乳酸・グリコール酸共重合体ナノパーティクルの設計と 長期徐放性製剤への応用に関する研究

村上 秀樹

Hideki Murakami

1. 研究を始めた動機

本研究は、平成6年4月から1年間、岐阜薬科大学川島嘉明教授の研究室へ留学する機会を得たことに端を発する。本研究室では、既に、生体適合性および生体内分解性を有する乳酸・グリコール酸共重合体(PLGA)からなるナノサイズの薬物担体(ナノスフェア)について研究されていた。このナノスフェアは相分離法を利用して製していたが、入社以来、固形製剤の製剤化研究や工業化研究に従事してきた筆者にとって、PLGA、ナノスフェア、コアセルベーションといった言葉は全く馴染みがなく、これから始まる研究に対して不安を抱いたことを覚えている。研究開始時、川島教授から、「薬物を含有しないナノサイズの粒子(ナノパーティクル)を製剤原料として開発してはどうか。」とアドバイスを頂き、未知の世界での挑戦が始まった。

2. 研究遂行上感じたこと

まず、PLGA ナノパーティクルを製剤原料として使用するため、製造効率の高い製法の確立に取り組んだ。エマルジョン溶媒拡散法(SESDF法)は、本研究室で既に確立されたPLGA ナノパーティクルの調製法である。この方法を初めてトレースした際、無知である筆者にとっていろいろな疑問が浮かんだ。「分散剤って何?」、「こんな薄い濃度のPLGA溶液では、1kgのナノパーティクルを製するのにどれくらいの溶媒量がいるの?」、「なぜ、製造性の悪い超遠心分離

をナノパーティクルの捕集精製に用いているの?」などである。そこで、これらの疑問点を一つひとつ紐解いていった。分散剤であるポリビニルアルコール(PVA)については、その役割を解明し選択の最適化を行うことができた。しかし、案の定、PLGA溶液の濃度を工業的に受け入れられる範囲まで上昇させると、著しい凝集による収率の低下が起きた。これを更に改良しようと、“Try and error”の毎日。「エマルジョンを形成させては駄目だ。もっと拡散速度の速い溶媒を用いなくては!」大きな方向転換であった。通常のエマルジョン形成の概念を捨て検討した結果、水非混和性のジクロロメタンを水混和性のアルコールに変更すれば良いことを見出した。また、限外濾過法をナノパーティクルの捕集精製に適用することにより、更に製造性を向上することができた。

次に、PLGA ナノパーティクルの粉末を、長期徐放性製剤用の直接打錠用マトリックス基剤として開発することに取り組んだ。圧縮成形や溶出制御は筆者にとって得意な分野である。しかし、困ったことに、長期徐放性を示す成形体はいつ薬物溶出が終了するか分からない。そのため、毎日、溶出をチェックする必要があった。さらに、埋め込み型のPLGAミニ錠では、生体内において溶出が制御できないことが判明した。またもや“Try and error”の連続。今回はさすがに諦めかけた。しかし、末端カルボキシル基をキャップしたPLGAのナノパーティクルを用いることによって、これを回避できることを見出した。

これらの研究を通じて、何事に対しても、本質を見極める目を持つことは勿論のこと、固定観念にとらわれずに新しい事にチャレンジし、最後まで諦めないことが大切であると学んだような気がする。

3. 主な研究成果

本研究は、PLGA ナノパーティクルの設計と長期徐放性製剤への適用に分けることができる。それぞれの主要な成果を以下に示す。

3.1 PLGA ナノパーティクルの設計

SESDF法の製造効率性を向上させるために、ナノパーティクルの生成に重要な役割を果たすと考えられる

2000年9月28日受付

田辺製薬(株)製品技術研究所

(〒532-8505 大阪市淀川区加島3丁目16-89) TEL 06-6300-2777

<著者紹介>

昭和59年3月京都薬科大学薬学部薬学科卒業、昭和61年3月同大学院薬学研究科博士前期課程修了、同年4月田辺製薬(株)入社。平成6年4月から平成7年4月岐阜薬科大学製剤学教室研究生、現在田辺製薬(株)製品技術研究所。平成8年第2回製剤と粒子設計シンポジウム奨励賞受賞。薬学博士。
専門：製剤学。固形製剤の製剤化研究および工業化研究に従事。

Fig. 1 Yield and mean diameter of PLGA (Mw : 4.68×10^4) nanoparticles as a function of acetone concentration in binary organic solvents

- (○) Original SEDS method (dichloromethane/acetone)
- (△) Modified-SESD method (ethanol/acetone)
- (□) Modified-SESD method (methanol/acetone)

分散剤 (PVA) の選択の最適化検討を行った。収率、および粒子径、再分散性、フィルム形成性等の粒子特性の観点から評価した結果、PVA の重合度よりけん化度の方が重要であり、低いけん化度の方が収率は良好で、優れた粒子特性を示すことが明らかとなった。次に、SESD 法のスケールアップ性を向上させるために改良を加えた。SESD 法で PLGA の溶媒として用いたジクロロメタン/アセトン (PLGA に対して良溶媒/良溶媒) の混合溶媒を、水混和性のアルコール/アセトン (PLGA に対して貧溶媒/良溶媒) にすることにより、広範囲の混合比において PLGA ナノパーティクル高収率で得られることを見出した (Fig. 1)。また、改良型 SEDS 法を、分子量、組成比、製造元の異なる PLGA へ適用した結果、乳酸・グリコール酸の組成比が 75/15 以上の PLGA ではアセトン/アルコールが、50/50 ではアセトニトリル/アルコールが収率の上で優れていることがわかった。更に、PLGA と PVA の溶媒からの相分離結果から、二種類の溶媒組成の最適選択法を見出し、本法の適用性を拡大することができた。

3. 2 PLGA ナノパーティクルの長期徐放性製剤への応用

改良型 SEDS 法により得られた PLGA ナノパーティクル懸濁液を粉末化し、直接打錠用賦形剤として評価した。PLGA 粒子は、ナノサイズにすることによりその圧縮成形性は著しく向上し、薬物溶出は、低い PLGA ナノパーティクル含量の場合では数時間、高含量の場合では 1 ヶ月にわたって制御できることがわかった。更に、本マトリックス錠からの薬物溶出特性について評価を行った結果、PLGA ナノパーティクルの種類、種類の異なる PLGA ナノパーティクルの

Fig. 2 Remaining percentage of theophylline in mini-tablets after s.c. administration to rats
Mini-tablets were prepared with 80 % nanoparticles.

- (○) PLGA (Mw : 4.17×10^3),
- (△) EC-PLGA 1 (Mw : 1.17×10^4),
- (□) EC-PLGA 2 (Mw : 2.01×10^4),
- (▽) EC-PLGA 2/3 (Mw : $2.01 \times 10^4/6.00 \times 10^3$ (8/2))

混合比、錠剤重量、サイズを変えることによって、薬物溶出を任意に制御できることがわかった。本製剤は、設計、薬物溶出の予測が容易で、小型化 (ミニ錠) することにより生体内埋め込み型製剤への適用性が示唆された。ミニ錠の薬物溶出に及ぼす因子を in vitro で評価した結果、薬物溶出は試験液の pH の影響を著しく受けることがわかった。しかし、末端カルボキシル基をキャップした PLGA (EC-PLGA) を用いることによってそれを回避できることを見出した (Fig. 2)。更に、in vivo 評価により、EC-PLGA のミニ錠は生体内でも薬物溶出を制御し、pH7 の McIlvaine 緩衝液を用いた in vitro 結果と相関性が高いことを明らかにした。

4. おわりに

本研究では、PLGA ナノパーティクルの製造性、粒子特性の向上の観点から粒子設計を行い、長期徐放性製剤用の直接打錠用マトリックス基剤に係わる諸課題を解決し、埋め込み型ドラッグデリバリーシステムの新しい設計法を提示することができた。今後、本システムは、粘膜透過性が乏しく生体内半減期が短いペプチド性薬物等への適用が期待される。

最後に、本研究の遂行に対して、終始御懇篤なる御指導御鞭撻を賜りました岐阜薬科大学製剤学教室川島嘉明教授、竹内洋文助教授に深く感謝の意を表します。

(学位取得は 2000 年 6 月、岐阜薬科大学)