

## 論文内容要旨

報告 番号	甲 創 第 17 号	氏 名	松田 貴邦
学位論文題目	レバミピドナノ結晶粒子製剤の開発に関する研究		
<p>内容要旨</p> <p>本研究では、胃潰瘍・胃炎・ドライアイ治療薬であるレバミピドの新規ナノ結晶粒子製造方法を確立した。この製造方法を用いて点眼液及び口腔内投与用液剤を調製し、それらの製剤の評価を行った。</p> <p><b>【透明性の高いレバミピドナノ粒子点眼液の開発】</b></p> <p>レバミピドを有効成分とした白濁した懸濁液がドライアイ治療薬として使用されているが、点眼直後の霧視等が問題視されているため、懸濁液の透明性の向上を目的に、ナノ粒子点眼液の開発を行った。一般的に用いられている湿式ビーズミルによりレバミピドナノ粒子懸濁液を調製したが、市販品と同様の白濁懸濁液が得られた。また、種々の添加剤を用いた中和晶析法を用いてレバミピドナノ粒子懸濁液を調製したが、透明性に優れる懸濁液は得られなかった。そこで、中和晶析法に様々な工夫を積み重ねることによって、新たなレバミピドナノ粒子懸濁液調製方法を開発し、顕著に透明なレバミピドナノ粒子懸濁液を得ることが出来た。透明性の高める重要な要因は、添加剤の選択、晶析時のプロセスパラメーターの最適化、分散工程の追加と分散方法の選択、および透析工程の追加であった。これらの要因が粒子径・粒子形状・粒子の凝集に影響することで、透明性に影響を及ぼすと考えられた。得られた 2%ナノ粒子点眼液は、25℃で 3 年間保管しても、ほとんど変化が見られない安定な懸濁液であった。2%ナノ粒子点眼液は、単回点眼後のウサギ角膜および結膜内のレバミピド濃度はマイクロ粒子点眼液（市販同等品）よりわずかに高かったが、ウサギの結膜ムチン様物質の増加作用はマイクロ粒子点眼液と同等であった。</p> <p><b>【レバミピドナノ粒子液剤のラット口腔粘膜組織移行性及び口腔内潰瘍に対する治癒促進効果】</b></p> <p>レバミピドは粘膜修復作用を有するために、確立した治療方法がないがん治療に伴う口腔粘膜炎にも効果が期待されている。レバミピドの薬効発現に口腔粘膜組織内濃度が重要と考えられているため、レバミピドの口腔粘膜組織への分布を高めることが出来る液剤の開発が望まれている。そこで、前述のナノ粒子懸濁液の製造方法を応用して、レバミピドナノ粒子液剤を調製し、口腔内投与後のラット口腔組織内分布及びラット口腔粘膜炎に対する治療効果を検討した。その結果、マイクロ粒子液剤と比較してレバミピドナノ粒子液剤は高い口腔組織内濃度推移を示し、口腔内潰瘍に対する有意な治癒促進効果を示した。一方、マイクロ粒子液剤には口腔内潰瘍に対する有意な治癒促進効果が認められなかった。</p> <p>これらの結果より、本研究において開発した透明性の高いレバミピドナノ粒子点眼液は、市販のムコスタ点眼液と同等の有効性が期待されることに加えて、点眼直後の霧視を防止すること等によって患者の QOL を改善することが期待される。また、本研究において調製したレバミピドナノ粒子液剤は、高い口腔組織内濃度とラット口腔内潰瘍に対する有意な治癒促進効果を示したことから口腔粘膜炎に対して有用な製剤として期待される。</p>			