

徐放用薬物内包ポリマー FAQ

ナノスフェア： 生分解性ポリマー(PLA, PGA, PLGA)

生分解性ポリマーは、脱水縮合により生成したポリマーで、ポリエステル、ポリアミド、ポリエーテルなど加水分解性のものがあります。中でもポリグリコール酸 (PGA) やポリ乳酸 (PLA) およびその共重合体は、他のどの種類の生分解性ポリマーよりも幅広く研究されてきました。また、ほぼすべての先進国の規制当局によって安全、非毒性、かつ生体適合性があるとみなされているため、生体適合性が確認されていない新規なポリマーを使用するよりも早く、高い費用効率で市場に提供することができます。

PLA/PGA は、体内でエステル主鎖の単純な加水分解によって無害で非毒性の化合物に分解される生分解性ポリエステルです。分解生成物は、腎臓によって排泄されるか、またはよく知られている生化学的経路を通して二酸化炭素と水として排出されます。これらポリマーは現在、外科縫合や吸収性インプラントとして利用されていますが、さらに薬品のカプセル化や薬物送達への利用にも大きな関心を持たれています。ナノカプセル化により、体内で薬物を分解酵素などから保護しながら患部まで運搬できるため、投与量を最少量にできるほか、徐々に薬剤が放出されるので一日の血中薬物濃度を一定にすることが可能になります。

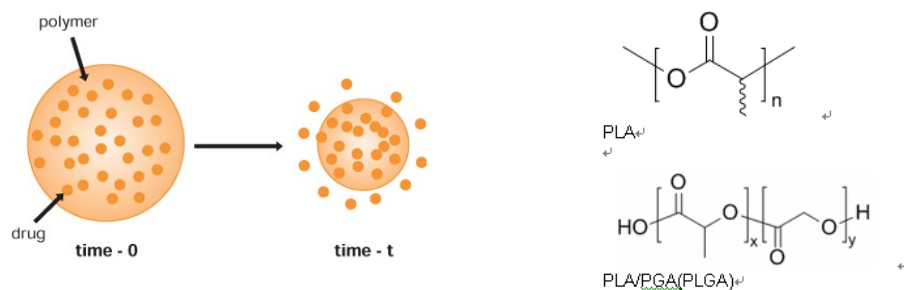


図 1. 生分解性 (生体内分解性) ポリマーによる徐放の模式図

表 1 : PLA、PGA、PLGA の分解・徐放特性を決定する主なパラメータとその効果

パラメータ	影響
分子量	分子量 (M_w) が大きくなると分解時間が増加
ラクチド/グリコリド比	単一モノマーからなるポリマーはゆっくり分解。 分解時間: PLA > PGA > PLGA 50: 50
立体化学	L-PLA: 半結晶質 D,L-PLA: 非晶質
酸性末端基の阻害	遊離-COOH基を持つポリマーはより親水性 (R503に比べた場合のR503Hなど)
PEG化	親水性の増大、分解および放出挙動の変化

PLA, PLGA を用いたナノスフェア、ナノカプセルの調製方法

疎水性薬剤の場合は水中油型ミニエマルジョン法、親水性薬物の場合は二重エマルジョン（水中油中水型）法で調製されるのが一般的です。

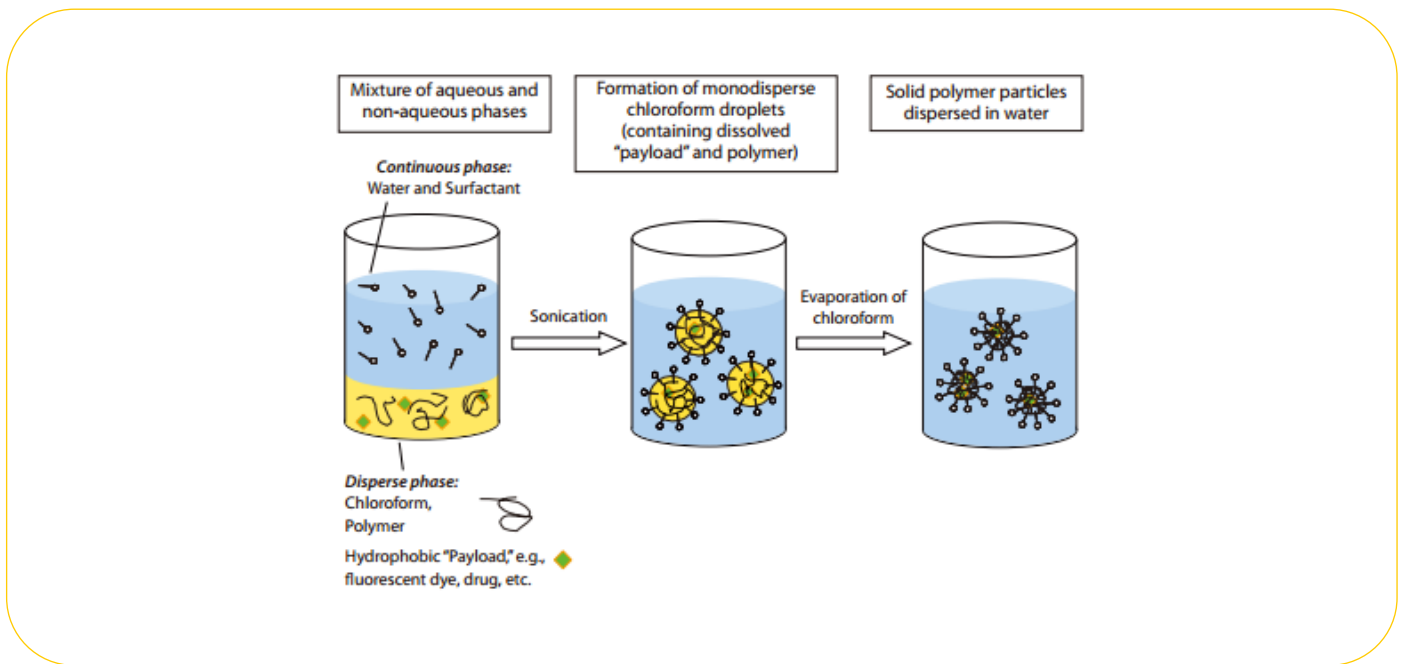


図 2. 水中油型ミニエマルジョン法によるナノスフェアの調製（疎水性薬剤の場合）。^{1,2,3}

界面活性剤（分散剤）には、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリソルベート（TWEEN）、ポリアクリル酸、ポロキサマー、ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）などが使用されます。

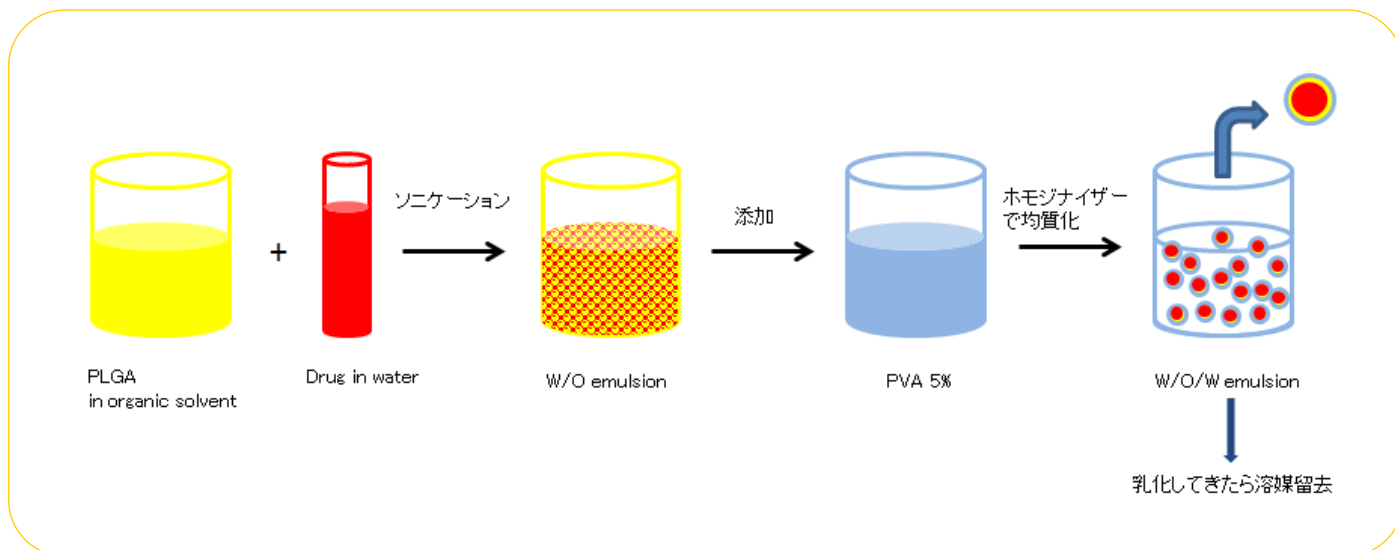


図3．ナノスフェアの調製方法2例（二重エマルジョン（水中油中水型）法）^{3,4}（親水性薬剤の場合）

薬物送達におけるナノカプセル化の方法につきましては、下記論文をご参照ください。

1. C. Pinto Reis et al. / *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 2 (2006) 8–21, Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles
2. Kang Moo Huh et al, *Drug Development Delivery*, Vol. 3 No. 5 July/August 2003
3. [Material Matters Vol.7, No.3](#), P.4-8 “ミニエマルジョン重合法によるポリエステルを基盤として生分解性ナノ粒子の合成“
4. Weina Liu et al. *New J. Chem.*, 2014, 38, 3917 “Doxorubicin-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) hollow microcapsules for targeted drug delivery to cancer cells”

PLGA-PEG-PLGA ブロック共重合体（熱ゲル化ポリマー）

PLGA-PEG-PLGA は熱ゲル化特性を有し、ブロックセグメントの分子量や、ブロックの化学組成、溶液中のポリマー濃度、末端官能基などによって制御されます。共重合体の温度応答性を生理的温度に調整することで、インジェクション後 in-situ でのゲル化を誘発することが可能です。一般的にポリマー溶液の濃度が濃くなるほどゲル化しやすくなり、ゲル化温度が下がる傾向があります。また薬剤の内包量が増えますと、ゲル化しにくくなり、ゲル化温度が上がる傾向があります。

PLGA-PEG-PLGA をはじめとした**両親媒性ブロックコポリマー**を用いて、疎水性薬剤を内包する方法については、通常は O/W 法が使用されておりますが、幾通りかの手法があります。

1. 有機溶剤にポリマーと薬剤を溶解させ、溶媒を留去し、水に再分散させる方法



Solvent Evaporation

In the solvent evaporation technique, polymer and drug are dissolved in an organic solvent with a low boiling point, followed by evaporation and subsequent dehydration. The chosen organic solvent is selective toward one block, which results in the formation of micelles in nonaqueous solutions. The outcome is usually determined by the type of solvent, the concentration of polymer and drug, and the rate of evaporation. The limitation of this approach lies in the limited choice of solvents, and there is no guarantee the resulting particles will be well defined core-shell particles that can be easily re-dissolved in water.

Example Method

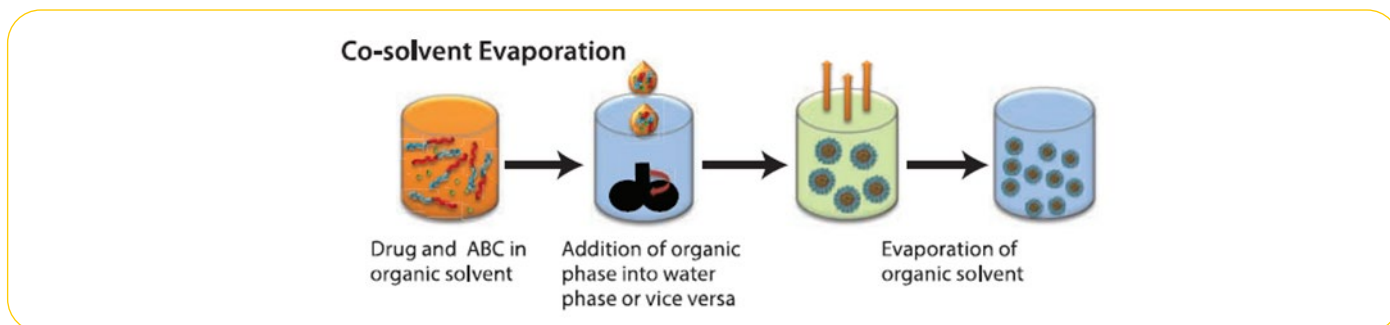
1. Dissolve 2 mg of drug and 20 mg of polymer in methanol (or any other low-boiling solvent that can dissolve both components).
2. Evaporate solvent under vacuum.
3. Add distilled water, incubate at 40 °C for 10 min, and vortex to obtain a clear solution.

参考文献：

Molecules 2015, 20, 20397–20408, Matthew McKenzie et al.

Hydrogel-Based Drug Delivery Systems for Poorly Water-Soluble Drugs

2. ポリマーと薬剤を溶解させた有機溶剤を水中に滴下していき、エマルジョンを形成した後、有機溶剤を留去する方法



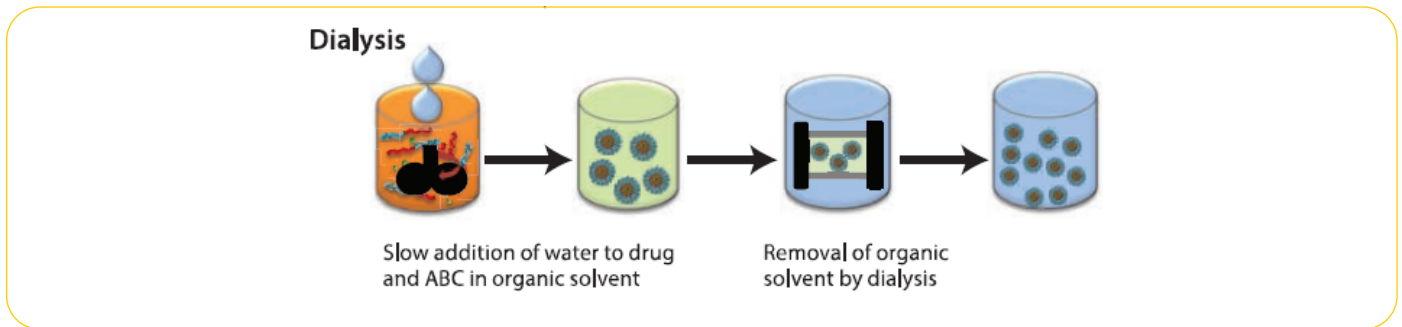
Co-solvent Evaporation

Co-solvent evaporation proceeds by adding water directly to the organic solvent to cause the self-assembly of the micelle and encapsulation of the drug. The outcome is controlled by the type of solvent, the ratio between organic solvent and water, the concentration of water and drug, rate of solvent evaporation, and the order and rate of mixing.²⁰ This approach is limited by the choice of solvent, but usually results in higher drug encapsulation efficiencies.

Example Method

1. Dissolve 20 mg of polymer and 2 mg of drug in 1 mL of acetone, THF, or acetonitrile.
2. Add 2 mL of water dropwise to the organic solvent (or vice versa).
3. Mix for 4 h, followed by the evaporation of the organic solvent.

3. ポリマーと薬剤を溶解させた有機溶剤を水中で透析により、有機溶剤を除く方法



Dialysis

Dialysis is probably the most versatile and most common technique used for drug encapsulation since it allows the use of high-boiling solvents such as DMSO, which is removed by dialysis and replaced with water. Although this approach is applicable to many solvent systems, the drug loading efficiency is usually lower than the co-solvent evaporation and the technique can be time-consuming.

The slow process can aid the formation of thermodynamically stable morphologies. A final dialysis step to remove solvent and free drug is often crucial to obtain a product free of organic solvent while maintaining maximum drug loading.

However, while extensive dialysis can assist in the thorough purification of the product, it also can cause the release of the already encapsulated drug and result in low drug encapsulation efficiencies.

Example Method

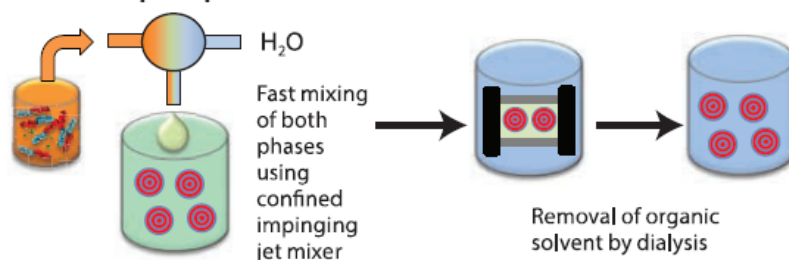
1. Dissolve 20 mg of polymer and 2 mg of drug in 1 mL of DMF.
2. Add 5 mL of water slowly, with the help of a syringe pump, if possible, to control the rate of water addition.
3. Dialyze against water using a tubular cellulose membrane (Sigma Prod. No. Z726176).

参考文献： Journal of Colloid and Interface Science 354 (2011) 116–123, Zhimei Song et al.

Curcumin-loaded PLGA-PEG-PLGA triblock copolymeric micelles: Preparation, pharmacokinetics and distribution in vivo

4. フラッシュナノ沈澱

Flash Nanoprecipitation



Flash Nanoprecipitation

Flash nanoprecipitation is a relatively new technique that offers a more rapid solution than other time-consuming methods. Fast mixing and precipitation into a non-solvent for the drug and one polymer block results in a kinetically trapped structure. Although the resulting structures do not have well-defined internal phase boundaries, as would be the case in thermodynamically stable structures, the approach provides an alternative to achieve a fast throughput.

Example Method

1. Prepare a solution of 40 mg of polymer and 20 mg of drug in 1 mL of THF.
2. Use a confined impinging jet mixer to mix the solution with 1 mL of water.
3. Introduce the exit stream into 8 mL of water:THF (9:1 v/v%).
4. Dialyze against water using a tubular cellulose membrane.

PLGA-PEG-PLGA を用いて、親水性薬剤を内包する方法については、以下の参考文献を参照してください。

参考文献：

Chem. Pharm. Bull. 65, 229–235 (2017), Xudong Fu et al.

A PLGA-PEG-PLGA Thermosensitive Gel Enabling Sustained Delivery of Ropivacaine Hydrochloride for Postoperative Pain Relief

シグマ アルドリッチ ジャパン リサーチ事業部 〒153-8927 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー 5F

シグマ アルドリッチ ジャパン合同会社はメルクのグループ会社です。

E-mail: jppts@merckgroup.com Tel: 03-6756-8245

本紙記載の製品は試験・研究用です。ヒト、動物への治療、もしくは診断目的として使用しないようご注意ください。なお、品目、製品情報、価格等は予告なく変更される場合がございます。予めご了承ください。記載内容は2020年8月時点の情報です。©2020 Merck KGaA, Darmstadt, Germany. All rights reserved. Merck, the vibrant M, and Sigma-Aldrich are trademarks of Merck KGaA, Darmstadt, Germany or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. Detailed information on trademarks is available via publicly accessible resources.

Lit. No. TSM030-2011-K