WHITE PAPER

Micropore Technologies

ドラッグデリバリーとバイオメディカル工学におけるハイドロゲル

ハイドロゲルは、三次元の親水性高分子ネットワークで構成されており、溶媒和された親水性薬物を大量に保持することができます。1960年代初頭から、ハイドロゲルは内包した薬物(低分子薬から高分子薬まで）を、ゆっくりとした拡散によって制御して放出するための材料として検討されてきました。これらの材料は、特性を自在に調整可能であると共に、不安定な薬物を分解から保護しながらその放出を制御する機能を有しています。 また、ハイドロゲルが生体組織に類似した性質を持つことから、幅広いバイオメディカル分野に応用できる可能性が広がっています。現在、ハイドロゲルはコンタクトレンズや衛生用品、創傷被覆材、組織工学用の足場材料、更にはドラッグデリバリーシステムなどの製造に広く利用されています。

ハイドロゲル

ハイドロゲルは、その独特の物理的性質から、ドラッグデリバリーへ応用できる素材として大きな注目を集めています。ハイドロゲルの特徴である高い多孔性は、マトリックス内の架橋密度や水への親和性を調整することで容易に制御することができます。また、その多孔質構造により、薬物を取り込んで放出することも可能になります。

ドラッグデリバリーにおいてハイドロゲルを用いる利点の一つは、薬物を持続的に放出することが可能であり、これにより有効成分(API)の高い局所濃度を長時間にわたり維持できることです。薬物或いは二次的なデリバリーキャリアをハイドロゲルに内包させることができ、その放出は拡散支配型、膨潤支配型、化学反応支配型、環境応答性放出など、複数の放出機構によって制御できます。

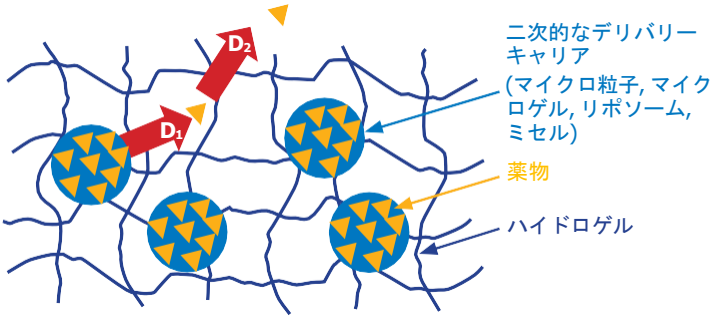


図1:「プラムプディング」型複合ハイドロゲルとは、薬物を二次的な制御放出キャリア(例:マイクロ粒子、ナノ粒子、マイクロゲル、リポソーム、ミセル)に封入した状態で内包するハイドロゲルを指します。

ハイドロゲルは、その由来(天然由来又は合成ハイドロゲル）、高分子組成(ホモポリマー、コポリマー、多成分ポリマーハイドロゲル)、物理構造(非晶質、半結晶質、結晶質ハイドロゲル）、架橋形態(物理的架橋及び化学的架橋ハイドロゲル）、電荷特性(非イオン性、カチオン性、アニオン性、両性、双生イオン性ハイドロゲル）、及び放出制御機構(時間制御型ハイドロゲル及び刺激応答型＜スマート＞ハイドロゲル）といった多様な観点により分類されます。

ハイドロゲルは、その形態、弾性、膨潤特性を利用しており、これら各特性の調整によって薬物放出機構を制御することができます。ハイドロゲルの疎水性/親水性や構造特性を調整することで、目的に応じた放出速度や溶解プロファイルを設計することが可能となります。治療用タンパク質及びペプチドの送達におけるハイドロゲルの応用については、今後更なる発展が期待されています。

拡散支配型の放出システムは、リザーバー型又はマトリックス型のハイドロゲルによって特徴付けられます。

- リザーバー型デリバリーシステムは、薬物を含むコアをハイドロゲル膜で被覆した構造を有し、カプセル状、円柱状、球状、スラブ状など多様な形態で提供されます。薬物濃度はこのシステム中央部で高く維持されており、これにより一定速度で薬物放出が可能になります。
- マトリックス型システムでは、薬物はハイドロゲルの三次元構造全体に均一に分散又は溶解しています。薬物放出は、ハイドロゲル内の細孔を介して行われ、初期放出速度は時間の平方根に比例します。
- 膨潤支配型放出は、マトリックスシステムの一種であり、Case II輸送とも呼ばれ、時間に依存しない一定速度の放出動態を示します。この機構では、ハイドロゲルがポリマー鎖の緩和と当時に薬物の拡散を許容するため、膨潤支配型放出と拡散過程が同時に進行します。

PubMedによれば、ハイドロゲルを用いた薬物送達システムに関する論文は、これまでに3500報以上公開されています。多数の特許出願が活発に行われている一方で、ハイドロゲルを基盤とした医薬品製剤で実際に上市されたものは比較的少ない。ハイドロゲルを用いた薬物送達の具体例を以下に表示します。

製品	ハイドロゲルのタイプ	治療への応用	送達される薬物
セリシン	デキストリン	悪性黒色腫を対象とした光学的に追跡可能なドラッグデリバリーシステム	ドキソルビシン
ハイアロフィーム	カルボマー プロピレングリコール ヒアルロン酸誘導体	膣乾燥、エストロゲン誘導体	ヒアルロン酸誘導体
デキステンザ	ポリエチレングリコール	術後眼科ケアのための涙点管内ドラッグデリバリーシステム	デキサメタゾン
リグラネックス	カルボキシルメチルセルロース	糖尿病性足潰瘍	組換えヒト血小板由来成長因子
ミューガード	2% ポロキサマー	子宮頸がんの再発	カルボプラチン

図2: 臨床応用へと実用化されたハイドロゲルの例[5]

2019年4月にFDAは、肥満治療を目的としたセルロースとクエン酸からなるハイドロゲルカプセル「Plenity」を承認しました。

ハイドロゲルはまた、バイオメディカル工学分野においても関心が高まっており、特に組織工学や再生医療への応用で注目されています。ハイドロゲルの材料選択と合成技術を適切に組み合わせることで、用途に応じた機械的・生化学的特性を備えた足場(スキャフォールド）の開発や組織形成が可能となっています。ハイドロゲルを組織工学へ応用する際、その機械的特性は細胞と微小環境との相互作用を調整する上で極めて重要であり、細胞の接着、増殖、運動性、分化、遊走、さらには成長といった多様な細胞挙動を制御する要因となります。心臓弁や血管の工学的構築といった応用では、ハイドロゲルはせん断応力に耐えられる必要があります。さらに、身体の多くの複雑な組織には複雑な力学的勾配が存在するので、ハイドロゲルスキャフォールドは、細胞機能を正確に模倣するためバイオミメティクスとして機能するために、天然の生体組織の力学特性に類似している必要があります。

ハイドロゲルは、外科的な埋植、局所への注射、あるいは静脈内投与による全身送達など、多様な方法で投与することができます。特定の用途における投与方法の選択は、全体的な有効性と患者の服薬アドヒアランス(治療順守)を最大化することを基準として決定されます。

ハイドロゲルの製造

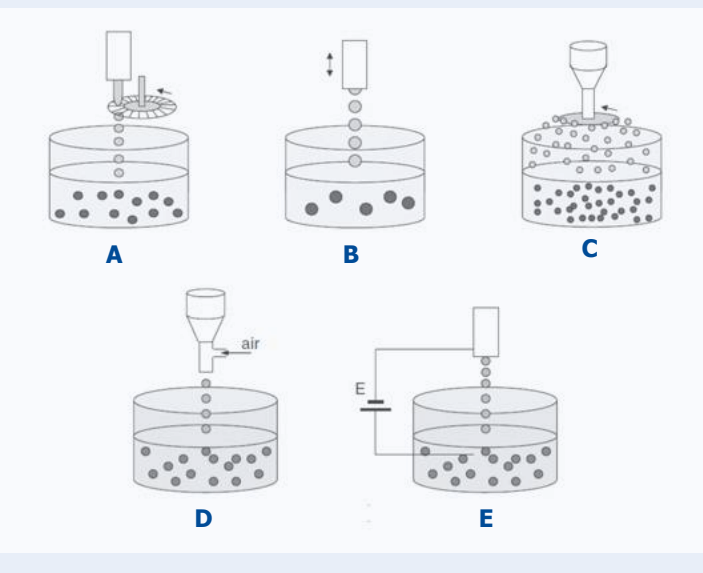
ハイドロゲルは、通常極性モノマーから調整されます。原料となる素材に応じて天然高分子由来のハイドロゲル、合成高分子由来のハイドロゲル、そしてその両方を組み合わせたものに分類されます。架橋高分子を形成できるあらゆる手法は、ハイドロゲルの作製にも利用できます。一般的には、親水性モノマーと多官能性架橋剤を反応させる共重合/架橋型のラジカル重合がハイドロゲルの製造に広く用いられています。天然由来及び合成由来の水溶性線状高分子は、様々な方法で架橋され、ハイドロゲルを形成します。例えば以下の様な方法があります。

- 化学反応を用いた高分子鎖の結合
- イオン化放射線を照射して高分子主鎖にフリーラジカルを生成させ、それらを再結合させて架橋点とする方法
- 高分子鎖の絡み合い、静電的相互作用、結晶化による構造形成などの物理的相互作用

使用可能なモノマーは多岐にわたりますが、最も一般的なハイドロゲルは、アクリレートとアクリル酸からなる軽度架橋型の共重合体、あるいはデンプンにアクリル酸をグラフトした高分子です。

ハイドロゲルの毒性評価には、細胞毒性試験が用いられます。ハイドロゲルに関連する毒性の多くは、使用時に溶出する未反応モノマー、オリゴマー、開始剤に起因します。そのため、ハイドロゲルの構成要素となる各種モノマーの毒性を理解することは極めて重要となります。

創傷治療用ハイドロゲルシートなど、用途特有の形態を除けば、ドラッグデリバリーにはマイクロスフェアが最も一般的に選択されます。マイクロスフェアの製造には多様な滴下法が用いられており、a)ジェットカッター法、b) 振動ノズル法、c) スピニングディスク法、d) パルス気流法、e)静電滴下法 などが挙げられます。これらの手法はいずれも単なる重力滴下より高効率であるものの、得られる最小液滴径(約200μm以下)や、粒度分布の制御には限界があります。加えて、液滴が回収浴に 衝突する際に生じる変形が、粒子径の乱れなど望ましくないモロフォロジーを引き起こす要因となることが考えられます。



Micropore社の独自技術

膜乳化法では、ハイドロゲル液滴をw/oエマルションとして直接形成することで、ハイドロゲルを製造する際の課題を回避し、高い粒径制御で50μm以下の完全に球状の液滴を生成することが可能です。熱によるゲル化は最も単純な硬化機構であり、寒天、カラギーナ、ゼラチンといった材料を加熱溶解後、制御された冷却によってゲル化させることができます。滴下法を用いる場合、イオンゲル化や沈殿化は比較的容易に行えますが、膜乳化法では別のアプローチが必要となります。目的とする硬化溶液(w/o)の微細なエマルション又は分散液を調整し、その調整液をw/oハイドロゲル系に添加します。 硬化剤とポリマー濃度の比率は系の設計において極めて重要な検討要素です。ハイドロゲルの液滴が微細に分散した硬化剤と接触すると、追加の水相をほとんど取り込むことなく液滴表面から硬化が進行します。その結果、液滴の体積増大が抑制され、初期に形成された望ましい粒度分布が維持されます。

膜乳化法では、粒径が200μm未満の均一な粒度分布を有するハイドロゲルマイクロスフェアを生成することが可能となります。この様に均質な粒径を得ることは、API量の安定した送達、粒子の機械的安定性、及び生分解速度に影響します。

前述のハイドロゲルに加えて、アルギン酸、キトサン、カラギーナン、寒天などの天然由来ハイドロゲルも様々なドラッグデリバリーシステムで使用されています。各ポリマーが有する相対的な安定性や脆弱性を理解することは、所望の条件下で分解し、APIを放出するシステムを設計する上で極めて重要となります。

ハイドロゲルの製造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