WHITE PAPER

ドラッグデリバリーにおける、コアシェル型コアセルベーション

コアセルベーションという言葉は、ラテン語の “coacervare”に由来します。意味は、“to crowd together”密集するです。コアセルベーションの技術に関する最初の報告は、1911年のTibackxまで遡りますが、1931年にBungenberg de Jong によって最初に特徴付けられました。過去20～30年間に、複合コアセルベーションは、食品、化粧品、農業、機能性材料など多様な産業分野で利用されてきました。近年では、医薬品業界におけるドラッグデリバリーの手法として関心を集めています。このホワイトペーパーは、複合コアセルベーションを用いたドラックデリバリーに焦点を当てています。

複合コアセルベーション

コアセルベーションには２つの方法があります。

- マイクロカプセルを作る為に選択された高分子が塩析又は脱溶媒化されると、単純コアセルベーションが起こります。
- 複合コアセルベーションは、通常は水などの溶媒中で互いに反対の電荷をもつ2種類の高分子が複合体を形成することで起こります。

複合コアセルベーションとは、一般に反対の電荷をもつ2種類の高分子(又はコロイド)の溶液を混合したときに生じる液-液相分離を指し、その結果、高分子が濃縮された密な相が形成されます。この濃縮相の前駆体となるのは、可溶性の複合体です。このプロセスは、コアセルベーションを引き起こすために、高分子に関連した塩結合(静電的な相互作用)の形成に依存しています。複合コアセルベーションには、通常以下の３つの準備段階があります。

- 分散液又はエマルションの調整
- コア(中心物質)のカプセル化-コアセルベーション工程
- 最も一般的には架橋によるカプセル化された粒子の安定化

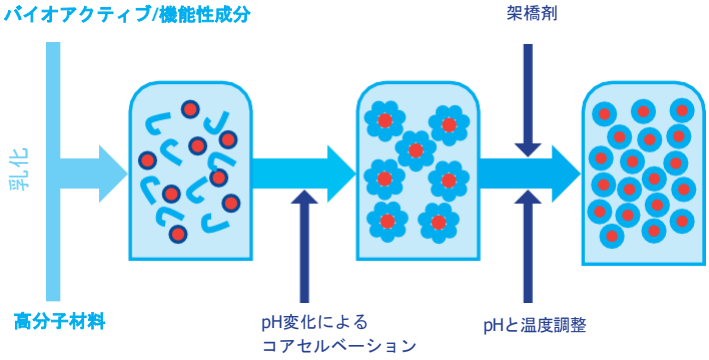


図1: 複合コアセルベーション法の概略図

複合コアセルベーションは、多くのマイクロカプセル化製品に見られます。記録に残っている最初の大規模な使用例は、1950年代のカーボンレス複写紙産業でした。マイクロカプセルは、所定の厚さに設計された壁(バリア)によって包まれたコア(中身)から構成されています。このシェルの厚み幅は、数μm～数百μm(2～300μm)と様々で、コアの劣化を防ぎ、特定の条件下で内容物(ペイロード)の放出を制御できるようになっています。複合コアセルベーションは、広く利用されてきたにもかかわらず、その基礎科学はつい最近まで十分に理解されていませんでした。一番初期にVoorn-Overbeelにより提唱された理論の限界は、長い間認識されており、現在では代替モデルが提案されつつあります。このことにより、この分野では新しいシステムの開発へと道が広がり始めています。

複合コアセルベーションには、天然由来の高分子が幅広く適した候補となっています。これらの候補の中でも代表的なものとしては、ゼラチン、キトサン、アルギン酸塩、ペクチン、アルブミンなどが挙げられます。しかし、これらの素材には非常に多様なグレードが存在するため、十分な経験がない場合、狙い通りの製品特性を得ることが難しい場合もあります。複合コアセルベーション法によって製剤化された主な医薬品を以下に示します。

分類	薬物	高分子
抗がん剤	フルオロウラシル シスプラチン ミトキサントロン オクサントラゾール	グルタルアルデヒド、キトサン キトサン、キチン グルタルアルデヒド飽和トルエン キトサン
抗炎症性	アセクロフェナク インドメタシン ジクロフェナクナトリム ケトプロン	ユードラギット キトサン キトサン/コンドロイチン硫酸 キトサン
循環器/心臓病	ニフェジピン プロプラノール ジルチアゼム	キトサン キトサン-ガゼイン キトサン
ステロイド性	プロゲストロン	グルタルアルデヒド、キトサン
糖尿病	インスリン	キトサン
利尿薬	フロセミド	キトサン

図 2: 代表的なカプセル化された薬物の概要

特定の条件下でシエルの薬物放出挙動を調整可能なことが実証されています。代表的な例を以下に記します。

- 消化管での放出とは、ペクチンを化学修飾し、大腸標的型ドラッグデリバリーに適したpH感受性マトリックスとして機能させた場合を指します。メトロニダゾールを含有した製剤について、in vitroで薬物放出試験を実施した結果、胃内pH条件下では有意な薬物放出は認められませんでした。しかし、大腸のpH条件下では、薬物の持続的な放出が確認されました。Micropore Technologies社でも酵母を用いてこれと類似した成果を得ています。
- 肝がん治療を目的として、遺伝子サイレンシング効果を増強するsiRNAを送達し、ヒト肝細胞がん細胞表面に発現するアシアロ糖タンパク質受容体を標的化するアプローチがあります。
- 治療用ヌクレオチド(miRNAミミック、siRNA、各種転写産物等)を選択的にカプセル化し、動脈硬化におけるアテロジェニックmiR-33aの阻害を含む多様な治療戦略に対応し得るプラットフォームの実現に寄与します。

総じて、複合コアセルベーション法は、スプレードライ法と比較して高い有用性を示します。工程に高温処理を必要としないため、生理活性成分の安定性が保持されると共に、生理活性成分の放出制御を可能にするとともに、高いコア含有量及び優れたカプセル化効率を実現します。

複合コアセルベートの製造

従来の製造手法では、2種の高分子材料を水中に溶解して攪拌する工程が用いられます。一般的に、両性高分子であるゼラチン(豚由来又は魚由来が好まれる)とアラビアガム(或いはカルボキシメチルセルロースナトリウムなどの代替高分子)が用いられます。これらの高分子は、相互作用を避けるために高温(約50°C)かつpH(約9)の条件下で溶解されます。続いて、内部相(分散相)をタンク内に添加します。この段階で、循環式ホモジナイザー又はタンク内ホモジナイザーを用いて混合物を所定の目標液滴径まで乳化します。液滴径は最終的なカプセルの機械的安定性に大きく影響するため、この工程は厳密なモニタリングが求められます。カプセル径が過大である場合には、機械的強度が低下して脆弱化しやすく、逆に過小なカプセルでは放出特性の精密な制御が困難となります。さらに、高せん断条件下では気泡の発生が問題となることがあるため、消泡剤の併用が推奨されます。所定の液滴径に到達した時点でホモジナイザーを停止し、その後は撹拌速度を低速に切り替えることが可能となります。pHはゼラチンの等電点(約pH4)より低い値に精密に調整され、この条件下でゼラチンはカチオン性となり、アニオン性のアラビアガムと静電的相互作用を起こしてコアセルベート相を形成します。この高分子濃縮相は、水相中に分散した透明な高分子の液滴として観察されます。バッチの温度を時間をかけて徐々に低下させることで、コアセルベートが溶液相から徐々に析出し、油相と水相の界面に沈着してカプセル壁を形成し始めます。ゼラチンのグレードによって「作業温度(working temperature)」は異なり、この温度域では壁材の沈着速度が極めて重要となります。プロセス設計及び処方設計により沈着量を制御することができ、それが最終的なカプセル壁厚を規定する要因となります。粒度分布の変動は、コアセルベートの沈着量にも影響を及ぼします。一般的に粒径の大きいカプセルほど壁厚が薄く、粒径の小さいカプセル程壁厚が厚くなる傾向が認められます。

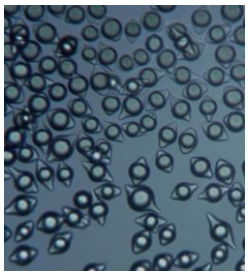
また、系全体の液滴表面積は、沈着に利用可能なコアセルベート量を規定する重要な因子となります。温度を10～13°Cまで低下させることで、架橋工程に進む前に利用可能なコアセルベートが完全に消費されることが確認されます。この後の架橋段階では、化学的或いは酵素的手法を用いてカプセル壁を「固定化」することが可能となります。このプロセスには一定の時間を要するため、架橋反応を確実に完了させる目的で、バッチを一晩静置することが一般的です。所定の反応時間経過後には、用途に応じて脱水、pH調整、ろ過及び再懸濁などの後処理が必要となる場合があります。

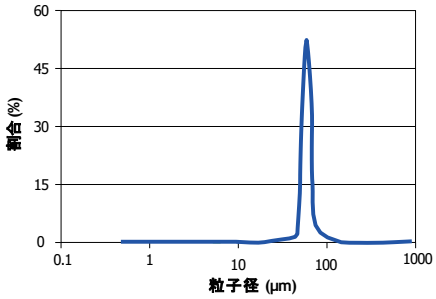
コアセルベーションには代替的アプローチも存在し、基本的な工程は同じですがいくつかの操作条件が変更される場合があります。例えば、キトサンとアラビアガムを用いる系では、低pHからプロセスを開始し、アラビアガムの等電点までpHを徐々に上昇させることで、カチオン性のキトサンとアラビアガムとの間にコアセルベートが形成されます。この方法は室温環境下でも実施可能です。複合コアセルベーションは、極めて汎用性の高いカプセル技術である一方、その工程はしばしば「科学であり芸術である」と評され、バッチ間のばらつきが生じやすく、その制御は容易ではありません。

天然由来バイオポリマーが本来有する特性の違いは、コアセルベーションが発生する実効pHに影響を及ぼします。また、粒子径をわずかに調整するだけでも比表面積が大きく変化し、コアセルベートの沈着挙動に顕著な影響を与えます。さらに、高分子の比率や各工程における濃度・希釈条件は、最終的な製品の品質を規定する重要なパラメーターとなります。

Micropore社の独自技術

工業規模の製造において、目標とするカプセル径を正確に得ることは容易ではなく、ホモジナイザー稼動中にサンプリングを行い、電気抵抗法(コールター原理)やレーザー回折法によって粒径を測定する必要があります。これらの測定手法には一定の時間を要するため、その間もホモジナイザーは稼動し続け、バッチ内のエマルション液的径はさらに微細化されてしまいます。その結果、目標粒径の正確な把握が困難となり、粒径制御の予測性が低下します。この様な作業工程の問題点から、望ましい粒径特性を事前に設定し、その条件に基づいてエマルションをシングルパスで生成できるシステムが最も望ましいアプローチとされています。膜乳化法では、分散相(内部相)を膜孔から押し出し、既知のせん断力を付与することで、液滴径を高精度に制御することが可能となります。この技術により、望ましい粒径を一貫して得ることが可能です。膜構造の設計と、膜表面に付与するせん断力の強度を精密に制御することにより、膜表面上で生成される均一な液滴を適切に変形させ、確実に切り離すことが可能となります。





体積基準粒度分布	直径	統計解析	
D10	47.16μm	StDev	6.32
D50	52.26μm	Span	0.20
D90	57.59μm	CV	12.02

図3: 膜乳化法で作成した典型的なコアセルベートカプセル

このシングルパス連続プロセスは、エマルション濃度が50%に近い条件下においても、変動係数(CV)が10%程度と極めて低く、約10μmの液滴を生成することが可能です。この単分散エマルションを形成することで、各液滴は均一量のコアセルベートを確実に取り込み、機械的安定性も均質化されます。その結果、放出プロファイルは高い再現性と予測性を示します。

この様に、可能な限り変動要因を低減することで、最終製品の一貫性を大幅に向上させることができます。膜乳化技術は、従来の乳化法では得られなかった高い反復性・再現可能性及び精密なプロセス制御を提供いたします。

コアシェル型コアセルベーションに関する課題を是非ご相談ください。
Micropore Technologies社の膜乳化技術で支援します。

本ホワイトペーパーに関する詳細は以下のホームページをご参照ください。
www.micropore.co.uk

＜お問い合わせ先＞

設計・開発
Micropore Technologies
Redcar, United Kingdom
TEL: +44 1462 438367

国内総販売代理店
株式会社 TachiBANA

Our Website
info@tachibana-m.com
本社　〒662-0867　兵庫県西宮市大社町11-37-607
東京オフィス　〒104-0032　東京都中央区八丁堀3-11-14-401