高分子マイクロカプセル型 DDS

小 川 泰 亮*

Microcapsule DDS using biodegradable polymers

Therapeutic applications of prolonged controlled release parenteral microcapsule systems using biodegradable polymer were discussed. The microcapsule system has advantages as follows: the system can be easily injected with a suspending vehicle and a conventional syringe; it is not necessary to take the system out of the injection site after the release of all the drug, permitting this system to be injected into the same site chronically; in many cases, smaller doses than those required in the cases of injecting aqueous solutions are expected to be sufficient with increased pharmacological effects when its system is used.

Recently, applications for a highly potent LHRH agonist were reported. The system consisted of a biodegradable polymer, copoly(lactic/glycolic) acid (PLGA), containing a highly potent LHRH agonist termed leuprolide acetate released the drug for one month at a pseudo zero order kinetics. The microcapsules were applied clinically for treatment of prostate cancer, resulting remarkably that the microcapsules effectively reduced the dose of the drug required to up to one-fourth of that needed when an aqueous solution is injected daily.

This system provides an ideal delivery of water soluble peptide hormone. Further, limits of this system to apply a drug are discussed.

Yasuaki Ogawa*

key words : microcapsule, biodegradable polymer,
PLGA, LHRH agonist, controlled release

DDS の研究対象として薬物の放出制御がある。この場合、たんに薬物を徐放するのではなく、その機能を生かすことによって医学的有用性(有効性の増大、副作用の減少、適用症の拡大など)を高め、有効な薬物療法剤として臨床の場に供与することを目的としている。

筆者らは、生体内分解性高分子の乳酸・グリコール酸共重合体(PLGA)を用いた注射用の徐放性モノリシックマイクロカプセルについて検討してきた¹⁻⁵⁾。この高分子マイクロカプセル型 DDS は、生体からの消失が速く、しかも頻回投与をすることで高い薬理効果の得られる薬物への適用が考えられる。このような薬物として水溶性のペプチド

があげられる。

生体内分解性高分子マイクロカプセル型 DDS
の利点

一般的に、水溶性薬物のモノリシックマイクロカプセルの調製には、相分離法が用いられる⁶⁻⁸⁾。しかし、この製造法は多量の溶媒を使用し、また、後述のように、その溶媒が除去できない欠点がある。これらの問題点を解決すれば、高分子マイクロカプセル型 DDS にはつぎのような利点が考えられる。

マイクロカプセルとすることで、通常の注射針で皮下または筋肉内投与が可能である。これは、局所麻酔をして投与しなければならない埋め込み剤にくらべ、患者にとっても医師にとっても大いなる利点であろう。

生体内分解性高分子を使用しているため、基剤

* Pharmaceutics Research Laboratories, Research & Development Division, Takeda Chemical Industries, Ltd. 2-17-85 Jusohonmachi, Yodogawa-ku, Osaka 532, Japan 武田薬品(株)研究開発本部製剤研究所

は生体内で消失し、これを取り出す必要はない。連続投与の必要な薬物にとっては最大の利点である。

1回の投与で長期間にわたり、薬物を放出するため、コンプライアンスの上昇は確実に期待できる。

多くの場合、投与量が通常の連日型投与剤にくらべ低下する。このことは副作用の減少につながる。さらに、ときとして、予想外の高い薬理効果、あるいは予想外の疾病への適用が期待できる。

LHRH アゴニストへの適用

生体内分解性高分子マイクロカプセル DDS の

図1 Scanning electron photomicrograph of leuprolide acetate microcapsules

実際例として、LHRH アゴニストの乳酸とグリコール酸の共重合体を用いたマイクロカプセルの報告がある。

LHRH のアゴニストは、単回投与では中枢から分泌する性ホルモンを増大させるが、連日投与するといわゆる down regulation などによって、中枢のホルモン分泌機能の抑制が生じ、血液中の性ステロイド濃度を低下させる^{9,10)}。この作用は、ホルモン依存性疾患、たとえば前立腺癌に有効であることが証明されている¹¹⁾。この連日投与しなければならないという作用機作から、常に血液中に薬物が存在するほうが高い活性が得られる薬物である。

そこで、生体内分解性高分子マイクロカプセル型 DDS へ適用するアイデアに Sanders ら¹²⁾、Redding ら¹³⁾、Ogawa ら^{1~4)}は、いち早く取り組み、おのおの独自のアゴニストを用いて、1ヵ月間にわたり薬物を放出する製剤を発表した。このうち、LHRH アゴニストとして酢酸リュープロライドを用いた場合を例にとると、乳酸・グリコール酸共重合体のうち組成比、75/25：平均分子量約10,000を用いたマイクロカプセルを調製すると、酢酸リュープロライドは1ヵ月にわたり、ほぼ一定の速度で徐放した。また、同時にポリマー自身も投与部位から消失することが確認された。

得られたマイクロカプセルは、図1に示すような形状を示し、平均粒径約20 μmで通常の筋肉内

図2 Preparation procedures of monolithic microcapsules

図3 Remaining leuprolide acetate after subcutaneous and intramuscular injection of PLGA microcapsules at a dose of 3 mg/kg to rats
○ : s. c. ● : i. m

または皮下投与針で容易に投与可能であった³⁾。

その製法は、図2に示す水中乾燥法を用いている。簡単に説明すると、薬物の水溶液とポリマーの塩化メチレン溶液でW/Oエマルジョンを調製し、これを再度ポリビニルアルコール水溶液でW/O/W多重エマルジョンとする。この状態で塩化メチレンを揮散させて、ポリマーを固化させ、マイクロカプセルとする方法である。この方法では、さらに凍結乾燥、真空乾燥処理をすることによって使用した塩化メチレンは、ほとんど残存しないことが確認された¹⁴⁾。

得られたマイクロカプセルの徐放性をつぎの三つの方法で証明した⁴⁾。

(1) ラット投与部位からの薬物の回収

ラットの皮下または筋肉内に一定量のマイクロカプセルを投与した。マイクロカプセルは、皮下投与部位では凝集状態で、筋肉内では筋繊維に沿って存在し、容易に回収できた。

図3に示すように、一定の速度で4週にわたり薬物は投与部位から消失した。

(2) 血清中薬物濃度推移

一定速度で投与部位から消失し、これがすべて全循環に移行したとすると、その血清中酢酸リュープロライド濃度は一定の値を維持することになる。結果は図4に示すように、ほぼ4週にわたる一定の血清中薬物濃度を得、さらにこの濃度

図4 Serum leuprolide acetate levels after subcutaneous and intramuscular injection of PLGA microcapsules to rats at a dose of 3 mg/kg
○ : s. c. ● : i. m

は投与部位から一定速度で放出されたとして計算された値に一致した。

(3) 血清テストステロン濃度推移

薬理効果の持続性をラットおよびイヌにおける血清テストステロン濃度の低下で評価した。投与初期には LHRH の刺激(賦活)作用によって、高い濃度となったが、それ以後は抑制された去勢濃度に近い値を維持した。また、2回目以降の投与では、投与直後の高い値は示さない有益な結果であった。

臨床への適用

高分子マイクロカプセル型 DDS の臨床への適用は、PLGA を用いた LHRH アゴニストに関してのみではあるが、すでにいくつかの報告がある¹⁵⁻¹⁷⁾。酢酸リュープロライドと酢酸ナファレリンマイクロカプセルの phase I における血清中薬物濃度推移は、ともに単回投与後、初期の高い値を示すものの約30日にわたりほぼ一定の濃度を示した。酢酸ナファレリンは PLGA(45/55)を用い、カプセル中の濃度を2, 4, 7%と変えて製剤を調製し、これを投与すると、血清中濃度のパターンが異なった。すなわち、2および4%では投与後30~40日にピークを示したが、7%では10~40日にわたりほぼ一定であった。しかし、初期の濃度は含量の多いほど高かった¹⁵⁾。

酢酸リュープロライドでは、前述の PLGA を用

図5 Serum testosterone levels in patients after repeated i.m. injections leuprolide acetate microcapsules every four weeks and daily s.c. injections of an aqueous leuprolide acetate solution.

▲ : microcapsules. ■ : daily injection

図6 Effect of loading amount of leuprolide acetate on entrapment of leuprolide acetate into microcapsules.

いた10%含有マイクロカプセルを投与すると、初期の24時間までに比較的高い濃度を示し、その後1~35日までほとんど一定の血清中濃度を示した。初期放出のパターンは両カプセルで異なり、酢酸ナファレリンでは7日ほど高い濃度を示した。これに反し、酢酸リュープロライドでは1日で定常状態の濃度となった¹⁷⁾。これはマイクロカプセルの調製法の相違と薬物含量の相違、薬物の物性等に起因するものと考えられる。

臨床における薬理効果は、酢酸リュープロライドとデカペプチルで報告されている^{17~19)}。酢酸リュープロライドのマイクロカプセルを7.5 mg 毎月1回投与し、血清テストステロン濃度を測定すると、図5に示す推移となり、投与初期には刺激(賦活)作用によって高い値を示したが、それ以後は抑制された濃度を維持した¹⁷⁾。

図5には、酢酸リュープロライド水溶液を連日1 mg 投与後の血清テストステロン濃度推移を示してあるが、両者を比較するとその低下作用はマイクロカプセルが水溶液の1/4量で同等の効果を示している。酢酸リュープロライドにおける前立腺癌の治療効果を、マイクロカプセルと水溶液の注射と比較した。両者の間には有為な差は認められなかった¹⁸⁾。デカペプチルのマイクロカプセルの投与と去勢手術との治療効果を比較したところ、両者に有為な差がなかった¹⁹⁾。

以上のように、LHRH アゴニストの生体内分解

性高分子マイクロカプセル型 DDS において前述の利点(連続投与が可能、コンプライアンスの確実な減少、投与量の減少)が確認され、前立腺癌の治療に有効な薬物療法であることが示された。

臨床応用への問題点

これまでに述べてきたように、マイクロカプセル型 DDS には多くの利点があるが、種々の薬物に適用しようとすれば、いくつかの問題点がある。また、マイクロカプセルの製造も容易ではない。

(1) 薬物の限定

高分子マイクロカプセル型 DDS は、長期間の徐放剤である。このため、1回の投与で2~4週間分の薬物を投与することになる。また、マイクロカプセル中への薬物の含有率を極端に高めることはできない。酢酸リュープロライドを例にとると、図6に示すように、処方量の薬物を確実に封入できるのは、たかだか10%までである。一般的に、水溶性薬物においては、図6のような含有率を示すであろう。一方、マイクロカプセル全体のヒトへの投与量は、1回500 mg が限度であると考えられる。こう考えると、薬物の1回の投与量は50 mg がその上限となる。この投与量が2~4週にわたり徐放されるので、血液中薬物濃度は低濃度を長時間持続することになる。この濃度で薬理効果を発揮し、かつ維持できる薬物に限定され

図7 Comparison of serum leuprolide acetate level profiles in rats between a single administration of one-month controlled release microcapsules and multiple administrations of an aqueous solution at a dose of 100 $\mu\text{g/kg/day}$

る。非常に活性の高い薬物が対象となり、ペプチドホルモンは格好の薬物である。

水溶性薬物の PLGA マイクロカプセルを生体に投与したとき、投与初期において過剰の薬物の放出は避けられない。その結果、高い血液中薬物濃度が得られることになる。酢酸リユープロライドを例にとると、マイクロカプセルと水溶液を毎日1回連日ラットに注射したとき、同じ投与量における血液中濃度推移は図7に示すパターンとなる。マイクロカプセルにおいては、投与2日まで比較的高い血清中濃度を維持することになる。この投与初期の持続した、比較的高い血清中濃度で副作用を発現する水溶性薬物には、この DDS は適用できない。

(2) 残存有機溶媒

高分子は一般に水に溶解しないので、マイクロカプセルの調製には有機溶媒を使用する。モノリシックマイクロカプセルの製造方法としては、図2に示す二つの方法がある²⁰⁾。一つは相分離法であり、他の一つは液中乾燥法である。相分離法はポリマーを溶媒に溶解し、この溶媒には良溶媒で、かつポリマーには貧溶媒となる溶媒を添加し、ポリマーを析出させると同時に、そのなかに薬物溶

図8 Effect of γ -irradiation on stability of leuprolide acetate and copoly(lactic/glycolic) acid

(a). ○: leuprolide acetate powder.

●: leuprolide acetate in microcapsules

(b). ●: copoly(lactic/glycolic) acid

液をくるみ込む調製法である。PLGA の場合塩化メチレンに PLGA を溶解し、析出させる貧溶媒として *n*-ヘキサンなどを用いるが、このヘキサンがマイクロカプセル中に取り込まれると、除去することは困難で、残存溶媒の低下はほとんど不可能に近い。

一方、水中乾燥法は、塩化メチレンしか用いない。塩化メチレンは PLGA の良溶媒であり、適当

な乾燥条件を選定すれば、ポリマー中を拡散することで除去可能である。この DDS は、高分子の良溶媒のみで調製することが必須である。そのうえ、この溶媒を除去する条件を見出したときのみ臨床に用いることができよう。

(3) 無菌性の保証

高分子マイクロカプセル型 DDS は、注射用の徐放剤のため、カプセル内部までの無菌保証を確実にしなければならない。最終の工程で滅菌するのが望ましいが、乳酸とグリコール酸の共重合体の場合、ガラス転移点が 45°C 前後にあり、熱滅菌はできない。別の滅菌法として γ 線滅菌があるが、十分に滅菌可能な照射量を与えると、図 8 に示すように、酢酸リユープロライドもポリマーも分解した¹⁶⁾。酢酸リユープロライドの場合は、無菌操作で調製し、無菌試験でその無菌性の確認を行った。この作業は大変で、望ましい方法とはいえない。

臨床適用には以上の問題点というか、限定をも含めこれらを解決することが必須であろう。これを解決したときにのみ、臨床応用可能な有効な DDS となると考えられる。

文 献

- Ogawa, Y., Yamamoto, M., Okada, H., Yashiki, T., Shimamoto, T. : Chem. Pharm. Bull. 36 : 1095-1103, 1988.
- Ogawa, Y., Yamamoto, M., Takada, S., Okada, H., Shimamoto, T. : Chem. Pharm. Bull. 36 : 1502-1507, 1988.
- Ogawa, Y., Okada, H., Yamamoto, M., Shimamoto, T. : Chem. Pharm. Bull. 36 : 2576-2581, 1988.
- Ogawa, Y., Okada, H., Heya, H., Shimamoto, T. : J. Pharm. Pharmacol. 41 : 439-444, 1989.
- Okada, H., Heya, T., Ogawa, Y., Shimamoto, T. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 244 : 744-750, 1988.
- Chang, T.M.S. : J. Bioeng. 1 : 25-32, 1976.
- Spentehauer, G., Veillard, M., Benoit, J-P. : J. Pharm. Sci. 75 : 750-755, 1986.
- Benita, S., Benoit, J-P., Puisieux, F., Thies, C. : J. Pharm. Sci. 73 : 1721-1724, 1984.
- Auclair, C., Kelly, P. A., Labrie, F., Coy, D. H., Schally, A. V. : Biochem. Biophys. Res. Comm. 76 : 855-862, 1977.
- Mann, D. R., Gould, K. G., Collins, D. C. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 58 : 262-267, 1984.
- Tolis, G., Ackman, D., Stellos, A., Metha, A., Labrie, F. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79 : 1658-1662, 1982.
- Sanders, L. M., Kent, J. S., McRae, G. I., Vickery, B. H., Lewis, D. H. : J. Pharm. Sci. 73 : 1294-1297, 1984.
- Redding, T., Schally, A. V., Tice, T. R., Meyers, W. E. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81 : 5845-5848, 1984.
- 小川泰亮, 富田義直 : Pharm. Tech. Japan 5 : 1121-1127, 1989.
- Burns Jr. R., Vitale, K., Sanders, L. M. : J. Microencap. 7 : 397-413, 1990.
- Toguchi, H. : J. Int. Medical Res. 18(suppl. 1) : 35-41, 1990.
- Mazzei, T., Mini, E., Rizzo, M., Periti, P. : J. Int. Medical Res. 18(suppl. 1) : 42-56, 1990.
- Sharifi, R., Soloway, M., Leuprolide Study Group : J. Urol. 143 : 68-71, 1990.
- Parmer, H., Lightman, S. L., Allen, L., Phillips, R. H., Edwards, L. et al. : Lancet. 2 : 1201-1205, 1985.
- 小川泰亮 : クリニカルファーマシー. 4(13) : 40-43, 1988.