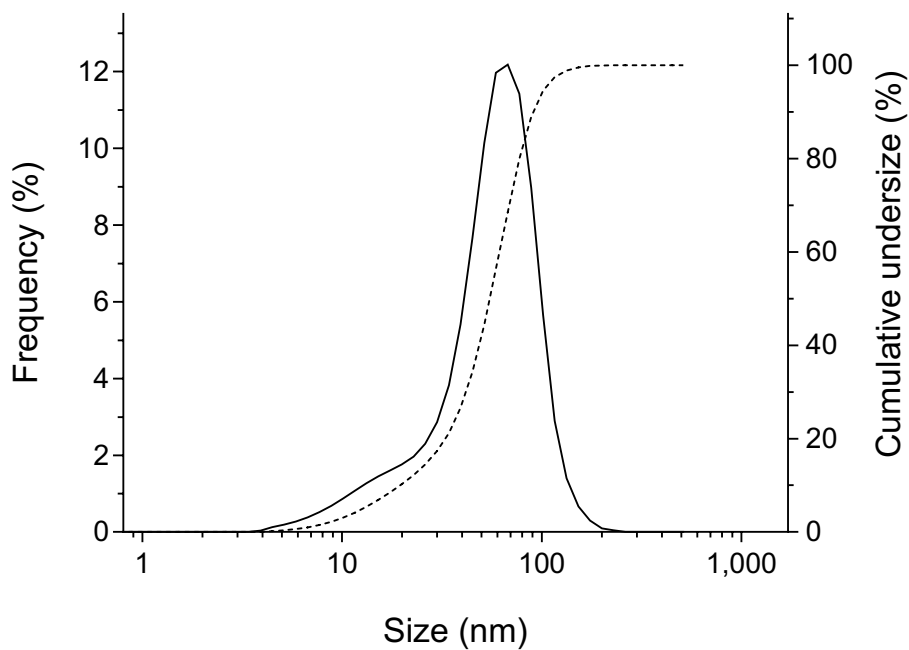


Fig. 4 Particle size distribution obtained by laser diffraction analysis of nasal powder formulation of midazolam containing fumaric acid. The sample was atomized with dry air at a pressure of 0.2 MPa.

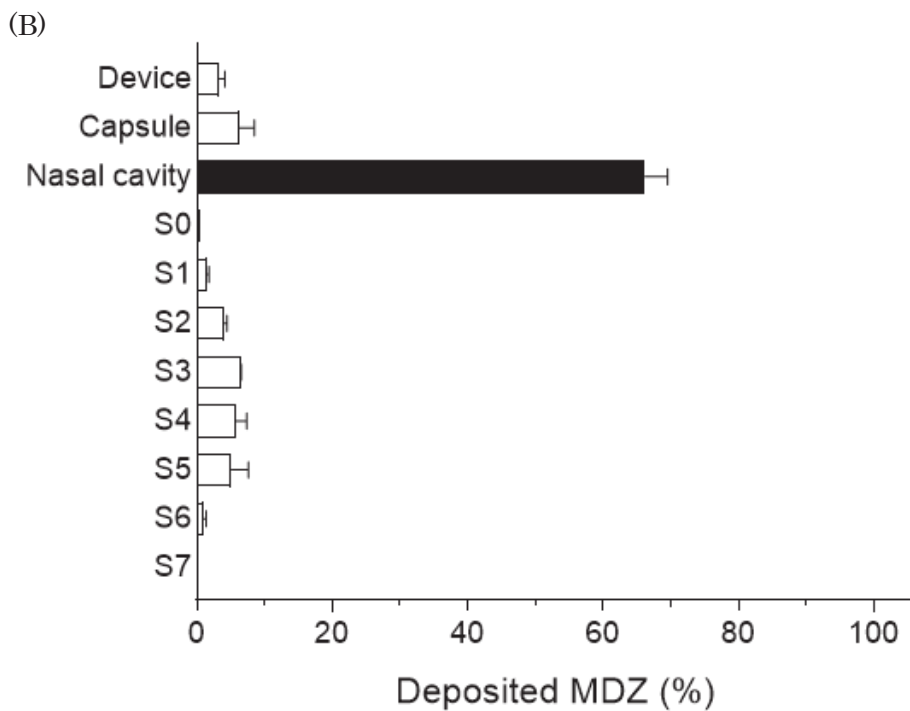
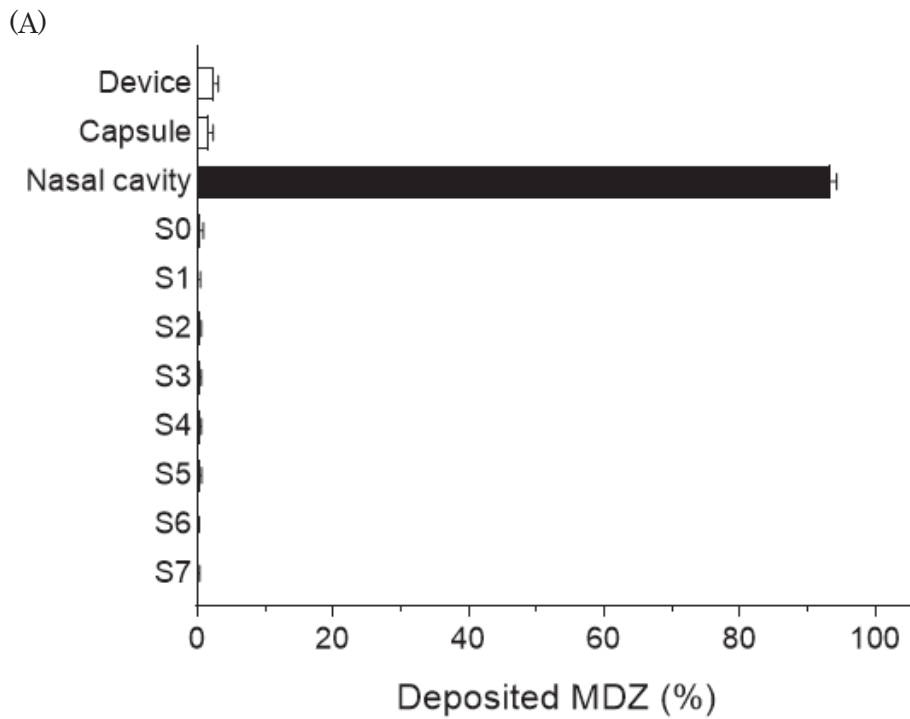


Fig. 5 Particle deposition of nasal powder formulation of midazolam (MDZ) containing fumaric acid as a microenvironmental pH-modifier. Samples with a median diameter of (A) 55  $\mu\text{m}$  and (B) 7.7  $\mu\text{m}$ . Data represent mean $\pm$ S.D. of 3 experiments.

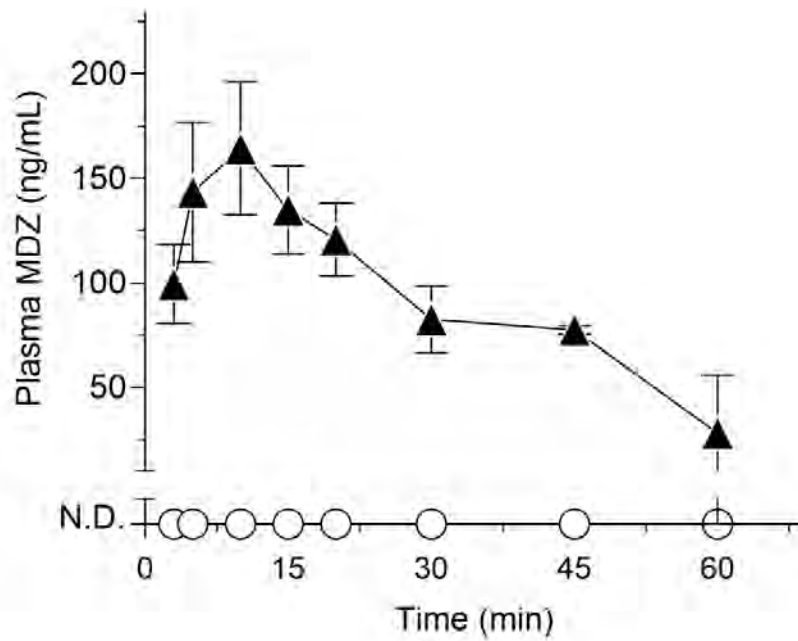


Fig. 6 Plasma concentration-time profiles of midazolam (MDZ) after intranasal administration at 0.3 mg-MDZ/kg in rabbits. ▲, Nasal powder formulation containing fumaric acid; and ○, nasal powder formulation with no microenvironmental pH-modifier. Data represent mean±S.E. of 4 experiments.