

10. ステロイド剤鼻内スプレーの粒度分布および沈着率の測定

佐藤良暢(神戸常盤短大)、兵 昇(京都市)
高野 頌、奥田 聰(同志社大)

<はじめに>

スプレー式エアロゾル吸入剤は、薬剤の投与方法として、簡便性、速効性等のほか、いわゆるエアロゾル剤としての数々の利点¹⁾を備えているため、広く疾患の予防、治療あるいは診断の目的で臨床各科に使用され、また今後も種々の新薬剤スプレーの開発が予想される。しかしながら、糖尿病に対するインスリン・エアロゾルや、アレルギー疾患に対するステロイド・エアロゾルなどの生体活性物質の場合には、その過剰投与によって、これらの利点が逆にリスクともなりうる。したがって、とくにこれらの薬剤の場合には、スプレー剤とするにあたって、一回噴射量を決定する定量バルブの選択と容量の問題、剤形、噴射剤、容器、ノズル機構等、種々の角度から製剤面での慎重な検討が必要なことはいままでもない。かつまた、これら諸点の検討の上につくり出されたスプレー剤が、実際生体に噴霧された場合、いかなる部分にいかなる量が沈着し、体内に吸収され、どのようなルートや変化、あるいは時間的経過をへて体外に排泄されていくかも、十分検討しておく必要がある。本研究においては、ステロイド鼻内スプレー剤をとりあげ、とくにその粒度分布と沈着率につき検討した。

<方 法>

測定実験対象のステロイド鼻内スプレー剤としては、Beclomethasone-17,21-dipropionate(Aldecin Nasal[®], Shering Cooperation, USA)(図1)を用いた。Beclomethasone dipropionateは、分子量521.05の白色ないし微黄色の結晶性粉末で、臭はない。光によりきわめて徐々に着色し、クロロホルムに溶けやすく、メタノール、エタノール、酢酸エチルおよびアセトンにやや溶けやすいが、水およびヘキサンにはほとんど溶けないとされている。アルミのインパクト缶中に、噴射剤として trichloromonofluoromethane と dichlorodifluoromethane を含有した懸濁形で、一回定量噴霧中の Beclomethasone dipropionate 量は50 μ gである。また、1缶あたり最低200回定量噴射量を噴射するように充填されており、噴射口先端には鼻腔アダプターが接続されている。

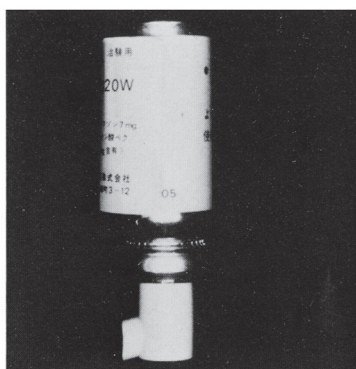


図-1

実験に供した試料 (Aldecin Nasal) は、Sample A₁, A₂, A₃ (Lot No.78C08-17, 製造後1年経過したもの) および Sample B₁, B₂, B₃ (Lot No.77H17-02, 製造後2.5年経過したもの) の計6本である。

1) 粒度分布測定法

粒径測定には通常、幾何学的方法と空気力学的方法があるが、多分散系である本剤の用途、ならびに予想される測定粒度範囲より、前者の間接法を用いた。まず、薬剤をよく振り混ぜたのち、2回空噴射する。次に、鼻腔アダプターの先端から4～5cmの距離に設置した顕微鏡用カバーグラスに、本剤を瞬時に吹付ける。得られたカバーグラス上の試料を直ちに光学顕微鏡で検鏡し、写真撮影する。ここで撮影された痕跡径を、粒度別に定方向基準で計数した。粒度別計数値のそれ

ぞれの頻度分率を計算し、さらに積算分布を求める。なおこの場合、痕跡径と実際の薬液の粒子径との比は、ポリスチレンラテックスの標準粒子による検定値である0.51とした。

2) 模型鼻腔内沈着率測定法

ヒト屍体鼻腔より鋳型をとり、作成したプラスチック製模型鼻腔(図2)を用いた。前鼻孔すなわち鼻腔入口(Inlet)濃度測定位置と、後鼻孔すなわち鼻腔出口(Outlet)濃度測定位置における Aldecin Nasal 噴射エ

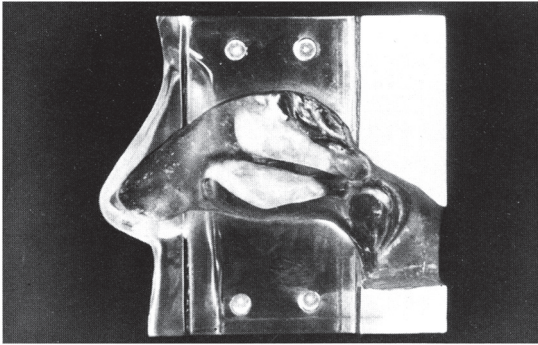


図-2

アロゾル粒子濃度を測定し、これらの濃度比から沈着率を算出した。濃度測定には、その粒度および濃度範囲から、ピエゾバランス粉塵計（日本科学工業社製）を用いた。

<結 果>

1) 粒度分布

得られた成績を表1に示す。たとえばA₁では、カバーガラス上の計測粒子総数258個のうち、痕跡径が0~10 μ mのもの(平均5 μ mとして、これに補正係数0.51を掛けて得た2.55 μ mを実際の粒径とする)が4個(1.55%)、同様にして、実際の粒径7.65 μ mのものが28個

(10.85%)、加算して12.40%認められた。以下、同様にして、粒度別頻度分率の積算分布を求め、その50%値、すなわち平均粒径を求めると、14.5 μ mであった。また、得られた幾何標準偏差1.86より標準偏差を計算すると、12.47であった。A₂、A₃およびB₁、B₂、B₃についてはそれぞれ表2のごとくで、Sample A,Bグループ間に有意差は認められなかった。

表1 SIZE DISTRIBUTION

| Sample | | A : No.78C08-17 | | | B : No.77H17-02 | | |
|---------------------------------|--------|----------------------------------|--------|--------|-----------------|--------|-------|
| | | Size Distribution Integlated (%) | | | | | |
| | | A-1 | A-2 | A-3 | B-1 | B-2 | B-3 |
| Number of particles counted | | 258 | 264 | 125 | 167 | 180 | 292 |
| Particle Size (μ m) | 2.55 | 1.55 | 5.68 | 1.60 | 1.80 | 0.56 | 0.68 |
| | 7.65 | 12.40 | 20.07 | 8.00 | 13.78 | 10.00 | 10.27 |
| | 12.75 | 39.92 | 44.31 | 32.00 | 40.73 | 37.78 | 36.98 |
| | 17.85 | 61.63 | 63.63 | 56.00 | 62.89 | 61.11 | 58.21 |
| | 22.95 | 78.68 | 79.54 | 72.00 | 77.86 | 75.55 | 76.71 |
| | 28.05 | 86.43 | 88.63 | 82.40 | 86.24 | 87.22 | 88.70 |
| | 33.15 | 91.47 | 92.04 | 89.60 | 92.23 | 91.66 | 93.15 |
| | 38.25 | 94.18 | 95.83 | 93.60 | 95.22 | 95.55 | 95.89 |
| | 43.35 | 97.28 | 97.34 | 96.80 | 98.21 | 97.77 | 97.94 |
| | 48.45 | 99.22 | 99.23 | 98.40 | 99.41 | 99.44 | 98.97 |
| 53.55 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | |
| Mean Diameter (μ m) | | 14.5 | 14.3 | 16.3 | 14.5 | 15.0 | 15.0 |
| Geometric Standard Deviation | | 1.86 | 1.82 | 1.76 | 1.83 | 1.81 | 1.73 |

2) 沈着率

模型鼻腔内沈着率の成績を表2に示す。使用した粒子濃度測定器の特性より、24秒間の時間インターバルにおける濃度変化量を計測した。しかしながら、薬剤の噴霧時間は瞬時である。したがって、データで示した値は粒子濃度の相対量であって、絶対量ではない。この意味で、データには※印をつけ、単位を明示しなかった。(濃度表示の場合は、データ値 \times 5 mg/m³、サンプリング流量1 l/分とする)。例えばA₁では、前鼻孔、後鼻孔での5回の測定によるそれぞれの平均値が0.370、と0.320故、鼻腔内捕集効率率は $\frac{0.370-0.320}{0.370} \times 100 = 13.0\%$ となる。以下同様である。表から明らかのごとく、沈着率においても、Sample A, Bグループ間に有意差は認められなかった(t=1.16, n.s.)。

表2 DEPOSITION

| Sample | Run No. | Concentration at Inlet * | Concentration at Outlet ** | Collection Efficiency (%) |
|-------------|---------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|
| No.78C08-17 | A-1 | 0.370 ± 0.0292 | 0.322 ± 0.0335 | 13.0 |
| | A-2 | 0.378 ± 0.0228 | 0.328 ± 0.0319 | 13.2 |
| | A-3 | 0.376 ± 0.0089 | 0.306 ± 0.0385 | 18.6 |
| No.77H17-02 | B-1 | 0.370 ± 0.0187 | 0.324 ± 0.0279 | 12.4 |
| | B-2 | 0.366 ± 0.0251 | 0.318 ± 0.0327 | 13.1 |
| | B-3 | 0.376 ± 0.0114 | 0.332 ± 0.0286 | 11.7 |

(Mean ± S.D.)

<考 按>

表1より、Sample Aグループ (A₁, A₂, A₃) およびBグループ (B₁, B₂, B₃) の粒度分布は平均15 μ mの対数正規型分布を示し、幾何標準偏差は約1.8であり、A、Bグループ間の経年差は認められないことが明らかとなった。

粒度範囲が数 μ m～30 μ m、平均粒径が15 μ mというAldecin Nasal Sprayエアロゾル粒子の大きさは、鼻腔内沈着を目的とする場合の適正粒度範囲²⁾に一致する。この粒度範囲はまた、ハウスダスト、孢子、花粉など、鼻アレルギーの高頻度抗原エアロゾルの粒度範囲とも一致する。なお、本実験を通じて、本スプレー剤が、剤形、噴射剤、容器、定量バルブ、アダプターおよび充填等、製剂的⁴⁾に問題となる点は認められなかった。

次に、捕集効率の結果(表2)においてもSample A、Bグループ間の経年差は認められなかった。しかし、平均捕集効率は20%以下で、予想よりも低値を示した。

実験に用いた鼻腔プラスチック模型は、屍体からの鋳型をもとに作成したものである。したがって、甲介その他の粘膜が生体よりも縮少し、ために鼻道空間および後鼻孔が生体に比しかなり拡大している。また、プラスチック模型故に生体のような加温、加湿能あるいは膨潤性を欠き、また実際に使用される鼻アレルギー患者の鼻腔内状態とは種々の点で異なると考えられる。したがって、臨床使用時には、本剤の鼻腔内捕集効率は、表2のデータよりも高値を示すことが推測される。この点を明確にするために、今後、より臨床使用時の条件に近い状態の鼻腔模型を作成し、エアロゾルの鼻腔内分布とも併せて更に検討する必要があると思われる。

なお、缶から定量噴射された Beclomethasone dipropionate エアロゾルのうち、最初から前鼻孔に入らなかったものと、一旦入っても再び前鼻孔から体外に出たもの、後鼻孔をへて口腔から体外に出たものを除いた、すなわち体内に附着した Beclomethasone dipropionate の体内挙動が当然問題となる。その参考となるのが、重松の行った、マウスによる ³H-標識 Beclomethasone dipropionate の吸入実験の成績⁵⁾である。一回吸入投与による主たる移行経路は消化管排泄で、尿排泄の約10倍に達しており、また組織内濃度でみると、鼻腔、咽頭、気管に比し、肺その他の組織の濃度は低いことが示された。主たる吸収後の移行経路は、鼻腔—咽頭—気管—肺と、口腔—咽頭—食道—胃であり、体内移行ルートは、肺—肝—胆嚢—十二指腸—消化管—糞および、肝その他の組織—腎—膀胱—尿であって、その移行は速やかであることが証明されている。人体においては、推測の域を出ないが、鼻腔内で吸収されたものと共に、鼻腔内で捕集されず後鼻孔を出てから沈着した Beclomethasone dipropionate エアロゾルも、これと類似の体内挙動を経て体外に排泄されるものと考えられる。

<ま と め>

Aldecin Nasal Spray Sample A(製造後1年), B(製造後2.5年)グループのエアロゾル粒度分布はともに平均 $15\mu\text{m}$ の対数正規型分布を示し、幾何標準偏差は約1.8であり、A, Bグループ間の経年差は認められなかった。得られた粒度分布は、鼻腔内沈着を目的とする場合の適正粒度範囲と考えられた。プラスチック製鼻腔模型を用い、その前鼻孔(エアロゾル入口)と後鼻孔(エアロゾル出口)における噴射エアロゾル粒子濃度を測定することにより、鼻腔内捕集効率を求めた結果、A, B両グループの間に有意差なく、両者共20%以下であった。しかし、鼻腔模型の改良等、なお検討の余地があると思われた。

<文 献>

- 1) 佐藤良暢：医用エロソル学と世界の現況、日本医事新報2793：29-34、1977
- 2) ICRP Task Group：Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. Health Phys.12：173-207、1966
- 3) Stuart, B.O.：Deposition of inhaled aerosols. Arch. Intern. Med. 131：60-73、1973
- 4) 村山 普：エアゾール吸入剤、薬剤学、40：1-12、1980
- 5) 重松昭世：シンチレーション計測法による ^3H -beclomethasone-17, 21-dipropionate吸入後のマウス体内吸収、分布、排泄、(未発表)