

生体適合性ナノ粒子のDDSへの応用に関する研究受託

(株)ホソカワ粉体技術研究所 美容科学研究所

〒573-1132 大阪府枚方市招田近1-9 Tel 072-855-2231

ホソカワ粉体技術研究所 美容科学研究所では、独自の生体適合性ナノ粒子調製技術と長年培ってきた粒子加工・複合化技術を融合させた、お客様の様々なニーズに応える新しい粒子設計・加工技術をご提案し、お客様からお預かりした材料を用いた実サンプルを試作し提供いたします。

【生体適合性ナノ粒子の可能性】

DDS（薬物送達システム）とは、薬物を有効量、適度な時間で作用部位に送達させ、時間に対する薬物濃度プロファイルを制御することで、副作用を最小限に抑えつつ、薬物の治療効果を最大限に発揮することが可能な製剤技術です。

当社は、薬物を封入した生体適合性ナノ粒子を用いた、新規ナノDDS製剤の研究受託を行っています。

当社で用いるナノスフェアは、乳酸・グリコール酸共重合体（PLGA）や、乳酸・アスパラギン酸共重合体（PAL）から構成されています。これらは、生体適合性であり、かつ生体内吸収性のため、生体内で加水

分解し、最終的に水と二酸化炭素にまで分解されます。

これらのナノスフェアは、水中での分散状態における平均粒子径で表示すると、30~50nmの微小タイプ（写真左下）と、200~250nmの標準タイプ（写真右下）の2種類を標準で調製できます。

次頁表のように、粒子サイズの違いにより、粒子の体内動態が大きく異なることが知られており、用途に応じた粒子設計が必要です。

【本ナノスフェア適応の3大メリット】

- ① 吸収性の向上
（ナノサイズであるため、マイクロ粒子と比較して生体粘膜への付着性、親和性の増大）
- ② 放出性の制御
（基材の加水分解に伴う、内包薬物の徐放化と持続効果）
- ③ 安定性の改善
（薬物（ペプチド、遺伝子、抗体他、機能性薬剤など）の酵素分解からの抑制）

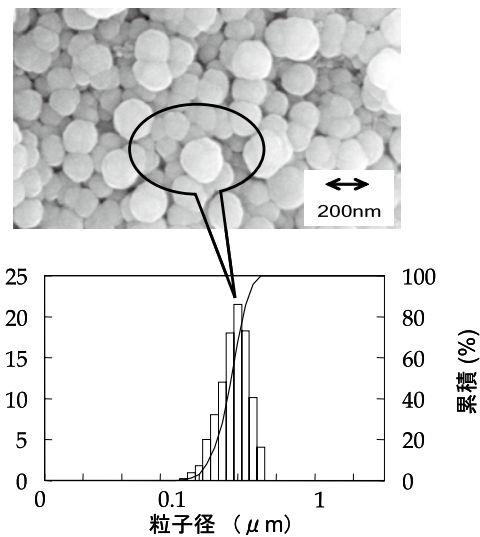
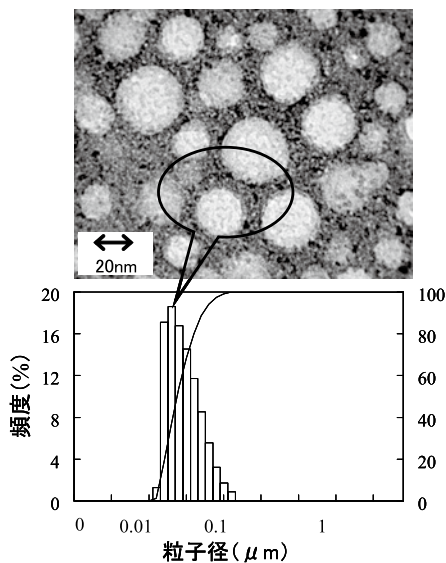


表 高分子ナノスフェアのサイズと薬物キャリアとしての特徴と期待される効果¹⁾

ナノスフェアのサイズ	薬剤ナノスフェアのキャリアとしての特徴	効果, 応用
サブミクロン (1000nm以下)	・粘膜炎着性	・経肺, 経鼻, 経口ルートで粘膜への付着時間が延長され薬剤吸収性 (生体内利用能) が向上
200nm以下	・経皮浸透性皮膚バリア (角質層 (70nm), 毛穴 (200nm)) に抗して, 表皮, 真皮層まで浸透	・皮膚 (表皮, 真皮) への薬剤送達, 経皮製剤, 機能性化粧品への応用
100nm以下	・粘膜炎着性・マクロファージに対する被食作用 (腎臓, 肝臓などの細網内皮系組織に貪食され, 血中から速やかに消失, RES (reticuloendothelial system) 効果	・同上 ・細網内皮系組織への送達
数10~100nm	・腫瘍組織付近の血管壁の拡大された隙間を透過し腫瘍組織に留まりやすくなる, EPR (enhanced permeability and retention) 効果の発現 ・細胞膜のエンドサイトーシスを受け, 細胞内に取り込まれる。	・抗がん剤を集中的に腫瘍部に作用させ治療効果向上 ・遺伝子導入, 遺伝子治療など

【生体適合性ナノ粒子の加工・複合化技術】

ナノ粒子は, 比表面積, 嵩密度が大きいため, 前記のようなメリットを有する反面, 実用を目指す場合, ハンドリングが悪く, また2次凝集体を形成し易いという, 取扱い上の難しい問題があります。

その為, 最終目的に適用しうる, ナノ粒子の諸機能を損なわない, 粒子の複合化処理が不可欠です。

当社では, 独自に開発した圧縮, 攪拌, 転動, 流動, 混練, せん断, 分散力といったメカニカルな粒子複合化法のほか, バインダ添加による液架橋力による複合化法などを適応し, ナノ粒子の機能性を保持しつつ, ハンドリングの優れたナノ複合粒子の製造が出来ます。

【生体適合性ナノ粒子の受託研究の例】

お客様ご要望の薬物の投与経路, 投与方法に適った, 機能性ナノ粒子を設計し, 試作サンプルを提供いたします。

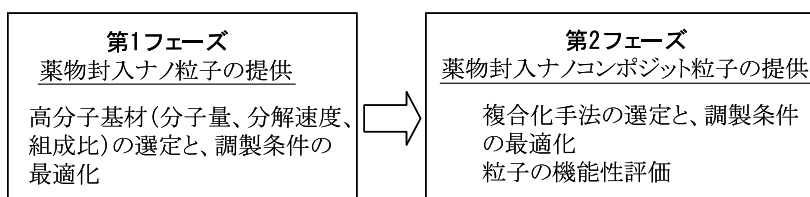
【薬剤封入ナノ粒子のDDS吸入製剤への応用例】

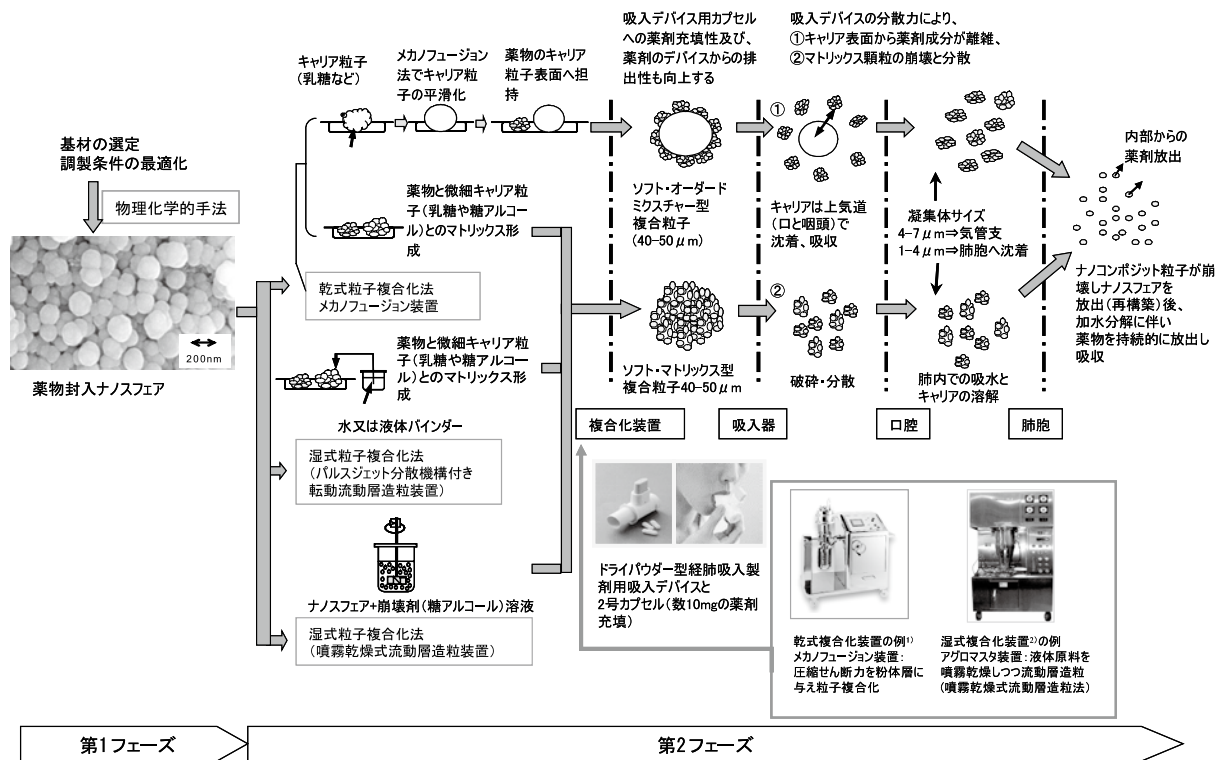
インスリン封入ナノ粒子の吸入投与や, ビタミンC誘導体封入ナノ粒子の経皮投与実験においては, 本ナノ粒子の薬物送達キャリアとしての有用性が明らかになっています。

今後, 本技術は様々な薬物への応用展開も可能であり, 経鼻投与, 血管投与用粒子設計も可能です。

【受託研究実績】

- (1) NEDO基盤技術研究促進事業「生体適合性の高分子ナノコンポジット粒子を応用したDDS開発」(平成13~17年)^{2, 3)}
- (2) DPI粉末吸入製剤の設計: 糖尿病治療 (インスリン)^{4, 5)}
- (3) 遺伝子分子標的製剤設計: 遺伝子封入ナノ粒子調製
- (4) 水溶性薬剤, 低分子量薬剤 (抗がん剤) などを封入したナノ粒子調製など





事業紹介

[参考文献]

- 1) 辻本広行, 原香織 “高分子ナノスフェア粒子のコンポジット化と経肺, 経皮製剤への応用”, 化学装置, pp74-80,9 (2005).
- 2) Tsujimoto,H., K.Hara, T.Yokoyama, C.C.Huang, H.Yamamoto, Y.Kawashima.” The applications of Biodegradable Poly Lactide-co-Glycolide (PLGA) Nanospheres for Pulmonary and Transdermal Drug Deliveries”. FFI journal, Vol.2 10, No.5, 437-448 (2005).
- 3) 横山豊和, 辻本広行, 川島嘉明: “生体適合性高分子PLGAナノコンポジット粒子を応用したDDS技術とその展開”, 粉体と工業, Vol.36, No.10, 63-71 (2004).

- 4) 山本浩充, 保科亘, 倉島誉, 竹内洋文, 川島嘉明, 横山豊和, 辻本広行: “噴霧乾燥式流動層造粒装置による粉末吸入インスリンポリ乳酸グリコール酸ナノコンポジット粒子の設計”, J.Soc.Powder Technol., Japan, 41, 514-521 (2004).
- 5) 辻本広行, 原香織, 川島嘉明: “インスリン封入ナノコンポジット製剤のビーグル犬への経肺投与による血中グルコース濃度の評価”, 粉体工学会誌, 11, 765-772 (2005).