ナノ粒子を用いた創傷治療用製剤の開発

東京理科大学 薬学部
臨床製剤設計学研究室

河野弥生

Development of the Formulation for Wound Healing Using Nano-particles
Yayoi Kawano

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

プロフィール

2002年3月星薬科大学大学院薬学研究科修士課程修了(医療薬理学教室 町田良治教授)。東京女子医科大学病院薬剤部に入局、薬剤師として勤務。薬剤師業務のかたわら星薬科大学医療薬理学教室に大学院研修生として在籍し、口腔内崩壊錠、口腔内付着フィルムおよび不快な味のマスキング等の製剤設計に関する研究を行う。2011年3月星薬科大学において博士(薬学)取得。2013年4月より東京理科大学薬学部薬学科助教、2018年4月より講師(臨床製剤設計学研究室 花輪剛久教授)。難溶性薬物の可溶化、新規剤形の開発等、製剤設計を中心に“患者に優しい製剤”の研究にたずさわる。

2019年3月より University of Geneva, School of Pharmaceutical Sciences, Biopharmaceutical Sciences 研究室(Geriit Borchard 教授)に招聘教授として在籍。同研究室においてイオンコンプレックスによるナノ粒子を用いた創傷治療用製剤の製剤設計に関する研究を行っている。

好きな言葉は“Dreams come true”。最近、メリハリのある生活をジュネーブ暮らしにおいて身につけ、実践中。

(かわの やよい)

1. はじめに

創傷とは一般的に皮膚皮下組織や粘膜などの開放性あるいは表在性損傷のことをいい、「創」とは開放性損傷を意味し、「傷」とは非開放性損傷を意味するが、広義にはすべての損傷を意味する¹⁾。創傷は受傷時期からの経過時間により急性創傷と慢性創傷に分類される。創傷治療には複雑な過程があり、組織障害を受けてから「止血作用→炎症期→増殖期→成熟期」の段階を経て完了する。多くの場合、組織の修復は創傷の深さや大きさに依存するものの自然に治癒するが、慢性創傷においては治療に難渋することがしばしば見受けられ、早期の治療が非常に重要といえる。

筆者は近年、ナノ粒子による創傷治療に関する研究を行っており、本稿では一部ではあるがこれまでに得られた知見について紹介する。

2. ナノ粒子を用いた口腔粘膜炎症用製剤

がん化学療法や放射線療法の副作用の1つに口腔粘膜炎症がある。口腔粘膜炎症は口腔内のびらんにより激しい疼痛を伴い、患者のQOLの低下につながっている。

がん化学療法によって発症する口腔粘膜炎症は、化学療法剤投与で発生するフリーラジカルによる口腔粘膜への酸化ストレスが粘膜組織を破壊する一次性口腔粘膜炎症(図)²⁾と、化学療法剤により白血球や唾液量が減

少し粘膜表面上で局所的に感染を起こし発症する二次性口腔粘膜炎症とに分類される。

口腔粘膜炎症の発症予防および治療を目的として、医療現場では従来、さまざまな「院内製剤」が開発・改良され使用されてきているが、近年、レバミピド(RB)を主薬とする含嗽剤が使用されている。RBは本来、胃炎・胃潰瘍治療薬であるが、口腔粘膜炎症の予防および治療効果を有することが報告されており、多くの医療機関で使用されている。医療現場において、RB含嗽液はRB錠を粉碎して分散媒中に分散させた懸濁液としているが、RBは難水溶性であるため懸濁液を使用前に振とうして再分散させる必要があり、取り扱いが繁雑である。そこで、筆者らはRBをナノ粒子化することにより、RBの可溶化および口腔内上皮細胞や粘膜下層へ効率的なデリバリーが可能な製剤の開発を試みた。

RBのナノ粒子化には、ジルコニアビーズを用いた湿式粉碎法を選択した。粉碎媒体には各種HPC(HPC-L、-SLおよび-SSL)、粉碎補助剤に界面活性剤を用いた。その際、口腔粘膜への刺激を考慮し、界面活性剤の添加量は低濃度となるよう処方設計した。得られたナノ粒子について、粒子径と結晶性、試料中RBの分子状態を評価するとともに、懸濁液の分散安定性、粘膜滞留性を評価した。

若手研究者のひろば

近年、筆者は特に生体-マテリアルインターアクション解析システム (QCM-D) による粘膜滞留性評価に着目している。QCM-D は水晶振動子をセンサーとして、分子の吸着や解離する状態を質量変化 (Δf)、および対象物質の粘性、弾性、膜厚により構造的変化 (ΔD) として評価することが可能なシステムである。筆者はこの原理を利用して、口腔粘膜の主成分であるムチンと医薬品または基剤との相互作用を明らかにすることで、粘膜付着製剤の製剤設計および評価に利用できるものと考えている。本研究において、いずれの HPC を用いた系においても、RB のナノ粒子化が認められ、得られた微粒子は高い安定性および粘膜付着性を有することを報告している³⁾。

3. ナノ粒子を用いた創傷治療用製剤

創傷治癒とは、「創傷部の閉鎖」と「創傷跡が残らない」に大別される。特に、創傷の閉鎖においては早期に表皮および真皮の再生が促進されることが重要であり、表皮細胞および線維芽細胞の増殖・移動を早期から促進させる薬剤により、高い治療効果が得られると考えられる。

薬剤の創傷治癒効果、有効濃度を検証する方法として、表皮細胞や線維芽細胞による WST assay、Wound healing assay がある。

WST assay は細胞増殖を測定およびモニターすることで、薬剤の治療効果をスクリーニングできる方法である。創傷治癒においては、この細胞生存率および増殖率を評価することで、その薬剤の有効濃度や安全性が評価可能となる。

一方、Wound healing assay は培養細胞に引っ掻き傷 (Scratch) をつけて模擬的な傷を作製し、その領域

図 口腔粘膜炎の発症機序²⁾

(文献 2 より引用)

が細胞の遊走や増殖により埋められていく様子を観察・評価する方法で、創傷治癒評価に用いられる基本的な方法である。

近年、創傷治癒において、コラーゲンペプチドに代表されるペプチドが注目され、創傷治癒効果が期待できるさまざまなペプチドが合成されている。筆者は現在、ジュネーブ大学の Biopharmaceutical Sciences 研究室 (Gerit Borchard 教授主宰) において、ペプチド修飾されたキトサンとヒアルロン酸を用いた新規創傷被覆製剤に関する研究を行っている。本研究室では、Viorica Patrulea 博士らによりキトサンへのさまざまなペプチド修飾に成功しており、創傷治療効果も検証されている^{4,5)}。

4. おわりに

慢性創傷の治療に要する費用は米国で 200 億ドル以上と試算されており、創傷治療においては「悪化させない、すなわち早期の治療」が非常に重要といえる。また、慢性創傷では長期にわたる治療期間が患者に身体的・精神的ストレスを与えること

からも、臨床現場のニーズを製剤設計に反映させた、“ユーザーフレンドリーな製剤”の開発が重要である。筆者らは、創傷管理製品についてのユーザービリティに関するニーズ探索を、質的研究法によるアプローチにより行っている。現在進行中の研究であるが、一連の探索を通して、研究者が考えるユーザーフレンドリーな製剤と患者や医療従事者が求める製剤は必ずしも一致しないことが明らかになり、産学の製剤研究者、医療従事者、そして患者間の連携が一層求められる。

筆者はこのような研究を通し、今後も“患者に優しい製剤”の開発を精力的に進めていきたい。

文献

- 1) 日本救急医学会, 医学用語解説集, <http://www.jaam.jp/html/dictionary/dictionary/word/0906.htm> (最終閲覧日: 2019 年 5 月 5 日)
- 2) Sonis S.T., *J. Support Oncol.*, 2, 21-32 (2004)
- 3) Y. Kawano, et al., *J. Pharm. Sci. and Tech. Jpn.*, 77, 104-115 (2017)
- 4) V. Patrulea, et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 97, 417-426 (2015)
- 5) V. Patrulea, et al., *Carbohydr. Polym.*, 142, 114-123 (2016)